

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Lina Vencevičienė

***KAULŲ MINERALŲ TANKIO POKYČIAI SERGANT
SPONDILOARTROPATIJOMIS***

Daktaro disertacija
biomedicinos mokslai, medicina 07 B

Vilnius, 2009

Disertacija rengta 2005–2009 m. Vilniaus universitete

Mokslinis vadovas

Prof. habil. dr. Algirdas Venalis (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai,
medicina – 07 B)

TURINYS

1. ĮVADAS	8
2. LITERATŪROS APŽVALGA.....	12
2.1. Spondiloartropatijų epidemiologija ir klinika	12
2.2. Kaulų masės pokyčių epidemiologija, rizikos veiksniai ir diagnostika sergant spondiloartropatijomis	16
2.2.1. Neinvaziniai kaulų mineralų tankio nustatymo metodai.....	17
2.2.2. Metodu, naudojamų kaulų mineralų tankiui nustatyti sergantiesiems spondiloartropatijomis, palyginimas.....	20
2.3. Kaulų mineralų tankio pokyčių patogenezės aspektai sergant spondiloartropatijomis	22
2.3.1. Imuninių reakcijų reikšmė kaulinio audinio rezorbcijos patogenezei.....	22
2.3.2. Ligos aktyvumo įtaka kaulų mineralų tankio pokyčiams.....	23
2.3.3. Fizinės negalios ir judėjimo funkcijos sumažėjimo įtaka kaulų masės pokyčiams.....	26
2.3.4. Ryšys tarp ligos trukmės ir kaulų mineralų tankio pokyčių.....	29
2.3.5. Gliukokortikoidų ir TNF- α blokatorių, vartojamų spondiloartropatijų gydymui, įtaka kaulų mineralų tankio pokyčiams.....	31
3. TIRIAMŪJŲ KONTINGENTAS IR TYRIMO METODIKA	34
3.1. Tiriamųjų grupės.....	34
3.2. Tiriamųjų įtraukimo į tyrimą kriterijai.....	34
3.3. Tiriamųjų neįtraukimo į tyrimą kriterijai	34
3.4. Tyrimo eiga	35
3.5. Laboratoriniai tyrimai	42
3.6. Kaulų mineralų tankio matavimai	42
3.7. Statistinė analizė	43
3.7.1. Imties dydžio skaičiavimas.....	43
3.7.2. Duomenų analizė.....	45
4. REZULTATAI	47
4.1. Bendrosios tiriamųjų charakteristikos	47
4.2. Spondiloartropatijų, reumatoidinio artrito ir kontrolinės grupės tiriamųjų kaulų mineralų tankio palyginimas.....	50

4.3. Sergančiųjų spondiloartropatijomis homogeniškumas pagal kaulų mineralų tankio pokyčius	53
4.3.1. Sergančiųjų įvairiomis spondiloartropatijų grupės ligomis homogeniškumas pagal kaulų mineralų tankio pokyčius	53
4.3.2. Kaulų mineralų tankio palyginimas tarp skirtingus sąnarių pažeidimo tipus turinčių sergančiųjų	56
4.4. Sergančiųjų spondiloartropatijomis kaulų mineralų tankio pokyčiams įtakos turintys veiksniai	59
4.4.1. Ryšys tarp ligos trukmės ir kaulų mineralų tankio pokyčių	59
4.4.2. Fizinės negalios ir judėjimo funkcijos sumažėjimo įtaka kaulų mineralų tankio pokyčiams sergant spondiloartropatijomis	65
4.4.3. Ligos aktyvumo įtaka kaulų mineralų tankio pokyčiams sergant spondiloartropatijomis	75
4.4.4. Vartojamų medikamentų įtaka kaulų mineralų tankiui sergant spondiloartropatijomis	81
4.5. Kaulų mineralų tankio mažėjimo rizikos veiksnių modelis	84
5. REZULTATŲ APTARIMAS	91
5.1. Kaulų mineralų tankio pokyčiai sergant imuniniais artritais	91
5.2. Kaulų mineralų tankio pokyčiai sergant įvairiomis spondiloartropatijų grupės ligomis	92
5.3. Kaulų mineralų tankio pokyčiai sergantiesiems spondiloartropatijomis, turintiems skirtingus sąnarių pažeidimo tipus	94
5.4. Spondiloartropatijų trukmė ir kaulų mineralų tankio pokyčiai	95
5.5. Ligos aktyvumo įtaka kaulų mineralų tankiui sergant spondiloartropatijomis	98
5.6. Fizinės negalios ir judėjimo funkcijos sumažėjimo įtaka kaulų mineralų tankio pokyčiams sergant spondiloartropatijomis	100
5.7. Gliukokortikoidų ir TNF- α blokatorių įtaka kaulų mineralų tankiui sergant spondiloartropatijomis	104
6. IŠVADOS	107
7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	109
8. PUBLIKACIJOS IR DISERTACIJOS TEMA SKAITYTI PRANEŠIMAI	110
9. LITERATŪRA	111
1 PRIEDAS. Tiriamųjų sociodemografinė ir gyvenimo būdo charakteristika	135

2 PRIEDAS. Klinikinė tiriamųjų charakteristika.....	137
3 PRIEDAS. Kategorinių kintamųjų kodavimas regresinėje analizėje.....	139
4 PRIEDAS. Sergančiojo SpA anketa.....	140
5 PRIEDAS. Sergančiojo RA anketa	150
6 PRIEDAS. Kontrolinės grupės tiriamųjų anketa	157
7 PRIEDAS. Lietuvos bioetikos komiteto leidimas.....	161

SANTRUMPOS

AS – ankilozinis spondilitas
BAS-B – Bath'o ankilozinio spondilito bendrosios savijautos vertinimo skalė
BASFI – Bath'o ankilozinio spondilito funkcinis indeksas
BASLAI – Bath'o ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas
BASMI – Bath'o ankilozinio spondilito metrologinis indeksas
CRB – C reaktyviojo baltymo koncentracija kraujyje
DXA – dvisrautė radioabsorbcimetrija
EnA – enteropatinis artritas
ENG – eritrocitų nusėdimo greitis
GK – gliukokortikoidai
KMI – kūno masės indeksas
KMT – kaulų mineralų tankis
KMTD – dešiniojo šlaunikaulio kaulų mineralų tankio rodmenys, vertinant absoliučiaisiais skaičiais (g/cm^2)
KMTK – kairiojo šlaunikaulio kaulų mineralų tankio rodmenys, vertinant absoliučiaisiais skaičiais (g/cm^2)
KMTS – stuburo kaulų mineralų tankio rodmenys, vertinant absoliučiaisiais skaičiais (g/cm^2)
OP – osteoporozė
OPG – osteoprotegerinas
PsA – psoriazinis artritas
RA – reumatoidinis artritas
RANK – branduolio faktoriaus - kB receptoriaus aktyvatorius
RANKL – branduolio faktoriaus - kB receptoriaus aktyvatoriaus ligandas
ReA – reaktyvusis artritas
SpA – spondiloartropatija
RF – reumatoidinis faktorius
SAV – standartinis alkoholio vienetas
SVK-S – spondiloartropatijoms pritaikytas sveikatos vertinimo klausimynas

T lygmuo – tiriamojo kaulų mineralų tankio nuokrypis, išreikštas standartinių nuokrypių skaičiumi, nuo maksimalaus jaunų, sveikų tos pačios lyties asmenų kaulų mineralų tankio vidurkio

TNF- α – naviko (angl. *tumor*) nekrozės faktorius-alfa

UŽL – uždegiminės žarnų ligos

VAS – vizualinės analogijos skalė

Z lygmuo – tiriamojo kaulų mineralų tankio nuokrypis, išreikštas standartinių nuokrypių skaičiumi, nuo to paties amžiaus ir lyties sveikų asmenų kaulų mineralų tankio vidurkio

ZD – dešiniojo šlaunikaulio kaulų mineralų tankio rodmenys, vertinant Z lygmeniu

ZK – kairiojo šlaunikaulio kaulų mineralų tankio rodmenys, vertinant Z lygmeniu

ZS – stuburo kaulų mineralų tankio rodmenys, vertinant Z lygmeniu

ŽLA B27 – žmogaus leukocitų antigenas B27

1. ĮVADAS

Uždegiminių spondiloartropatijų (SpA), kaip atskiros ligų grupės, koncepcija susiformavo vos prieš 10–15 metų, tiksliau apibrėžus simptomus, pagal kuriuos šias ligas galima atskirti nuo reumatoidinio artrito (RA). SpA grupę sudaro keturios pagrindinės ligos: ankilozinis spondilitas (AS), psoriazinis artritas (PsA), reaktyvusis artritas (ReA) ir enteropatinės artropatijos (EnA). Šiomis ligomis serga 0,2–3,0 proc. pasaulio populiacijos. Lietuvoje sergamumas SpA yra 0,64 proc. visos Lietuvos populiacijos [1]. Šios ligos dažnesnės tarp pirmos eilės giminaičių tų pacientų, kuriems nustatytas žmogaus leukocitų antigenas B27 (ŽLA B27). SpA 2–3 kartus dažniau serga vyrai nei moterys [2–4]. Be to, moterims šios ligos progresuoja lėčiau. SpA dažniausiai suserga jauni 15–40 metų žmonės (vidutiniškai 24 metų), tačiau susirgimo amžius svyruoja nuo 8 iki 45 metų [5].

SpA ir RA – tai imuniniai artritai, kurie skiriasi etiologija, patogenezė, tačiau labai panašūs savo pasekmėmis, neigiama įtaka gyvenimo kokybei, diagnostikos ir gydymo būdais. Ir SpA, ir RA tikslios priežastys neaiškios, abiem patologijoms būdingas genetinis polinkis sirgti šiomis ligomis ir ryšys su infekciniais veiksniais. Žinoma, kad, sergant šiomis ligomis, audiniai pažeidžiami dėl imuninių procesų sąlygojamų reakcijų. RA yra labiausiai ištirtas autoimuninis, nuolat progresuojantis, erozinis destruktivinis poliartritas. Suaugusiųjų sergamumas RA įvairiose populiacijose svyruoja nuo 0,5 iki 1,0 proc. [6]. Lietuvoje šia liga serga apie 0,55 proc. populiacijos [1]. Moterys šia liga serga 2–3 kartus dažniau nei vyrai [2, 7]. Ir SpA, ir RA baigtis dažniausiai sąlygoja komplikacijos: širdies ir kraujagyslių patologija, infekcijos, amiloidozė, osteoporozė ir kt.

Osteoporozė (OP) – dažna šių imuninių artritų komplikacija, nes sergančiuosius šiomis ligomis veikia ne tik bendrieji visiems sveikiems žmonėms būdingi OP rizikos veiksniai, bet ir konkrečios ligos veiksniai: ligos aktyvumas ir jos eiga, ligos trukmė, gydymas gliukokortikoidais ir imunosupresantais, ligos sąlygotas judėjimo funkcijos nepakankamumas [8–12]. OP – tai sisteminė griaučių patologija, kuriai būdinga maža kaulų masė ir kaulinio audinio mikroarchitektūros pokyčiai, dėl to padidėjęs kaulų trapumas ir polinkis lūžti. Sumažėjusių kaulų masę šiuo metu tiksliausiai apibūdina kaulinio audinio mineralų tankis (KMT), o mažas KMT, kaip žinia, yra nepriklausomas kaulų lūžių rizikos veiksnys [13]. Kiekvieno žmogaus kaulų masei ir OP rizikai įtakos turi daugybė veiksnių, tarp kurių svarbiausi yra lytis,

mažas kūno masės indeksas (KMI), šeiminė OP lūžių anamnezė, sumažėjęs lytinių hormonų aktyvumas, lėtinės ligos, vartojami vaistai, gyvenimo būdas [14]. KMT mažėjimas dažniausiai susijęs su pagyvenusio amžiaus žmonių problemomis. Pažymėtina, kad ir SpA, ir RA sergantiesiems sumažėjęs KMT nustatomas žymiai jaunesniame amžiuje [15].

Daugiausia darbų, nagrinėjančių KMT pokyčius, skirta RA. Nustatyta, kad RA susijęs su lokaliu ir sisteminiu kaulų masės netekimu [16, 17], taip pat su padidėjusia OP lūžio rizika [18, 19]. Įrodyta, kad pagrindiniai veiksniai, siejantys RA su KMT sumažėjimu, yra ligos aktyvumas, judėjimo funkcijos nepakankamumas, ligos trukmė ir gliukokortikoidų vartojimas [20–23]. Literatūros duomenimis, patologiniai stuburo slankstelių lūžiai sergantiesiems SpA, nepaisant susiformavusių sindesmofitų ir išilginių raiščių sukaulėjimo, kurie turėtų būti „stuburo slankstelių apsauga“, įvyksta dažniau nei sergantiesiems RA [24, 25]. Manoma, kad ne tik RA, bet ir SpA metu kaulinis audinys pažeidžiamas šioms ligoms panašių imuninių procesų sąlygojamų reakcijų, judėjimo funkcijos nepakankamumo, ligos aktyvumo [26–30].

SpA daugeliu atvejų tiriamos kaip viena ligų grupė, kuriai būdingi bendrieji klinikiniai, radiologiniai ir genetiniai požymiai, tačiau daugiausia KMT tyrinėtas sergantiesiems AS [4, 31–35]. Literatūroje pateikiamas skirtingas OP dažnis sergantiesiems AS, kuris svyruoja nuo 50 iki 92 proc. [36, 37]. Apie 21 proc. sergančiųjų AS patiria „nebylius“ stuburo slankstelių lūžius [34, 35]. R. Bessant ir bendraautorių duomenimis, per 30 ligos metų 14 proc. sergančiųjų AS patiria stuburo slankstelių lūžius ir nugaros smegenų pažeidimą [24]. Duomenys apie kaulų masės pokyčius, sergant kitomis SpA grupės ligomis, yra pavieniai, be to, nevienareikšmiai. Pažymėtina, kad visos SpA grupės ligos turi įtakos OP lūžiams, sąlygojantiems didelį mirtingumą, savarankiškumo praradimą ir dideles gydymo išlaidas [36, 38, 39].

Šio tyrimo metu, naudojant neinvazinį KMT nustatymo metodą – dvisrautę radioabsorbcimetriją (DXA), siekta iširti KMT pokyčių ypatumus sergantiesiems visomis SpA grupės ligomis (AS, ReA, EnA, PsA) bei nustatyti sumažėjusio KMT rizikos veiksnius, kuriais remiantis galima motyvuotai rekomenduoti KMT tyrimą, efektyviai taikyti kaulų demineralizacijos procesą mažinančias prevencines priemones.

Darbo aktualumas. KMT tyrimai daugiausia atlikti sergantiesiems RA. Beje, KMT pokyčiai tarp sergančiųjų skirtingomis uždegiminėmis sąnarių ligomis (SpA ir RA) ir sveikų asmenų iki šiol nebuvo palyginti. Tarp SpA sergančiųjų KMT daugiausia tyrinėtas sergantiesiems AS. Duomenys apie kaulų masės pokyčius sergant kitomis SpA grupės ligomis (ReA, EnA, PsA) yra pavieniai, todėl nesusisteminti. Iki šiol neaišku, ar sergantiesiems įvairiomis SpA grupės ligomis (AS, ReA, EnA, PsA) būdingas panašiai sumažėjęs KMT ir stuburo juosmeninėje, ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse; ar kaulų masės netekimas, sergant SpA, priklauso nuo vyraujančio sąnarių pažeidimo tipo. Nėra vieningos nuomonės apie tai, kokie veiksniai, sergant SpA, turi didžiausią žalojamąjį poveikį kaulų masei. Todėl svarbu tyrinėti specifinių SpA veiksnių ryšį su kaulų masės pokyčiais bei pagrįsti laiku atliekamą KMT tyrimą, veiksmingų profilaktinių ir(ar) medikamentinių priemonių taikymą, siekiant „užkirsti kelią“ komplikacijoms – kaulų lūžiams.

Mokslinis naujumas. Šio tyrimo metu pirmą kartą ištirtas ir palygintas KMT stuburo juosmeninėje ir abiejų šlaunikaulių proksimalinėse dalyse sergančiųjų SpA bei RA ir sveikų tiriamųjų grupėse. Įvertinti KMT pokyčių dėsningumai stuburo juosmeninėje ir abiejų šlaunikaulių proksimalinėse dalyse sergančiųjų įvairiomis SpA grupės ligomis (AS, ReA, EnA, PsA) bei skirtingus sąnarių pažeidimo tipus turintiems SpA sergantiesiems. Įvertintas ryšys tarp SpA specifinių veiksnių: ligos trukmės, fizinės negalios bei judėjimo funkcijos sumažėjimo, ligos aktyvumo, vartojamų medikamentų ir KMT pokyčių stuburo juosmeninėje bei šlaunikaulių proksimalinėse dalyse.

Darbo tikslas – nustatyti sergančiųjų SpA (AS, ReA, PsA, EnA) KMT pokyčių dėsningumus stuburo juosmeninėje dalyje ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse bei įvertinti ryšį tarp kaulų masės pokyčių ir ligos specifinių veiksnių (ligos trukmės, fizinės negalios ir judėjimo funkcijos sumažėjimo, vartojamų medikamentų, ligos aktyvumo).

Darbo uždaviniai:

1. Ištirti sergančiųjų SpA, RA juosmeninės stuburo dalies ir šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT pokyčius ir palyginti su sveikų tiriamųjų atitinkamų skeleto sričių KMT rodmenimis.
2. Ištirti juosmeninės stuburo dalies ir šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT pokyčius sergantiesiems įvairiomis SpA grupės ligomis (AS, ReA, PsA, EnA) bei skirtingus sąnarių pažeidimo tipus (tik ašinį, tik periferinį, ašinį ir periferinį) turintiems sergantiesiems.
3. Įvertinti ryšį tarp SpA trukmės ir juosmeninės stuburo bei šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT pokyčių.
4. Įvertinti fizinės negalios ir judėjimo funkcijos sumažėjimo įtaką KMT pokyčiams sergantiesiems SpA.
5. Nustatyti ligos aktyvumo ir vartojamų medikamentų – gliukokortikoidų ir TNF- α blokatorių įtaką KMT pokyčiams sergant SpA.

Darbo praktinė vertė. Nustačius visumą klinikinių charakteristikų, kurios turi ryšį su KMT pokyčiais sergant SpA, bus galima tiksliau atrinkti pacientus KMT tyrimui, tiksliai nurodyti tiriamąją skeleto sritį, anksčiau diagnozuoti kaulų masės pokyčius bei laiku skirti veiksmingas profilaktikos ir(ar) gydymo priemones.

Ginamieji teiginiai

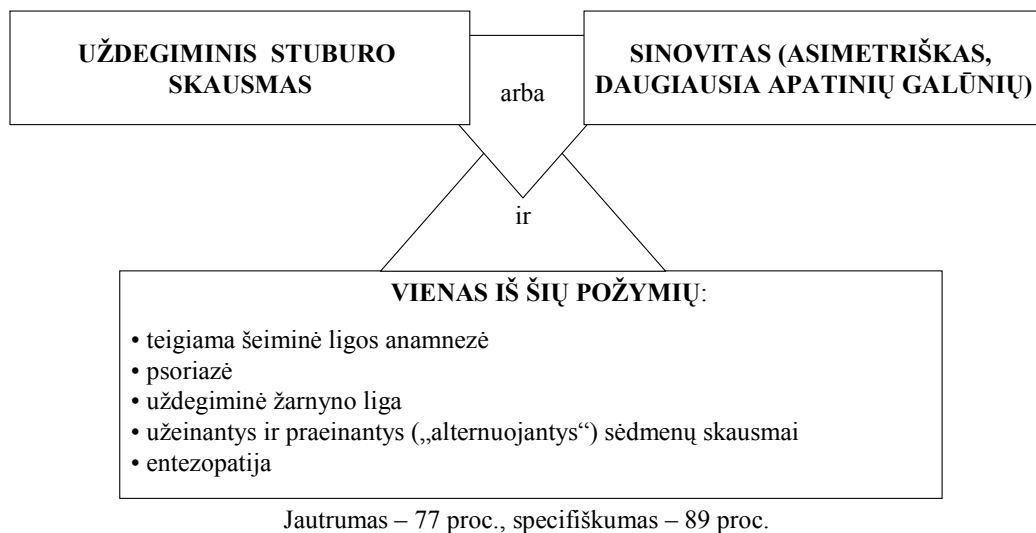
1. Sergančiųjų uždegiminėmis sąnarių ligomis – SpA ir RA KMT sumažėjimas stuburo juosmeninėje ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse yra panašus.
2. Įvairios SpA grupės ligos turi panašią įtaką kaulų masės pokyčiams.
3. SpA aktyvumas ir judėjimo funkcijos sutrikimas yra svarbūs veiksniai KMT sumažėjimui numatyti.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

KMT sumažėjimas sergant AS ir kitomis SpA grupės ligomis, turintis daugiafaktorines priežastis, yra dažnas ir pavojingas reiškinys. Šiomis ligomis sergantiems pacientams reliatyviai lengva trauma, pvz., paslydimas gali sukelti stuburo lūžį ir nugaros smegenų pažeidimą ir dar labiau pabloginti funkcinę būklę. SpA, ypač AS turi labai būdingų požymių, dėl kurių KMT nustatymas gali būti sudėtingas, nes dėl būdingo ligai progresuojančio stuburo išilginių raiščių kaulėjimo galimos KMT matavimo paklaidos, rodančios klaidingai geresnius stuburo KMT rodmenis. Šios apžvalgos tikslas – remiantis literatūros duomenimis, pateikti SpA būdingus klasifikacijos ir klinikinius kriterijus, KMT tyrimo metodus, pagrįsti jų privalumus ir trūkumus diagnozuojant KMT pokyčius sergantiesiems SpA. Taip pat apžvelgti kitų autorių darbus, nagrinėjusius ryšį tarp SpA (daugiausia AS) specifinių veiksnių ir KMT pokyčių.

2.1. Spondiloartropatijų epidemiologija ir klinika

SpA – grupė ligų, kurios apima AS, ReA, PsA, EnA – artropatija, susijusia su uždegiminėmis žarnyno ligomis (Crohn'o liga, opiniu kolitu). 1 pav. pateikiamas Europos spondiloartropatijų tyrimų grupės (angl. *The European Spondyloarthritis Study Group, ESSG*) išskirti SpA klasifikacijos kriterijai [40].



Jei kartu yra sakroileitas,
Jautrumas – 86 proc., specifiskumas – 87 proc.

1 pav. Europos spondiloartropatijų tyrimų grupės išskirti spondiloartropatijų klasifikacijos kriterijai

ESSG kriterijai daugiau taikytini kaip klasifikacijos kriterijai, bet kartu su SpA būdingais klinikiniais požymiais juos rekomenduojama naudoti ir kaip diagnostikos priemonės [5]. SpA būdingi klinikiniai požymiai: periferiniai artritai: nesimetriški, apatinių galūnių; sakroileitas (su ar be spondilito), dažniausiai radiografiškai randamas tik ligai pažengus; nėra reumatoidinio faktoriaus (RF); nėra poodinių mazgelių ar kitų nesąnariinių reumatoidinio artrito požymių. Kartu randama kitų nesąnariinių simptomų, pvz., priekinis uveitas, periferinis entezitas, uždegiminis nugaros skausmas, taip pat šeiminė SpA anamnezė, ryšys su ŽLA B27. Kai kurių pacientų, kuriems yra SpA požymių, negalima priskirti nė vienai konkrečiai SpA, tokiu atveju ligą reikėtų vadinti nediferencijuota SpA.

SpA, kaip atskiros ligų grupės, koncepcija susiformavo tik prieš 10 – 15 metų. Manoma, kad, sergant šiomis ligomis, kaulinis audinys pažeidžiamas vienodai dėl tų pačių imuninių procesų sąlygojamų reakcijų bei kitų su šiomis ligomis susijusių specifinių veiksnių, todėl, norėdami apibūdinti pagrindinius šių ligų skirtumus, pateiksime tik trumpas akademines žinias apie kiekvieną šiai grupei priklausančią ligą [5].

Ankilozinis spondilitas (AS). AS dažniausiai pažeidžia sakroileinius sąnarius ir stuburą. AS dažnis susijęs su ŽLA B27 paplitimu populiacijoje. Europoje AS paplitimas – 0,2–1,0 proc., (šie procentai Centrinėje Europoje didesni), Amerikoje – 0,10–0,12 proc. Liga dažnesnė tarp pirmos eilės giminaičių tų pacientų, kuriems nustatytas ŽLA B27. AS 2–3 kartus dažniau serga vyrai nei moterys, moterims ši liga progresuoja žymiai lėčiau. AS dažniausiai susergera jauni 15–30 metų žmonės (vidutiniškai 24 metų), tačiau susirgimo amžius varijuoja nuo 8 iki 45 metų. AS diagnozė paprastai nustatoma labai vėlai, neretai praėjus 8–11 metų nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo. Diagnozę patvirtina radiologiniu metodu nustatyti kryžmeninio klubo sąnario uždegimo (sakroileito) požymiai. Kai kuriais atvejais dominuoja tik sakroileito klinikiniai ir radiologiniai požymiai, nesant spondilito požymių, kartais – tik periferinis artritas ar sausgyslių prisitvirtinimo prie kaulo vietos uždegiminės reakcijos (entezitas).

Ankstyvose sindesmofitų susidarymo stadijose vyrauja tarpslankstelių diskų paviršinio sluoksnio uždegimas, vėliau prasideda gretimų slankstelių kampų reaktyvi sklerozė ir erozijos. Kaulo destrukcijos ir jo atsistatymo derinys sąlygoja slankstelių „kvadrataciją“, tai atspindi disko fibrozinio žiedo sukaulėjimas ir sindesmofitų

suformuojami tilteliai tarp slankstelių. Be šių simptomų dar būna apofizinių sąnarių uždegiminiai pokyčiai, jų ankilozė bei raiščių sukaulėjimas. Kai kuriems pacientams visi aukščiau aprašyti pokyčiai sąlygoja visišką stuburo slankstelių susiliejamą, vadinamąjį „bambuko stuburą“.

Reaktyvusis artritas (ReA). Plačiaja prasme ReA vadinamas artritas, chronologiškai susijęs su infekcija. Jo metu besidauginančio mikroorganizmo iš sąnario išskirti nepavyksta. Vėliau, atsiradus duomenims, kad ReA yra susijęs su ŽLA B27 antigenu, šis artritas buvo priskirtas SpA grupei. Kai kuriais atvejais, pvz., chlamidijų arba borelijų sukeltam ReA būdinga baktereminė fazė, kurios metu iš pirminio židinio gyvieji mikroorganizmai patenka į sąnario ertmę. Kitais atvejais iš pirminio infekcinio židinio į sąnarį patenka tik bakteriniai antigenai, per imunines reakcijas sukeldami ReA. SpA grupei priskiriami artritai turi visoms SpA būdingų bendrų bruožų ir ryšį su ŽLA B27 antigenu. Nepatvirtinta aiškių ReA klasifikacijos kriterijų, todėl nuspręsta taikyti bendruosius ESSG spondiloartropatijų klasifikacijos kriterijus. ReA dažniausiai serga jauni 20–40 metų žmonės. ReA patogenezėi svarbūs trys pagrindiniai veiksniai: mikroorganizmas, infekcijos sąlygotas imuninis atsakas, kuriame svarbiausios T limfocitų funkcijos, ir genetiniai veiksniai, ypač ŽLA B27. Paprastai pacientas į gydytoją kreipiasi dėl atsiradusių sąnarių skausmų ir tinimo. Labai atidžiai apklausus pacientą, galima sužinoti apie 1–2 mėn. laikotarpiu buvusius urogeninės ar enterogeninės infekcijos požymius. Gana dažnai, ypač ligai užsitęsus, būna skausmai sakroileinių sąnarių srityje.

Psoriazinis artritas (PsA). PsA yra uždegiminis artritas, susijęs su psoriaze. Artrito dažnis bendrojoje populiacijoje svyruoja nuo 2 iki 3 proc., o tarp sergančiųjų psoriaze – nuo 7 iki 42 proc. Psoriazės dažnis tarp sergančiųjų artritais yra 2,6–7,0 proc., o bendrojoje populiacijoje – 0,1–2,8 proc. Tikslus PsA dažnis tiksliai nežinomas ir svyruoja nuo 0,04 iki 1,40 proc. Tarptautinio psoriazės fondo tyrimo duomenimis, PsA dažnis – 1,5 proc. PsA pažeidžia ir proksimalinius, ir distalinius pirštų sąnarius. PsA paprastai prasideda trečiąjį ketvirtąjį gyvenimo dešimtmetį. PsA nuo reumatoidinio artrito skiriasi nepriklausomumu nuo lyties, dažnu distalinių pirštų sąnarių pažeidimu, asimetrija, nėra reumatoidinio faktoriaus (RF), yra spondiloartropatija, sąsaja su ŽLA B27 ir ekstraartikulinių audinių pažeidimas.

Sergant PsA, ir odos, ir sąnarių pažeidimą sukelia autoimuninės uždegiminės reakcijos, susijusios su komplemento aktyvacija. Svarbiausi aplinkos rizikos veiksniai PsA išsivystyti – infekcija ir traumos.

Yra penki pagrindiniai PsA tipai (Wright, Moll klasifikacija):

- Distalinių interfalanginių sąnarių artritas.
- Destruktyvusis (mutiliuojantis) artritas.
- Simetrinis poliartritas, kliniškai panašus į RA.
- Asimetrinis oligoartritas.
- Spondiloartropatija.

Spondiloartropatija serga 20–40 proc. pacientų (įvairių tyrimų duomenimis – nuo 2 iki 78 proc.), bet ji retai diagnozuojama PsA pradžioje. SpA dažniau serga vyrai, vyresnio amžiaus pacientai, liga paprastai pasireiškia vėlesnių ligos stadijų metu. Nagų pažeidimai, pvz., įdubos, raukšlėtumas ir onicholizė yra vieninteliai psoriazės klinikiniai simptomai, tiesiogiai susiję su PsA.

Enteropatiniai artritai (EnA). EnA – su uždegiminėmis žarnų ligomis (UŽL) susiję artritai, priskiriami SpA grupei. Manoma, kad pagrindinis enteropatinio artrito patogenezės veiksnys yra gastrointestinalinė infekcija esant genetinei predispozicijai. Tai sąlygoja lokalią infekciją gleivinėje, sekretinių IgA formavimąsi, padidėjusį pralaidumą ir svetimos medžiagos absorbciją bei T limfocitų sužadinimą. Cirkuliuojantys imuniniai kompleksai ir T limfocitai lokalizuojasi sąnariuose ir sąlygoja sinovitą. Tarp sergančiųjų šiomis ligomis artritas pasitaiko apie 2–20 proc. Sergant UŽL, dažniausiai pažeidžiami kojų sąnariai, klubų pažeidimas būna retai ir dažniausiai kartu su sakroileitu ar spondilitu, peties pažeidimas dažnesnis sergant opiniu kolitu. Spondilito ar sakroileito požymiai pasireiškia 10–20 proc. pacientų, jų gali atsirasti žymiai anksčiau nei UŽL.

Vis dėlto SpA – tai grupė ligų (AS, ReA, PsA, EnA), kurių patogenezė, gydymas, komplikacijos ir baigtys, nepaisant to, kad pastaruosius du dešimtmečius plačiai tyrinėjami, nepakankamai aiškūs. Įvertinus tai, kad SpA būdingi bendri klinikiniai, radiologiniai, genetiniai bei poveikio kauliniam audiniui požymiai, toliau SpA nagrinėsime kaip vienetą, neskirstydami į atskiras ligas.

2.2. Kaulų masės pokyčių epidemiologija, rizikos veiksniai ir diagnostika sergant spondiloartropatijomis

Manyta, kad KMT sumažėjimas yra tik ilgai besitęsiančio AS komplikacija, tačiau yra pavienių tyrimų, rodančių, jog kaulų masės netekimas pasireiškia ankstyvosios AS ligos stadijos metu ir demineralizacijos procesas tęsiasi ilgėjant ligos trukmei [41, 42]. Literatūroje pateikiamas skirtingas OP dažnis tarp sergančiųjų AS, kuris svyruoja nuo 50 iki 92 proc. [32,33]. Apie 21 proc. AS sergančių pacientų patiria „nebylius“ stuburo slankstelių lūžius [34, 35, 43, 44]. Nustatyta, kad kompresiniai slankstelių lūžiai, sergant AS, susiję su vyresniu paciento amžiumi, ilgesne ligos trukme, periferiniu artritu, sindesmofitų formavimusi ir stuburo paslankumo sumažėjimu, be to, šie lūžiai dažnesni vyrams (13,7 proc.) nei moterims (8,3 proc.) [45–47]. R. Bessant ir bendraautorių duomenimis, per 30 ligos metų 14 proc. AS sergančių pacientų patiria stuburo slankstelių lūžius ir nugaros smegenų pažeidimą [24]. OP lūžiai dėl didelių mirtingumo, savarankiškumo praradimo rodiklių ir didelių gydymo išlaidų apibūdinami kaip ypač svarbi šiuolaikinė problema, todėl didelis dėmesys turi būti skiriamas kuo ankstesnei OP diagnostikai, profilaktikai ir gydymui siekiant išvengti kaulų lūžių [48–50].

Kiekvieno žmogaus (ir nesergančiojo reumatinėmis ligomis) KMT sumažėjimui turi įtakos daugybė veiksnių, tokių kaip, maksimali kaulų masė, kuri susidaro organizmui augant, maždaug iki 30–35 gyvenimo metų (tam turi įtakos motinos mityba ir gyvensena nėštumo metu, aplinkos veiksniai kūdikystėje, vaikystėje, hormonai, mitybos bei gyvenimo būdo įpročiai paauglystėje [51, 52]), moteriškoji lytis (per pirmąjį dešimtmetį po menopauzės pastebimas greitas moters kaulų masės netekimas: netenkama 20–30 proc. akytojo kaulinio audinio masės ir 5–10 proc. žievinio kaulinio audinio masės [53, 54]), mažas KMI < 19 kg/m² (mažas KMI susijęs su galimu mitybos (vitamino D, kalcio ir baltymų) nepakankamumu [55]), fizinio krūvio stoka, ilgalaikė imobilizacija [56], vyresnis amžius, šeiminė OP lūžių anamnezė [14,57–59]. Kaulų masės netekimą sąlygoja vėlyva menarchė, ankstyva menopauzė [56, 60], lėtinės ligos (skydliaukės, prieskydinių liaukų, kepenų, inkstų, reumatinės ir kitos ligos), vartojami vaistai (steroidai, antikoagulantai ir kt.) [61], gyvenimo būdas: nepakankama mityba, t. y. mažas kalcio <1200 mg/d. kiekis maiste [62], rūkytas. H. Burger ir bendraautorių duomenimis, rūkančių moterų kaulų

masės netekimas po menopauzės greitesnis, menopauzė ankstesnė, jų KMI mažesnis, o tai sąlygoja mažesnę riebalinio audinio apsauginį poveikį ir sutrikusį periferinį estrogenų metabolizmą. Vyrai rūkoriai netenka daugiau kaulų masės nei nerūkantys [63]. Alkoholis tiesiogiai veikia osteoblastus, didina endogeninio kalcitonino sekreciją ir kartu didina endogeninę estrogenų sintezę [64]. Literatūros duomenimis, saikingas (iki 14 standartinių alkoholio vienetų (SAV) per savaitę) vartojimas turi teigiamą poveikį šlaunikaulio KMT [65–67] arba neturi jokios įtakos šios skeleto srities KMT [68]. Nesaikingai vartojantys alkoholinius gėrimus blogai maitinasi, t. y. mažiau suvartoja kalcio, vitamino D, baltymų [69], todėl didelio kiekio alkoholio vartojimas yra antrinės OP priežastis [70–72].

Manome, jog įvairiomis SpA grupės ligomis sergančiuosius veikia ne tik minėti bendrieji, būdingi visiems žmonėms KMT mažėjimo rizikos veiksniai, bet didžiulę reikšmę kaulų masės netekimo patogenezei gali turėti ir veiksniai, susiję su liga: sisteminiai uždegimo mediatoriai, ligos aktyvumas, ligos sąlygotas judėjimo funkcijos sutrikimas bei fizinė negalia, gliukokortikoidų vartojimas ir ligos trukmė (išsamiau aprašyti atskiruose skyriuose).

2.2.1. Neinvaziniai kaulų mineralų tankio nustatymo metodai

Kaulų masę apibūdina kaulinio audinio mineralinių medžiagų kiekis kaule (kalcio hidroksiapatitas Ca-HA), matuojamas gramais ir vadinamas kaulų mineralų kiekiu. Padalijus jį iš tiriamojo kaulo tūrio arba ploto, gaunamas dydis – vadinamas KMT, kuris šiuo metu yra vienintelis kiekybinis rodiklis, objektyviai ir tiksliai nusakantis kaulų masę [73]. KMT matavimais pagrindžiama kaulų masės sumažėjimo ir OP diagnozė.

Klinikinėje praktikoje naudojami įvairūs neinvaziniai kaulinio audinio tyrimo būdai: nuo subjektyvios radiogramų analizės iki sudėtingų technologijų – dvisrautės radioabsorbcimetrijos ir kompiuterinės tomografijos tyrimo. Todėl tikslinga apžvelgti jų privalumus ir trūkumus.

Daugelį metų OP buvo diagnozuojama pagal klasikinės radiogramos duomenis [52]. Radiogramose kaulų masės mažėjimą rodo sumažėjęs mineralų tankis ir morfologiniai kaulo pokyčiai: žievinio sluoksnio išplonėjimas, geldelės formos išgraužos vidiniame žievinio sluoksnio paviršiuje, tuneliai žieviniame sluoksnyje. Tyrimo trūkumas yra tai, kad OP galima nustatyti, kai kaulas būna labai išretėjęs.

Stuburo radiogramose kaulų išretėjimą rodantys požymiai atsiranda netekus 30–50 proc. mineralinių medžiagų [74].

Kiekybinės kompiuterinės tomografijos (angl. *Quantitative Computed Tomography, QCT*) metodu KMT nustatomas bet kurioje skeleto vietoje. Tyrimo privalumas – galima atskirai pamatuoti žievinio ir akytojo kaulinio audinio tankį [75]. Trūkumas: didelė apšvita, brangus tyrimas. Matavimo paklaida – 5–10 proc., pakartotinio tyrimo paklaida – 2–4 proc. Tyrimo trukmė – 15 min., apšvita – 50–70 mikroSV [52, 76].

Nuo 1980 m. kaulinio audinio būklei vertinti naudojamas ultragarsas. Ultragarstu tiriami periferiniai kaulai: kulnakaulis, blauzdikaulis, stipinkaulis, girnelė, plaštakos kaulai. Tiriant kaulinį audinį ultragarstu, matuojami šie rodikliai: ultragarso sklidimo greitis (angl. *Speed of Sound, SOS*), ultragarso bangų slopinimas (angl. *Broadband Ultrasound Attenuation, BUA*), kai kurie ultragarsiniai aparatai apskaičiuoja kietumo rodiklį (angl. *Stiffness Index*). Nors ultragarstu KMT išmatuoti negalima, bet, įvertinus ultragarso sklidimo greitį, ultragarso bangų slopinimą ir kietumo rodiklį, galima numatyti tiriamojo KMT, išmatuotą radioabsorbcimetrijos būdu [77]. Pagal ultragarsinio tyrimo rodiklius galima atrinkti pacientus, kurių KMT yra sumažėjęs [78, 79].

Taikant dvisrautės radioabsorbcimetrijos (angl. *Dual-Energy X-ray Absorbtometry, DXA*) metodą, vietoje radioaktyviosios medžiagos naudojami rentgeno spindulių pluošteliai, valdomi kompiuterio. KMT išmatuojamas bet kurioje skeleto vietoje: centriniuose kauluose (stubure, viršutinėje šlaunikaulio dalyje), periferiniuose kauluose (blauzdikaukyje, dilbyje, kulnakaukyje) ar visame skelete [80, 81]. KMT, išmatuotas centriniuose skeleto kauluose, rodo lūžių riziką, tinka ligos eigai, gydomajam poveikiui stebėti [82, 83]. Stuburo KMT labiausiai tinka vertinti KMT pokyčius, kurie atsiranda dėl amžiaus, ligų ar vaistų vartojimo [84], tačiau degeneraciniai stuburo pokyčiai gali dirbtinai didinti stuburo KMT, ypač vyresnio amžiaus žmonėms [85]. Stuburo KMT sisteminis klaidas mažina algoritmas, naudojamas slankstelių pakraščiams nustatyti [48]. Didėja susidomėjimas ir DXA prietaisais, kuriais galima iširti periferinių kaulų mineralų kiekį, nes šie prietaisai portatyvūs, pigesni, jų naudojimas paprastesnis [84]. Pagal stipinkaulio [86], kulnakaulio [87, 88] mineralų tankį galima atrinkti pacientus, kurių stuburo ar šlaunikaulio KMT gali būti sumažėjęs. Periferinių kaulų mineralų tankio tyrimai turi

ir trūkumų: KMT, išmatuotas periferiniuose kauluose, silpnai koreliuoja su stuburo ir šlaunikaulio KMT [89]. Nėra priimto sutarimo, kaip interpretuoti periferinių kaulų tyrimų DXA rodmenis [90, 91]. Kadangi trūksta perspektyviųjų tyrimų, periferinių kaulų DXA tyrimai laikomi netinkamais gydomajam poveikiui vertinti [92]. „Auksinis standartas“ ir Lietuvoje, ir visame pasaulyje yra centrinių skeleto dalių DXA metodas – pažangiausias šiuolaikinis metodas KMT išmatuoti, OP diagnozuoti ir gydymo atsakui stebėti dėl mažos radiacinės dozės, trumpo tyrimo laiko bei didelio tikslumo: matavimo paklaida – 5–8 proc., pakartotinio tyrimo paklaida – 1–3 proc. [93–95]. DXA tyrimo trukmė – 2–4 min., apšvita – 0,1–4,6 mikroSV [96, 97].

DXA metodu nustatčius tiriamojo kaulų mineralų tankį, gautas dydis lyginamas su standartine norma ir apskaičiuojami du rodikliai – T ir Z lygmuo:

T lygmuo (angl. *T-score*) – tiriamojo KMT nuokrypis, išreikštas standartinių nuokrypių skaičiumi, nuo maksimalaus jaunų, sveikų tos pačios lyties asmenų KMT vidurkio.

Z lygmuo (angl. *Z-score*) – tiriamojo KMT nuokrypis, išreikštas standartinių nuokrypių skaičiumi, nuo to paties amžiaus ir lyties sveikų asmenų KMT vidurkio.

Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) rekomenduojami šie OP diagnostikos kriterijai:

- Normali kaulų masė: T lygmuo yra lygus arba didesnis už $-1,0$.
- Osteopenija: T lygmuo yra mažesnis už $-1,0$ ir didesnis už $-2,5$.
- Osteoporozė: T lygmuo yra lygus ar mažesnis už $-2,5$.
- Sunki osteoporozė: T lygmuo yra lygus ar mažesnis už $-2,5$ ir lūžęs vienas ar daugiau kaulų [98].

T lygmuo – OP diagnostikos kriterijus moterims po menopauzės ir vyresniems nei 50 metų vyrams. Z lygmuo taikomas vertinant KMT pokyčius vaikams, moterims iki menopauzės ir iki 50 metų vyrams.

Tarptautinės klinikinės osteodensitometrijos draugijos (angl. *International Society for Clinical Densitometry, ISCD*) siūlomos rekomendacijos KMT pokyčiams vertinti pagal Z lygmenį:

kai Z lygmuo $> -2,0$, KMT atitinka to amžiaus ribas;

kai Z lygmuo $\leq -2,0$, KMT mažesnis nei turėtų būti to amžiaus žmogui arba sumažėjęs KMT.

ISCD rekomenduoja matuoti šlaunikaulio ir stuburo KMT visiems pacientams, o nedominuojančios rankos stipinkaulio KMT tirti, kai negalima išmatuoti ar interpretuoti stuburo ar šlaunikaulio KMT (jeigu pacientas serga hiperparatiroidizmu arba yra labai nutukęs). Stubure rekomenduojama tirti juosmens L1-L4 slankstelių KMT. Šlaunikaulyje – šlaunikaulio bendrąjį, kaklo ir gumburo KMT. Stipinkaulyje – sritį, atitinkančią 33 proc. stipinkaulio ilgio. OP diagnozuoti arba KMT pokyčiams vertinti pasirenkamas mažiausias T lygmuo ar Z lygmuo iš T, Z lygmenų, išmatuotų stubure, šlaunikaulyje ar stipinkaulyje [99, 100].

Įvertinus tai, kad stuburo ir šlaunikaulio KMT tyrimą DXA metodu priimta laikyti standartiniu, o pagal stuburo KMT pokyčius geriausiai vertinti slankstelių lūžių riziką, pagal šlaunikaulio KMT pokyčius – viršutinės šlaunikaulio dalies lūžių riziką [52], be to, PSO bei ISCD rekomenduoti OP ir KMT pokyčių diagnostikos kriterijai pagrįsti DXA tyrimu, todėl KMT stuburo juosmeniniuose slanksteliuose ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse ištyrėme DXA metodu. Atsižvelgiant į tai, kad dėl SpA būdingų stuburo išilginių raiščių ir tarpslankstelių diskų sukaulėjimo, sindesmofitų susiformavimo galimi „tariamai geresni“ stuburo KMT pokyčiai, matuojant DXA metodu priekine–užpakaline projekcija, trumpai apžvelgsime nedidelę kitų autorių patirtį, nustatant KMT sergantiesiems SpA įvairiais tyrimo metodais.

2.2.2. Metodų, naudojamų kaulų mineralų tankiui nustatyti sergantiesiems spondiloartropatijomis, palyginimas

Sergantiesiems AS diagnozuoti OP bandyta pagal klasikinės radiogramos rodmenis, tačiau metodas buvo nepatikimas, nes demineralizacijos požymiai išryškėdavo netekus 30–50 proc. mineralinių medžiagų [45, 46, 101]. Klinikinėje praktikoje tiksliausias ir dažniausiai pasirenkamas metodas KMT nustatyti yra DXA, tačiau ir šis metodas, taikomas sergantiesiems SpA, turi trūkumų. Kai kurių tyrimų metu nenustatyta stubure sumažėjusio KMT, nors buvo diagnozuoti OP lūžiai [102, 103]. Kai kurie autoriai pažymi, kad sergantiesiems AS tikslų stuburo slankstelių KMT DXA metodu galima nustatyti tik ligos pradžioje, nes ligai progresuojant, susiformavę sindesmofitai gali klaidingai „maskuoti“ KMT sumažėjimą juosmeniniuose slanksteliuose [104, 105]. D. M. Reid ir bendraautoriai nustatė statistiškai reikšmingą teigiamą koreliaciją tarp sindesmofitų kiekio ir juosmeninės

stuburo dalies slankstelių KMT [47]. Kiti autoriai teigia, kad tikslus demineralizacijos laipsnis DXA metodu juosmeniniuose slanksteliuose nustatomas rentgenologiniu tyrimu arba modifikuotu Šober'o testu (> 4 cm) patvirtinus lengvą AS formą (t. y. stubure nėra reikšmingų anatominių pokyčių) [34, 45]. *W. D. Bronson* teigia, kad, diagnozavus vidutinį arba sunkų stuburo paslankumo sutrikimą (pagal modifikuotą Šober'o testą), tikslinga atlikti stuburo DXA tyrimą šonine projekcija arba vertinti tik šlaunikaulio KMT [106]. *D. Mitra* ir bendraautoriai nenustatė koreliacijos tarp KMT juosmeninėje stuburo dalyje ir osteoporozinių slankstelių lūžių, nors pacientams nebuvo struktūrinių stuburo pokyčių. Anot autoriaus, tokio ryšio nebuvimas gali būti paaiškinamas tuo, kad DXA metodu negalima atskirai išmatuoti žievinės ir akytosios kaulo dalių KMT, o kaulo rezorbcija ankstyvuojant AS laikotarpiu labiausiai pažeidžia akytąją kaulo dalį, todėl kiekybinės kompiuterinės tomografijos metodas, atskirai matuojantis žievinio ir akytojo kaulinio audinio tankį, turėtų didesnę diagnostinę tikslumą [35]. Atliktas vienas lyginamasis tyrimas, kurio metu buvo lyginamas skirtingais metodais (DXA ir kiekybinės kompiuterinės tomografijos) išmatuotas KMT juosmeniniuose slanksteliuose. Nenustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp kiekybinės kompiuterinės tomografijos ir DXA metodu diagnozuotos osteopenijos ar OP dažnio juosmeniniuose slanksteliuose AS sergantiems pacientams, esant ilgai ligos trukmei ir sindesmofitams ($\chi^2 = 2,35$, $p = 0,13$). Ryšio tarp skirtingais metodais išmatuoto KMT ir ligos trukmės ($p > 0,4$) bei sergančiojo AS amžiaus taip pat nenustatyta ($p > 0,12$) [107]. *E. Toussiot* ir bendraautoriai, KMT matavę pacientams, sergantiems AS trumpiau nei 10 metų, DXA metodu stuburo juosmeninėje dalyje ir šlaunikaulyje bei ultragarso metodu ištyrę kaulinio audinio būklę kulnakaulyje, nustatė vidutinę ir stiprią koreliaciją tarp KMT stubure bei šlaunikaulyje ir ultragarso rodiklių (r nuo 0,22 iki 0,53; $p < 0,01$). Jie nustatė, kad pagal ultragarsinio tyrimo rodmenis būtų galima atrinkti AS pacientus, kurių KMT yra sumažėjęs, bet, norint būti visiškai tikriems, reikėtų nustatyti KMT DXA metodu kulnakaulario srityje ir palyginti su ultragarso rodmenimis AS sergantiejiems [108]. *D. J. Speden* ir bendraautoriai, atlikę lygiai tokius pačius kaulų masės tyrimus kaip ir *E. Toussiot* ir bendraautoriai, koreliacijos tarp KMT stubure bei šlaunikaulyje ir kulnakaulario ultragarso tyrimo rodmenų nenustatė [37]. Lyginamųjų tyrimų, nagrinėjusių sąsają tarp DXA metodu nustatyto kulnakaulario

KMT ir ultragarso rodmenų, tiriant sergančiuosius SpA, apžvelgtoje literatūroje neradome.

Taigi, remiantis apžvalga, duomenys apie įvairių metodų naudojimą sergančiųjų SpA kaulų masės pokyčiams nustatyti yra prieštaringi, todėl kiekvienas papildomas tyrimas, matuojant KMT bet kuriuo iš šių metodų, gali turėti mokslinę praktinę reikšmę.

2.3. Kaulų mineralų tankio pokyčių patogenezės aspektai sergant spondiloartropatijomis

Pastaraisiais dešimtmečiais OP tapo daugelio specialybių gydytojų domėjimosi objektu. Tai lėmė žymiai geresnės šios patologijos diagnozavimo galimybės, veiksmingų profilaktikos bei gydymo priemonių prieinamumas. OP gali būti ir kaip atskiras nozologinis vienetas, ir kaip antrinė - daugelio ligų pasekmė. Tačiau kol kas nėra sutarimo dėl sergančiųjų SpA kaulų masės pokyčių diagnostikos, prevencijos ir gydymo. Kaulinio audinio demineralizacijos proceso pradžia ir KMT pokyčių patogenezė, sergant SpA, ikišiolei nepakankamai iširta, todėl tęsiami intensyvūs tyrinėjimai. Šiame skyriuje trumpai apžvelgsime KMT pokyčių etiologiją bei patogenezę, jų ypatumus sergant SpA.

2.3.1. Imuninių reakcijų reikšmė kaulinio audinio rezorbcijos patogenezei

Kaulų masės netekimas yra bendras įvairių autoimuninių artritų požymis. Vietinis ir sisteminis uždegiminių procesų sąlygotas kaulų masės netekimas, sergant RA bei AS, įrodytas daugelio skerspjūvio ir ilgalaikio stebėjimo tyrimų metu [109–112]. Kaulo rezorbcija yra siejama ir su vietiniu, ir su sisteminiu uždegiminiu procesu bei jame dalyvaujančiais citokiniais: naviko nekrozės faktoriumi alfa (angl. *Tumor Necrosis Factor-alfa*, TNF- α), interleukiniais (IL-1, IL-6, IL-17, IL-18), kurie yra tiesioginiai ir netiesioginiai osteoklastų aktyvatoriai [113–115]. TNF- α , kaip sisteminio uždegimo mediatorius, tiesioginis osteoklastų aktyvatorius bei anabolinių hormonų, tokių kaip, insulininio augimo faktoriaus-I (angl. *Insulin-Like Growth Factor-I*, IGF-I), skatinančio kaulo atsistatymą, didindamas osteoblastų skaičių ir aktyvumą) sintezės slopiklis, yra labai svarbus veiksnys kaulinio audinio pokyčių patogenezei [116–119]. J. Gratacos ir bendraautoriai nustatė statistiškai reikšmingai

didesnę IL-6 ir TNF- α koncentraciją sergančiųjų AS kraujo serume, palyginti su sveikų tiriamųjų, esant neuždegiminiam nugaros skausmui [11, 120]. Tyrimais nustatyta, kad autoimuninių artritų metu aktyvuotosios T ląstelės atpalaiduoja branduolio faktoriaus – kB receptoriaus aktyvatoriaus ligandą (angl. *Receptor Activator Of Nuclear Factors-KB Ligand, RANKL*). RANKL prisitvirtina prie savo branduolio faktoriaus – kB receptoriaus aktyvatoriaus (angl. *Receptor Activator Of Nuclear Factors-KB, RANK*), esančio ant osteoklasto pirmtako paviršiaus ir stimuliuoja jo diferenciaciją į subrendusį osteoklastą [121]. Tyrėjai nustatė, kad autoimuninių artritų metu aktyviųjų T ląstelių, atpalaiduojančių RANKL, yra ne tik sąnario sinovijos audiniuose, bet ir kaulų čiulpuose, dėl to vyksta ne tik vietinė, bet ir sisteminė osteoklastogenezė ir su ja susijusi kaulo rezorbcija [28, 122].

Osteoblastai išskiria osteoprotegeriną (OPG), kuris susiriša su RANKL ir taip apsaugo nuo RANKL prisitvirtinimo prie RANK, esančio ant osteoklasto pirmtako paviršiaus. Taigi, RANKL biologinis poveikis yra priešingas OPG: RANKL aktyvuoja osteoklastų funkciją, o OPG slopina osteoklasto brendimą ir aktyvumą, taip pat stimuliuoja jo apoptozę. Taigi, autoimuninių pokyčių sąlygojama uždegiminė aplinka ne tik sąnario sinovijos audiniuose, bet ir visame kauliniame audinyje sukelia daugelį molekulinį pokyčių, pusiausvyros sutrikimą tarp RANKL ir OPG ir yra viena iš priežasčių demineralizacijai vykti sergant SpA [123–126].

2.3.2. Ligos aktyvumo įtaka kaulų mineralų tankio pokyčiams

Dėl klinikinių požymių bei nesąnariinių pažeidimų įvairovės vertinti SpA aktyvumą yra sudėtinga. Pacientams gali būti diagnozuotas įvairaus laipsnio ašinio skeleto sąnarių pažeidimas (stuburo, kryžmeninių klubų sąnarių) bei entezopatijos ir periferinių sąnarių, virškinamojo trakto pažeidimas. Iki šiol nėra rinkinio standartizuotų rodiklių, kurie būtų įtraukti į klinikinių tyrimų protokolus ir apibūdintų SpA ligos aktyvumą [127].

Grupė ekspertų, vadovaujant *D. van der Heijde*, SpA ligos aktyvumui vertinti pasiūlė keturis kriterijus – tai pažeistų periferinių sąnarių skaičių, entezopatijų skaičių, rentgenologinį įvertinimą, ūminės uždegimo fazės laboratorinius tyrimus [128]. Tarptautinė AS vertinimo darbo grupė (angl. *Assessment in Ankylosing Spondylitis, ASAS*) ligos aktyvumui ir SpA poveikio paciento sveikatai ir judėjimo funkcijai įvertinti patvirtino keturis šiai ligų grupei standartizuotus klausimynus:

Bath'o ankilozinio spondilito funkcinį indeksą (BASFI) (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI*) [129], Bath'o ankilozinio spondilito bendrosios savijautos vertinimo skalę (BAS-B) (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score, BAS-G*) [130], Bath'o ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksą (BASLAI) (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI*) [131], Bath'o ankilozinio spondilito metrologinį indeksą (BASMI) (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI*) [132], vertinantį stuburo paslankumą: šoninį pasilenkimą [133], modifikuotą Šober'o testą [134], atstumą tarp ausies kramplio ir sienos, tarpkulšnelinį atstumą [135, 136]. Šie klausimynai taikomi visoms SpA tirti [129,130]. Kai kurie tyrėjai į SpA aktyvumo vertinimo kriterijus pasiūlė įtraukti paties paciento ir gydytojo nustatytą ligos aktyvumą [134, 136]. Kiti autoriai SpA ligos aktyvumui vertinti rekomenduoja naudoti dar kitus rodiklius: BASLAI, paciento skausmo intensyvumo įvertinimą 10 centimetrų vizualinės analogijos skalėje, ūminės uždegimo fazės laboratorinius tyrimus: eritrocitų nusėdimo greitį (ENG) ir C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentraciją kraujyje [137, 138].

Kol nepriimta sutarimo dėl ligos aktyvumo įvertinimo, daugelis autorių jį vertino remdamiesi minėtais rekomenduojamais kriterijais ir klausimynais bei savo klinicine patirtimi. Į aktyvios AS grupę, brazilų mokslininko *E. S. Meirelles* ir bendraautorių tyrimo metu, atrinkti tie pacientai, kuriems nustatyti du iš keturių išvardytų požymių:

- Vidutinis ar stiprus juosmeninės nugaros dalies skausmas.
- Juosmeninės nugaros srities sustingimas rytą, besitęsiantis ilgiau kaip 60 minučių.
- Periferinis artritas.
- ENG > 30 mm/val.

Visų *E. S. Meirelles* ir bendraautorių tyrime dalyvavusių AS sergančiųjų KMT juosmeninėje stuburo dalyje ir šlaunikaulio proksimalinėje dalyje buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei sveikų kontrolinės grupės tiriamųjų ($p < 0,03$), tačiau reikšmingo KMT skirtumo tirtose skeleto srityje tarp aktyvios ir neaktyvios ligos grupių nenustatyta [32].

Turkų mokslininkas *K. Capaci* ir bendraautoriai AS sergančius pacientus suskirstė į aktyvios ir neaktyvios ligos grupes pagal stuburo ir klubų rentgenologinį pažeidimo laipsnį ir nustatė, kad ligos aktyvumas kaulų masei stuburo juosmeninėje

dalyje įtakos neturi: KMT skirtumo tarp aktyvia ir neaktyvia AS sergančiųjų nenustatyta (atitinkamai – $0,99 \pm 0,19$ ir $0,94 \pm 0,14$, $p > 0,05$) [36].

Atlikti trys perspektyvieji tyrimai, kurių metu analizuota sąsaja tarp ligos aktyvumo ir KMT pokyčių. *K. Briot* ir bendraautoriai vienerių metų trukmės perspektyviajame tyrime SpA ligos aktyvumą nustatė pagal skausmą, vertinamą vizualine analogijos skale, BASLAI ir BASFI klausimynų rezultatus. Pacientams, kuriems po metų laiko rodikliai pagerėjo daugiau nei 50 proc., KMT padidėjo stuburo juosmeninėje dalyje ir šlaunikaulio proksimalinėje dalyje atitinkamai – 4,5 proc. ($p = 0,002$) ir 3,5 proc. ($p = 0,01$) [139]. 2001 metais *J. F. Maillefert* ir bendraautoriai atliko perspektyvų tyrimą, kurio tikslas – nustatyti KMT pokyčius dvejų metų laikotarpiu bei kaip judėjimo funkcija, sisteminis uždegimas ir gydymas susiję su kaulų masės netekimu. Tyrime dalyvavo 54 įvairiomis SpA sergantys pacientai, kuriems pagal ENG ir CRB ($ENG > 28$ mm arba $CRB > 15$ mg/l) nustatytas nuolatinis aktyvus uždegimas. Praėjus 24 mėn., KMT juosmeninėje stuburo dalyje nepakito ($+0,75\% \pm 3,5$, $p = 0,23$), bet sumažėjo šlaunikaulio kaklelio srityje ($-1,6\% \pm 4,0$, $p = 0,006$). Stuburo juosmeninės dalies KMT pokyčiai nebuvo susiję su tiriamųjų amžiumi, lytimi, ligos trukme, ligos tipu, gydymu, klinikiniais testais (stuburo paslankumo rodikliais, BASFI, BASLAI) bei laboratorinių tyrimų rodmenimis (ENG ir CRB). Šlaunikaulio kaklelio KMT pokytis buvo susijęs tik su didesniu nei 28 mm/val. ENG ($p = 0,046$). Anot tyrėjų, gauti rezultatai gali būti ne visai tikslūs, nes dveji metai yra per mažas laikotarpis KMT pokyčiams matuoti, matyt, kaulų masės pokyčius lemia cirkuliuojančių uždegiminių citokinų koncentracija kraujyje bei kiti su liga susiję veiksniai: gydymas, sumažėjusi judėjimo funkcija [140].

J. Gratacos ir bendraautorių tyrimo tikslas – patvirtinti ar atmesti teorinę prielaidą, jog kaulinės masės netekimas glaudžiai susijęs su ligos aktyvumu. Dvejus metus trukusiame tyrime 34 pacientai buvo suskirstyti pagal ligos aktyvumą į dvi grupes. Aktyvi AS grupė, kai $ENG > 20$ mm/val., $CRB > 0,8$ mg/dl, $IL-6 > 5$ pg/ml. Tyrimo pabaigoje aktyvios ligos grupės pacientams KMT statistiškai reikšmingai sumažėjo šlaunikaulio kaklelio ($p = 0,015$), ypač stuburo juosmeninėje ($p = 0,005$) srityje, reikšmingų KMT pokyčių tirtose srityse neaktyvios ligos AS grupėje nenustatyta. To paties tyrimo metu nenustatyta sąsajos tarp KMT sumažėjimo ir kitų su liga susijusių veiksnių (stuburo paslankumo, fizinės negalios, skausmo intensyvumo, hormonų būklės) [11].

Keliais skerspjūvio AS tyrimais nenustatyta reikšmingos sąsajos tarp ligos aktyvumo, vertinto pagal CRB, BASLAI rodiklius ir bet kurios skeleto srities KMT pokyčių [37, 107, 108]. Kiti autoriai įrodė, kad ūminės uždegimo fazės laboratorinių tyrimų rodmenys neprognozuoja ir rentgenologinių pokyčių, ir KMT sumažėjimo [141, 142]. Vis dėlto Pietų Korėjos tyrėjų atlikto tyrimo metu nustatyta statistiškai reikšminga neigiama koreliacija tarp ENG, CRB ir juosmeninės stuburo dalies KMT pokyčių sergantiesiems AS [13]. *U. Lange* ir bendraautoriai nustatė neigiamą koreliaciją tarp CRB, ENG, TNF- α ir KMT sumažėjimo įvairiose skeleto srityse [143]. *J. M. Nolla* ir bendraautoriai, ištyrę 52 aktyviu periferiniu psoriaziniu artritu sergančius pacientus, nenustatė reikšmingo stuburo juosmeninės dalies ir šlaunikaulio KMT skirtumo tarp sergančiųjų ir sveikų tiriamųjų [144]. *P. Borman* ir bendraautoriai nenustatė sąsajos tarp ENG, CRB ir stuburo juosmeninės dalies bei šlaunikaulio KMT (atitinkamai – $p = 0,34$; $p > 0,05$) sergantiems PsA [145]. Kiti autoriai, tyrinėję sergančiųjų EnA KMT, neįrodė sąsajos tarp KMT pokyčių ir ligos aktyvumo [146–149].

Visų minėtų tyrimų metu analizuoti nedidelių tiriamųjų imčių duomenys (ne daugiau kaip kelių dešimčių). Dauguma tyrėjų nagrinėjo tik sergančiųjų AS KMT pokyčius, be to, uždegimo aktyvumas kinta, vadinasi kinta ir poveikis kaulams [150], tad lieka neaišku, ar momentinis ūminės uždegimo fazės aktyvumo rodiklių nustatymas gali prognozuoti SpA sergančiųjų KMT pokyčius. Įvertinus literatūroje paskelbtus tyrimų duomenis, konstatuota, jog iki šiol neaišku, kurie ligos aktyvumo kriterijai ar jų derinys gali prognozuoti KMT pokyčius. Taigi, reikalingi tolesni tyrinėjimai, kurie pacientai priklauso aktyvios ligos grupei, kartu turintys didelę kaulų masės pokyčių riziką.

2.3.3. Fizinės negalios ir judėjimo funkcijos sumažėjimo įtaka kaulų masės pokyčiams

AS ir kitos SpA grupės ligos pažeidžia stuburą, kryžmeninius klubų sąnarius, periferinius sąnarius, sausgyslių prisitvirtinimo prie kaulo vietas. Apie judėjimo funkcijos ir radiologinių tyrimų metu matomo pažeidimo ryšį literatūroje teigiama, kad pradžioje judėjimo funkcijos sutrikimai būna daugiau susiję su uždegimu, sąnarių skausmu, tik vėlesnių stadijų metu judėjimo funkcijos sutrikimą lemia struktūrinis pažeidimas: išilginių raiščių, tarpslankstelinų diskų kalcifikacija, sindesmofitų susiformavimas bei sąnarių ankilozė [151–154]. Atlikta nemažai tyrimų, kurie rodo,

kad judėjimo funkcijos sumažėjimas yra susijęs su paciento amžiumi ir laikotarpiu nuo pirmųjų ligos simptomų atsiradimo [155–157]. Papildomi rizikos veiksniai yra skausmo stiprumas, sąnarių sustingimo trukmė rytais, periferinis artritas, klubo sąnarių endoprotezavimas, gretutinės ligos ir rūkymas [158–160]. A. *Falkenbach* ir bendraautoriai, ištyrę 1538 sergančiuosius AS, nustatė, kad didesnę negalią ir sumažėjusią judėjimo funkciją sąlygoja lytis (vyrų tyrimų rodmenys blogesni), kaklinės stuburo dalies, pečių ir klubų sąnarių pažeidimas [156]. Tarptautinė AS vertinimo darbo grupė judėjimo funkcinei būklei vertinti patvirtino šiuos tyrimo metodus: Bath'o ankilozinio spondilito funkcinį indeksą – BASFI, Bath'o ankilozinio spondilito bendrosios savijautos vertinimo skalę – BAS-B; Bath'o ankilozinio spondilito metrologinį indeksą – BASMI, pagal kurį vertinamas stuburo paslankumas: šoninis pasilenkimas, modifikuotas Šober'o testas, atstumas tarp ausies kramplio ir sienos, tarpkulkšnelinis atstumas [161–163]. SpA sukeltai fizinei negaliai įvertinti patvirtintas spondiloartropatijoms pritaikytas sveikatos vertinimo klausimynas (SVK-S) (angl. *Health Assessment Questionnaire Modified for Spondyloarthropathies, HAQ-S*). Šį klausimyną SpA tyrimams pritaikė L. H. *Daltroy* ir bendraautoriai, kai standartinis sveikatos vertinimo klausimynas (SVK) (angl. *Health Assessment Questionnaire, HAQ*) buvo papildytas penkiais klausimais, susijusiais su sergančiųjų SpA kaklo ir juosmeninės stuburo dalies paslankumu [164]. Klausimynas rekomenduojamas EULAR'o, plačiai naudotinas ir visų šalių tyrimams [136].

Literatūroje pateikiami duomenys apie sąsają tarp judėjimo funkcijos, ypač stuburo paslankumo sumažėjimo, fizinės negalios ir KMT pokyčių, yra pavieniai. S. *Donnelly* ir bendraautoriai, atlikę skerspjūvio tyrimą, 87 SpA sergančiuosius suskirstė į tris grupes pagal stuburo paslankumo sumažėjimą, vertintą naudojant modifikuotą Šober'o testą. Nustatyta, kad, esant normaliam stuburo paslankumui, vyrų KMT juosmeninėje stuburo dalyje buvo reikšmingai mažesnis nei moterų (atitinkamai – 0,99 ir 1,07, $p < 0,001$). Mažėjant stuburo paslankumui, ir vyrams, ir moterims KMT mažėjo šlaunikaulio kaklelio srityje, o stuburo juosmeninės dalies KMT padidėjo. Stuburo paslankumo ir šlaunikaulio kaklelio KMT mažėjimas neigiamai koreliavo su ligos trukme. Anot autorių, vienintelis tyrimo trūkumas buvo tai, kad jame dalyvavo nedidelis skaičius tiriamųjų, o vyrų buvo tris kartus daugiau nei moterų [34]. Panašų tyrimą atliko H. J. *Baek* ir bendraautoriai, suskirstę AS pacientus į dvi grupes: normaliai judančius ir sunkiai judančius, t. y. pagal stuburo paslankumo rodiklį –

Šober'o testą (atitinkamai >5 cm ir <5 cm). Nenustatyta KMT skirtumo juosmeninėje stuburo dalyje tarp normaliai ir sunkiai judančių pacientų, o KMT šlaunikaulio proksimalinėje dalyje sunkiai judantiems buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei normaliai judantiems pacientams (atitinkamai $-0,956 \pm 0,117$ vs. $1,036 \pm 0,142$, $p < 0,05$) [12]. *J. F. Maillefert* ir bendraautoriai tyrė KMT pokyčius dvejų metų laikotarpiu, tačiau reikšmingo ryšio tarp KMT ir sergančiojo AS judėjimo funkcinės būklės, stuburo paslankumo nerado [140]. *K. Karberg* ir bendraautoriai tyrė pacientus, kurių skirtinga ligos trukmė ir rentgenologiškai nustatyti stuburo pažeidimai (pvz., su sindesmofitais ar be). Judėjimo funkcijos sutrikimas vertintas pagal BASFI klausimyno rezultatus. Nustatyta, kad judėjimo funkcija ir KMT stuburo juosmeninėje dalyje ir šlaunikaulio proksimalinėje dalyje skirtingose pagal ligos trukmę grupėse (<5 metai, $5-10$ metų, >10 metų) statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,4$). Nenustatyta statistiškai reikšmingo ryšio tarp BASFI ir rentgenologiškai diagnozuotos stuburo pažaidos (sindesmofitų), tačiau konstatuota, kad sindesmofitai reikšmingai susiję su ligos trukme (Chi kvadratas = $17,51$, $p < 0,001$) [107]. *R. Bessant* ir bendraautorių duomenimis, SpA būdinga tarpslankstelių diskų ir išilginių stuburo raiščių kalcifikacija, sąnarių skausmas, sustingimas ir dėl to žymiai sumažėjęs paciento fizinis aktyvumas. Tai galėtų būti viena iš KMT mažėjimo priežasčių [165]. Tačiau kai kurie tyrėjai nustatė statistiškai reikšmingai mažesnę KMT, palyginti su kontrolinės grupės tiriamųjų KMT, nors visi tiriamieji reguliariai mankštinosi, o kai kurie SpA sergantys pacientai net taip pat intensyviai sportavo kaip kontrolinės grupės tiriamieji [42, 105, 149]. *D. Mitra* ir bendraautoriai teigia, kad, sergant AS bei esant nesutrikusiai judėjimo funkcijai ir normaliam stuburo paslankumui, KMT jau yra mažas, ir nejudrumas neturi įtakos KMT mažėjimo patogenezėi [150].

Apibendrinus aukščiau pateiktą literatūrą, galima daryti išvadą, kad netgi įvertinus tai, kad pasaulyje atliekama daug tyrimų, skirtų SpA judėjimo ir fizinei negaliai įvertinti, tyrėjai dar nepatvirtino sutarimo, kurie rodikliai ir kokios jų skaitinės reikšmės rodo šios sunkios ligos sukeltą nejudrumą ir neįgalumą. Mokslinėje literatūroje pateikti duomenys apie kaulų masės pokyčių įvairiose skeleto srityse ryšį su judėjimo funkcijos, stuburo paslankumo sutrikimu yra pavieniai, nesusisteminti ir prieštaringi. Neradome literatūroje aprašytų tyrimų, kuriuose būtų nustatytas ryšys tarp kitų stuburo paslankumo rodiklių: šoninio pasilenkimo, atstumo tarp ausies kramplio ir sienos, tarpkulšnelinio atstumo (vertinančių stuburo

paslankumą įvairiose stuburo dalyse) ir KMT pokyčių įvairiose skeleto srityse. Įrodyta, kad tik stuburo paslankumo rodikliai koreliuoja su radiologiškai nustatytu kryžmeninių klubų sąnarių ir stuburo pažeidimu (atitinkamai – $r = 0,61$, $p < 0,0001$ ir $r = 0,71$, $p < 0,0001$) [37]. Nėra duomenų apie sąsają tarp fizinės negalios (vertinamos SVK-S klausimynu bei Bath'o ankilozinio spondilito bendrosios savijautos vertinimo skale – BAS-B) ir KMT pokyčių stuburo juosmeninėje bei šlaunikaulių proksimalinėse dalyse. Todėl kiekvienas tyrimas, nagrinėsiantis įvairiomis SpA sergančiųjų neįgalumo ir nejudrumo įtaką KMT pokyčiams, ir toliau turi neabejotiną praktinę reikšmę.

2.3.4. Ryšys tarp ligos trukmės ir kaulų mineralų tankio pokyčių

Ankstyvuojų SpA ligos laikotarpiu vyrauja aktyvus uždegiminis procesas ir su juo susijęs skausminis sindromas. Vėlyvuojų ligos laikotarpiu sindesmofitai, raiščių kalcifikacija ir sąnarių ankilozė yra blogos judėjimo funkcijos, fizinės negalios priežastis. Atliktų tyrimų duomenys rodo, jog šie veiksniai turi įtakos sergančiųjų AS KMT pokyčiams [32, 33, 42]. Literatūros duomenys apie KMT pokyčius, ilgėjant ligos trukmei, yra prieštaringi. Sergantiesiems AS mažą KMT jau ligos pradžioje konstatuoja daugelis tyrėjų. Osteopenija arba OP nustatoma 20–90 proc. AS sergančių pacientų [108, 166]. *E. S. Meirelles* ir bendraautoriai nustatė teigiamą koreliaciją tarp ligos trukmės ir šlaunikaulio bei stuburo juosmeninės dalies KMT pokyčių (atitinkamai – $r = +0,421$ ($p < 0,05$) ir $r = +0,646$ ($p < 0,001$)) [32]. Kitų tyrimų duomenimis, mažas KMT juosmeninėje stuburo dalyje nustatytas ligos pradžioje, o didesnis – ilgai AS sergantiems pacientams [34, 47, 105]. *R. Will* ir bendraautoriai tyrė AS pacientus, kurių ilga ligos trukmė, ir nenustatė reikšmingo skirtumo tarp pacientų ir kontrolinės grupės tiriamųjų stuburo juosmeninės dalies KMT vidurkio [167]. *D. Mitra* ir bendraautoriai, *X. Juanola* ir bendraautoriai, *R. D. Pollak* ir bendraautoriai nenustatė reikšmingo ryšio tarp šlaunikaulio bei stuburo juosmeninės dalies KMT ir SpA trukmės [150, 168–170]. *K. Capaci* ir bendraautorių tyrimas įrodo, kad stuburo juosmeninės dalies ir šlaunikaulio KMT ankstyvuojų ir vėlyvuojų AS laikotarpiu nesiskiria ($p > 0,05$) [36]. Vis dėlto, *S. Donnelly* ir bendraautorių atlikto tyrimo metu nustatytas šlaunikaulio kaklelio KMT mažėjimas ilgėjant SpA ligos trukmei [34]. Brazilų autorius *D. Percival* ir bendraautoriai įrodė, kad juosmeninės stuburo dalies KMT reikšmingai nesiskiria tarp sergančių iki 10 metų ir daugiau nei 20 metų ŽLA-B27 neįgiamų AS pacientų, o ŽLA-B27 teigiamiems bei ilgai (daugiau

kaip 20 metų) sergantiems AS pacientams nustatytas reikšmingai mažesnis stuburo juosmeninės dalies KMT ($p=0,036$), palyginti su trumpiau kaip 10 metų sergančiųjų AS stuburo KMT [171].

Literatūroje pateikiami duomenys apie sąsają tarp ligos trukmės ir KMT pokyčių PsA sergantiems taip pat prieštaringi [172, 173]. *B. Frediani* ir bendraautorai nustatė reikšmingai mažesnę KMT sergančiųjų PsA nei sveikų kontrolinės grupės tiriamųjų, tačiau demineralizacija nebuvo susijusi su ligos aktyvumu bei ligos trukme [174]. *T. P. Millard* ir bendraautorai įrodė, kad KMT nesiskiria tarp plokštelinė odos psoriaze sergančiųjų ir kontrolinės grupės tiriamųjų, tačiau pacientams, sergantiems psoriaziniu artritu, nustatytas reikšmingai mažesnis KMT, palyginti su KMT pacientų, kuriems diagnozuotas tik psoriazinis odos pažeidimas (Z lygmuo $-1,16$ su PsA ir Z lygmuo $+1,38$ be artropatijos, $p = 0,015$). Reikšmingas ryšys tarp KMT ir PsA trukmės šio tyrimo metu nenustatytas [175]. *J. Grisar* ir bendraautorai tyrė kaulų apykaitos žymenis bei KMT pokyčius sergantiems AS, PsA, ReA. Nenustatė KMT skirtumo tarp sergančiųjų PsA, ReA ir kontrolinės grupės tiriamųjų, tik AS sergančiųjų KMT šlaunikaulio kaklelio srityje buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei kontrolinės grupės tiriamųjų. AS, PsA, ReA sergančiųjų grupėse nustatytos reikšmingai didesnės kaulų rezorbcijos žymenų koncentracijos, pvz., kolageno-I telopeptido kraujo serume ir deoksipiridinolino šlapime, palyginti su kontrolinės grupės tiriamųjų ($p < 0,05$). Kaulų formavimosi žymenis, tokie kaip specifinė kaulų šarminė fosfatazė ir osteokalcinas buvo reikšmingai padidėję sergančiųjų AS ir PsA ($p < 0,05$), o sergančiųjų ReA grupėje, palyginti su kontroline grupe, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta. Su ligos trukme iš visų nurodytų žymenų teigiamai koreliavo tik kaulų rezorbcijos žymuo – kolageno-I telopeptidas sergančiųjų PsA grupėje ($r = 0,670$, $p = 0,009$). Taigi, autorius daro išvadą, kad visų nagrinėtų spondiloartropatijų metu vyrauja greita kaulų apykaita, todėl reikalingi išsamūs tyrinėjimai, nagrinėjantys kaulinės masės pokyčių etiopatogenezę [176]. Daugiau kaip 50 proc. sergančiųjų EnA nustatyta osteopenija ir OP [147, 177, 178]. Tai siejama su didelių dozių gliukokortikoidų vartojimu [179], daline žarnų rezekcija [178], sutrikusiu maisto medžiagų pasisavinimo sindromu, maža kūno mase [180–182], cirkuliuojančiais citokinais ir su jais susijusia osteoklastų aktyvacija [183], ligos pradžia, t. y. kai liga pasireiškia iki 18 metų [184]. Vienintelis *D. J. de Jong* ir bendraautorai nustatė statistiškai reikšmingą ryšį tarp EnA ligos

trukmės ir osteoporozės dažnio: 30 proc. OP ir 50 proc. osteopenijos atvejų iš visų tirtų pacientų, kurių ligos trukmė buvo $11,6 \pm 8,5$ metų ($p < 0,001$) [178]. Kitų klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo EnA sergantys pacientai, statistiškai reikšmingo ryšio tarp ligos trukmės ir KMT pokyčių nenustatyta [149, 169].

Atsižvelgiant į tai, kad visi tyrėjai ligos trukmę skaičiavo nuo SpA klinikinės diagnozės nustatymo, o SpA diagnozė paprastai nustatoma praėjus 6 – 8 metams nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo, svarbu įrodyti, kas tiksliau rodo KMT pokyčius visose skeleto srityse: ar laikotarpis nuo klinikinės diagnozės nustatymo, ar laikotarpis nuo pirmųjų ligos simptomų pasireiškimo.

2.3.5. Gliukokortikoidų ir TNF- α blokatorių, vartojamų spondiloartropatijų gydymui, įtaka kaulų mineralų tankio pokyčiams

20 amžiaus antroje pusėje įvyko perversmas lėtinių uždegiminių reumatinių ligų gydyme. Klinikinėje praktikoje plačiai pradėti vartoti gliukokortikoidai (GK). Nepaisant to, kad GK yra uždegimą mažinantys vaistai, tačiau pripažįstama, jog KMT mažėjimas yra viena svarbiausių GK nepageidaujamų poveikių organizmui. GK įtaka sergančiųjų SpA kaulų masei nėra pakankamai iširta. Viena vertus, GK slopina lytinių liaukų veiklą, mažina estrogenų ir androgenų kiekį, sutrikdo pagumburio–pasmegeninės–lytinių liaukų grandinę, slopina osteoblastų sintezę [185–187]. Be to, ši medikamentų grupė, slopindama 1α -hidroksilazės aktyvumą, sumažina vitamino $1,25 D_3$ koncentraciją kraujyje, dėl to sumažėja kalcio absorbcija žarnyne bei padidėja jo išsiskyrimas su šlapimu, sukeltis antrinį hiperparatiroidizmą, kartu ir osteoklastų aktyvumo padidėjimą [188–190]. Antra vertus, GK mažina kaulus pažeidžiančių uždegimo mediatorių poveikį, mažina skausminį sindromą, gerina judėjimo funkciją ir taip apsaugo kaulinį audinį [191–193]. A. Habtezion ir bendraautoriai nustatė, jog kumuliacinė GK dozė nėra KMT sumažėjimo prognozinis veiksnys [149]. Panašius duomenis pateikė ir kiti tyrėjai [175, 194]. Kai kurių klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad mažesnė nei 7.5 mg/d GK dozė neturi įtakos KMT mažėjimui [195–197], o, vartojant juos didesnėmis nei 10 mg gydymosiomis dozėmis, KMT sumažėjimas diagnozuojamas 30–50 proc. sergančiųjų AS [198]. Kitų autorių duomenimis, hormonų, kurie skatina kaulinio audinio demineralizaciją, pusiausvyros sutrikimams didesnę įtaką turi ne gliukokortikoidai, bet ligos aktyvumas [199, 200]. A. Savickienė ir bendraautoriai nustatė, kad GK vartojimo trukmė ir jų kumuliacinė dozė buvo reikšmingai susijusios su KMT mažėjimu [201].

O. A. Malysheva ir bendraautorai įrodė, kad GK gydomoji dozė 7,5 mg/d neigiamai veikia KMT, kai vartojama ilgiau nei 48 savaites [202]. Kelios mokslininkų grupės įrodė, jog tik didesnė nei 10 g kumuliacinė GK dozė turi reikšmingą įtaką KMT mažėjimui [179,203]. Neigiamą GK poveikį kaulų masei nustatė vokiečių tyrėjai, t. y. kumuliacinė GK dozė neigiamai koreliavo su KMT pokyčiais sergant EnA ir buvo nepriklausomas veiksnys prognozuojant KMT sumažėjimą [169, 178].

Taigi, GK poveikis KMT pokyčiams tebėra tyrėjų ir klinikistų diskusijų objektu. Nėra vieningos nuomonės apie GK patofiziologinius kaulų demineralizaciją skatinančius mechanizmus ir skirtingą jų poveikį bei laipsnį įvairiems skeleto kaulams sergant SpA.

Remiantis literatūros duomenimis, sergant SpA, TNF- α yra svarbus ir kaip sisteminio uždegimo mediatorius, ir kaip kaulų masės netekimą skatinantis veiksnys. Jo įtaka kaulų masės pokyčiams analizuota ankstesniame skyriuje. Nauja medikamentų grupė, pradėta taikyti SpA gydyti, yra preparatai, blokuojantys citokiną TNF- α , vadinami TNF- α blokatoriais (etanerceptas, infliksimabas, adalimumabas). Etanerceptas yra žmogaus TNF receptoriaus p75 Fc sujungtas baltymas, pagamintas DNR rekombinantinės technologijos būdu. Jis veikia konkurentiškai su TNF, jungdamasis su TNF receptoriumi, blokuodamas jo funkciją ir taip slopindamas TNF sukeltas reakcijas. Infliksimabas ir adalimumabas yra monokloniniai anti-TNF- α antikūnai, kurie tvirtai jungiasi prie TNF- α bei apsaugo nuo jo jungimosi prie specifinių receptorių ir taip labai veiksmingai mažina ligos simptomus, uždegiminį procesą bei apsaugo nuo sąnarių struktūros pažeidimų progresavimo [204–207]. TNF- α blokatoriai turi ligos eigą modifikuojamųjų savybių, tačiau poveikis kauliniam audiniui dar nepakankamai įrodytas. Atliekant tyrimus su gyvūnais, nustatytas teigiamas TNF- α blokatorių poveikis kauliniam audiniui [208]. Klinikiniais tyrimais, kuriuose buvo tirtas TNF- α blokatorių poveikis sergančiųjų SpA kaulų masei, nustatytas statistiškai nereikšmingas šio gydymo poveikis kaulinio audinio rezorbcijos slopinimui [209, 210]. Vis dėlto *E. Demis* ir bendraautorai nustatė, kad, gydant TNF- α blokatoriumi infliksimabu sergančiuosius SpA, jau po šešių gydymo mėnesių nustatytas statistiškai reikšmingai padidėjęs KMT ir stuburo juosmeninėje dalyje, ir šlaunikaukyje [211]. Tikimasi, kad didesnės imties tyrimai įrodys TNF- α blokatorių gydomąjį poveikį ir mažinant vietinį bei sisteminį uždegimą, ir teigiamą poveikį kauliniam audiniui [118, 119].

Apžvelgus mums prieinamos literatūros duomenis apie KMT pokyčių ypatumus, galima teigti, kad pasaulyje atlikta nemažai tyrimų, siekiant įvertinti sergančiųjų AS KMT pokyčius, jų genezę. Tačiau KMT pokyčiai, sergant kitomis SpA grupės ligomis, mažai tyrinėti. Viena vertus, epidemiologiniai tyrimai įrodė, kad sergantieji AS, o mūsų nuomone, ir kitomis SpA grupės ligomis sergantieji turi tokius pačius kaulų masės netekimo rizikos veiksnius kaip ir nesergančių reumatinėmis ligomis populiacija. Antra vertus, jau pati SpA vertinama kaip ankstyvosios demineralizacijos ir kaulų lūžių rizikos veiksnys. Remiantis nagrinėtos literatūros duomenimis, galima teigti, jog dažniausiai KMT sumažėjimas sergantiesiems AS nustatytas jau esant grubių anatominių pokyčių vėlyvuju ligos laikotarpiu ar įvykus kaulų lūžiui. Taigi, išsiaiškinus pagrindinius rizikos veiksnius, galinčius turėti įtakos sergančiųjų SpA KMT pokyčiams, bus galima laiku numatyti KMT sumažėjimą bei rekomenduoti laiku atlikti kaulų masės tyrimus, skirti veiksmingas profilaktikos ir gydymo priemones, leidžiančias „užkirsti kelią“ sunkioms komplikacijoms, t. y. kaulų lūžiams.

3. TIRIAMŪJŲ KONTINGENTAS IR TYRIMO METODIKA

3.1. Tiriamųjų grupės

Dalyvauti tyrime buvo pasiūlyta SpA ir RA sergantiems pacientams, kurie nuo 2006 m. gruodžio iki 2008 m. birželio mėnesio gydėsi Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Reumatologijos skyriuje. Asmenims, atvykusiems į Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos Šeimos medicinos centrą profilaktiškai pasitikrinti sveikatos, buvo siūlyta dalyvauti kaip kontrolinės grupės tiriamiesiems. Į tyrimą įtraukti 136 sergantieji SpA, 104 – RA, 114 sveiki (kontrolinė grupė) asmenys, atitinkantys žemiau išvardytus įtraukimo kriterijus.

Tyrimui atlikti gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas (Nr.:60; 2006-12-22; 7 priedas).

3.2. Tiriamųjų įtraukimo į tyrimą kriterijai

1. Tiriamųjų amžius – 20–75 metai.
2. Asmenys, kuriems nustatyta RA diagnozė remiantis Amerikos reumatologų kolegijos 1987 m. (ARA'87) reumatoidinio artrito diagnostikos kriterijais, t. y. diagnozuojant ligą, konstatuoti bent keturi iš septynių RA diagnostikos kriterijų [212] (diagnozės nustatytos gydytojų reumatologų).
3. Asmenys, kuriems SpA diagnozė nustatyta remiantis Europos spondiloartropatijų studijų grupės (ESSG) patvirtintais kriterijais (1991) [40] (diagnozės nustatytos gydytojų reumatologų).
4. Kontrolinės grupės tiriamieji – sąlyginai sveiki žmonės.
5. Pasirašė Lietuvos bioetikos komiteto patvirtintą informuoto asmens sutikimo formą.

3.3. Tiriamųjų neįtraukimo į tyrimą kriterijai

1. Asmenys, kuriems protezuotas klubo sąnarys.
2. Sergantieji kitomis ligomis (inkstų, kepenų, skydliaukės ir prieskydinių liaukų, taip pat onkologinėmis ligomis ir kt.), kurios gali turėti įtakos kalcio metabolizmui arba sutrikdyti kaulinio audinio apykaitą.
3. Vartoja vaistus nuo osteoporozės, nuo traukulių, tiroksiną, insuliną, antikoagulantus, pakaitinę hormonų terapiją ir kt., kurie gali daryti įtaką kaulinio

audinio apykaitai, išskyrus vaistus, vartojamus pagrindinei ligai gydyti: ligą modifikuojamuosius, TNF- α blokatorius, gliukokortikoidus ir nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (duomenys gauti iš medicininės dokumentacijos ir tiriamųjų apklausos).

4. Nėščios moterys, vegetarai, piktnaudžiaujantys alkoholiniais gėrimais.

3.4. Tyrimo eiga

Visi tiriamieji savanoriškai sutiko dalyvauti tyrime. Gavus sutikimą dalyvauti šiame tyrime, tiriamasis buvo supažindinamas su numatoma tyrimų eiga.

Tyrimo procedūros buvo atliekamos rytą nuo 8 iki 11 val. Iki tyrimo dienos tiriamiesiems buvo rekomenduojama maitintis įprastai, tačiau tris dienas iki tyrimo negerti kalcio papildų, o į tyrimą atvykti nevalgius 12–14 valandų. Pirminė tiriamųjų atranka vyko remiantis anamneze, klinikinių tyrimų duomenimis (tiriamajam sutikus, buvo naudojami ligos istorijų, ambulatorinių kortelių duomenys). Vėliau kiekvienas tiriamasis užpildė vieną iš trijų anketų, atsižvelgiant į tai, kokiam tiriamųjų pogrupiui jis priskirtas (anketos pateikiamos 4–6 prieduose).

Pagal anketas vertinta:

- Sociodemografiniai duomenys (amžius, lytis, išsilavinimas, profesija, darbinė situacija).
- Antropometriniai duomenys (matavimai atliekami tiriamajam nusirengus iki lengvų viršutinių drabužių ir nusiavus batus). Tiriamųjų ūgis (cm) – maksimalus atstumas nuo grindų iki aukščiausio kaukolės taško tiriamajam stovint tiesiai ir žiūrint į priekį, kai linijos, jungiančios akiduobių šoninius taškus ir ausies kramplį, yra horizontalios [213] – išmatuotas prie sienos pritvirtinta ūgio matuokle 0,5 cm tikslumu, tiriamajam stovint prie sienos prispaudus abu kulnus. Tiriamųjų svoris (kg) nustatytas medicininėmis elektroninėmis svarstyklėmis 0,1 kg tikslumu. KMI apskaičiuotas pagal formulę:

$$\text{KMI} = \text{svoris (kg)} / \text{ūgis (m)}^2$$

- Moterims – menstruacijų pradžios ir pabaigos amžius.
- Rūkymas. Jei tiriamasis šiuo metu rūko, buvo registruojamas surūkomų per dieną cigarečių skaičius.
- Alkoholinių gėrimų vartojimas. Jei tiriamasis vartoja alkoholinius gėrimus, buvo registruojama, kokius alkoholinius gėrimus vartoja, kokį kiekį išgeria vidutiniškai

per savaitę. Apskaičiuotas standartinių alkoholio vienetų (SAV) skaičius, vidutiniškai suvartojamas per savaitę. SAV – tai laikytas alkoholio kiekis, atitinkantis 10 gramų grynojo etilo alkoholio. Apskaičiavimui taikyta formulė: alkoholinio gėrimo stiprumas × išgeriamas kiekis (litrais) = SAV.

- Kaulų lūžiai. Lūžio vieta, lūžio aplinkybės pačiam tiriamajam, pirmos eilės giminėms (motinai, tėvui, seserims, broliams). Įvertinus lūžio aplinkybes, tiriamųjų ir jų pirmos eilės giminių patirti lūžiai suskirstyti į trauminius ir mažos traumos lūžius. Mažos traumos lūžis yra toks, kuris įvyko savaime ar patyrus mažą traumą (pvz., nukritus nuo ne didesnio nei ūgis aukščio).
- Persirgtos ar esamos ligos, jų trukmė.
- Vartoti ir vartojami medikamentai: vartojimo trukmė (mėn.), paros ir suminė dozė (mg).
- Vartoti ir vartojami kalcio ir vitamino D papildai: paros dozė ir vartojimo trukmė.
- Kalcio kiekis maiste (mg/d) [214].
- Fizinio aktyvumo dažnis per mėnesį (mankšta trunkanti ne trumpiau kaip 20 min. per dieną): keturis kartus ir daugiau per savaitę; 1–3 kartus per savaitę; tris kartus per mėnesį; nesimankština.
- Sergančiųjų SpA ir RA šeiminė ligos anamnezė, apsilankymų dėl šių ligų pas reumatologą ar šeimos gydytoją skaičius per paskutinius dvylika mėnesių ir hospitalizavimo skaičius nuo ligos pradžios, ligos trukmė mėnesiais nuo ligos simptomų pradžios bei nuo diagnozės nustatymo.
- Paciento skausmo intensyvumo įvertinimas, naudojant 10 cm VAS skalę. Vertinama nuo 0 iki 10, kai 10 – skausmas intensyviausias.
- Paciento bendrosios sveikatos būklės vertinimas, naudojant 10 cm VAS skalę. Vertinama nuo 0 iki 10, kai 10 – sveikatos būklė labai bloga.

Sergantiesiems SpA vertinta:

- Gydytojo reumatologo nustatytas ligos aktyvumas. Atsakymas pažymimas 10 cm VAS skalėje, suskirstytoje į keturias dalis: 1 – nuo 0 iki 2,5cm – ligos eiga neaktyvi; 2 – nuo 2,6 iki 5,0 cm – nedidelis aktyvumas; 3 – nuo 5,1 iki 7,5cm – vidutinis aktyvumas, 4 – nuo 7,6 iki 10cm – didelis aktyvumas. Visų tiriamųjų ligos aktyvumą vertino tas pats gydytojas reumatologas, remdamasis SpA ekspertų grupės pateiktomis rekomendacijomis [215].

- Sąnarių pažeidimo tipas:
 - ašinis* – stuburo, kryžmeninių klubų sąnarių pažeidimas;
 - periferinis* – pečių, klubų, kelių, krūtinkaulio raktikaulių, kitų sąnarių pažeidimas, entezopatijos, uveitas;
 - ir ašinis, ir periferinis* [5];
- Fizinė negalia vertinta užpildant modifikuotą spondiloartropatijoms sveikatos vertinimo klausimyną – SVK-S. Vertinti 25 klausimai iš 10 klausimų grupių, kuriose yra po 2–3 klausimus apie paciento galimybę atlikti tam tikrus veiksmus (apsirengti, atsikelti, pavalgyti, vaikščioti, nusiprausti, pasiekti aukščiau esantį daiktą, suspausti, atlikti namų ruošos darbus, pasilenkti, vairuoti). Atsakymai vertinti balais nuo 0 iki 3, pagal kuriuos tiriamasis atlieka veiksmus: 0 – be sunkumo; 1 – nedidelis sunkumas; 2 – sunkiai; 3 – negali atlikti veiksmo. Jei pacientui reikalinga kito žmogaus pagalba arba veiksmui atlikti reikalingos papildomos priemonės, tuo atveju atsakymas vertinamas ne mažiau kaip 2 balais. S-SVK rezultatui apskaičiuoti sudedami aukščiausi balai iš kiekvienos klausimų grupės, gauta suma padalijama iš 10. Gaunamas klausimyno rezultatas nuo 0 iki 3. Kuo aukštesnis balas, tuo blogesnė tiriamojo sveikata ir ligos sąlygota fizinė negalia. Nuo 0 iki 1 balo rodo lengvą negalią; nuo 1 iki 2 balo rodo vidutinę negalią; nuo 2 iki 3 balo rodo sunkią negalią [164].
- Stuburo paslankumas vertintas pagal standartizuotus SpA metrologinius stuburo paslankumo rodiklius: šoninį pasilenkimą, modifikuotą Šober'o testą, atstumą tarp ausies kramplio ir sienos bei tarpkulkšnelinį atstumą. Pagal šiuos rodiklius vertinamas kaklinės, krūtininės ir juosmeninės stuburo dalių paslankumas. Kiekvieno matavimo metu apskaičiuojami standartizuoti SpA stuburo paslankumo sumažėjimo lygiai: 0 – lengvas, 1 – vidutinis, 2 – sunkus [132].
Šoninis pasilenkimas matuojamas tiriamajam stovint basomis, nugarą į sieną, keliai kiek įmanoma ištiesti, menčių kaulai, sėdmenys priglausti prie sienos, pečiai viename aukštyje, rankos tiesios, nuleistos žemyn, tarp pėdų turi būti 30 centimetrų atstumas. Matuojamas atstumas nuo vidurinio piršto viršūnės iki žemės. Vėliau paciento paprašoma pasiekti grindis pasilenkiant į šoną ir vėl matuojamas atstumas nuo vidurinio piršto viršūnės iki žemės. Apskaičiuojamas dviejų matavimų skirtumas. Tą patį reikia apskaičiuoti tiriamajam lenkiantis į

priešingą pusę. Abiejų skirtumų vidurkis ir yra šoninio pasilenkimo matmuo, kai 0 – >10 cm; 1 – 5–10 cm; 2 – < 5 cm.

Modifikuoto Šober'o testo matmuo išmatuojamas tiriamajam nugaros srityje pažymėjus tris taškus. Pirmas taškas pažymimas klubakaulių sparnus jungiančios tiesios linijos viduryje (tarp ketvirtojo ir penktojo juosmeninių slankstelių); antras taškas pažymimas 10 cm aukščiau pirmojo; trečias taškas 5 cm žemiau pirmojo. Taip gaunamas 15 cm atstumas. Paciento prašoma maksimaliai pasilenkti į priekį, lenkiant tik juosmeninę stuburo dalį, nesulenkiant kelių ir nepritupiant. Išmatuojamas atstumas tarp aukščiausio ir žemiausio taško. Reikšmė, viršijanti ankščiau pažymėtą 15 cm atstumą ir yra modifikuoto Šober'o testo matmuo, kai 0 – > 4 cm; 1 – 2–4 cm; 2 – < 2 cm.

Atstumas tarp ausies kramplio ir sienos matuojamas tiriamajam stovint tokioje pat pozicijoje kaip ir šoninio pasilenkimo metu, tik prašoma laikyti galvą kiek įmanoma neutralioje pozicijoje. Lanksčia matavimo juostele išmatuojamas atstumas tarp ausies kramplio ir sienos abiejose galvos pusėse. Abiejų matavimų vidurkis yra matmuo tarp ausies kramplio ir sienos, kai 0 – <15 cm; 1 – 15–30 cm; 2 – >30 cm.

Tarpkulkšnelinis atstumas matuojamas tiriamajam gulint ant nugaros, ištiestomis kojomis. Tiriamojo prašoma atitraukti kojas viena nuo kitos kiek įmanoma didesniu atstumu. Atstumas tarp maksimaliai atitrauktų kojų vidinių kulkšnelių yra tarpkulkšnelinis matmuo, kai 0 – >100 cm; 1 – 70–100 cm; 2 – < 70 cm.

- Spaudimui ir(ar) prisilietimui skausmingų vietų skaičius (entezopatijų indeksas) nustatomas vertinant (spaudžiant) 13 vietų: sėdmenų gumburus, *tuber ischiadicum*, didžiuosius šlaunikaulių gūbrius, *trochanter major femoris*, penktojo juosmeninio slankstelio dyglinę ataugą, *processus spinosus*, šonkaulių kremzlių, *art. interchondrales* bei krūtinkaulio ir raktikaulio jungtis, *art. sternocostales*, klubines skiauteres, *crista iliaca*, kairiąją ir dešiniąją Achilo sausgysles (0 – skausmo nejaučia, 1 – skausminga) [216].
- Užpildyti šiai ligų grupei standartizuoti klausimynai [129,130,131,135].

BASFI – klausimyną sudaro 10 klausimų, apibūdinančių sergančiųjų funkcinį pajėgumą. Pirmieji aštuoni klausimai susiję su veikla, priklausančia nuo SpA sukeltų anatominių pokyčių, pagal kitus du klausimus vertinamas paciento

gebėjimas vykdyti kasdienę veiklą. Ligos sąlygojami judėjimo funkcijos sutrikimai per pastarąjį mėnesį vertinami 10 cm vizualinėje analogijos skalėje (VAS). Dešimties atsakymų vidurkis ir yra bendras BASFI rezultatas. Vertinama nuo 0 iki 10, kai 10 – didžiausias judėjimo funkcijos sutrikimas.

BASLAI – klausimyną sudaro šeši klausimai, kurie apibūdina svarbiausius SpA simptomus per praėjusią savaitę: nuovargį, nugaros skausmą, sąnarių skausmą/tinimą, skausmingas lietimui ir(ar) spaudimui vietas, sąnarių sustingimą rytais. Sąnarių sustingimas rytais vertinamas dviem rodikliais – stiprumu ir trukme. Pacientas, atsakydamas į penkis pirmuosius klausimus, atsakymą pažymi 10 cm VAS skalėje. Šeštasis klausimas vertina sąnarių sustingimą rytą trukmę. Atsakymas pažymimas 2 val. laiko juostoje, suskirstytoje kas 30 min. Rezultatas gaunamas sudėjus pirmųjų keturių klausimų balus ir penktojo, šeštojo klausimų balų vidurkį, po to gautą sumą padalijus iš penkių. Vertinama nuo 0 iki 10, kai 10 – didžiausias ligos aktyvumas.

BAS-B – klausimyną sudaro du klausimai apie ligos įtaką bendrajai savijautai per praėjusią savaitę ir per paskutinius šešis mėnesius. Pacientas, atsakydamas į klausimus, atsakymą pažymi 10 cm VAS skalėje. Dviejų klausimų vidurkis yra BAS-B rezultatas. Vertinama nuo 0 iki 10, kai 10 – didžiausias neigiamas ligos poveikis bendrajai paciento savijautai.

Siekiant Lietuvoje pritaikyti populiarius pasaulyje SpA standartizuotus klausimynus BASFI, BASLAI, BAS-B, šio tyrimo metu atliktas šių klausimynų vertimas ir pritaikymas [217].

Du nepriklausomi anglų kalbos vertėjai, kurių gimtoji kalba yra lietuvių, BASFI, BAS-B, BASLAI klausimynus vertė į lietuvių kalbą, siekdami maksimaliai tiksliai perduoti klausimų esmę. Ekspertų komisija, išanalizavusi vertimus ir pašalinusi neatitikimus, parengė pradinis klausimynų variantus. Du vertėjai, kurių gimtoji kalba yra anglų, laisvai kalbantys lietuviškai, iš anksto nesusipažinę su angliškais klausimynų variantais, vertė lietuviškus klausimynų variantus į anglų kalbą. Specialistų ir vertėjų diskusijos metu nurodytos labiausiai originalo neatitinkančios klausimynų vietos, kurias išanalizavus parengtos tarpinės klausimynų versijos. Siekiant išsiaiškinti, ar šie klausimynai suprantami ir priimtini tiriamiesiems, atlikta bandomoji apklausa, o apklausos duomenys išanalizuoti. Bandomajame testavime dalyvavo 42 įvairaus amžiaus ir išsilavinimo SpA sergantys žmonės.

Grupinio interviu metu išanalizuoti BASLAI, BASFI, BAS-B klausimynų pagrindiniai klausimai ir atsakymų variantai. Su tiriamaisiais aptarta, ar klausimai jiems yra suprantami, ar nesudėtinga atsakyti, ar klausimynai aktualūs SpA sergantiesiems, ar klausimynai aprėpia ligos aktyvumo esmę ir poveikį ligoonio funkicinei būklei, bendrajai sveikatos būklei. Daugiausia diskutuota apie BASLAI klausimyno ketvirtąjį klausimą, t. y. apie lietimui ir (ar) spaudimui jautrius taškus (entezopatijas). Atsakydami į šį klausimą, pacientai sugaišdavo daugiausia laiko. Interviu metu didesnių neatitikimų ar nesuprantamų klausimų nerasta. Tyrimui parengti galutiniai lietuviški BASFI, BAS-B, BASLAI klausimynų variantai.

Tyrimo metu vertintas klausimynų patikimumas ir pagrįstumas. Klausimyno patikimumas (angl. *reliability*) – tai savybė rodyti tikslius ir pastovius matavimus. Tyrimo metu vertintas vidinis suderinamumas ir skalių stabilumas laiko atžvilgiu. Vidiniam suderinamumui įvertinti nustatyta visų klausimų tarpusavio koreliacija, apskaičiuavus *Cronbach* alfa koeficientą [218]. Klausimynų stabilumas laiko atžvilgiu vertintas taikant pakartotinės apklausos (angl. *test-retest*) metodą. Apskaičiuotas vidinis klasės koreliacijos koeficientas (angl. *Intraclass Correlation Coefficient*), kurio reikšmė gali svyruoti nuo –1 iki +1. Apklausa buvo kartojama po 24 valandų, pakartotinai apklausiant 42 sergančiuosius SpA. Rezultatai pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. BASFI, BAS-B, BASLAI klausimynų balų vidurkiai, vidinis suderinamumas ir stabilumas laiko atžvilgiu

Klausimynai	Vidurkis, (SN) (n = 139)	<i>Cronbach</i> α (n = 139)	Vidinis klasės koreliacijos koef. (n = 42)	95 % PI
BASFI	4,6 (2,8)	0,96	0,99	0,99–1,0
BAS-B	6,0 (2,0)	0,58	0,99	0,98–0,99
BASLAI	4,9 (2,1)	0,80	0,95	0,91–0,97

SN – standartinis nuokrypis, PI – pasikliautinis intervalas

Matavimų pagrįstumas (angl. *validity*) – tai klausimyno savybė patikimai įvertinti pagrindines charakteristikas, kurios numatomos tirti. Konstrukcijos pagrįstumas nusako, ar pagal klausimyno struktūrą galima patikimai įvertinti tai, ką jis turi matuoti. Jei adaptuojamo klausimyno įverčiai stipriai koreliuoja su kito kriterijaus, kuriuo vertinama ta pati charakteristika, įverčiais, tai šis kriterijus tenkina jam keliamus konvergentinio pagrįstumo (angl. *convergent validity*) reikalavimus. Vertinant klausimyno koreliaciją su netapataus (vertinančio skirtingas

charakteristikas) kriterijaus įverčiais, nustatomas diskriminantinis pagrįstumas (angl. *discriminant validity*) [219]. Gauti rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė. *Spearman* koreliacijos koeficientas tarp bendrųjų BASFI, BAS-B, BASLAI klausimynų rezultatų ir kitų specifinių klinikinių duomenų (n = 139)

Klausimynas	BASFI	BAS-B	BASLAI
Amžius, metai	0,34*	0,12***	0,25**
Skausmas (0–10 cm; VAS)	0,55*	0,55*	0,48*
Paciento bendros sveikatos būklės įvertinimas	0,62*	0,58*	0,60*
Gydytojo įvertintas ligos aktyvumas	0,34*	0,28**	0,28**
SVK-S	0,80*	0,57*	0,66*
Modifikuotas Šober'o testas	-0,46*	-0,32*	-0,38*
Šoninio pasilenkimo matmuo	-0,54*	-0,38*	-0,37*
Tarpkulkšnelinis atstumas	-0,63*	-0,41*	-0,45*
Atstumas tarp ausies kramplio ir sienos	0,37*	0,27**	0,29**
Liečiant skausmingi taškai	0,55*	0,44*	0,75*
BASFI	1,000	0,66*	0,76*
BASLAI	0,76*	0,72*	1,000
BAS-B	0,66*	1,000	0,72*

*p < 0,01; **p < 0,05; ***p > 0,05.

– Lietuvoje pritaikyti BASFI, BAS-B ir BASLAI klausimynai atitinka visas originalios angliškos versijos savybes. BASFI, BAS-B, BASLAI klausimynai yra suprantami ir priimtini SpA sergantiems pacientams.

– Į lietuvių kalbą išversti BASFI, BAS-B, BASLAI klausimynai atitinka jiems keliamus psichometrinius patikimumo, pagrįstumo reikalavimus, tinkami SpA moksliniams ir klinikiams tyrimams atlikti [217].

Remiantis EULAR'o rekomendacijomis [220] **sergantiesiems RA**, vertinta:

- Ligos aktyvumo indeksas DAS 28 (angl. *Disease Activity Score*):
 - I laipsnio ligos aktyvumas, kai DAS 28 ≤ 3.2.
 - II laipsnio ligos aktyvumas, kai DAS 28 > 3.2.
 - III laipsnio ligos aktyvumas, kai DAS 28 > 5.1.
- Reumatoidinio artrito ARA funkcinės klasės nuo I iki IV, kai I – pacientas fiziškai visiškai nepriklausomas, atlieka visus buityje įprastus veiksmus, IV – fiziškai yra visiškai priklausomas nuo aplinkinių [212].
- Gydytojo reumatologo nustatytas ligos aktyvumas. Atsakymas pažymimas 10 cm VAS skalėje, suskirstytoje į keturias dalis: 1 – nuo 0 iki 2,5cm – ligos eiga neaktyvi; 2 – nuo 2,6 iki 5,0 cm – nedidelis aktyvumas; 3 – nuo 5,1 iki 7,5cm – vidutinis aktyvumas, 4 – nuo 7,6 iki 10cm – didelis aktyvumas.

Visų tiriamųjų ligos aktyvumą vertino tas pats gydytojas reumatologas, remdamasis EULAR'o rekomendacijomis [220].

- Nesąnariniai RA simptomai.

3.5. Laboratoriniai tyrimai

Kraujo mėginiai buvo tiriami Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos skyriuje.

Atlikti šie tyrimai:

- Eritrocitų nusėdimo greitis ((ENG) mm/val.) nustatytas Westergreno metodu. Normos. Iki 50 metų: moterims – iki 12 mm/ val., vyrams – iki 10 mm/ val.; 50–60 metų: moterims – iki 19 mm/ val., vyrams – iki 12 mm/ val.; > 60 metų: moterims iki 20 mm/ val., vyrams – iki 14 mm/ val.
- C-reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija nustatyta Latex imunoturbidimetriniu metodu: CRB koncentracija vertinta: norma – iki 5 mg/l.
- Bendrojo kalcio koncentracija kraujo serume.
- Jonizuoto kalcio koncentracija kraujo serume.
- ŽLA-B27 (sergantiems SpA).
- RF (sergantiems RA).

3.6. Kaulų mineralų tankio matavimai

KMT matuotas dvisrautės radioabsorbcimetrijos metodu (DXA) LEXXOS – DMS osteodensitometru, Prancūzija.

Tirta juosmeninė stuburo dalis ir abiejų šlaunikaulių proksimalinės sritys priekine–užpakaline projekcija tiriamajam gulint ant nugaros bei laikantis gamintojo instrukcijų. KMT rodmenys, išreikšti absoliučiaisiais skaičiais (g/cm^2), vertinti stuburo L1-L4 slanksteliuose (KMT stubure, KMTS), šlaunikauliuose - šlaunikaulio kaklelyje, didžiojo gumburo, tarpgumburineje srityje, bei bendrasis šlaunikaulio KMT (KMT kairiajame šlaunikaulyje, KMTK ir KMT dešiniajame šlaunikaulyje, KMTD). Apskaičiuoti atitinkamų sričių T ir Z lygmenys. T ir Z lygmenims apskaičiuoti naudoti gamintojo pateikti referentiniai KMT duomenys iš jaunų sveikų ir įvairaus amžiaus asmenų populiacijų (Prancūzijos referentinė populiacija). Nustatyta, jog kontrolinės grupės, t. y. sveikų Lietuvos žmonių vidutinis KMT,

išreikštas Z lygmeniu, statistiškai reikšmingai nesiskiria nuo LEXXOS pateikiamų europidų rasės žmonių vidutinio KMT, išreikšto Z lygmeniu.

Tyrimė daugiausia dalyvavo moterys iki menopauzės, o vyrai jaunesni nei 50 metų, todėl pagal ISCD rekomendacijas KMT nuokrypis nuo normos vertintas pagal Z lygmenį (stuburo juosmeninės srities Z lygmuo (ZS); bendrasis šlaunikaulio Z lygmuo (kairiojo šlaunikaulio (ZK) ir dešiniojo šlaunikaulio (ZD)). Osteodensitometrijos duomenų vertinimas pateikiamas literatūros apžvalgos 2.2.1 skyriuje. Normalus kaulų mineralų tankis nustatytas, jei stuburo juosmens slankstelių ir viršutinės šlaunikaulio dalies Z lygmuo buvo didesnis už $-2,0$. Jei stuburo juosmens slankstelių arba viršutinės šlaunikaulio dalies (bendras) Z lygmuo buvo mažesnis arba lygus $-2,0$, KMT apibūdinti vartotas terminas sumažėjęs kaulų mineralų tankis. Esminis Z lygmens pranašumas, palyginus su KMT, išreikštu absoliučiais skaičiais (g/cm^2), ir T lygmeniu – nereikia vienodinti lyginamų grupių tiriamųjų amžiaus bei lyties atžvilgiu. Pastarieji veiksniai yra labai svarbūs KMT pokyčių patogenezėi.

Kiekvieną dieną prieš pradėdant darbą, buvo atliekama osteodensitometro darbo kokybės kontrolė ir tikrinama matavimų paklaida. Stuburo slankstelių etalono (fantom) skenavimo rodmenys stuburo slanksteliuose svyravo ne daugiau kaip 2 proc., pakartotino tyrimo paklaida stuburo slanksteliuose – 1,5 proc., šlaunikaulio proksimalinėje dalyje – 2,1 proc. (apskaičiuojama pagal ISCD rekomendacijas ištyrus 30 savanorių po du kartus, prieš kiekvieną skenavimą tiriamasis pastatomas ir vėl paguldomas) [99, 221]. Visus KMT matavimus atliko pagrindinė tyrėja (ISCD I tarptautinio seminario, vykusio 2006 m. rugsėjo 28–30 dienomis Bukarešte, Rumunijoje, dalyvio pažymėjimo Nr. 100; radiacinės saugos pažymėjimo Nr. R 80037).

3.7. Statistinė analizė

3.7.1. Imties dydžio skaičiavimas

Planuojant tyrimus ir lyginant kelių grupių (sergančiųjų SpA ir kontrolinės grupės asmenų) KMT rodmenų skirtumus, apskaičiuota, kiek tiriamųjų turi būti kiekvienoje grupėje, kad tyrimo rezultatai būtų statistiškai reikšmingi. Taikyta formulė:

$$n = \left(\frac{r+1}{r}\right) \frac{\sigma^2 (Z_\beta + Z_{\alpha/2})^2}{(\text{difference})^2} =$$

čia: n – imties tūris (dydis);

r - atvejų ir kontrolės grupių santykis;

σ^2 - standartinis nuokrypis,

Z_β - kriterijaus galia,

$Z_{\alpha/2}$ - pasiklovimo intervalas;

difference – vidurkių skirtumas.

Atvejo ir kontrolės santykis $r=1$, pasirinkta kriterijaus galia yra 80 proc., todėl Z_β lygus 0,84, $Z_{\alpha/2}$ - pasiklovimo intervalas, kai reikšmingumo lygmuo 0,05, lygus 1,96.

Preliminarus sergančiųjų SpA tyrimas ($n = 38$) parodė, kad KMT (vertinant g/cm^2) standartinis nuokrypis lygus 0,125. Kontrolinės grupės asmenų ir sergančiųjų SpA KMT vidurkių skirtumas, ištyrus tik sergančiuosius SpA, nebuvo žinomas, todėl laikyta, kad jis lygus pusei standartinio nuokrypio (t. y. 0,0625).

Įrašius reikšmes į formulę:

$$n = \left(\frac{1+1}{1}\right) \frac{0,125^2 (0,84+1,96)^2}{(0,0625)^2} = 63$$

Apskaičiuota, kad kiekvienoje grupėje turi būti ne mažiau kaip po 63 tiriamuosius.

Siekiant išsiaiškinti KMT pokyčius tik sergantiesiems SpA bei norint apskaičiuoti, kokia turi būti SpA tiriamųjų imtis, kad išvadas būtų galima laikyti statistiškai reikšmingomis, taikyta formulė (Degutis, 1999):

$$n = \frac{t^2 \cdot S^2}{\Delta^2},$$

čia: n – atvejų skaičius atrankinėje grupėje;

t – *Student (t)* pasiskirstymo koeficientas;

S – imties vidutinis kvadratinis nuokrypis.

Δ – leistinas netikslumas.

Student (t) pasiskirstymo koeficientas rodo reikšmingumo lygmenį. Kai reikšmingumo lygis yra nuo 95 proc. ($p = 0,05$), $t = 2$.

S apskaičiuojamas pagal formulę:

$$S = \sqrt{\% * (100 - \%)},$$

čia: % – požymio paplitimas populiacijoje.

Mūsų pasirinktas požymis – sumažėjęs KMT. *K. Karberg* ir bendraautoriai (2005) sumažėjusį KMT (osteoporozę) nustatė 30 proc. sergančiųjų SpA.

Taigi, pritaikius formulę, nustatyta $S = \sqrt{30 \cdot (100 - 30)} = 45,82$.

Δ – yra skirtumas tarp atrankinės grupės ir generalinės visumos vidurkio, laisvai pasirenkamas, atsižvelgiant į ankstesnių tyrimų duomenis bei duomenų tikslumui keliamus reikalavimus. Atsižvelgdami į aukščiau pateiktą duomenų sklaidą, mūsų pasirinktas įvertis –10.

Taigi, pritaikius imties tūrio formulę, nustatyta:

$$n = \frac{t^2 \cdot S^2}{\Delta^2} = \frac{2^2 \cdot 45,82^2}{10^2} = 84.$$

Taigi, SpA grupę turi sudaryti ne mažiau kaip 84 sergantieji SpA.

3.7.2. Duomenų analizė

Apskaičiuoti kiekybinių rodiklių vidurkiai, standartinis nuokrypis (SN). Kokybiniai rodikliai pateikiami dažniu (n) ir procentais (proc.).

Dviejų nepriklausomų grupių kiekybinių rodiklių vidurkiams palyginti taikytas *Student t* testas, kai rodikliai pasiskirstę pagal normalųjį (Gauso) skirstinį. Normališkumo tikrinimui naudotas Kolmogorovo-Smirnovo testas.

Tais atvejais, kai lyginti daugiau nei dviejų grupių kiekybiniai rodikliai, taikyta dispersinė analizė ANOVA (nelygių dispersijų atveju naudota *Welch* testo statistika). Atmetus hipotezę apie vidurkio lygybę tarp daugiau nei dviejų grupių, papildomai pagal šį rodiklį buvo lyginamos tiriamųjų grupės poromis. Tam naudotas *Tukey HSD Post Hoc* testas. Tiriamųjų grupių skirtumai pagal kokybinius požymius įvertinti taikant *Chi* kvadrato (χ^2) testą.

Pasirinktas reikšmingumo lygmuo $\alpha = 0,05$. Tyrimo statistinė analizė atlikta naudojant SPSS 16.

SpA sergančiųjų priklausomo kintamojo (KMT) ir nepriklausomų (priežastinių) kintamųjų (ligos trukmės, fizinės negalios ir judėjimo funkcijos sutrikimo, ligos aktyvumo, vartojamų GK ir TNF- α blokatorių) tarpusavio sąsajos įvertinimui sudaryti tiesinės regresijos modeliai. Taikyta pažingsninė (angl. *stepwise*) kintamųjų atranka lygtyse. Kintamasis į modelį įtrauktas, jei $p < 0,05$, šalintas iš modelio, jei jo $p > 0,1$. Jei kurie nors nepriklausomi kintamieji tarpusavyje stipriai

koreliavo (pvz., kumuliacinė GK dozė ir jų vartojimo trukmė, apskaičiuotas *Spearman* koreliacijos koeficientas), tai naudotas tik vienas jų.

Logistinė regresinė analizė naudota vertinant tikimybę, kad Z lygmuo bet kurioje tirtoje skeleto srityje bus ≤ -2 .

4. REZULTATAI

Tyrimo rezultatai pateikiami vadovaujantis darbe iškeltais uždaviniais:

- Sergančiųjų SpA, RA ir sveikų asmenų grupės lygintos pagal svarbiausias charakteristikas.
- Lygintas skirtingų tiriamųjų grupių (SpA, RA, kontrolinės) KMT juosmeninėje stuburo dalyje ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse.
- Įvertintas sergančiųjų SpA grupės (AS, PsA, EnA, ReA) homogeniškumas pagal KMT pokyčius.
- Lygintas skirtingus sąnarių pažeidimo tipus (tik ašinį, tik periferinį bei ir ašinį ir periferinį) turinčių SpA sergančiųjų KMT juosmeninėje stuburo dalyje bei šlaunikaulių proksimalinėse dalyse.
- Įvertinti KMT pokyčiams reikšmingi veiksniai, suskirstyti juos pagal:
 - ligos trukmę;
 - fizinę negalią ir judėjimo funkcijos sumažėjimą;
 - ligos aktyvumą;
 - taikomą gydymą;
- Sudarytas sumažėjusio KMT rizikos veiksnių modelis.

4.1. Bendrosios tiriamųjų charakteristikos

Į tyrimą įtraukti 354 asmenys: 136 (38,4 proc.) sergantys SpA, 104 (29,4 proc.) sergantys RA ir 114 (32,2 proc.) kontrolinės grupės tiriamųjų. Sociodemografinės, gyvenimo būdo ir klinikinės tiriamųjų charakteristikos pateikiamos 1 ir 2 prieduose.

Grupių tarpusavio panašumas analizuotas pagal amžių, lytį, fizinį aktyvumą bei šeiminių lūžių anamnezę. Sergančiųjų grupės papildomai buvo lygintos pagal ligos trukmę mėnesiais: vienu atveju trukmė skaičiuojama nuo simptomų pradžios, kitu – nuo diagnozės nustatymo momento ir pagal gydytojo reumatologo nustatytą ligos aktyvumą.

Charakteristikos, kurioms tarp grupių palyginti buvo naudojama vienfaktorinė dispersinė analizė (ANOVA), pateikiamos 3 lentelėje, o charakteristikos, kurioms palyginti taikytas *Chi* kvadrato (χ^2) kriterijus, pateikiamos 4 lentelėje.

3 lentelė. Kiekybinių kintamųjų skaitinės charakteristikos (vidurkis (SN)) bei kintamųjų palyginimas tarp tiriamųjų grupių

Kintamasis	Tiriamųjų grupės			p	Post hoc
	SpA (n = 136)	RA (n = 104)	Kontrolinė (n = 114)		
Amžius (metais)	42,18 (12,92)	50,09 (11,10)	46,61 (13,89)	< 0,001	2>3 (p = 0,018) 2>1 (p < 0,001) 3>1 (p = 0,045)
KMI (kg/m ²)	26,05 (5,05)	25,74 (4,99)	26,81 (4,76)	0,251	
Ligos trukmė nuo diagnozės nustatymo (mėn.)	61,79 (78,23)	119,86 (101,21)	–	< 0,001	
Ligos trukmė nuo simptomų pradžios (mėn.)	112,09 (94,54)	148,49 (109,60)	–	0,007	

Sergantieji spondiloartropatijomis (SpA); sergantieji reumatoidiniu artritu (RA); kūno masės indeksas (KMI).

4 lentelė. Kokybinių požymių dažnis bei jo palyginimas tarp tiriamųjų grupių

Kintamasis		Tiriamųjų grupės			p
		SpA (n = 136)	RA (n = 104)	Kontrolinė (n = 114)	
Lytis	Moterys iki menopauzės	15 (11,0 %)	25 (24,0 %)	33 (29,0 %)	< 0,001*
	Moterys po menopauzės	28 (20,6 %)	48 (46,2 %)	35 (30,6 %)	
	Vyrai	93 (68,4 %)	31 (29,8 %)	46 (40,4 %)	
Fizinis aktyvumas	≥4 k. per savaite	33 (24,2 %)	25 (24,0 %)	26 (22,8 %)	0,062
	1–3 k. per savaite	41 (30,2 %)	27 (26,0 %)	28 (24,6 %)	
	3 k. per mėn.	15 (11,0 %)	17 (16,4 %)	31 (27,2 %)	
	nesimankština	47 (34,6 %)	35 (33,6 %)	29 (25,4 %)	
Šeiminė lūžių anamnezė	Yra	39 (28,7 %)	28 (26,9 %)	30 (26,3 %)	0,909
	Nėra	97 (71,3 %)	76 (73,1 %)	84 (73,7 %)	
Gydytojo reumatologo nustatytas ligos aktyvumas	2 – nedidelis aktyvumas	35 (25,7 %)	30 (28,8 %)		0,516
	3 – vidutinis aktyvumas	55 (40,4 %)	46 (44,2 %)		
	4 – didelis aktyvumas	46 (33,8 %)	28 (26,9 %)		

Sergantieji spondiloartropatijomis (SpA); sergantieji reumatoidiniu artritu (RA).

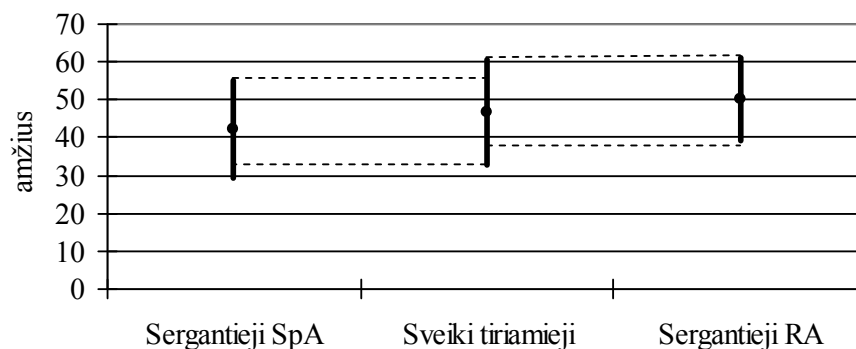
* SpA grupėje buvo daugiau vyrų nei RA (p < 0,001) ar kontrolinėje grupėje (p < 0,001); RA ir kontrolinėje grupėje vyrų skaičius nesiskyrė (p = 0,119); moterų iki menopauzės ir moterų po menopauzės skaičius tirtose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė (SpA vs kontr. p = 0,550; SpA vs RA p = 0,112, RA vs kontr. p = 0,060).

Tyrime dalyvavo suaugusieji, kurių amžiaus vidurkis buvo $45,93 \pm 13,12$ metų, tačiau tiriamųjų amžiaus išsibarstymas buvo labai didelis. Visose trijose grupėse jauniausiam tiriamajam tyrimo metu buvo 20, o vyriausiems – 71 (SpA grupėje), 69 (RA grupėje) ir 72 (kontrolinėje grupėje). Tiriamųjų grupių palyginimas pagal amžių ypač svarbus, nes su amžiumi KMT linkęs mažėti [53, 54].

Išanalizavus 3 lentelėje pateiktus duomenis, hipotezė apie amžiaus vidurkio lygybę tarp grupių buvo atmesta ($p < 0,001$). Papildomai lyginant grupes poromis, nustatyta, kad visos grupės statistiškai reikšmingai skiriasi pagal amžių: vyriausio amžiaus pacientai buvo sergančiųjų RA grupėje, jie statistiškai reikšmingai vyresni ir už kontrolinės grupės tiriamuosius (*Tukey* HSD post hoc $p = 0,045$), ir už sergančiuosius SpA ($p < 0,001$). Kontrolinės grupės tiriamieji taip pat buvo vyresni nei sergantieji SpA ($p = 0,007$).

Mūsų tyrimo duomenimis (duomenys lentelėse nepateikti), pirmieji SpA požymiai pasireiškia jaunesniame amžiuje nei RA (SpA – vidutiniškai $32,83 \pm 13,23$ metų, o RA – $37,71 \pm 13,14$ metų, $p < 0,001$), tačiau laikotarpis nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo iki diagnozės nustatymo sergantiesiems SpA yra ilgesnis, todėl liga diagnozuojama būnant panašiam amžiuje ir SpA, ir RA sergantiems pacientams (amžiaus vidurkis $M_{SpA} = 37,02 \pm 12,81$ metų, $M_{RA} = 40,09 \pm 12,84$ metų, $p = 0,068$). Tai, kad sergančiųjų SpA diagnozės nustatymas užtrunka, savo darbuose teigia ir kiti autoriai [222–224].

Kontrolinės grupės tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $M_{kont} = 46,61 \pm 13,89$. Iš 2 pav. pateikiamų pasikliautinių intervalų matyti, jog kontrolinės grupės tiriamųjų amžius tolygiai persidengia su abiem sergančiųjų grupėmis.



2 pav. Grupių tiriamųjų amžiaus vidurkiai ir pasikliautiniai intervalai

Sergantieji spondiloartropatijomis (SpA); sergantieji reumatoidiniu artritu (RA).

Kitas kriterijus, pagal kurį lygintos tiriamųjų grupės – lytis (4 lentelė). Atsižvelgiant į literatūroje pateikiamus duomenis, kad su menopauze susiję hormonų pokyčiai gali turėti įtakos KMT mažėjimui, šiame tyrime moterų grupė dar suskirstyta į du pogrupius: moterys iki menopauzės ir po menopauzės. Palyginus sergančiųjų SpA, sergančiųjų RA ir kontrolinės grupės tiriamuosius tarpusavyje, nustatyta, kad SpA grupėje buvo daugiau vyrų nei RA ar kontrolinėje grupėje ($p < 0,001$). Analizuojant moterų iki menopauzės ir moterų po menopauzės proporcijas tirtose grupėse, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta (SpA palyginti su kontroline grupe $p = 0,550$; SpA palyginti su RA $p = 0,112$, RA palyginti su kontroline gr. $p = 0,060$). Skirtingą SpA ir RA ligų paplitimą vyrų ir moterų populiacijose patvirtina ir kiti tyrimai [5, 225].

Atsižvelgiant į tai, jog daugelio klinikinių tyrimų metu [226, 227] nustatyta tiesinė teigiama priklausomybė tarp KMI ir KMT, mūsų darbe tiriamosios grupės taip pat buvo palygintos ir pagal KMI rodiklį. Vidutinis visų tiriamųjų KMI buvo $26,20 \pm 4,94 \text{ kg/m}^2$ (tiriamieji turėjo nedidelį antsvorį). Tačiau visose grupėse buvo tiriamųjų, turinčių ir per mažą svorį (mažiausia KMI reikšmė SpA grupėje buvo $16,53 \text{ kg/m}^2$, RA – $14,30 \text{ kg/m}^2$, kontrolinėje – $17,30 \text{ kg/m}^2$), ir sergančiųjų nutukimu (didžiausia KMI reikšmė SpA grupėje $42,76 \text{ kg/m}^2$, RA grupėje – $43,75 \text{ kg/m}^2$, kontrolinėje – $39,19 \text{ kg/m}^2$). Visgi, statistiškai reikšmingo KMI vidurkių skirtumo tarp grupių nenustatyta (3 lentelė).

Lyginant tiriamųjų grupes pagal fizinį aktyvumą (kaip dažnai mankštinasi), pagal šeiminę kaulų lūžių anamnezę, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta (3 lentelė). Svarbu pažymėti, kad tyrime dalyvavo panašaus ligos aktyvumo, kurią nustatė gydytojas reumatologas, sergantieji SpA ir RA ($p=0,516$).

Apibendrinus galima teigti, kad grupės nebuvo homogeniškos lyties bei amžiaus atžvilgiu, o RA ir SpA grupės skyrėsi ir ligos trukme, tačiau nesiskyrė pagal ligos aktyvumą, nustatyti skirtumai pagrindžiami natūraliomis SpA ir RA charakteristikomis, tad šių grupių lyginimas pagal KMT rodmenis buvo korektiškas.

4.2. Spondiloartropatijų, reumatoidinio artrito ir kontrolinės grupės tiriamųjų kaulų mineralų tankio palyginimas

Klinikiniais tyrimais įrodyta [25, 228], kad sergantiesiems RA nustatomas sumažėjęs KMT visame skelete. Literatūros duomenimis [13, 229], patologiniai

stuburo slankstelių lūžiai sergant SpA, nepaisant susiformavusių sindesmotitų ir sukaulėjimo išilginių raiščių, kurie lyg ir turėtų būti „stuburo slankstelių apsauga“, įvyksta dažniau nei sergantiesiems RA [24, 25]. Manoma, kad kaulinis audinys abiejų ligų metu veikiamas panašių veiksnių: vietinio ir sisteminio uždegiminio proceso, vartojamų medikamentų, sumažėjusios judėjimo funkcijos. Remiantis šiais duomenimis, buvo iškelta hipotezė, jog KMT sumažėjimas visame skelete būdingas ne tik RA, bet ir SpA sergantiesiems. Siekiant patikrinti hipotezę, buvo palyginti KMT vidurkiai visose tirtose skeleto srityse tarp RA, SpA ir kontrolinės grupių, panaudojus vienfaktorinės dispersinės analizės metodą (ANOVA). Papildomai atlikti ir poriniai grupių KMT palyginimai (naudotas *Tukey HSD* testas). Rezultatai pateikiami 5 ir 6 lentelėse.

5 lentelė. KMT (g/cm^2) ir Z lygmens skaitinės charakteristikos (vidurkis (SN)) bei tiriamųjų grupių palyginimas pagal šiuos rodmenis

KMT	Tiriamųjų grupės			p
	SpA (n = 136)	RA (n = 104)	Kontrolinė (n = 114)	
KMTS	0,873 (0,128)	0,866 (0,125)	1,016 (0,121)	< 0,001
KMTK	0,849 (0,121)	0,832 (0,131)	0,998 (0,113)	< 0,001
KMTD	0,837 (0,122)	0,825 (0,122)	0,983 (0,110)	< 0,001
ZS	-1,317 (0,998)	-1,061 (1,096)	0,045 (0,941)	< 0,001
ZK	-1,133 (0,949)	-1,014 (1,001)	0,097 (0,842)	< 0,001
ZD	-1,222 (0,952)	-1,143 (1,161)	-0,014 (0,838)	< 0,001

Sergantieji spondiloartropatijomis (SpA); sergantieji reumatoidiniu artritu (RA).

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD).

6 lentelė. Tiriamųjų grupių poriniai palyginimai pagal KMT (g/cm^2) ir Z lygmenį

Tiriamųjų grupės	KMT					
	KMTS		KMTK		KMTD	
	Kontr.	SpA	Kontr.	SpA	Kontr.	SpA
SpA	< 0,001	–	< 0,001	–	< 0,001	–
RA	< 0,001	0,650	< 0,001	0,288	< 0,001	0,446
Tiriamųjų grupės	ZS		ZK		ZD	
	Kontr.	SpA	Kontr.	SpA	Kontr.	SpA
	SpA	< 0,001	–	< 0,001	–	< 0,001
RA	< 0,001	0,052	< 0,001	0,330	< 0,001	0,542

Sergantieji spondiloartropatijomis (SpA); sergantieji reumatoidiniu artritu (RA).

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD).

Pagal penktoje lentelėje pateiktus duomenis matyti, kad kontrolinėje grupėje vidutinis KMT stubure (vertinant g/cm^2) (toliau KMTS) buvo $1,016 \pm 0,121 \text{ g/cm}^2$,

o KMTS vidurkis sergančiųjų SpA bei RA grupėse sumažėjęs atitinkamai – $0,873 \pm 0,128 \text{ g/cm}^2$ ir $0,866 \pm 0,125 \text{ g/cm}^2$. Nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis kontrolinės grupės KMTS vidurkis palyginti su sergančiųjų SpA ir RA grupėmis (abu $p < 0,001$). SpA ir RA sergančiųjų KMTS vidurkiai buvo panašūs ($p = 0,650$).

Palyginus tiriamas grupes pagal vidutinį KMT kairiajame ir dešiniajame šlaunikaulyje (vertinant (g/cm^2)) (toliau KMTK ir KMTD), hipotezė apie lygius KMT vidurkius buvo atmesta. Lyginant grupes poromis, nustatyta, kad kontrolinės grupės tiriamųjų KMT abiejuose šlaunikaulyuose buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei SpA ir RA grupėse, o SpA ir RA grupių abiejų šlaunikaulių KMT vidurkiai buvo panašūs (6 lentelė).

Žinoma, kad, lyginant kelių grupių KMT vidurkius (KMT vertinant g/cm^2), būtina atsižvelgti į tiriamųjų amžių ir lytį, nes šie veiksniai labai svarbūs kaulų masės netekimo patogenezei. To įmanoma išvengti KMT vertinant Z lygmeniu (Z lygmuo – tiriamąjo paciento kaulų mineralų tankio nuokrypis, išreikštas standartinių nuokrypių (SN) skaičiumi, nuo to paties amžiaus ir lyties sveikų žmonių kaulų mineralų tankio vidurkio).

Atlikus lyginamąją tiriamųjų grupių analizę pagal Z lygmenį, nustatyti tie patys skirtumai kaip ir lyginant pagal KMT (jį vertinant g/cm^2) vidurkį: kontrolinės grupės tiriamiesiems statistiškai reikšmingai didesni Z lygmenys ir stubure (toliau tekste vartojama santrumpa ZS), ir šlaunikaulyuose (toliau tekste ZK – kairiojo šlaunikaulio, ZD – dešiniojo šlaunikaulio) nei SpA ir RA sergantiesiems (visi $p < 0,001$), o Z lygmenys tarp SpA ir RA grupių nė vienoje skeleto srityje statistiškai reikšmingai nesiskyrė (ZS $p = 0,052$, ZK $p = 0,330$, ZD $p = 0,542$).

Apibendrinus šiame skyriuje pateiktus rezultatus, galima konstatuoti, kad sergantiesiems SpA nustatytas panašiai sumažėjęs KMT (jį vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) (5 lentelė) visose tirtose skeleto srityse kaip ir sergantiesiems RA. Sergantiesiems ir SpA, ir RA nustatytas statistiškai reikšmingai mažesnis KMT vidurkis (jį vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) visose tirtose skeleto srityse, palyginti su kontrolinės grupės asmenų KMT vidurkiu (6 lentelė).

Prieš analizuojant veiksnius, turinčius įtakos KMT mažėjimui, sergant SpA, svarbu išsiaiškinti, kad sergančiuosius įvairiomis SpA grupės ligomis (AS, PsA, EnA, ReA) galima laikyti homogeniška pagal KMT pokyčius SpA grupe (atsakymui į šį klausimą skirtas kitas skyrius).

4.3. Sergančiųjų spondiloartropatijomis homogeniškumas pagal kaulų mineralų tankio pokyčius

4.3.1. Sergančiųjų įvairiomis spondiloartropatijų grupės ligomis homogeniškumas pagal kaulų mineralų tankio pokyčius

SpA grupės pacientai pagal skirtingas ligas buvo suskirstyti į pogrupius: 54 (39,70 proc.) sirgo AS; 33 (24,3 proc.) – PsA; 29 (21,3 proc.) – EnA ir 20 (14,7 proc.) – ReA. Pogrupių palyginimas pagal amžių, KMI, ligos trukmę, skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios ir nuo klinikinės diagnozės nustatymo momento, kumuliacinę gliukokortikoidų dozę, jų vartojimo trukmę (kiekybiniai kintamieji) pateikiamas 7 lentelėje. Pagal pacientų lytį, fizinį aktyvumą, šeiminę lūžių anamnezę ir gydymą TNF- α blokatoriais (kokybiniai kintamieji) duomenys pateikiami 8 lentelėje.

7 lentelė. Sergančiųjų įvairiomis SpA grupės ligomis kiekybinių kintamųjų skaitinės charakteristikos (vidurkis (SN)) bei jų palyginimas tarp pogrupių

Kintamasis	SpA grupės liga				p	Post hoc
	AS (n = 54)	PsA (n = 33)	EnA (n = 29)	ReA (n = 20)		
Amžius (metais)	40,93 (10,95)	48,30 (10,90)	39,83 (13,99)	38,85 (16,55)	0,015	2>1 (p = 0,043) 2>3 (p = 0,044) 2>4 (p = 0,044)
KMI (kg/m ²)	25,56 (4,30)	28,61 (6,49)	25,26 (4,21)	24,05 (4,22)	0,003	2>1 (p = 0,021) 2>3 (p = 0,043) 2>4 (p = 0,004)
Ligos trukmė nuo nustatytos diagnozės (mėn.)	80,26 (82,60)	68,50 (76,07)	41,74 (82,82)	29,85 (43,24)	0,035	1>3 (p = 0,031) 1>4 (p < 0,013)
Ligos trukmė nuo simptomų pradžios (mėn.)	146,46 (94,72)	118,18 (91,99)	84,86 (90,60)	48,70 (57,84)	< 0,001	1>3 (p = 0,016) 1>4 (p < 0,001) 2>4 (p = 0,033)
Kumuliacinė gliukokortikoidų dozė (g)	6,76 (13,37)	6,80 (17,26)	4,63 (12,18)	0,33 (0,54)	0,270	
Gliukokortikoidų vartojimo trukmė (mėn.)	18,89 (30,23)	34,36 (65,57)	17,03 (48,73)	1,35 (2,13)	0,066	

Sergantieji ankiloziniu spondilitu (AS), psoriaziniu artritu (PsA), reaktyviu artritu (ReA) ir enteropatine artropatija (EnA), kūno masės indeksas (KMI).

8 lentelė. Kokybinių požymių dažnis bei jo palyginimas tarp pogrupių

Kintamasis		SpA grupės liga				p
		AS (n = 54)	PsA (n = 33)	EnA (n = 29)	ReA (n = 20)	
Lytis	Moterys iki menopauzės	3 (20,0%)	3 (20,0%)	4(26,7%)	5(33,3%)	0,009*
	Moterys po menopauzės	6 (21,4%)	13 (46,4)	5 (17,9%)	4 (14,3%)	
	Vyrai	45 (48,40%)	17 (18,30%)	20 (21,5%)	11 (11,8%)	
Fizinis aktyvumas	≥ 4k. per savaitę	16 (48,50%)	4 (12,1%)	8 (24,2%)	5 (15,2%)	0,232
	1–3 k. per savaitę	15 (36,6%)	13 (31,7%)	10 (24,4%)	3 (7,3%)	
	3 k. per mėn.	3 (20,0%)	3 (20,0%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	
	Nesimankština	20 (42,6%)	13 (27,7%)	6 (12,8%)	8 (17%)	
Šeiminė lūžių anamnezė	Yra	18 (43,9%)	7 (17,1%)	11 (26,8%)	5 (12,2%)	0,458
	Nėra	36 (37,9%)	26 (27,4%)	18 (18,9%)	15 (15,8%)	
TNF-α blokatorių vartojimas	Yra	12 (54,5%)	8 (36,4%)	2 (9,1%)	0 (0%)	**
	Nėra	42 (36,8%)	25 (21,9%)	27 (23,7%)	20 (17,5%)	

Sergantieji ankiloziniu spondilitu (AS), psoriaziniu artritu (PsA), reaktyviu artritu (ReA) ir enteropatine artropatija (EnA).

* sergančiųjų AS pogrupyje buvo daugiau vyrų nei kituose pogrupiuose: AS vs PsA p = 0,005, AS vs EnA p = 0,049, AS vs ReA p = 0,023; palyginus tik PsA, EnA ir ReA pogrupius pagal vyriškosios lyties dažnį reikšmingo skirtumo nenustatyta (PsA vs EnA p = 0,157, PsA vs ReA p = 0,167, EnA vs ReA p = 0,542); moterų iki ir po menopauzės pasiskirstymas pogrupiuose statistiškai reikšmingai nesiskyrė (p = 0,276).

** Kadangi nė vienas sergantis ReA nebuvo gydomas TNF-α blokatoriais, palyginimas tarp trijų grupių negalimas.

Analizuojant 7 lentelėje pateiktus duomenis, matyti, kad hipotezė apie amžiaus vidurkio lygybę tarp visų keturių pogrupių (AS, PsA, EnA, ReA) atmesta. Papildomai atliktas amžiaus vidurkio palyginimas tarp pogrupių porų. Gauti rezultatai rodo, kad sergantieji PsA buvo statistiškai reikšmingai vyresni už sergančiuosius AS (p = 0,043), EnA (p = 0,044) ir ReA (p = 0,044). Sergančiųjų PsA KMI buvo didesnis nei visų kitų sergančiųjų SpA (palyginti su AS p = 0,021, su EnA p = 0,043, su ReA p = 0,004). Kiti trys pogrupiai (AS, EnA, ReA) pagal amžių ir KMI tarpusavyje nesiskyrė (p amžiui atitinkamai buvo AS vs EnA p = 0,922, AS vs ReA p = 0,966 ir ReA vs EnA p = 0,981; palyginus pogrupius pagal KMI, p reikšmės atitinkamai buvo 0,589, 0,754 ir 0,999).

Sergančiųjų AS vidutinė ligos trukmė statistiškai reikšmingai buvo ilgesnė nei EnA ir ReA sergančiųjų, vertinant ir nuo diagnozės nustatymo momento (p = 0,016 ir p < 0,001), ir nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo (p < 0,001 ir p = 0,006). Tokie duomenys pateikiami ir literatūroje: pirmieji AS požymiai pasireiškia jauniems:

15–30 metų žmonėms, tačiau klinikinės AS diagnozės nustatymas vėluoja 6–8 metus, taip prailgėja ligos trukmė (skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios), palyginti su kitomis SpA grupės ligomis [5, 230]. Sergančiųjų ReA ligos trukmė nuo simptomų pradžios buvo trumpesnė nei sergančiųjų PsA ($p = 0,033$). Pagal kumuliacinę gliukokortikoidų dozę ir jų vartojimo trukmę sergantieji įvairiomis SpA grupę sudarančiomis ligomis buvo panašūs.

Nė vienas sergantis ReA nebuvo gydomas TNF- α blokatoriais (šių medikamentų skyrimui, sergant ReA, indikacijų nėra), todėl lyginimas tarp visų keturių grupių statistiškai buvo negalimas. Lyginant tik AS, PsA ir EnA pogrupius pagal gydymą TNF- α blokatoriais, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p = 0,156$).

Skirtumus pagal lytį pogrupiuose lėmė didesnis vyrų skaičius sergančiųjų AS pogrupyje, palyginti su kitais pogrupiais. Palyginus tik PsA, EnA ir ReA pogrupius, reikšmingo vyriškosios lyties skaičiaus skirtumo nenustatyta ($p = 0,177$). Moterų iki ir po menopauzės pasiskirstymas pogrupiuose statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,276$).

Lyginant šių pogrupių panašumą pagal KMT (g/cm^2) ir Z lygmenį, taikyta vienfaktorinė dispersinė analizė ANOVA. Rezultatai pateikiami 9 lentelėje.

9 lentelė. Įvairiomis SpA grupės ligomis sergančiųjų KMT (g/cm^2) ir Z lygmens skaitinės charakteristikos (vidurkis (SN)) bei tiriamųjų pogrupių palyginimas pagal šiuos rodmenis

KMT	SpA grupės liga				p
	AS (n = 54)	PsA (n = 33)	EnA (n = 29)	ReA (n = 20)	
KMTS	0,885 (0,149)	0,890 (0,143)	0,837 (0,075)	0,870 (0,096)	0,346
KMTK	0,837 (0,125)	0,845 (0,135)	0,857 (0,115)	0,877 (0,094)	0,632
KMTD	0,821 (0,127)	0,830 (0,131)	0,858 (0,118)	0,860 (0,094)	0,463
ZS	-1,301 (1,023)	-1,077 (1,258)	-1,631 (0,484)	-1,298 (0,868)	0,179
ZK	-1,282 (0,912)	-0,991 (1,069)	-1,157 (0,856)	-0,928 (0,965)	0,392
ZD	-1,386 (0,933)	-1,120 (1,032)	-1,158 (0,891)	-1,040 (0,954)	0,418

Sergantieji ankiloziniu spondilitu (AS), psoriaziniu artritu (PsA), reaktyviu artritu (ReA) ir enteropatine artropatija (EnA).

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD).

9 lentelėje pateikiami duomenys rodo, kad statistiškai reikšmingų KMT skirtumų (vertinant ir g/cm^2 , ir Z lygmeniu) sergantiesiems AS, PsA, EnA ir ReA nenustatyta ir stuburo juosmeninėje, ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse. Taigi, išanalizavus duomenis, galima teigti, kad nustatyti skirtumai amžiaus, lyties, KMI, ligos pradžios bei trukmės, gydymo aspektais sergantiesiems įvairiomis SpA grupės ligomis (AS, PsA, EnA ir ReA) yra paaiškinami natūraliomis konkrečių SpA grupės ligų savybėmis [5]. Remiantis tyrimo duomenimis, panašus kaulų masės netekimas būdingas sergant visomis SpA grupės ligomis, nes tikriausiai yra lemiamas tų pačių etiologinių bei patogenezinių veiksnių. Todėl tolesnėje analizėje SpA grupė nagrinėjama kaip vienetas, t. y. neskirstant jos į atskiras ligas.

4.3.2. Kaulų mineralų tankio palyginimas tarp skirtingus sąnarių pažeidimo tipus turinčių sergančiųjų

Vienas iš darbo uždavinių buvo nustatyti ryšį tarp sąnarių pažeidimo tipo ir KMT pokyčių sergantiesiems SpA. Pagal sąnarių pažeidimo tipą SpA sergantieji buvo suskirstyti į tris pogrupius: turėjusieji tik ašinį, tik periferinį bei turėjusieji ir ašinį, ir periferinį sąnarių pažeidimą. Ašinio pažeidimo pogrupyje buvo 25 (18,4 proc.) pacientai, periferinio pažeidimo pogrupyje – 20 (14,7 proc.) pacientų, ir ašinis ir periferinis sąnarių pažeidimo tipas buvo diagnozuotas 91 (66,9 proc.) pacientui. 10 ir 11 lentelėse pateikiami pogrupių palyginimai pagal amžių, KMI, ligos trukmę, skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios ir nuo klinikinės diagnozės nustatymo momento, kumuliacinę gliukokortikoidų dozę, jų vartojimo trukmę, taip pat pagal pacientų lytį, fizinį aktyvumą, šeiminių lūžių anamnezę ir gydymą TNF- α blokatoriais bei spondiloartropatijų grupės liga.

10 lentelė. Sergančiųjų SpA, turinčių skirtingą sąnarių pažeidimo tipą, kiekybinių kintamųjų skaitinės charakteristikos (vidurkis (SN)) bei jų palyginimas tarp pogrupių

Kintamasis	Sąnarių pažeidimo tipas			p	Post hoc
	Ašinis (n = 25)	Periferinis (n = 20)	Ašinis ir periferinis (n = 91)		
Amžius (metais)	41,88 (12,63)	36,25 (16,98)	43,56 (11,72)	0,071	
KMI (kg/m^2)	26,33 (5,90)	24,62 (4,73)	26,29 (4,87)	0,392	
Ligos trukmė nuo nustatytos diagnozės (mėn.)	46,72 (62,35)	22,95 (54,46)	74,46 (83,41)	0,015	3>2 (p = 0,007)

(10 lentelės tęsinys)

Ligos trukmė nuo simptomų pradžios (mėn.)	89,04 (84,68)	50,05 (70,59)	132,05 (95,06)	0,001	3>1 (p = 0,036) 3>2 (p < 0,001)
Kumuliacinė gliukokortikoidų dozė (g)	4,34 (11,42)	3,24 (12,63)	5,41 (12,09)	0,742	
Gliukokortikoidų vartojimo trukmė (mėn.)	21,84 (47,64)	13,10 (53,44)	20,49 (41,77)	0,771	

11 lentelė. Sergančiųjų SpA, turinčių skirtingą sąnarių pažeidimo tipą, kokybinių požymių dažnis bei jo palyginimas tarp pogrupių

Kintamasis		Sąnarių pažeidimo tipas			p
		Ašinis (n = 25)	Periferinis (n = 20)	Ašinis ir periferinis (n = 91)	
Lytis	Moterys iki menopauzės	2 (13,3%)	4 (26,7%)	9 (60,0%)	0,649
	Moterys po menopauzės	4 (14,3%)	3 (10,7%)	21 (75,0%)	
	Vyrai	19 (20,4%)	13 (14,0%)	61 (65,6%)	
Fizinis aktyvumas	≥ 4 k. per savaitę	3 (9,1%)	6 (18,2%)	24 (72,7%)	0,103
	1–3 k. per savaitę	6 (14,6%)	6 (14,6%)	29 (70,7%)	
	3 k. per mėn.	4 (26,7%)	3 (20%)	8 (53,3%)	
	Nesimankština	12 (25,5%)	5 (10,6%)	30 (63,8%)	
Šeiminė lūžių anamnezė	Yra	6 (15,4%)	7 (17,9%)	26 (66,7%)	0,796
	Nėra	19 (19,6%)	13 (13,4%)	65 (67,0%)	
TNF-α blokatorių vartojimas	Yra	2 (9,1%)	0 (0,0%)	20 (90,9%)	*
	Nėra	23(20,2%)	20 (17,5%)	71 (62,3%)	
Liga	AS	9 (16,7%)	0 (0,0%)	45 (83,3%)	**
	PsA	9 (27,3%)	0 (0,0%)	24 (72,7%)	
	EnA	2 (6,9%)	12 (41,4%)	15 (51,7%)	
	ReA	5 (25,0%)	8 (40,0%)	7 (35,0%)	

Sergantieji ankiloziniu spondilitu (AS), psoriaziiniu artritu (PsA), reaktyviu artritu (ReA) ir enteropatine artropatija (EnA).

* Kadangi nė vienas tiriamasis, turintis periferinį pažeidimą, nebuvo gydomas TNF-α blokatoriais, palyginimas tarp trijų pogrupių negalimas; palyginus ašinį, ir ašinį, ir periferinį pažeidimus turinčius tiriamųjų pogrupius, statistiškai reikšmingo skirtumo nerasta (p = 0,093).

** Kadangi sergantieji AS ir PsA neturėjo tik periferinio sąnarių pažeidimo, palyginimas tarp trijų pogrupių negalimas; palyginus tik ašinį, ir ašinį, ir periferinį pažeidimus turinčių tiriamųjų grupes, statistiškai reikšmingo skirtumo nerasta (p = 0,155).

Remiantis 10 lentelėje pateiktais duomenimis, skirtingą pažeidimo tipą turintys tiriamieji tarpusavyje skyrėsi tik pagal ligos trukmę, skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios ir nuo diagnozės nustatymo. Turėjusieji ir ašinį, ir periferinį sąnarių pažeidimą sirgo reikšmingai ilgiau nei kitų dviejų pogrupių tiriamieji

(vertinant nuo diagnozės nustatymo bei lyginant su ašinių sąnarių pažeidimo tipą turinčiais tiriamaisiais $p = 0,036$ ir periferinį – $p < 0,001$; vertinant nuo pirmųjų simptomų – su periferinių sąnarių pažeidimo tipą turinčiais tiriamaisiais $p = 0,020$).

Remiantis 11 lentelėje pateiktais duomenimis, tik ašinių, tik periferinių, ir ašinių, ir periferinių sąnarių pažeidimą turintys SpA tiriamieji statistiškai reikšmingai nesiskyrė pagal lytį, fizinį aktyvumą bei šeiminių lūžių anamnezę. Kadangi nė vienas tiriamasis, turintis periferinių sąnarių pažeidimą, nebuvo gydomas TNF- α blokatoriais, palyginimas tarp visų pogrupių pagal šį požymį negalimas, o palyginus ašinių, ir ašinių, ir periferinių pažeidimus turinčius tiriamųjų pogrupius, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p = 0,093$). Analogiškai lyginimas pagal šį požymį negalimas ir tarp skirtingomis SpA grupės ligomis sergančių tiriamųjų, nes tik periferinio sąnarių pažeidimo neturėjo sergantieji AS ir PsA. Palyginus tik ašinių, ir ašinių, ir periferinių pažeidimus turinčius sergančiuosius, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p = 0,155$).

Nustatyti skirtumai įvairius sąnarių pažeidimo tipus turintiems SpA sergantiems atitinka ir kitų autorių analogiškus duomenis [145, 231, 232].

12 lentelėje pateiktais duomenimis, šių trijų pogrupių KMT vidurkiai, vertinant juos ir g/cm^2 , ir Z lygmeniu, statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

12 lentelė. Sergančiųjų SpA, turinčių skirtingą sąnarių pažeidimo tipą, KMT (g/cm^2) ir Z lygmens skaitinės charakteristikos (vidurkis (SN)) bei tiriamųjų pogrupių palyginimas pagal šiuos rodmenis

KMT	Sąnarių pažeidimo tipas			p
	Ašinis (n = 25)	Periferinis (n = 20)	Ašinis ir periferinis (n = 91)	
KMTS	0,859 (0,158)	0,846 (0,080)	0,883 (0,128)	0,416
KMTK	0,836 (0,147)	0,882 (0,100)	0,845 (0,117)	0,391
KMTD	0,818 (0,149)	0,875 (0,103)	0,833 (0,117)	0,269
ZS	-1,427 (1,289)	-1,541 (0,668)	-1,237 (0,952)	0,384
ZK	-1,284 (1,122)	-0,982 (0,874)	-1,124 (0,917)	0,567
ZD	-1,408 (1,142)	-1,034 (0,874)	-1,213 (0,913)	0,421

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD).

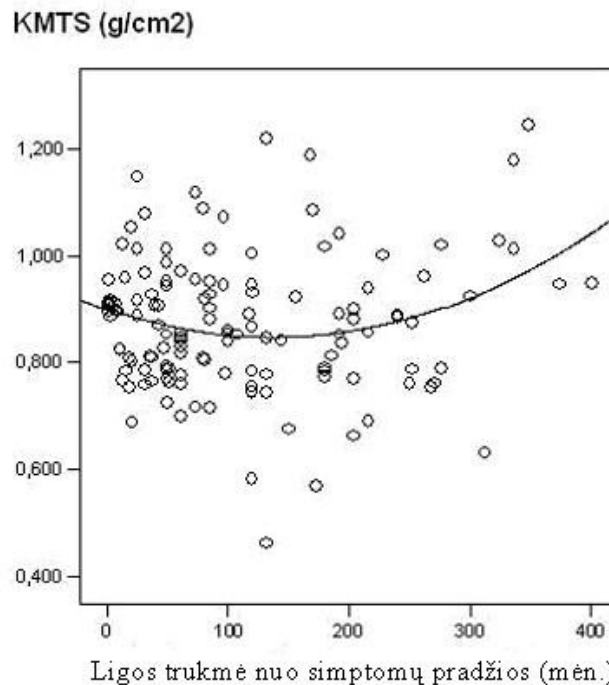
Apibendrinus 4.3.1 – 4.3.2 skyriuose pateiktus duomenis, galima teigti, kad esminio KMT vidurkių skirtumo tarp įvairių SpA grupę sudarančių ligų bei skirtingus sąnarių pažeidimo tipus turinčių SpA sergančiųjų nenustatyta nė vienoje tirtoje skeleto srityje.

4.4. Sergančiųjų spondiloartropatijomis kaulų mineralų tankio pokyčiams įtakos turintys veiksniai

4.4.1. Ryšys tarp ligos trukmės ir kaulų mineralų tankio pokyčių

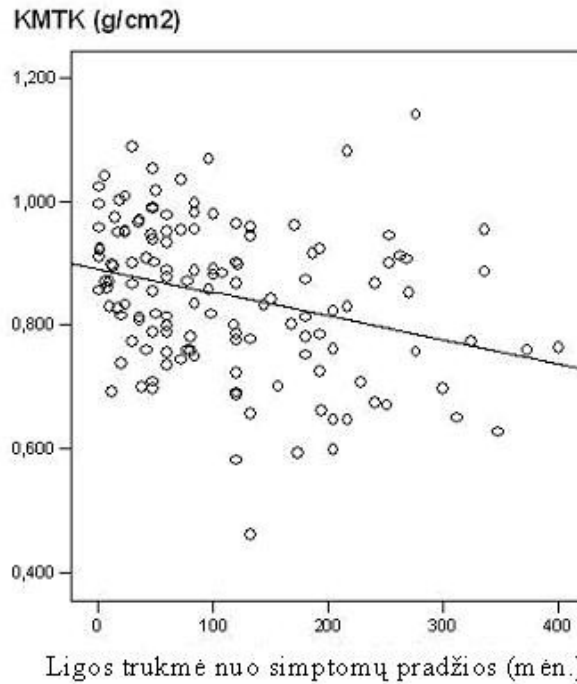
Literatūros duomenys apie KMT pokyčius, ilgėjant SpA trukmei, yra prieštaringi. Kaip minėta literatūros apžvalgos skyriuje, kiti autoriai ligos trukmę skaičiavo nuo SpA klinikinės diagnozės nustatymo momento. Mes norėjome išsiaiškinti, kuris rodiklis geriau atspindi KMT pokyčius visose skeleto srityse: ar ligos trukmė, skaičiuojant ją nuo klinikinės diagnozės nustatymo momento, ar ligos trukmė, skaičiuojant ją nuo pirmųjų ligos simptomų pasireiškimo.

Analizuojamoje SpA grupėje trumpiausia ligos trukmė, skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios, buvo 1 mėn., ilgiausia – 400 mėn., vidutinė ligos trukmė, skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios – $112,09 \pm 94,54$ mėn. Stuburo juosmeninės ir šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT (vertinant g/cm^2) pokyčių priklausomybės nuo ligos trukmės, skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios, rezultatai pateikiami 3, 4 ir 5 pav.



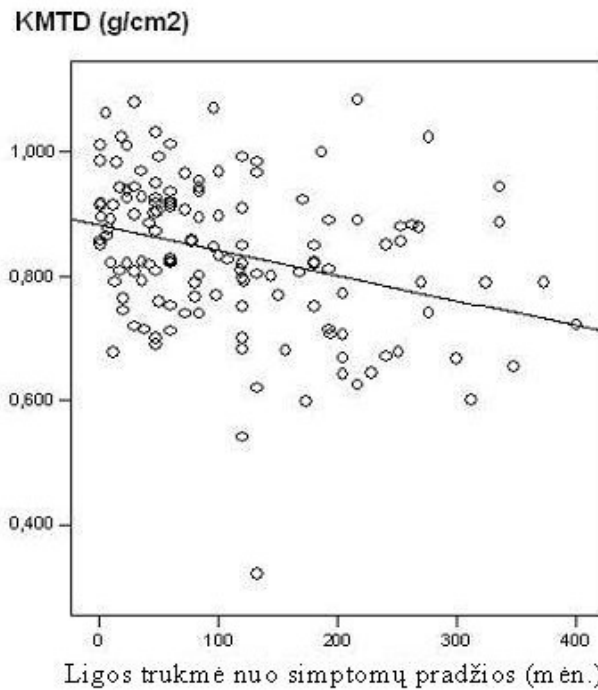
4 pav. Stuburo KMT pokyčių priklausomybė nuo ligos trukmės, skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS)



5 pav. Kairiojo šlaunikaulio KMT pokyčių priklausomybė nuo ligos trukmės, skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 kairiajame šlaunikaulyje (KMTK)



6 pav. Dešiniojo šlaunikaulio KMT pokyčių priklausomybė nuo ligos trukmės, skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD)

Analizuojant 3 paveiksle pateiktą duomenų išsibarstymą, matyti, kad iki 100 mėn. nuo ligos simptomų pradžios stuburo KMT (g/cm^2) mažėja, o po 200 mėn. KMT (g/cm^2) pradeda didėti. Šlaunikaulių KMT (g/cm^2) tolygiai mažėja, kai ligos trukmė ilgėja (4 ir 5 pav.). Išskirti laiko tarpniai taikyti kaip ribinės reikšmės skirstant SpA sergančiuosius į pogrupius pagal ligos trukmę nuo simptomų pradžios: sergančius mažiau nei 100 mėn., nuo 100 iki 200 mėn. ir daugiau kaip 200 mėn. sergančius. Pogrupių KMT (vertinant ir g/cm^2 , ir Z lygmeniu) lyginimo rezultatai pateikiami 13 ir 14 lentelėse.

13 lentelė. Sergančiųjų SpA, suskirstytų pagal laiką nuo simptomų pradžios, KMT (g/cm^2) ir Z lygmens skaitinės charakteristikos (vidurkis (SN)) bei pogrupių palyginimas pagal šiuos rodmenis

KMT	Ligos trukmė nuo simptomų pradžios			p
	< 100 mėn. (n = 75)	100–200 mėn. (n = 35)	> 200 mėn. (n = 26)	
KMTS	0,878 (0,105)	0,852 (0,158)	0,890(0,147)	0,488
KMTK	0,886 (0,100)	0,804 (0,123)	0,803(0,140)	< 0,001
KMTD	0,875 (0,096)	0,795 (0,138)	0,782(0,128)	< 0,001
ZS	-1,311 (0,888)	-1,468 (1,163)	-1,131(1,016)	0,422
ZK	-0,920 (0,893)	-1,432 (0,947)	-1,342(0,986)	0,013
ZD	-1,004 (0,878)	-1,489 (1,030)	-1,491(0,922)	0,011

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD).

14 lentelė. Sergančiųjų SpA, suskirstytų pagal laiką nuo simptomų pradžios, poriniai palyginimai pagal KMT (g/cm^2) ir Z lygmenį

Ligos trukmė nuo simptomų pradžios	KMT					
	KMTS		KMTK		KMTD	
	<100 mėn.	>200 mėn.	<100 mėn.	>200 mėn.	<100 mėn.	>200 mėn.
>200 mėn.	0,904	–	0,005	–	0,001	–
100–200 mėn.	0,608	0,498	0,002	1,000	0,002	0,902
Ligos trukmė nuo simptomų pradžios	ZS		ZK		ZD	
	<100 mėn.	>200 mėn.	<100 mėn.	>200 mėn.	<100 mėn.	>200 mėn.
	>200 mėn.	0,705	–	0,115	–	0,058
100–200 mėn.	0,718	0,389	0,021	0,925	0,031	1,000

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD).

13 ir 14 lentelėse pateikti duomenys rodo, kad statistiškai reikšmingas stuburo KMT (g/cm^2) ir Z lygmens vidurkių skirtumas tarp sergančiųjų iki 100 mėn., nuo 100 iki 200 mėn. ir daugiau kaip 200 mėn. neišryškėjo. Ilgėjanti ligos trukmė nuo

simptomų pradžios yra informatyvus šlaunikaulių KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) mažėjimo rodiklis.

Esame nustatę, jog sergančiųjų SpA, nepriklausomai nuo ligos trukmės, skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios, KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) visose tirtose skeleto srityse: stubure (visi $p < 0,001$) ir abiejuose šlaunikauliuose (visi $p < 0,001$) yra statistiškai reikšmingai mažesnis nei sveikų kontrolinės grupės tiriamųjų (rezultatai iš duomenų bazės) [233], todėl galima manyti, jog KMT visame skelete reikšmingai sumažėja ligos pradžioje, matyt, tik atsiradus pirmiesiems ligos simptomams ir tęsiasi ligos trukmei ilgėjant. Stuburo KMT, ilgėjant ligos trukmei, ne tik nemažėja, bet šiek tiek, nors ir nereikšmingai, didėja, manome, kad darosi tik „tariamai geresnis“ dėl SpA būdingų stuburo pokyčių: sindesmofitų, išilginių raiščių ir tarpslankstelinų diskų kalcifikacijos bei sąnarių ankilozės ilgai sergantiesiems SpA, todėl statistiškai reikšmingų stuburo KMT skirtumų tarp šių pogrupių nerasta.

Ne mažiau svarbi yra KMT pokyčių analizė pagal ligos trukmę, skaičiuojant ją nuo SpA diagnozės nustatymo. Analizuojant duomenų sklaidą, neįmanoma išskirti ribinių reikšmių, kuriomis remiantis būtų galima skirstyti SpA grupę į pogrupius pagal ligos trukmę nuo diagnozės nustatymo momento. Todėl pasirinktas SpA grupės skirstymas pagal tercilius: ≤ 12 mėn., 13–60 mėn., > 60 mėn. KMT palyginimas pagal ligos trukmę nuo diagnozės nustatymo pateikiamas 15 lentelėje.

15 lentelė. Sergančiųjų SpA, suskirstytų pagal ligos trukmę, skaičiuojant ją nuo klinikinės diagnozės nustatymo, KMT (g/cm^2) ir Z lygmens skaitinės charakteristikos (vidurkis (SN)) bei pogrupių palyginimas pagal šiuos rodmenis

KMT	Ligos trukmė nuo diagnozės nustatymo			p	Post hoc
	≤ 12 mėn. (n = 48)	13–60 mėn. (n = 45)	> 60 mėn. (n = 43)		
KMTS	0,848 (0,104)	0,880 (0,094)	0,895 (0,174)	0,192	
KMTK	0,865 (0,098)	0,867 (0,117)	0,813 (0,141)	0,056	
KMTD	0,851 (0,097)	0,861 (0,113)	0,796 (0,145)	0,025	$1 > 3$ (p = 0,032)
ZS	-1,519 (0,914)	-1,236 (0,723)	-1,176 (1,258)	0,205	
ZK	-1,089 (0,794)	-0,991 (0,967)	-1,330 (1,069)	0,227	
ZD	-1,201 (0,783)	-1,031 (0,956)	-1,445 (1,086)	0,122	

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD).

Remiantis 15 lentelėje pateiktais duomenimis, KMT (vertinant ir g/cm^2 , ir Z lygmeniu) vidurkių skirtumo tarp pogrupių tiriamųjų su įvairia ligos trukme nuo diagnozės nustatymo momento, nėra, išskyrus dešiniojo šlaunikaulio KMT (vertinant g/cm^2) rodmenis. Ilgiau nei 60 mėn. sergančiųjų pogrupyje dešiniojo šlaunikaulio KMT (g/cm^2) vidurkis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis, palyginti su ≤ 12 mėn. sergančiais (p = 0,032).

Statistiškai reikšmingo KMT skirtumo tarp pogrupių, suskirstytų pagal ligos trukmę nuo diagnozės nustatymo momento, nebuvimas bei nustatyti statistiškai reikšmingi KMT skirtumai tarp pogrupių, ligos trukmę skaičiuojant nuo simptomų pradžios, yra labai reikšmingi klinikiškai požiūriu. Galima daryti prielaidą, jog didžiausias kaulų masės netekimas vyksta ankstyvuojant ligos laikotarpiu, dar nenustačius diagnozės, o diagnozavus ligą, pradedamas etiopatogenetinis ligos gydymas, stipriai slopinantis vietinį ir sisteminį uždegimą bei su juo susijusį osteoklastų aktyvumą, kaulinio audinio demineralizaciją.

Antrojo rezultatų analizės etapo metu, taikant daugialypės pažingsninės tiesinės regresinės analizės modelį, siekta įvertinti ryšį tarp stuburo ir šlaunikaulių KMT pokyčių ir ligos trukmės, skaičiuojant ją nuo ligos simptomų pradžios bei nustatytos diagnozės momento. Į analizę papildomai įtraukti kontroliuojami kintamieji: pacientų amžius, lytis (KMT vertinant g/cm^2), KMI, šeiminė lūžių anamnezė, SpA grupę sudarančios ligos, sąnarių pažeidimo tipas ir fizinis aktyvumas. 16 ir 17 lentelėse pateikiami paskutinio žingsnio regresijos rezultatai. Kategorinių kintamųjų kodavimas pateikiamas 3 priede.

16 lentelė. Tiesinės pažingsninės regresijos modelis, taikomas KMT priklausomybei nuo ligos trukmės, skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios (mėn.), įvertinti SpA grupės tiriamiesiems

Priklausomas kintamasis*	Regresoriai**	Regresijos koeficientas (B) (standartinė paklaida)	Beta	p
KMTS	Regresijos lygtis neįmanoma			
KMTK ($R^2 = 0,165$; R^2 (adj.) = 0,153; p < 0,001)	Ligos trukmė nuo simptomų pradžios (mėn.)	-0,0004 (0,0001)	-0,322	< 0,001
	KMI	0,006 (0,002)	0,271	0,001
	Konstanta	0,726 (0,051)		< 0,001

(16 lentelės tęsinys)

KMTD ($R^2 = 0,161$; R^2 (adj.) = 0,149; $p < 0,001$)	Ligos trukmė nuo simptomų pradžios (mėn.)	-0,0004 (0,0001)	-0,333	< 0,001
	KMI	0,006 (0,002)	-0,248	0,002
	Konstanta	0,729 (0,051)		< 0,001
ZS ($R^2 = 0,122$; R^2 (adj.) = 0,116; $p < 0,001$)	KMI	0,068 (0,016)	0,350	< 0,001
	Konstanta	-3,099 (0,420)		< 0,001
ZK ($R^2 = 0,212$; R^2 (adj.) = 0,200; $p < 0,001$)	KMI	0,078 (0,015)	0,414	< 0,001
	Ligos trukmė nuo simptomų pradžios (mėn.)	-0,0023 (0,0008)	-0,229	0,004
	Konstanta	-2,903 (0,389)		< 0,001
ZD ($R^2 = 0,192$; R^2 (adj.) = 0,180; $p < 0,001$)	KMI	0,072 (0,015)	0,382	< 0,001
	Ligos trukmė nuo simptomų pradžios (mėn.)	- 0,0024(0,0008)	-0,243	0,002
	Konstanta	-2,823 (0,395)		< 0,001

Kaulių mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD).

* šalia priklausomo kintamojo pateikiamas determinacijos koeficientas R^2 , determinacijos koeficientas, koreguotas pagal nepriklausomų kintamųjų skaičių (R^2 (adj.)) ir p reikšmė šalia determinacijos koeficiento skirta tikrinti hipotezei, kad regresijos nėra (hipotezė atmetama, kai $p > 0,05$); standartinė paklaida rodo regresijos koeficiento standartinį nuokrypį; beta – standartizuotų duomenų regresijos koeficientą;

** vietoje kategorinių kintamųjų taikyti fiktyvūs kintamieji (lyties atveju – L1, L2; fizinio aktyvumo atveju – F1, F2, F3; šeiminės lūžių anamnezės atveju – LA, SpA grupę sudarančios ligos – S1, S2, S3, sąnarių pažeidimo tipas – P1, P2) (kategorinių kintamųjų kodavimas pateikiamas 3 priede).

17 lentelė. Tiesinės pažingsninės regresijos modelis, taikomas KMT priklausomybei nuo ligos trukmės, skaičiuojant ją nuo klinikinės diagnozės nustatymo (mėn.) momento, įvertinti SpA grupės tiriamiesiems

Priklausomas kintamasis*	Regresoriai**	Regresijos koeficientas (B) (standartinė paklaida)	Beta	p reikšmė
KMTS	Regresijos lygtis neįmanoma			
KMTK ($R^2 = 0,097$; R^2 (adj.) = 0,084; $p = 0,001$)	KMI	0,007 (0,002)	0,273	0,001
	Ligos trukmė nuo diagnozės nustatymo (mėn.)	-0,0003 (0,0001)	-0,189	0,025
	Konstanta	0,697 (0,052)		< 0,001
KMTD ($R^2 = 0,102$; R^2 (adj.) = 0,089; $p = 0,001$)	KMI	0,006 (0,002)	0,254	0,003
	Ligos trukmė nuo diagnozės nustatymo (mėn.)	-0,0004 (0,0001)	-0,229	0,007
	Konstanta	0,699 (0,053)		< 0,001

(17 lentelės tęsinys)

ZS ($R^2 = 0,122$; R^2 (adj.) = 0,116; $p < 0,001$)	KMI	0,068 (0,016)	0,350	< 0,001
	Konstanta	-3,099 (0,420)		< 0,001
ZK ($R^2 = 0,159$; R^2 (adj.) = 0,153; $p < 0,001$)	KMI	0,075 (0,015)	0,399	< 0,001
	Konstanta	-3,087 (0,395)		< 0,001

(17 lentelės tęsinys)

ZD ($R^2 = 0,134$; R^2 (adj.) = 0,127; $p < 0,001$)	KMI	0,069 (0,015)	0,366	< 0,001
	Konstanta	-3,019 (0,402)		< 0,001

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD).

* šalia priklausomo kintamojo pateikiamas determinacijos koeficientas R^2 , determinacijos koeficientas, koreguotas pagal nepriklausomų kintamųjų skaičių (R^2 (adj.)) ir p reikšmė šalia determinacijos koeficiento skirta tikrinti hipotezei, kad regresijos nėra (hipotezė atmetama, kai $p > 0,05$); standartinė paklaida rodo regresijos koeficiento standartinį nuokrypį; beta rodo standartizuotų duomenų regresijos koeficientą;

** vietoje kategorinių kintamųjų taikyti fiktyvūs kintamieji (lyties atveju – L1, L2; fizinio aktyvumo atveju – F1, F2, F3; šeiminės lūžių anamnezės atveju – LA; SpA grupę sudarančios ligos – S1, S2, S3; sąnarių pažeidimo tipas – P1, P2) (kategorinių kintamųjų kodavimas pateikiamas 3 priede).

Ilgėjanti ligos trukmė, skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios, turi įtakos šlaunikaulių KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) mažėjimui (nustatytas neigiamas regresijos koeficientas), o didėjantis KMI susijęs su didesniais šlaunikaulių KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) rodmenimis (teigiamas regresijos koeficientas) (žr. 16 lent.). Ligos trukmė, skaičiuojant ją nuo klinikinės diagnozės nustatymo momento, nebuvo reikšmingu kintamuoju (žr. 17 lentelė) šlaunikaulių Z lygmens lygtyse. Nė vienu atveju, atliekant pažingsninę regresiją, į modelį nepateko kontroliuojami kintamieji: amžius, lytis, fizinis aktyvumas, šeiminė lūžių anamnezė, sąnarių pažeidimo tipas ir SpA grupę sudarančios ligos. Didesni determinacijos koeficientai lygtyse gauti į regresijos modelį įtraukus ligos trukmę, skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios, o ne nuo klinikinės diagnozės nustatymo momento (žr. 16 lentelė). Todėl tolesnėje rezultatų analizėje remsimės būtent šio kintamojo (ligos trukmės, skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios) įtaka KMT pokyčiams.

4.4.2. Fizinės negalios ir judėjimo funkcijos sumažėjimo įtaka kaulų mineralų tankio pokyčiams sergant spondiloartropatijomis

Ryšys tarp fizinės negalios bei judėjimo funkcijos sutrikimo ir KMT, sergant SpA, nėra visiškai aiškus. Manoma, kad ligos pradžioje sergančiųjų judėjimo

funkcijos sutrikimas yra susijęs su subjektyviai jaučiamu skausmu, todėl neturi aiškios įtakos KMT pokyčiams. Tik vėlesnių ligos stadijų metu judėjimo funkcija sutrinka dėl struktūrinių SpA būdingų pokyčių ir tai galėtų būti viena iš KMT mažėjimo priežasčių [107].

Duomenų analizė išskaidyta į tris žingsnius. Pirmajame žingsnyje pagal ligos trukmę nuo simptomų pradžios sergantieji suskirstyti į trumpai sirgusius (ligos trukmė <100 mėn.), vidutiniškai (100–200 mėn.) ir ilgai (ligos trukmė > 200 mėn.) (skirstymas toks pat kaip analizuojant ryšį tarp ligos trukmės, skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios, ir KMT pokyčių). Palyginti šių trijų pogrupių tiriamųjų judėjimo funkcijos ir fizinės negalios rodikliai: subjektyvūs rodikliai: BAS-B, SVK-S, BASFI klausimynų rezultatai, objektyvūs – stuburo paslankumo rodikliai (statistiškai reikšmingai teigiamai koreliuojantys su radiologiškai nustatomu kryžmeninių klubų sąnarių ir stuburo pažeidimu [37]): modifikuotas Šober'o testas, šoninis pasilenkimas, tarpkulšnelinis atstumas ir atstumas tarp ausies kramplio ir sienos. Subjektyvių judėjimo funkcijos rodiklių palyginimo rezultatai pateikiami 18 ir 19 lentelėse, objektyvių – 20 ir 21 lentelėse.

18 lentelė. Sergančiųjų SpA, suskirstytų pagal ligos trukmę, skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios, palyginimas pagal subjektyvius judėjimo funkcijos rodiklius (vidurkis (SN))

Kintamasis	Ligos trukmė nuo simptomų pradžios			p
	<100 mėn. (n = 75)	100–200 mėn. (n = 35)	>200 mėn. (n = 26)	
BAS-B	5,79 (1,93)	5,79 (1,98)	7,10 (1,96)	0,010
SVK-S	0,75 (0,65)	0,97 (0,67)	1,29 (0,81)	0,003
BASFI	3,86(2,59)	5,08 (2,69)	5,95 (2,83)	0,002

BASFI – Bath'o ankilozinio spondilito funkcinis indeksas, BAS-B – Bath'o ankilozinio spondilito bendrosios savijautos vertinimo skalė, SVK-S – spondiloartropatijoms pritaikytas sveikatos vertinimo klausimynas.

19 lentelė. Sergančiųjų SpA, suskirstytų pagal ligos trukmę, skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios, poriniai palyginimai pagal subjektyvius judėjimo funkcijos rodiklius

Ligos trukmė nuo simptomų pradžios	Kintamasis					
	BAS-B		SVK-S		BASFI	
	<100 mėn.	>200 mėn.	<100 mėn.	>200 mėn.	<100 mėn.	>200 mėn.
<100 mėn.	–	0,011	–	0,002	–	0,002
100–200 mėn.	1,000	0,028	0,236	0,176	0,069	0,420

BASFI – Bath'o ankilozinio spondilito funkcinis indeksas, BAS-B – Bath'o ankilozinio spondilito bendrosios savijautos vertinimo skalė, SVK-S – spondiloartropatijoms pritaikytas sveikatos vertinimo klausimynas.

20 lentelė. Sergančiųjų SpA, suskirstytų pagal ligos trukmę, skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios, palyginimas pagal objektyvius judėjimo funkcijos rodiklius

Stuburo paslankumo rodikliai		Ligos trukmė nuo simptomų pradžios			p
		<100 mėn. (n = 75)	100–200 mėn. (n = 35)	>200 mėn. (n = 26)	
Modifikuotas Šober'o testas	0	52 (69,3 %)	19 (54,3 %)	8 (30,8 %)	< 0,001
	1	21 (28,0 %)	7 (20,0 %)	11 (42,3 %)	
	2	2 (2,7 %)	9 (25,7 %)	7 (26,9 %)	
Šoninis pasilenkimas	0	51 (68,0 %)	20 (57,1 %)	8 (30,8 %)	0,003
	1	21 (28,0 %)	9 (25,7 %)	11 (42,3 %)	
	2	3 (4,0 %)	6 (17,1 %)	7 (26,9 %)	
Tarpkulkšnelinis atstumas	0	53 (70,7 %)	15 (42,9 %)	5 (19,2 %)	< 0,001
	1	19 (25,3 %)	13 (37,1 %)	12 (46,2 %)	
	2	3 (4,0 %)	7 (20,0 %)	9 (34,6 %)	
Atstumas tarp ausies kramplio ir sienos	0	64 (85,3 %)	24 (68,6 %)	16 (61,5 %)	0,008
	1	10 (13,3 %)	10 (28,6 %)	6 (23,1 %)	
	2	1 (1,3 %)	1 (2,9 %)	4 (15,4 %)	

0 – lengvas stuburo paslankumo sumažėjimas, 1 – vidutinis stuburo paslankumo sumažėjimas, 2 – sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas.

21 lentelė. Sergančiųjų SpA, suskirstytų pagal laiką nuo simptomų pradžios, poriniai palyginimai pagal objektyvius judėjimo funkcijos rodiklius

Ligos trukmė nuo simptomų pradžios	Stuburo paslankumo rodikliai			
	Šober'o Testas		Šoninis pasilenkimas	
	<100 mėn.	>200 mėn.	<100 mėn.	>200 mėn.
<100 mėn.	–	0,001	–	0,003
100–200 mėn.	0,023	0,394	0,157	0,266
Ligos trukmė nuo simptomų pradžios	Stuburo paslankumo rodikliai			
	Tarpkulkšnelinis atstumas		Atstumas tarp ausies kramplio ir sienos	
	<100 mėn.	>200 mėn.	<100 mėn.	>200 mėn.
<100 mėn.	–	< 0,001	–	< 0,001
100–200 mėn.	0,013	0,084	0,013	0,084

Analizuojant 18 ir 19 lentelėse pateiktus duomenis matyti, kad, ligos trukmei ilgėjant, sergančiųjų judėjimo funkcija blogėja. Įvertinus BAS-B, SVK-S, BASFI klausimynų rezultatus, nustatyta, kad, praėjus daugiau nei 200 mėn. nuo SpA simptomų pradžios, judėjimo funkcija statistiškai blogesnė palyginti su <100 mėn. sergančiųjų (BAS-B p = 0,011, SVK-S p = 0,002, BASFI p = 0,002).

Tokie pat rezultatai gauti pacientų judėjimo funkciją nustatant objektyviais rodikliais. Pacientų, kurių ligos trukmė nuo simptomų pradžios ilgesnė nei 200 mėn., modifikuoto Šober'o testo, šoninio pasilenkimo, tarpkulkšnelinio atstumo bei atstumo tarp ausies kramplio ir sienos matmenys statistiškai reikšmingai blogesni palyginti su mažiau nei 100 mėn. sergančiais (p reikšmės svyruoja nuo < 0,001 iki 0,010; 21

lentelė). Remiantis 20 lentelėje pateiktais duomenimis, geriausias stuburo paslankumas nustatytas mažiau nei 100 mėn. SpA sergantiems tiriamiesiems, o vidutinis ir sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas dažniau nustatytas ilgiau nei 200 mėn. sergantiesiems.

Antrojo duomenų analizės etapo metu siekta išsiaiškinti, ar KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) mažėja blogėjant stuburo paslankumui. KMT lyginimo rezultatai pateikiami 22, 23, 24 ir 25 lentelėse.

Remiantis 22 lentelėje pateiktais duomenimis, modifikuotu Šober'o testu nustatytas paciento stuburo paslankumo mažėjimas rodo abiejų šlaunikaulių KMT (g/cm^2) mažėjimą. Pritaikius *Post hoc* testą, paaiškėjo, kad pacientų, kurių stuburo paslankumo sumažėjimas pagal šį testą įvertintas 2 lygiu (sunki stuburo paslankumo sumažėjimu), kairiojo bei dešiniojo šlaunikaulio KMT (g/cm^2) buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei sergančiųjų, kurių stuburo paslankumo sumažėjimas pagal šį testą įvertintas 0 ar 1 lygiu (lengvas ir vidutinis stuburo paslankumo sumažėjimas) (atitinkamai – $p < 0,001$ ir $p = 0,014$; $p < 0,001$ ir $p = 0,024$).

Palyginus KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) vidurkį tarp sergančiųjų su skirtingu stuburo paslankumo sumažėjimu, vertintu pagal šoninio pasilenkimo matmenį, nustatytas statistiškai reikšmingai mažesnis abiejų šlaunikaulių KMT (g/cm^2) sergantiesiems, kurių stuburo paslankumo sumažėjimas pagal šoninio pasilenkimo matmenį įvertintas sunkiu lygiu palyginus su lengvu (abiem šlaunikauliams $p < 0,001$) bei su vidutiniu (kairiajam šlaunikauliui $p = 0,005$, dešiniajam šlaunikauliui $p = 0,012$) stuburo paslankumo sumažėjimu (23 lentelė).

Suskirsčius SpA sergančiuosius pagal atstumo tarp ausies kramplio ir sienos matmenį vertintą stuburo paslankumo sumažėjimą, bei palyginus jų KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu), taip pat nustatyta KMT (g/cm^2) skirtumų šlaunikauliuose. Kairiojo šlaunikaulio KMT (g/cm^2) buvo mažesnis sergančiųjų SpA, kuriems stuburo paslankumo sumažėjimas pagal atstumo tarp ausies kramplio ir sienos matmenį buvo įvertintas sunkiu lygiu, palyginus su lengvu stuburo paslankumo sumažėjimu ($p = 0,025$). Sergančiųjų, kuriems nustatytas sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas, dešiniojo šlaunikaulio KMT (g/cm^2) buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei sergančiųjų, kuriems stuburo paslankumo sumažėjimas pagal atstumo tarp ausies kramplio ir sienos matmenį buvo įvertintas vidutiniu ($p = 0,039$) bei sunkiu lygiu ($p = 0,023$) (25 lentelė).

22 lentelė. Sergančiųjų SpA, suskirstytų pagal modifikuotą Šober'o testą nustatytą stuburo paslankumo sumažėjimą, palyginimas pagal KMT (g/cm^2) ir Z lygmenį (vidurkis (SN))

KMT	Stuburo paslankumo sumažėjimo lygis			p	Post hoc
	0 (n = 79)	1 (n = 39)	2 (n = 18)		
KMTS	0,892 (0,124)	0,843 (0,117)	0,859 (0,162)	0,132	
KMTK	0,869 (0,112)	0,851 (0,126)	0,757 (0,111)	0,002	2<0 (p < 0,001), 2<1 (p = 0,014)
KMTD	0,858 (0,118)	0,835 (0,116)	0,747 (0,112)	0,002	2<0 (p < 0,001), 2<1 (p = 0,024)
ZS	-1,199 (1,022)	-1,553 (0,877)	-1,324 (1,026)	0,188	
ZK	-1,033 (0,956)	-1,145 (0,934)	-1,543 (0,885)	0,119	
ZD	-1,102 (0,989)	-1,277 (0,868)	-1,628 (0,884)	0,097	

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD); 0 – lengvas stuburo paslankumo sumažėjimas, 1 – vidutinis stuburo paslankumo sumažėjimas, 2 – sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas.

23 lentelė. Sergančiųjų SpA, suskirstytų pagal šoninio pasilenkimo matmenį nustatytą stuburo paslankumo sumažėjimą, palyginimas pagal KMT (g/cm^2) ir Z lygmenį (vidurkis (SN))

KMT	Stuburo paslankumo sumažėjimo lygis			p	Post hoc
	0 (n = 79)	1 (n = 41)	2 (n = 16)		
KMTS	0,891 (0,114)	0,840 (0,134)	0,874 (0,167)	0,117	
KMTK	0,868 (0,109)	0,853 (0,133)	0,745 (0,095)	0,001	2<0 (p < 0,001), 2<1 (p = 0,005)
KMTD	0,860 (0,109)	0,833 (0,131)	0,734 (0,104)	0,001	2<0 (p < 0,001), 2<1 (p = 0,012)
ZS	-1,227 (0,949)	-1,543 (1,031)	-1,182 (1,035)	0,213	
ZK	-1,066 (0,927)	-1,085 (0,998)	-1,586 (0,851)	0,125	
ZD	-1,122 (0,919)	-1,244 (1,008)	-1,662 (0,891)	0,115	

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD); 0 – nežymus stuburo paslankumo sumažėjimas, 1 – vidutinis stuburo paslankumo sumažėjimas, 2 – sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas.

24 lentelė. Sergančiųjų SpA, suskirstytų pagal tarpkulkšnelinio atstumo matmenį nustatytą stuburo paslankumo sumažėjimą, palyginimas pagal KMT (g/cm^2) ir Z lygmenį (vidurkis (SN))

KMT	Stuburo paslankumo sumažėjimo lygis			p	Post hoc
	0 (n = 73)	1 (n = 44)	2 (n = 19)		
KMTS	0,899 (0,112)	0,857 (0,124)	0,813 (0,171)	0,019	2<0 (p = 0,024)
KMTK	0,880 (0,099)	0,849 (0,116)	0,730 (0,139)	<0,001	2<0 (p < 0,001), 2<1 (p < 0,001)
KMTD	0,871 (0,100)	0,840 (0,103)	0,698 (0,145)	<0,001	2<0 (p < 0,001), 2<1 (p < 0,001)
ZS	-1,184 (0,929)	-1,448 (0,877)	-1,522 (1,370)	0,234	
ZK	-0,980 (0,879)	-1,145 (0,873)	-1,692 (1,191)	0,049	2<0 (p = 0,009)
ZD	-1,051 (0,885)	-1,205 (0,794)	-1,917 (1,238)	0,002	2<0 (p < 0,001), 2<1 (p = 0,014)

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD); 0 – nežymus stuburo paslankumo sumažėjimas, 1 – vidutinis stuburo paslankumo sumažėjimas, 2 – sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas.

25 lentelė. Sergančiųjų SpA, suskirstytų pagal atstumo tarp ausies kramplio ir sienos matmenį nustatytą stuburo paslankumo sumažėjimą, palyginimas pagal KMT (g/cm^2) ir Z lygmenį (vidurkis (SN))

KMT	Stuburo paslankumo sumažėjimo lygis			p	Post hoc
	0 (n = 104)	1 (n = 26)	2 (n = 6)		
KMTS	0,885 (0,121)	0,841 (0,152)	0,808 (0,124)	0,128	
KMTK	0,865 (0,116)	0,807 (0,126)	0,749 (0,096)	0,009	2<0 (p = 0,025)
KMTD	0,855 (0,116)	0,791 (0,129)	0,723 (0,092)	0,003	2<0 (p = 0,023), 2<1 (p = 0,039)
ZS	-1,240 (0,978)	-1,546 (1,054)	-1,653 (0,762)	0,257	
ZK	-1,044 (0,950)	-1,411 (0,853)	-1,467 (1,170)	0,143	
ZD	-1,118 (0,943)	-1,527 (0,891)	-1,698 (1,099)	0,066	

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD); 0 – nežymus stuburo paslankumo sumažėjimas, 1 – vidutinis stuburo paslankumo sumažėjimas, 2 – sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas.

Tarpkulkšnelinio atstumo matmeniu nustatytas paciento stuburo paslankumo mažėjimas rodo reikšmingus KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) pokyčius ir stubure, ir šlaunikauliuose. Sunkių stuburo paslankumo sumažėjimą turinčiųjų pogrupyje stuburo KMT (vertinant g/cm^2) buvo statistiškai reikšmingai mažesnis lyginant su turinčiais lengvą stuburo paslankumo sumažėjimą SpA sergančiais (p = 0,024). Statistiškai reikšmingai mažiausias kairiojo ir dešiniojo šlaunikaulio KMT, vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu, nustatytas sergantiesiems, kurių stuburo paslankumo sumažėjimas pagal tarpkulkšnelinio atstumo matmenį įvertintas sunkiu lygiu, palyginus su lengvą bei vidutinį stuburo paslankumo sumažėjimą turinčiais sergančiais (24 lentelė).

Taigi, apibendrinus šiuos rezultatus, galima teigti, kad KMT mažėjimas susijęs su funkcionalumo praradimu, o pastarasis, remiantis aukščiau pateiktais duomenimis, blogėja ligos trukmei ilgėjant. Mažiausias abiejų šlaunikaulių KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) nustatomas SpA sergantiesiems su sunkiu stuburo paslankumo sumažėjimo lygiu. Kaulų demineralizacijos priklausomybę nuo stuburo paslankumo mažėjimo visose tirtose skeleto srityse: stubure (KMT vertinant g/cm^2) ir šlaunikauliuose (KMT vertinant (g/cm^2) ir Z lygmeniu), išskirtinai nei kiti stuburo paslankumo rodikliai, tiksliausiai rodo stuburo paslankumo sumažėjimą, nustatytas pagal tarpkulkšnelinio atstumo matmenį.

Analizuojant SpA sergančiųjų judėjimo funkcijos sutrikimo bei fizinės negalios įtaką KMT pokyčiams, taikyti tiesinės pažingsninės regresijos modeliai. Kiekviename modelyje priklausomu kintamuoju imtas vienas iš KMT rodmenų (KMTS, KMTK, KMTD, ZS, ZK, ZD), o kontroliuojamųjų kintamųjų sąrašas buvo toks pat kaip tiriant ryšį tarp ligos trukmės ir KMT pokyčių: amžius, lytis (vertinant KMT g/cm^2), KMI, šeiminė lūžių anamnezė, SpA grupę sudarančios ligos, sąnarių pažeidimo tipas ir fizinis aktyvumas. Kaskart į modelį buvo įtrauktas vienas iš septynių judėjimo funkcijai vertinti taikytų rodiklių (BAS-B, BASFI, SVK-S, modifikuotas Šober'o testas, šoninis pasilenkimas, tarpkulkšnelinis atstumas bei atstumas tarp ausies kramplio ir sienos). Kategoriniai kintamieji perkoduoti taikant fiktyvius kintamuosius (kintamųjų kodavimas pateikiamas 3 priede). Regresinės analizės modelių suvestinės kiekvienai tirtai skeleto sričiai pateikiamos 26 lentelėje.

26 lentelė. Tiesinės pažingsninės regresijos modelis įvertinti ryšį tarp KMT pokyčių ir judėjimo funkcijos rodiklių SpA grupės tiriamiesiems

KMT	Judėjimo funkcijos rodikliai	R ² ; R ² (adj.); p	Regresoriai	Regresijos koeficientas (B) (standartinė paklaida)	Beta	p
KMTS	SVK-S, BAS-B, BASFI, ŠT, KS	Regresijos lygtis neišmanoma				
	ŠP	0,119; 0,099; 0,001	ŠP1	-0,060 (0,023)	-0,216	0,010
			KMI	0,008 (0,002)	0,300	0,001
			L2	-0,074 (0,028)	-0,234	0,009
			Konstanta	0,708 (0,058)		< 0,001
	TA	0,131; 0,104; 0,001	TA2	-0,074 (0,031)	-0,201	0,019
			KMI	0,005 (0,002)	0,191	0,043
			L1	0,090 (0,031)	0,283	0,005
			Amžius	-0,002 (0,001)	-0,219	0,039
	Konstanta	0,684 (0,061)		< 0,001		
KMTK	SVK-S	0,182; 0,169; < 0,001	SVK-S	-0,060 (0,014)	-0,354	< 0,001
			KMI	0,008 (0,002)	0,325	< 0,001
			Konstanta	0,701 (0,050)		< 0,001
	BAS-B	0,062; 0,055; 0,003	KMI	0,006 (0,002)	0,250	0,003
			Konstanta	0,693 (0,053)		< 0,001
	BASFI	0,155; 0,143; < 0,001	BASFI	-0,014 (0,004)	-0,310	< 0,001
			KMI	0,007 (0,002)	0,305	< 0,001
			Konstanta	0,721 (0,051)		< 0,001
	ŠT	0,134; 0,121; < 0,001	ŠT2	-0,096 (0,052)	-0,269	0,001
			KMI	0,005 (0,002)	0,215	0,009
			Konstanta	0,728 (0,052)		< 0,001
	ŠP	0,151; 0,138; < 0,001	ŠP2	-0,112 (0,030)	-0,298	< 0,001
			KMI	0,005 (0,002)	0,225	0,006
			Konstanta	0,722 (0,051)		< 0,001
	TA	0,239; 0,228; < 0,001	TA2	-0,147 (0,026)	-0,422	< 0,001
			KMI	0,007 (0,002)	0,284	< 0,001
			Konstanta	0,692 (0,048)		< 0,001
	KS	0,122; 0,102; 0,001	KMI	0,006 (0,002)	0,234	0,005
KS2			-0,114 (0,048)	-0,195	0,019	
KS1			-0,052 (0,025)	-0,171	0,040	
Konstanta			0,718 (0,053)		< 0,001	
KMTD	SVK-S	0,159; 0,146; < 0,001	SVK-S	-0,057 (0,014)	-0,336	< 0,001
			KMI	0,007 (0,002)	0,297	< 0,001
			Konstanta	0,702 (0,051)		< 0,001

(26 lentelės tęsinys)

KMTD	BAS-B	0,051; 0,044; 0,008	KMI	0,005 (0,002)	0,226	0,008
			Konstanta	0,695 ((0,054)		< 0,001
	BASFI	0,170; 0,157; < 0,001	BASFI	-0,015 (0,004)	-0,350	< 0,001
			KMI	0,007 (0,002)	0,288	< 0,001
			Konstanta	0,726 (0,051)		< 0,001
	ŠT	0,120; 0,107; < 0,001	ŠT2	-0,095 (0,029)	-0,265	0,002
			KMI	0,005 (0,002)	0,191	0,021
			Konstanta	0,729 (0,053)		< 0,001
	ŠP	0,136; 0,123; < 0,001	ŠP2	-0,110 (0,030)	-0,293	< 0,001
			KMI	0,005 (0,002)	0,201	0,014
			Konstanta	0,723 (0,052)		< 0,001
	TA	0,282; 0,271; 0,001	TA2	-0,169 (0,026)	-0,482	< 0,001
			KMI	0,006 (0,002)	0,265	< 0,001
			Konstanta	0,694 (0,047)		< 0,001
	KS	0,126; 0,106; 0,001	KMI	0,005 (0,002)	0,208	0,012
KS2			-0,129 (0,048)	-0,219	0,008	
KS1			-0,058 (0,025)	-0,189	0,023	
Konstanta			0,723 (0,053)		< 0,001	
ZS	SVK-S, BAS-B, BASFI, TA, KS	0,122; 0,116; < 0,001	KMI	0,068 (0,016)	0,350	< 0,001
			Konstanta	-3,099 (0,420)		< 0,001
	ŠT	0,157; 0,145; < 0,001	KMI	0,072 (0,016)	0,368	< 0,001
			ŠT1	-0,410 (0,174)	-0,188	0,020
			Konstanta	-3,076 (0,413)		< 0,001
	ŠP	0,172; 0,159; < 0,001	KMI	0,077 (0,016)	0,393	< 0,001
ŠP1			-0,487 (0,173)	-0,227	0,006	
Konstanta	-3,176 (0,411)		< 0,001			
ZK	SVK-S,	0,187; 0,175; < 0,001	KMI	0,082 (0,015)	0,436	< 0,001
			SVK-S	-0,226 (0,106)	-0,171	0,035
			Konstanta	-3,060 (0,390)		< 0,001
	BAS-B BASFI, ŠT, ŠP, KS	0,159; 0,153; < 0,001	KMI	0,075 (0,015)	0,399	< 0,001
			Konstanta	-3,087 (0,395)		< 0,001
	TA	0,233; 0,222; < 0,001	KMI	0,079 (0,014)	0,422	< 0,001
TA2			-0,744 (0,208)	-0,273	< 0,001	
Konstanta			-3,093 (0,379)		< 0,001	
ZD	SVK-S, BAS-B, ŠT, ŠP, KS	0,134; 0,127; < 0,001	KMI	0,069 (0,015)	0,366	< 0,001
			Konstanta	-3,019 (0,402)		< 0,001
	BASFI	0,169; 0,157; < 0,001	KMI	0,075 (0,015)	0,400	< 0,001
			BASFI	-0,066 (0,028)	-0,192	0,018
Konstanta	-2,885 (0,399)		< 0,001			

(26 lentelės tęsinys)

	TA	0,240;	KMI	0,074 (0,014)	0,392	< 0,001
		0,229;	TA2	-0,896 (0,208)	-0,327	< 0,001
		< 0,001	Konstanta	-3,025 (0,378)		< 0,001

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD); BASFI – Bath'o ankilozinio spondilito funkcinis indeksas, BAS-B – Bath'o ankilozinio spondilito bendrosios savijautos vertinimo skalė, SVK-S – spondiloartropatijoms pritaikytas sveikatos vertinimo klausimynas, ŠT – modifikuotas Šober'o testas, ŠP – šoninis pasilenkimas, TA – tarpkulkšnelinis atstumas, KS – atstumas tarp ausies kramplio ir sienos.

* šalia priklausomojo kintamojo pateikiamas determinacijos koeficientas R^2 , determinacijos koeficientas, koreguotas pagal nepriklausomų kintamųjų skaičių ($R^2(\text{adj.})$) ir p reikšmė šalia determinacijos koeficiento skirta patikrinti hipotezę, kad regresijos nėra (hipotezė atmetama, kai $p > 0,05$); standartinė paklaida žymi regresijos koeficiento standartinį nuokrypį; beta žymi standartizuotų duomenų regresijos koeficientą;

** vietoje kategorinių kintamųjų taikyti fiktyvūs kintamieji (lyties atveju – L1, L2; fizinio aktyvumo atveju – F1, F2, F3; šeiminės lūžių anamnezės atveju – LA; SpA grupę sudarančios ligos – S1, S2, S3; pažeidimo tipas – P1, P2; modifikuotas Šober'o testas – ŠT1, ŠT2; šoninis pasilenkimas – ŠP1, ŠP2; tarpkulkšnelinis atstumas – TA1, TA2; atstumas tarp ausies kramplio ir sienos – KS1, KS2); kategorinių kintamųjų kodavimas pateikiamas 3 priede.

Analizuojant tiesinės pažingsninės regresijos lygtis, nustatyta, kad iš subjektyvių judėjimo funkcijos rodiklių, rodančių KMT pokyčius, nepriklausomais kintamaisiais išliko BASFI (KMTK, KMTD, ZD) ir SVK-S klausimyno rezultatas (KMTK, KMTD ir ZK) regresijos lygtyse. Nustatyta, kad blogesnė SpA sergančiojo judėjimo funkcija, įvertinta pagal šių klausimynų rezultatus, susijusi su mažesniais KMT rodmenimis (neigiami regresijos koeficientai).

Iš objektyvių judėjimo funkcijos rodiklių, kuriais remiantis galima įtarti stuburo KMT mažėjimą, vertinant Z lygmeniu, nepriklausomu kintamuoju išliko vidutinis stuburo paslankumo sumažėjimas, nustatytas modifikuotu Šober'o testu ir šoninio pasilenkimo matmeniu; vertinant g/cm^2 - vidutinis stuburo paslankumo sumažėjimas, nustatytas šoninio pasilenkimo matmeniu ir sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas, nustatytas tarpkulkšnelinio atstumo matmeniu. Analizuojant šlaunikaulių KMT pokyčius, nustatyta, kad KMT mažėjimui, vertinant g/cm^2 , įtakos turi sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas, nustatytas visais stuburo paslankumą matuojančiais rodikliais, o KMT mažėjimą vertinant Z lygmeniu - sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas, įvertintas tik tarpkulkšnelinio atstumo matmeniu. Regresijos modelių, vertinančių ryšį tarp KMT pokyčių ir judėjimo funkcijos sumažėjimo, didesni determinacijos koeficientai gauti lygtyse, kuriose nepriklausomu kintamuoju buvo stuburo paslankumo sumažėjimas, įvertintas tarpkulkšnelinio atstumo matmeniu, palyginti su kitais stuburo paslankumą vertinančiais rodikliais, todėl tolesnėje

rezultatų analizėje naudotas šis rodiklis. Iš subjektyvių judėjimo funkcijos rodiklių į tolesnę rezultatų analizę įtrauktas SVK-S klausimyno rezultatas.

4.4.3. Ligos aktyvumo įtaka kaulų mineralų tankio pokyčiams sergant spondilartropatijomis

Žinoma, jog iki šiol nėra standartizuotų rodiklių, kurie vienareikšmiškai apibūdintų SpA ligos aktyvumą. Vienas iš šio darbo tikslų – išsiaiškinti, kuriais iš šiuo metu prieinamiausiais ir dažniausiai klinikinėje praktikoje vartojamais ligos aktyvumo rodikliais remiantis galima įtarti KMT pokyčius sergantiesiems SpA.

Ligos aktyvumas nustatytas remiantis to paties gydytojo reumatologo visiems tiriamiesiems nustatytu ligos aktyvumu, laboratorijoje nustatytais ENG, CRB rodmenimis bei subjektyviu paciento ligos aktyvumo įvertinimu – BASLAI klausimyno rezultatu. Analizuojamoje SpA grupėje nebuvo nė vieno tiriamojo, kurio ligos aktyvumą gydytojas būtų įvertinęs 1 (neaktyvi liga). Nagrinėjant ryšį tarp gydytojo reumatologo nustatyto ligos aktyvumo ir KMT pokyčių tirtose skeleto srityse, tiriamieji suskirstyti į tris pogrupius: 2 – nedidelis aktyvumas, 3 – vidutinis aktyvumas, 4 – didelis aktyvumas. Šių pogrupių KMT palyginimas pateikiamas 27 lentelėje. Pogrupių poriniai palyginimai pateikiami 28 lentelėje.

27 lentelė. Sergančiųjų SpA, suskirstytų pagal gydytojo reumatologo nustatytą ligos aktyvumą, KMT (g/cm^2) ir Z lygmens skaitinės charakteristikos (vidurkis (SN)) bei pogrupių palyginimas pagal šiuos rodmenis

KMT	Gydytojo reumatologo nustatytas ligos aktyvumas			p
	2 (n = 35)	3 (n = 55)	4 (n = 46)	
KMTS	0,937 (0,112)	0,878 (0,116)	0,819 (0,133)	< 0,001
KMTK	0,927 (0,093)	0,865 (0,110)	0,771 (0,107)	< 0,001
KMTD	0,909 (0,087)	0,860 (0,109)	0,754 (0,113)	< 0,001
ZS	-0,809 (0,899)	-1,301 (0,837)	-1,722 (1,054)	< 0,001
ZK	-0,538 (0,735)	-1,054 (0,914)	-1,680 (0,837)	< 0,001
ZD	-0,683 (0,717)	-1,092 (0,905)	-1,787 (0,881)	< 0,001

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD); 2 – nedidelis aktyvumas, 3 – vidutinis aktyvumas, 4 – didelis aktyvumas.

28 lentelė. Sergančiųjų SpA, suskirstytų pagal gydytojo reumatologo nustatytą ligos aktyvumą, poriniai palyginimai pagal KMT (g/cm^2) ir Z lygmenį

Gydytojo reumatologo nustatytas ligos aktyvumas	KMT					
	KMTS		KMTK		KMTD	
	4	2	4	2	4	2
2	< 0,001	–	< 0,001	–	< 0,001	–
3	0,015	0,026	< 0,001	0,007	< 0,001	0,034
Gydytojo reumatologo nustatytas ligos aktyvumas	ZS		ZK		ZD	
	4	2	4	2	4	2
	< 0,001	–	< 0,001	–	< 0,001	–
3	0,025	0,016	< 0,001	0,005	< 0,001	0,028

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD); 2 – nedidelis aktyvumas, 3 – vidutinis aktyvumas, 4 – didelis aktyvumas.

Išanalizavus 27 ir 28 lentelėse pateiktus lyginimo rezultatus, galima teigti, jog didėjantis ligos aktyvumas, kurį nustatė gydytojas reumatologas, rodo mažėjantį KMT visose skeleto srityse. Visais analizuojamais atvejais (ir stubure, ir abiejuose šlaunikaulyje KMT vertinant g/cm^2 bei Z lygmeniu), tiriamiesiems, kuriems buvo nustatytas nedidelis ligos aktyvumas (2), KMT buvo didesnis, palyginti su sergančiais, kurių vidutinis ligos aktyvumas (3), o pastarųjų KMT buvo didesnis nei sergančiųjų, kurių ligos aktyvumas didelis (4).

Ūminės uždegimo fazės baltymas (CRB), eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) ir paties sergančiojo įvertintas ligos aktyvumas (BASLAI) – tai ligos aktyvumo rodikliai, kurių skaitinėmis reikšmėmis remiamasi apibūdinant didelį ligos aktyvumą bei pradedant gydymą TNF- α blokatoriais. Didelis ligos aktyvumas nustatomas, kai BASLAI ≥ 4 ir ENG ≥ 45 mm/val. ir (arba) CRB ≥ 15 mg/l [234]. Norint išsiaiškinti, ar pagal šiuos ligos aktyvumo rodiklius galima numatyti KMT pokyčius, KMT vidurkiai palyginti didelio, vidutinio ligos aktyvumo ir neaktyvios ligos pogrupiuose. Skirstant SpA sergančiuosius į įvairaus ligos aktyvumo pogrupius pagal ENG rodmenį, buvo remiamasi aukščiau pateiktu didelio ligos aktyvumo ENG rodmeniu bei laboratorijoje taikomomis normomis (atsižvelgiant į pacientų lytį ir amžių). Moterims iki 50 metų ENG norma – iki 12 mm/val., 50–60 metų – iki 19 mm/val. ir 60–70 metų – iki 20 mm/val. Vyrų ENG normos: iki 50 metų – iki 10 mm/val., 50–60 metų – iki 12 mm/val. ir 60–70 metų – iki 14 mm/val. Nustačius ENG didesnę nei norma, bet < 45 mm/val., konstatuotas vidutinis ligos aktyvumas. Įvairiu ligos aktyvumu sergančiųjų KMT palyginimas pateikiamas 29 lentelėje.

29 lentelė. Sergančiųjų SpA, suskirstytų į įvairaus ligos aktyvumo pogrupius pagal eritrocitų nusėdimo greitį, KMT (g/cm^2) ir Z lygmens skaitinės charakteristikos (vidurkis (SN)) bei pogrupių palyginimas pagal šiuos rodmenis

KMT	Ligos aktyvumas pagal eritrocitų nusėdimo greitį			p	Post hoc
	Norma (n = 15)	Vidutinis aktyvumas (n = 75)	Didelis aktyvumas (n = 46)		
KMTS	0,930 (0,119)	0,880 (0,130)	0,845 (0,124)	0,069	
KMTK	0,871 (0,104)	0,853 (0,127)	0,836 (0,116)	0,586	
KMTD	0,867 (0,099)	0,843 (0,130)	0,816 (0,113)	0,298	
ZS	-0,743 (0,807)	-1,290 (1,004)	-1,548 (0,951)	0,021	3<1 (p = 0,016)
ZK	-0,777 (0,846)	-1,107 (1,017)	-1,291 (0,842)	0,179	
ZD	-0,787 (0,837)	-1,187 (1,021)	-1,421 (0,825)	0,072	

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD).

Remiantis 29 lentelėje pateiktais duomenimis, matyti, kad $\text{ENG} \geq 45\text{mm}/\text{val.}$ rodo reikšmingai mažesnį stuburo Z lygmenį, palyginti su sergančiaisiais, kurių ENG reikšmė atitinka normą ($p=0,016$). Nors ir kitų pogrupių KMT (g/cm^2) ir Z lygmenys mažėja didėjant ENG, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp pogrupių nenustatyta.

Sergančiųjų skirstymas į įvairaus ligos aktyvumo pogrupius pagal C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentraciją kraujyje pagrįstas tuo pačiu principu kaip skirstant pagal ENG rodmenį. Remiantis laboratorijoje taikomais kriterijais, norma – CRB koncentracija neviršija 5 mg/l. Didelis ligos aktyvumas – $\text{CRB} \geq 15 \text{ mg}/\text{l.}$ Nustačius CRB koncentraciją didesnę nei norma, bet $<15 \text{ mg}/\text{l.}$ konstatuotas vidutinis ligos aktyvumas. Įvairiu ligos aktyvumu (pagal šį rodiklį) sergančiųjų KMT palyginimas pateikiamas 30 ir 31 lentelėse.

30 lentelė. Sergančiųjų SpA, suskirstytų į įvairaus ligos aktyvumo pogrupius pagal C reaktyviojo baltymo koncentraciją, KMT (g/cm^2) ir Z lygmens skaitinės charakteristikos (vidurkis (SN)) bei pogrupių palyginimas pagal šiuos rodmenis

KMT	Ligos aktyvumas pagal C reaktyviojo baltymo koncentraciją kraujyje			p
	Norma (n = 17)	Vidutinis aktyvumas (n = 31)	Didelis aktyvumas (n = 88)	
KMTS	0,920 (0,108)	0,916 (0,120)	0,849 (0,130)	0,001
KMTK	0,896 (0,091)	0,861 (0,115)	0,836 (0,126)	0,139
KMTD	0,886 (0,079)	0,843 (0,118)	0,825 (0,128)	0,155
ZS	-0,818 (1,063)	-1,053 (0,900)	-1,506 (0,958)	0,007
ZK	-0,616 (0,977)	-1,011 (0,879)	-1,276 (0,936)	0,022
ZD	-0,707 (0,906)	-1,135 (0,905)	-1,352 (0,949)	0,031

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD).

31 lentelė. Sergančiųjų SpA, suskirstytų į įvairaus ligos aktyvumo pogrupius pagal C reaktyviojo baltymo koncentraciją, poriniai palyginimai pagal KMT (g/cm^2) ir Z lygmenį

Ligos aktyvumas pagal C reaktyviojo baltymo koncentraciją kraujyje	KMT					
	KMTS		KMTK		KMTD	
	Didelis aktyvumas (n = 88)	Norma (n = 17)	Didelis aktyvumas (n = 88)	Norma (n = 17)	Didelis aktyvumas (n = 88)	Norma (n = 17)
Norma (n = 17)	0,031	–	0,581	–	0,741	–
Vidutinis aktyvumas (n = 31)	0,087	0,996	0,142	0,589	0,139	0,475
Ligos aktyvumas pagal C reaktyviojo baltymo koncentraciją kraujyje	ZS		ZK		ZD	
	Didelis aktyvumas (n = 88)	Norma (n = 17)	Didelis aktyvumas (n = 88)	Norma (n = 17)	Didelis aktyvumas (n = 88)	Norma (n = 17)
	Norma (n = 17)	0,021	–	0,022	–	0,027
Vidutinis aktyvumas (n = 31)	0,065	0,695	0,363	0,339	0,508	0,285

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD).

Remiantis 30 ir 31 lentelėse pateiktais duomenimis, didelis ligos aktyvumas, nustatytas pagal CRB koncentraciją kraujyje ($> 15 \text{ mg}/\text{l}$), rodo statistiškai reikšmingai mažesnę KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) stubure bei mažesnę Z lygmenį šlaunikauliuose, palyginti su sergančiais, kurių kraujyje nustatyta normali CRB koncentracija.

Remiantis SpA klinikiniuose tyrimuose naudojamu ligos aktyvumo vertinimu pagal BASLAI klausimyno rezultata, kai $\text{BASLAI} \geq 4$, liga aktyvi [235, 236], sergantieji SpA suskirstyti į aktyvios ir neaktyvios SpA pogrupius ir palyginti jų KMT (g/cm^2) ir Z lygmenys tirtose skeleto vietose. Rezultatai pateikiami 32 lentelėje.

32 lentelė. Sergančiųjų SpA, suskirstytų į neaktyvios ir aktyvios ligos pogrupius pagal BASLAI klausimyno rezultatą, KMT (g/cm^2) ir Z lygmens skaitinės charakteristikos (vidurkis (SN)) bei pogrupių palyginimas pagal šiuos rodmenis

KMT	Ligos aktyvumas pagal BASLAI klausimyno rezultatą		p
	Neaktyvi liga BASLAI < 4 (n = 41)	Aktyvi liga BASLAI \geq 4 (n = 95)	
KMTS	0,892 (0,124)	0,865 (0,130)	0,265
KMTK	0,874 (0,113)	0,838 (0,123)	0,102
KMTD	0,868 (0,113)	0,823 (0,123)	0,043
ZS	-1,250 (0,860)	-1,345 (1,041)	0,580
ZK	-1,059 (0,870)	-1,165 (0,983)	0,534
ZD	-1,106 (0,901)	-1,272 (0,974)	0,339

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD); BASLAI – Bath'o ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas.

Palyginus abiejų pogrupių tiriamųjų KMT (g/cm^2) ir Z lygmenis, galima teigti, jog sergant aktyvia SpA, vertinamųjų pagal BASLAI rezultatą, KMT (g/cm^2) ir Z lygmenys yra mažesni visose tirtose skeleto srityse, tačiau statistiškai reikšmingas KMT (g/cm^2) skirtumas tarp pogrupių nustatytas tik dešiniajame šlaunikaulyje.

Antrojo rezultatų analizės etapo metu ryšiui tarp KMT pokyčių ir ligos aktyvumo įvertinti taikyti tiesinės pažingsninės regresijos modeliai. Kiekviename modelyje priklausomu kintamuoju imtas vienas iš KMT matavimų (KMTS, KMTK, KMTD, ZS, ZK, ZD), o kontroliuojamų kintamųjų sąrašas buvo toks pat, kaip nagrinėjant ryšį tarp ligos trukmės bei judėjimo funkcijos ir KMT pokyčių: amžius ir lytis (vertinant KMT g/cm^2), KMI, šeiminė lūžių anamnezė, SpA grupę sudarančios ligos, sąnarių pažeidimo tipas ir fizinis aktyvumas. Kaskart į modelį įtrauktas vienas iš keturių ligos aktyvumo rodiklių: ENG, CRB, BASLAI ir gydytojo reumatologo nustatytas ligos aktyvumas. Pastarojo rodiklio (kategorinis rodiklis) reikšmių kodavimas pateikiamas 3 priede.

Atlikus tiesinę regresinę analizę, paaiškėjo, jog CRB neišliko reikšmingu nepriklausomu kintamuoju nė vienoje KMT pokyčius vertinančioje regresijos lygtyje. Didėjantis ligos aktyvumas, vertintas pagal BASLAI klausimyno rezultatą, yra susijęs tik su dešiniojo šlaunikaulio KMT (vertinant g/cm^2) mažėjimu ($R^2 = 0,079$; $p = 0,004$). Didėjantis ENG informatyvus vertinant tik stuburo KMT (g/cm^2) mažėjimą ($R^2 = 0,077$, $p = 0,001$). Reikšmingiausias KMT pokyčiams – ligos aktyvumas, kurį nustatė gydytojas reumatologas: kuo didesnis ligos aktyvumas, tuo mažesnis visų tirtų skeleto sričių KMT (g/cm^2) ir Z lygmuo. Daugialypės pažingsninės tiesinės regresinės analizės suvestinė pateikiama 33 lentelėje.

33 lentelė. Tiesinės pažingsninės regresijos modelis įvertinti ryšį tarp KMT pokyčių ir gydytojo reumatologo nustatyto ligos aktyvumo SpA grupės tiriamiesiems

Priklausomas kintamasis*	Regresoriai**	Regresijos koeficientas (B) (standartinė paklaida)	Beta	p
KMTS (R ² =0,192; R ² (adj.) = 0,168; p < 0,001)	GLA2	-0,124 (0,027)	-0,459	< 0,001
	GLA1	-0,066 (0,026)	-0,252	0,012
	L2	0,064 (0,023)	0,231	0,006
	KMI	0,005 (0,002)	0,189	0,022
	Konstanta	0,773 (0,063)		< 0,001
KMTK (R ² =0,323; R ² (adj.) = 0,303; p < 0,001)	GLA1	-0,150 (0,023)	-0,588	< 0,001
	KMI	0,007 (0,002)	0,282	0,001
	GLA2	-0,058 (0,022)	-0,237	0,009
	Amžius	-0,002 (0,001)	-0,173	0,035
	Konstanta	0,816 (0,050)		< 0,001
KMTD (R ² =0,295; R ² (adj.) = 0,279; p = 0,008)	GLA1	-0,149 (0,023)	-0,580	< 0,001
	KMI	0,004 (0,002)	0,179	0,016
	GLA2	-0,044 (0,022)	-0,180	0,049
	Konstanta	0,792 (0,051)		< 0,001
ZS (R ² =0,224; R ² (adj.) = 0,207; p < 0,001)	KMI	0,062 (0,015)	0,316	< 0,001
	GLA2	-0,826 (0,199)	-0,397	< 0,001
	GLA1	-0,430 (0,191)	-0,214	0,026
	Konstanta	-2,726 (0,421)		< 0,001
ZK (R ² =0,343; R ² (adj.) = 0,328; p < 0,001)	GLA2	-1,049 (0,175)	-0,525	< 0,001
	KMI	0,067 (0,013)	0,356	< 0,001
	GLA1	-0,450 (0,169)	-0,234	0,009
	Konstanta	-2,338 (0,382)		< 0,001
ZD (R ² =0,315; R ² (adj.) = 0,299; p < 0,001)	GLA2	-1,019 (0,180)	-0,508	< 0,001
	KMI	0,061 (0,014)	0,324	< 0,001
	GLA1	-0,348 (0,173)	-0,180	0,046
	Konstanta	-2,331 (0,392)		< 0,001

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm³ stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD), GLA – gydytojo reumatologo nustatytas ligos aktyvumas.

* šalia priklausomojo kintamojo pateikiamas determinacijos koeficientas R², determinacijos koeficientas, koreguotas pagal nepriklausomų kintamųjų skaičių (R²(adj.)) ir p reikšmė šalia determinacijos koeficiento, skirta patikrinti hipotezę, kad regresijos nėra (hipotezė atmetama kai p>0,05); standartinė paklaida rodo regresijos koeficiento standartinį nuokrypį; beta rodo standartizuotų duomenų regresijos koeficientą;

** vietoje kategorinių kintamųjų taikyti fiktyvūs kintamieji (lyties atveju – L1, L2; fizinio aktyvumo atveju – F1, F2, F3; lūžių anamnezės atveju – LA; SpA liga – S1, S2, S3; pažeidimas – P1, P2; gydytojo reumatologo nustatytas ligos aktyvumas – GLA1, GLA2); kategorinių kintamųjų kodavimas pateikiamas 3 priede.

Taigi, ir didžiausi determinacijos koeficientai KMT pokyčius vertinančiuose tiesinės regresijos modeliuose, ir statistškai reikšmingi KMT skirtumai tarp įvairaus ligos aktyvumo pogrupių, nustatyti, kai ligos aktyvumą vertino gydytojas reumatologas. Apibendrinus šiuos duomenis, galima teigti, jog pastarasis rodiklis geriausiai rodo ne momentinį, bet su ilga ligos eiga susijusį ligos aktyvumą, palyginti

su dažnai besikeičiančiais ENG, CRB ir BASLAI rodikliais. Gydytojo reumatologo nustatytas ligos aktyvumas įtrauktas ir į tolesnę rezultatų analizę.

4.4.4. Vartojamų medikamentų įtaka kaulų mineralų tankiui sergant spondiloartropatijomis

Vienas iš šio darbo tikslų – išsiaiškinti, ar yra kokie nors (labai svarbūs klinikinėje praktikoje, tačiau literatūroje labai priešaringai aprašomi) gliukokortikoidų ir TNF- α blokatorių poveikio požymiai KMT pokyčiams sergant SpA.

Iki šiolei nenustatyta, kokia kumuliacinė gliukokortikoidų dozė ar jų vartojimo trukmė jau tampa rizikos veiksniu, susijusiu su KMT mažėjimu, todėl tiriamieji sąlyginai suskirstyti į keturis pogrupius, kumuliacinę dozę išskaidant taip: nevartojusius gliukokortikoidų (n = 46); vartojusius iki 1 g (n = 34), tai atitiktų 5 mg/d. vartojant iki 6 mėn.; nuo 1 iki 10 g (n = 36), tai atitiktų 5 mg/d. vartojant iki 5 metų, daugiau nei 10 g (n = 20), tai atitiktų 5 mg/d. ilgiau nei 5 metus vartojusius SpA sergančiuosius. Pastarajame pogrupyje didžiausia kumuliacinė vaistų dozė buvo 96,72 g (tiriamasis vaistus vartojo 312 mėn.). Gliukokortikoidų vartojimo trukmė netaikoma regresiniuose modeliuose kaip nepriklausomas kintamasis dėl stiprios koreliacijos su kumuliacine doze (r = 0,97). Pogrupių, suskirstytų pagal kumuliacinę gliukokortikoidų dozę, palyginimas pagal KMT (g/cm²) ir Z lygmenį pateikiamas 34 lentelėje.

34 lentelė. Sergančiųjų SpA, suskirstytų pagal kumuliacinę gliukokortikoidų dozę, KMT (g/cm²) ir Z lygmens skaitinės charakteristikos (vidurkis (SN)) bei pogrupių palyginimas pagal šiuos rodmenis

KMT	Gliukokortikoidų kumuliacinė dozė				p
	Nevartojo (n = 46)	< 1g (n = 34)	1–10 g (n = 36)	>10 g (n = 20)	
KMTS	0,869 (0,102)	0,903 (0,138)	0,869 (0,126)	0,844 (0,167)	0,405
KMTK	0,881 (0,110)	0,873 (0,122)	0,830 (0,106)	0,769 (0,133)	0,002
KMTD	0,868 (0,112)	0,856 (0,113)	0,827 (0,101)	0,747 (0,150)	0,001
ZS	-1,320 (0,933)	-1,097 (0,975)	-1,361 (0,960)	-1,602 (1,160)	0,333
ZK	-0,871 (0,958)	-1,076 (0,791)	-1,270 (0,847)	-1,586 (1,180)	0,028
ZD	-0,962 (0,983)	-1,186 (0,737)	-1,291 (0,817)	-1,757 (1,226)	0,017

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm² stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD).

35 lentelė. SpA sergančiųjų, suskirstytų pagal kumuliacinę gliukokortikoidų dozę, porinis palyginimas pagal KMT (g/cm^2) ir Z lygmenį

Gliukokortikoidų kumuliacinė dozė	KMT					
	KMTS		KMTK		KMTD	
	Nevartojo	< 1 g	Nevartojo	< 1 g	Nevartojo	< 1 g
< 1 g	0,654	–	0,991	–	0,967	–
> 10 g	0,883	0,366	0,002	0,010	0,001	0,006
Gliukokortikoidų kumuliacinė dozė	ZS		ZK		ZD	
	Nevartojo	< 1 g	Nevartojo	< 1 g	Nevartojo	< 1 g
	< 1 g	0,748	–	0,762	–	0,711
> 10 g	0,710	0,269	0,024	0,212	0,009	0,132

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD).

Analizuojant gautus rezultatus pagal *Tukey HSD* testą matyti, kad tarp pirmųjų trijų pogrupių (gliukokortikoidų nevartojusių, vartojusių <1g, 1–10 g kumuliacinės gliukokortikoidų dozės) statistiškai reikšmingų KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) skirtumų ir šlaunikauliuose, ir stubure nenustatyta. Poriniai pogrupių palyginimai pateikiami 35 lentelėje (neįtrauktas 1–10 g vartojusiųjų pogrupis, nes nenustatyta nė vieno statistiškai reikšmingo KMT skirtumo palyginus su nevartojusių ir vartojusių <1g sergančiųjų pogrupiais). Vis dėlto 34 lentelėje pateiktus šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) skirtumus lėmė vartojusių daugiau nei 10 g gliukokortikoidų pacientų palyginimas su jų nevartojusiais.

Medikamentai, mums prieinamos literatūros duomenimis, galintys turėti įtakos sergančiųjų SpA KMT pokyčiams – TNF- α blokatoriai. Sergantieji SpA suskirstyti į du pogrupius: vartojusius TNF- α blokatorius ir nevartojusius. Taikant *Student t* testą, statistiškai reikšmingų KMT skirtumų tarp pogrupių nenustatyta (rezultatai pateikiami 36 lentelėje).

36 lentelė. TNF- α blokatoriais gydytų ir negydytų pacientų KMT (g/cm^2) ir Z lygmens skaitinės charakteristikos (vidurkis (SN)) bei palyginimas pagal šiuos rodmenis

KMT	TNF- α blokatoriai		p
	Nevartojo (n = 114)	Vartojo (n = 22)	
KMTS	0,872 (0,124)	0,882 (0,153)	0,771
KMTK	0,855 (0,116)	0,816 (0,142)	0,230
KMTD	0,845 (0,113)	0,795 (0,155)	0,167
ZS	–1,313 (0,961)	–1,336 (1,141)	0,932
ZK	–1,077 (0,907)	–1,424 (1,122)	0,183
ZD	–1,151 (0,897)	–1,591 (1,154)	0,102

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD).

Sudarius tiesinės regresijos modelius, kai priklausomu kintamuoju imtas vienas iš KMT rodmenų (KMTS, KMTK, KMTD, ZS, ZK, ZD), o šalia nepriklausomo kintamojo (kumuliacinė gliukokortikoidų dozė ir TNF- α blokatorių terapija (kuri buvo koduojama kaip kategorinis kintamasis, kai gydyti TNF- α blokatoriais pacientai koduoti 1, negydyti 0) įtraukti ir kontroliuojamieji kintamieji (amžius ir lytis (vertinant KMT g/cm²), KMI, šeiminė lūžių anamnezė, SpA grupė sudarančios ligos, sąnarių pažeidimo tipas ir fizinis aktyvumas), rezultatai nepakito: statistiškai reikšmingos TNF- α blokatorių įtakos KMT pokyčiams ir šlaunikaulių, ir stuburo srityse nenustatyta.

Kumuliacinė gliukokortikoidų dozė išliko statistiškai reikšmingu nepriklausomu kintamuoju, turinčiu įtakos KMT mažėjimui visose tirtose skeleto srityse (neigiamas regresijos koeficientas), todėl įtraukta į tolesnę rezultatų analizę. Rezultatai pateikiami 37 lentelėje.

37 lentelė. Tiesinės pažingsninės regresijos modelis įvertinti ryšį tarp KMT pokyčių ir kumuliacinės gliukokortikoidų dozės SpA grupės tiriamiesiems

Priklausomas kintamasis**	Regresoriai**	Regresijos koeficientas (B) (standartinė paklaida)	Beta	p
KMTS	Regresijos lygtis neįmanoma			
KMTK (R ² =0,117 R ² (adj.) = 0,104; p = 0,001	KMI	0,006 (0,002)	0,268	0,001
	Gliukokortikoidai	-0,002 (0,001)	-0,234	0,005
	Konstanta	0,693 (0,52)		< 0,001
KMTD (R ² =0,123; R ² (adj.) = 0,110; p < 0,001)	Gliukokortikoidai	-0,003 (0,001)	-0,270	0,001
	KMI	0,006 (0,002)	0,247	0,003
	Konstanta	0,695 (0,052)		< 0,001
ZS (R ² =0,149; R ² (adj.) = 0,136; p < 0,001)	KMI	0,071 (0,016)	0,363	< 0,001
	Gliukokortikoidai	-0,014 (0,007)	-0,164	0,043
	Konstanta	-3,100 (0,415)		< 0,001
ZK (R ² =0,203; R ² (adj.) = 0,191; p < 0,001)	KMI	0,078 (0,015)	0,416	< 0,001
	Gliukokortikoidai	-0,017 (0,006)	-0,210	0,008
	Konstanta	-3,088 (0,386)		< 0,001

(37 lentelės tęsinys)

ZD ($R^2=0,189$ R^2 (adj.) = 0,177; $p < 0,001$)	KMI	0,073 (0,015)	0,385	< 0,001
	Gliukokortikoidai	-0,019 (0,006)	-0,237	0,003
	Konstanta	-3,019 (0,391)		< 0,001

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm^2 stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD).

* šalia priklausomojo kintamojo pateikiamas determinacijos koeficientas R^2 , determinacijos koeficientas, koreguotas pagal nepriklausomų kintamųjų skaičių (R^2 (adj.)) ir p reikšmė šalia determinacijos koeficiento skirta patikrinti hipotezę, kad regresijos nėra (hipotezė atmetama kai $p > 0,05$); standartinė paklaida rodo regresijos koeficiento standartinį nuokrypį; beta rodo standartizuotų duomenų regresijos koeficientą;

** vietoje kategorinių kintamųjų vartoti fiktyvūs kintamieji (lyties atveju – L1, L2; fizinio aktyvumo atveju – F1, F2, F3; lūžių anamnezės atveju – LA; SpA liga – S1, S2, S3; pažeidimas – P1, P2); kategorinių kintamųjų kodavimas pateikiamas 3 priede.

4.5. Kaulų mineralų tankio mažėjimo rizikos veiksnių modelis

Pagrindinis darbo tikslas – nustatyti specifinius ligos veiksniai, pagal kuriuos būtų galima įtarti sergančiųjų SpA KMT pokyčius, rekomenduoti tyrėjui KMT matavimo sritį bei tiksliai įvertinti tyrimo metu gautus rezultatus. Veiksniai, kurių determinacijos koeficientai daugialypės pažingsninės regresijos lygtyse buvo didžiausi, vertinant KMT pokyčius ir stuburo, ir šlaunikaulių dalyse, buvo įtraukti į apibendrinančią daugialypę tiesinę regresinę analizę.

- Amžius, lytis (vertinant KMT g/cm^2), KMI.
- Ligos trukmė – ligos trukmė, skaičiuojama nuo simptomų pradžios.
- Paciento judėjimo funkcijos rodikliai: fizinė negalia, vertinta SVK-S klausimynu, ir stuburo paslankumo sumažėjimas, vertintas pagal tarpkulkšnelinio atstumo matmenį.
- Ligos aktyvumas – gydytojo reumatologo nustatytas ligos aktyvumas.
- Gydymas – gliukokortikoidų kumuliacinė dozė (g).

Tiesinės pažingsninės regresinės analizės modelio suvestinė pateikiama 38 lentelėje.

38 lentelė. Tiesinės pažingsninės regresijos modelis įvertinti ryšį tarp KMT pokyčių ir ligos specifinių veiksnių (ligos trukmės, fizinės negalios ir judėjimo funkcijos sutrikimo, ligos aktyvumo ir vartojamų medikamentų) SpA grupės tiriamiesiems

Priklausomas kintamasis**	Nepriklausomas kintamasis**	Regresijos koef. (B) (standartinė paklaida)	Beta	p
KMTS (R ² =0,192; R ² (adj.) = 0,168; p < 0,001)	GLA2	-0,124 (0,027)	-0,459	< 0,001
	GLA1	-0,066 (0,026)	-0,252	0,012
	L2	0,064 (0,023)	0,231	0,006
	KMI	0,005 (0,002)	0,189	0,022
	konstanta	0,773 (0,063)		< 0,001
KMTK (R ² =0,405; R ² (adj.) = 0,382; p < 0,001)	GLA2	-0,122 (0,022)	-0,480	< 0,001
	TA2	-0,101 (0,025)	-0,290	< 0,001
	KMI	0,006 (0,002)	0,244	0,001
	GLA1	-0,059 (0,021)	-0,240	0,005
	Gliukokortikoidai	-0,001 (0,001)	-0,141	0,045
Konstanta	0,783 (0,047)		< 0,001	
KMTD (R ² =0,443; R ² (adj.) = 0,421; p < 0,001)	GLA2	-0,115 (0,022)	-0,450	< 0,001
	TA2	-0,121 (0,024)	-0,347	< 0,001
	KMI	0,006 (0,002)	0,230	0,001
	Gliukokortikoidai	-0,002 (0,001)	-0,163	0,017
	GLA1	-0,046 (0,020)	-0,185	0,025
Konstanta	0,775 (0,046)		< 0,001	
ZS (R ² =0,294; R ² (adj.) = 0,266; p < 0,001)	KMI	0,061 (0,015)	0,313	< 0,001
	GLA2	-0,919 (0,196)	-0,441	< 0,001
	GLA1	-0,496 (0,185)	-0,247	0,008
	Ligos trukmė nuo simptomų pradžios	0,003 (0,001)	0,252	0,003
	Gliukokortikoidai	-0,019 (0,007)	-0,226	0,006
Konstanta	-2,608 (0,418)		< 0,001	
ZK (R ² =0,388; R ² (adj.) = 0,365; p < 0,001)	GLA2	-0,922 (0,177)	-0,461	< 0,001
	KMI	0,072 (0,013)	0,384	< 0,001
	GLA1	-0,468 (0,165)	-0,243	0,005
	Gliukokortikoidai	-0,012 (0,006)	-0,146	0,042
	TA2	-0,400 (0,199)	-0,147	0,046
Konstanta	-2,399 (0,373)		< 0,001	
ZD (R ² =0,384 R ² (adj.) = 0,360; p < 0,001)	GLA2	-0,853 (0,178)	-0,425	< 0,001
	KMI	0,068 (0,013)	0,360	< 0,001
	TA2	-0,550 (0,200)	-0,201	< 0,001
	Gliukokortikoidai	-0,013 (0,006)	-0,160	0,007
	GLA1	-0,366 (0,166)	-0,189	0,026
Konstanta	-2,414 (0,376)		< 0,001	

Kaulų mineralų tankis (KMT) vertinant g/cm³ stubure (KMTS), kairiajame šlaunikaulyje (KMTK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (KMTD); KMT vertinant Z lygmeniu stubure (ZS), kairiajame šlaunikaulyje (ZK) ir dešiniajame šlaunikaulyje (ZD); TA – tarpkulšnelinis atstumas, GLA – gydytojo reumatologo nustatytas ligos aktyvumas.

* šalia priklausomojo kintamojo pateikiamas determinacijos koeficientas R², determinacijos koeficientas, koreguotas pagal nepriklausomų kintamųjų skaičių (R²(adj.)) ir p reikšmė šalia determinacijos koeficiento, skirta patikrinti hipotezę, kad regresijos nėra (hipotezė atmetama kai p>0,05); standartinė paklaida rodo regresijos koeficiento standartinį nuokrypį; beta rodo standartizuotų duomenų regresijos koeficientą;

** vietoje kategorinių kintamųjų taikyti fiktyvūs kintamieji: lytis – L1, L2; gydytojo reumatologo nustatytas ligos aktyvumas – GLA1 ir GLA2, tarpkulšnelinis atstumas TA1 ir TA2; kintamųjų kodavimas pateikiamas 3 priede.

Išanalizavus 38 lentelėje pateiktus duomenis, nustatyta, jog svarbiausias veiksnys, susijęs su visų tirtų skeleto sričių KMT mažėjimu, yra vidutinis ir didelis ligos aktyvumas, kurį nustatė gydytojas reumatologas (neigiamas regresijos koeficientas). Didesnius visų tirtų skeleto sričių KMT rodmenis lemia didesnis sergančiojo SpA KMI (teigiamas regresijos koeficientas). Šie kintamieji, kaip reikšmingi kintamieji, į regresijos modelį pateko šešis kartus iš šešių galimų. Nustatyta, kad ir stuburo KMT (vertinant Z lygmeniu), ir šlaunikaulių KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) yra reikšmingai neigiamai veikiamas gliukokortikoidų. Tai reiškia, kad, didėjant gliukokortikoidų kumuliacinei dozei, stuburo ir šlaunikaulių KMT mažėja (į regresijos modelį pateko 5 kartus iš 6). Sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas, vertinamas pagal tarpkulkšnelinio atstumo matmenį – reikšmingą neigiamą įtaką šlaunikaulių KMT pokyčiams (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) turintis veiksnys (į regresijos modelį pateko 4 kartus iš 6). Ligos trukmė nuo simptomų pradžios – reikšmingas su stuburo KMT (vertinant Z lygmeniu) pokyčiais susijęs veiksnys (į regresijos modelį pateko 1 kartą iš 6). Būtina atkreipti dėmesį į tai, kad ilgėjanti ligos trukmė susijusi su stuburo Z lygmens didėjimu (gautas teigiamas regresijos koeficientas). Vyriškoji lytis – dar vienas priežastinis veiksnys, turintis statistiškai reikšmingą teigiamą įtaką stuburo KMT pokyčiams (vertinant g/cm^2) (į regresijos modelį pateko 1 kartą iš 6).

Apibendrinus rezultatus, galima teigti, kad stuburo KMT (vertinant g/cm ir Z lygmeniu) mažėjimas reikšmingai susijęs su vidutiniu ir dideliu ligos aktyvumu, kurį nustatė gydytojas reumatologas, bei didėjančia kumuliacine gliukokortikoidų doze, o šlaunikaulių KMT – su vidutiniu ir dideliu (gydytojo reumatologo nustatytu) ligos aktyvumu, didėjančia gliukokortikoidų kumuliacine doze ir sunkiu stuburo paslankumo sumažėjimu, įvertintu pagal tarpkulkšnelinio atstumo matmenį (38 lentelė). Įvertinus šių veiksnių beta koeficientus, galima teigti, jog tiksliausias KMT mažėjimą prognozuojantis kintamasis yra didėjantis SpA sergančiojo ligos aktyvumas, kurį nustato gydytojas reumatologas. Todėl sergantieji SpA turėtų būti reguliariai konsultuojami šios srities specialistų.

Nors determinacijos koeficientai nėra labai aukšti, tiesinės regresijos modeliai nurodytiems kintamiesiems buvo tinkami ($p < 0,001$). Pateikiame pavyzdį, kaip galima apskaičiuoti tikėtiną stuburo ir dešiniojo šlaunikaulio KMT, vertinant jį Z lygmeniu (konkretaus paciento duomenys iš duomenų bazės).

Pacientas MM, kurio:

- KMI – 18,34.
- Nuo SpA simptomų pradžios praėjo 60 mėn.
- Per gydymo laikotarpį suvartojo 10 g gliukokortikoidų.
- Gydytojo reumatologo nustatytas nedidelis ligos aktyvumas (GLA kodavimas pateikiamas 3 priede).
- Stuburo paslankumo sumažėjimas pagal tarpkulkšnelinio atstumo matmenį įvertintas sunkiu lygiu (TA kodavimas pateikiamas 3 priede).
- Pirmos eilės giminės patyrę kaulų lūžius, sukeltus menkos traumos ar griuvimo (LA kodavimas pateikiamas 3 priede).

Pagal 38 lentelės B koeficientus sudaryta regresijos lygtis stuburo Z lygmeniui apskaičiuoti:

$$ZS = -2,608 + 0,061 * KMI - 0,919 * GLA2 - 0,496 * GLA1 + 0,003 * \textit{laikas nuo simptomų pradžios} - 0,019 * \textit{gliukokortikoidų kumuliacinė dozė}.$$

Į lygtį įrašius tiriamojo vertintų kintamųjų reikšmes, apskaičiuotas tikėtinas stuburo Z lygmuo:

$$ZS = -2,608 + (0,061 * 18,34) - (0,919 * 0) - (0,496 * 0) + (0,003 * 60) - (0,019 * 10) = -1,449.$$

Išvada – KMT atitinka to amžiaus ribas.

Jei gydytojas reumatologas būtų nustatęs didelį ligos aktyvumą (4), tai tikėtinas stuburo Z lygmuo būtų lygus:

$$ZS = -2,608 + (0,061 * 18,34) - (0,919 * 1) - (0,496 * 0) + (0,003 * 60) - (0,019 * 10) = -2,418.$$

Išvada – KMT mažesnis nei turėtų būti to amžiaus asmenims, t. y. sumažėjęs KMT.

Regresijos lygtis dešiniojo šlaunikaulio Z lygmeniui apskaičiuoti:

$$ZD = -2,414 - 0,853 * GLA2 + 0,068 * KMI - 0,550 * TA2 - 0,013 * \textit{gliukokortikoidų kumuliacinė dozė} - 0,366 * GLA1.$$
$$ZD = -2,414 - (0,853 * 0) + (0,068 * 18,34) - (0,550 * 1) - (0,013 * 10) - (0,366 *) = -1,846$$

Išvada – KMT atitinka to amžiaus ribas.

Jei gydytojas reumatologas būtų nustatęs didelį ligos aktyvumą (4), tai tikėtinas dešiniojo šlaunikaulio Z lygmuo būtų lygus:

$$ZD = -2,414 - (0,853 * 1) + (0,068 * 18,34) - (0,550 * 1) - \\ - (0,013 * 10) - (0,366 * 0) = -2,699.$$

Išvada – KMT mažesnis nei turėtų būti to amžiaus asmenims, t. y. sumažėjęs KMT.

Paskutinio rezultatų analizės etapo metu atlikta pažingsninė logistinė regresinė analizė (angl. *Forward Stepwise (Wald)*), kuria siekta išsiaiškinti, kurie kintamieji geriausiai prognozuoja tikimybę kad bet kurios skeleto srities Z lygmuo bus $\leq -2,0$. Pažymėjus Z lygmenį $\leq -2,0$ vienetu, o Z lygmenį $> -2,0$ nuliu, logistinės regresijos modelis prognozuos tikimybę, kad koduotas kintamasis įgis 1, kuri pažymėta θ .

Z lygmuo $\leq -2,0$ bent vienoje tirtoje skeleto srityje nustatytas 43 SpA sergantiesiems (31,6 proc. visos sergančiųjų SpA grupės).

Į pažingsninės logistinės regresinės analizės modelį įtraukti visi šiame darbe analizuoti kintamieji: amžius, lytis, KMI, šeiminė lūžių anamnezė, SpA grupė sudarančios ligos, sąnarių pažeidimo tipas ir fizinis aktyvumas; ligos trukmė nuo simptomų pradžios ir nuo diagnozės nustatymo; judėjimo funkcijos rodikliai: BAS-B, BASFI, SVK-S, modifikuotas Šober'o testas, šoninis pasilenkimas, tarpkulšnelinis atstumas bei atstumas tarp ausies kramplio ir sienos; ligos aktyvumo rodikliai: ENG, CRB, BASLAI ir gydytojo reumatologo nustatytas ligos aktyvumas; kumuliacinė gliukokortikoidų dozė ir TNF- α blokatorių vartojimas. Kategoriniai kintamieji koduoti pagal aprašymus pateikiamus 3 priede.

Įvykio θ tikimybei logistinės regresijos modelyje reikšmingi kintamieji: gydytojo reumatologo nustatytas vidutinis bei didelis ligos aktyvumas, mažas KMI ir teigiama šeiminė lūžių anamnezė. Logistinės regresijos modelio paskutinio žingsnio rezultatai pateikiami 39 lentelėje.

39 lentelė. Logistinės regresijos modelis tikimybei, kad bet kurios skeleto srities Z lygmuo bus $\leq -2,0$, įvertinti, nagrinėjant SpA tiriamųjų duomenis

Modelio tinkamumo rodikliai	Regresoriai*	Regresijos koeficientas (B), (standartinė paklaida)	Wald statistika	p	Exp (B)
Modelio Chi kvadrato (χ^2) suderinamumo kriterijus p < 0,001	GLA		17,852	<0,001	
	GLA (2)	3,922 (1,091)	13,384	<0,001	54,179
Hosmer ir Lemeshow Chi kvadrato (χ^2) suderinamumo kriterijus p = 0,771	GLA (1)	2,610 (1,077)	5,877	0,015	13,602
	KMI	-0,156 (0,052)	9,025	0,003	0,856
	Teigiama šeiminė lūžių anamnezė	1,167 (0,543)	4,618	0,032	3,212
Determinacijos koeficientai: Nagelkerke R ² = 0,407	Konstanta	-0,528 (1,607)	0,108	0,743	0,590

* GLA – gydytojo reumatologo nustatytas ligos aktyvumas; kintamųjų kodavimas pateikiamas 3 priede.

Atlikus analizę, paaiškėjo kad teisingos bet kurios skeleto srities Z lygmens tikimybės, nustatytos 75,7 proc. respondentų (40 lentelė).

40 lentelė. Prognozuotų įvykių, kad bet kurios skeleto srities Z lygmuo $\leq -2,0$, klasifikavimas

Stebimas įvykis	Pagal logistinės regresijos lygtį prognozuotų įvykių skaičius		Prognozuotų įvykių palyginimas su žinomais rezultatais: teisingai prognozuotų įvykių skaičius, procentais
	Z $\leq -2,0$	Z $> -2,0$	
Z $\leq -2,0$	23	20	53,5
Z $> -2,0$	13	80	86,0
Bendras teisingos prognozės procentas			75,7

Pagal 39 lentelėje pateiktus rezultatus pateiktas logistinės regresijos modelis:

$$\ln \frac{\theta}{1-\theta} = -0,528 + 3,922 * GLA2 + 2,610 * GLA1 - 0,156 * KMI + 1,167 * LA1$$

Analizuojant prieš tai tiesinėje regresinėje analizėje apibūdintą tiriamąjį, kuriam gydytojas reumatologas nustatė didelį ligos aktyvumą (4), taip pat žinant, kad jo pirmos eilės giminaičiai patyrė kaulų lūžį, sąlygotą menkos traumos ar griuvimo, formulė būtų:

$$\text{Ln} \frac{\theta}{1-\theta} = -0,528 + 3,922 * 1 + 2,610 * 0 - 0,156 * 18,34 + 1,167 * 1 = 1,700.$$

Taigi, šiuo konkrečiu atveju tikimybė, kad bet kurioje skeleto srityje bus nustatytas Z lygmuo $\leq -2,0$, yra:

$\theta = \exp(1,700) / (1 + \exp(1,700)) = 0,846$, t. y. yra arčiau 1. Vadinasi, tikimybė yra didelė.

Jei gydytojas reumatologas nustatė nedidelį ligos aktyvumą (2), formulė atrodytų taip:

$$\text{Ln} \frac{\theta}{1-\theta} = -0,528 + 3,922 * 0 + 2,610 * 0 - 0,156 * 18,34 + 1,167 * 1 = -2,222.$$

Tikimybė, kad bet kurioje skeleto srityje bus nustatytas Z lygmuo $\leq -2,0$:

$\theta = \exp(-2,222) / (1 + \exp(-2,222)) = 0,098$, t. y. arčiau 0. Šiuo atveju tikimybė yra labai nedidelė.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

5.1. Kaulų mineralų tankio pokyčiai sergant imuniniais artritais

Vienas iš šio darbo uždavinių – palyginti sergančiųjų SpA, RA ir sveikų tiriamųjų KMT pokyčius stuburo juosmeninėje ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse.

Literatūros duomenimis [13, 229], patologiniai stuburo slankstelių lūžiai sergantiems AS, nepaisant susiformavusių sindesmofitų ir išilginių raiščių sukaulėjimo, kurie lyg ir turėtų būti „stuburo slankstelių apsauga“, įvyksta dažniau nei sergantiesiems RA [24, 25]. Manoma, kad kaulinis audinys abiejų ligų metu veikiamas panašių veiksnių: vietinio ir sisteminio uždegiminio proceso, vartojamų medikamentų, sumažėjusio sergančiųjų judrumo. Sergantiesiems RA kaulų masės pokyčiai tirti įvairiais metodais, iš jų ir naujaisiais: biocheminiais, histomorfometriniais, DXA ir kitais. Sumažėjęs viso skeleto KMT bei padidėjusi šlaunikaulių ir stuburo slankstelių lūžių rizika sergantiems RA, palyginti su sveikais tiriamaisiais, nustatyta daugelio tyrėjų [228, 237, 238]. Tyrimų, kurių metu nustatytas ryšys tarp KMT pokyčių ir sveikiems žmonėms būdingų OP rizikos veiksnių bei RA specifinių veiksnių, atlikta pakankamai daug [8, 23, 239–242]. Duomenys apie tiriamųjų, kuriems diagnozuota SpA, ir sveikų asmenų KMT palyginimą yra pavieniai. Tarp sergančiųjų SpA KMT daugiausia tyrinėtas sergantiesiems AS. Mažesnis KMT sergantiesiems AS, palyginti su sveikais tiriamaisiais, nustatytas kelių tyrėjų [11, 42, 166, 171]. Beje, tarp sergančiųjų skirtingomis uždegiminėmis sąnarių ligomis (SpA ir RA) KMT pokyčiai ir sveikų tiriamųjų iki šiol nebuvo lyginami.

Į mūsų tyrimą įtraukti 357 asmenys: 136 (38,4 proc.) sergantys SpA, 104 (29,4 proc.) sergantys RA ir 114 (32,2 proc.) kontrolinės grupės (sveikų) tiriamųjų. Nustatyta, kad KMT, vertinant g/cm^2 , abiejų imuninių ligų – RA ir SpA grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė nė vienoje tirtose skeleto srityje, tačiau kontrolinės grupės tiriamųjų KMT (g/cm^2) buvo reikšmingai didesnis visose tirtose skeleto srityse palyginus su abiejų grupių sergančiaisiais (visi $p < 0,001$). Norėdami palyginti KMT tarp sergančiųjų SpA, RA ir kontrolinės grupės tiriamųjų bei atmesti žinomų OP rizikos veiksnių - amžiaus ir lyties įtaką KMT, palyginome Z lygmenis tarp tiriamųjų grupių. Sergančiųjų RA Z lygmuo ir stubure ($p = 0,052$), ir kairiajame ($p = 0,330$) bei dešiniajame ($p = 0,542$) šlaunikaulyje buvo panašus kaip sergančiųjų SpA, bet

sergančiųjų imuniniais artritais Z lygmuo visose tirtose skeleto srityse nustatytas statistiškai reikšmingai mažesnis, palyginti su sveikų tiriamųjų Z lygmeniu (visi $p < 0,001$).

Remiantis mūsų ir kitų autorių duomenimis, galima daryti prielaidą, kad kaulinio audinio demineralizacija vyksta abiejų ligų metu, kurią, matyt, sąlygoja panašūs veiksniai: uždegiminiame procese dalyvaujantys citokinai: TNF- α , interleukinai (IL-1, IL-6, IL-17, IL-18), kurie yra tiesioginiai ir netiesioginiai osteoklastų aktyvatoriai [113–115]. TNF- α , kaip sisteminio uždegimo mediatorius, tiesioginis osteoklastų aktyvatorius bei anabolinių hormonų, tokių kaip, IGF-I, sintezės slopiklis yra svarbus veiksnys kaulinio audinio pokyčių patogenezėi [243–245]. Autoimuninių pokyčių sąlygojama uždegiminė aplinka ne tik sąnario sinovijos audiniuose, bet ir visame kauliniame audinyje sukelia daugelį molekulinų pokyčių, pusiausvyros sutrikimą tarp RANKL ir OPG ir yra viena iš priežasčių ne tik vietinei bet ir sistemei osteoklastogenezėi ir su ja susijusiai kaulo rezorbcijai vyksti sergant šiais imuniniais artritais [123–126]. Be uždegimo, KMT mažėjimui abiejų ligų atveju ne mažiau svarbūs ir judėjimo funkcijos sumažėjimas [246–248], kalcio ir vitamino D metabolizmo sutrikimas, sukeltas žarnyno pažeidimo, ir GK nepageidaujamas poveikis kauliniam audiniui [188, 249, 250].

5.2. Kaulų mineralų tankio pokyčiai sergant įvairiomis spondiloartropatijų grupės ligomis

Visoms SpA grupės ligoms (AS, ReA, PsA, EnA) būdingi panašūs klinikiniai požymiai: ryšys su ŽLA B27, stiprus uždegiminis procesas stuburo slankstelių, sakroileinių jungčių srityse, periferiniuose sąnariuose, stuburo paslankumo sumažėjimas. Iki šiol nepakankamai iširta, ar kaulų masės pokyčiai yra būdingi visoms SpA grupę sudarančioms ligoms, ar panašūs konkrečių skeleto sričių KMT pokyčiai. Viena vertus, kaulų masės sumažėjimas ir slankstelių lūžiai yra ir lengvo, ir pažengusio AS komplikacija [11, 251, 252]. *K. Dheda* ir bendraautoriai, ištyrę 20 PsA sergančiųjų, statistiškai reikšmingo KMT (g/cm^2) sumažėjimo sergantiesiems PsA, palyginti su sveikais tiriamaisiais, nenustatė ir stuburo juosmeninėje dalyje (atitinkamai $-0,979 \pm 0,11$ vs. $0,989 \pm 0,11$, $p = 0,79$), ir šlaunikaulyje ($0,874 \pm 0,11$ vs. $0,923 \pm 0,12$, $p = 0,20$) [170]. Priešingai, *B. Frediani* ir bendraautorių tyrime dalyvavo 186 sergantieji PsA, kuriems nustatytas reikšmingai mažesnis KMT ir stuburo

slanksteliuose, ir šlaunikaulyje, palyginti su kontrolinės grupės tiriamųjų (n=100) atitinkamų skeleto sričių KMT [174]. Duomenis apie statistiškai reikšmingai mažesnę KMT visame skelete EnA sergantiesiems, palyginti su kontrolinės grupės tiriamaisiais, paskelbė keli autoriai [253, 254]. Aprašyti keli prieštaringi tyrimai, kuriuose buvo lyginamas įvairiomis SpA sergančiųjų KMT [34, 176].

J. Grisar ir bendraautoriai tyrinėjo sergančiųjų AS, PsA, ReA kaulų apykaitos žymenis bei KMT. Tyrėjai nustatė, kad sergančiųjų AS šlaunikaulio proksimalinės dalies KMT statistiškai reikšmingai mažesnis palyginti su PsA sergančiųjų KMT ($p = 0,0012$). Sergančiųjų AS stuburo slankstelių KMT, o sergančiųjų PsA bei ReA ir stuburo slankstelių, ir šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT reikšmingai nesiskyrė nuo kontrolinės grupės tiriamųjų KMT. Tačiau AS, PsA, ReA sergančiųjų grupėse nustatyta reikšmingai didesnė kaulų rezorbcijos žymenų, tokių kaip, kolageno-I telopeptido kraujo serume ir deoksipiridinolino šlapime koncentracija, palyginti su kontrolinės grupės tiriamųjų šių žymenų koncentracija ($p < 0,05$). Kaulų formavimosi žymenys, tokie kaip, specifinė kaulų šarminė fosfatazė ir osteokalcinas buvo reikšmingai padidėję AS ir PsA sergantiesiems ($p < 0,05$), o ReA sergantiesiems, palyginti su kontrolinės grupės tiriamaisiais, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta. Išvadoje *J. Grisar* ir bendraautoriai teigia, jog, nepaisant to, kad ne visų tirtų ligų sergantiesiems nustatytas KMT sumažėjimas, tačiau visų nagrinėtų spondiloartropatijų metu vyrauja greita kaulų apykaita [176]. *S. Donnelly* ir bendraautorių tyrime, kuriame dalyvavo 72 (82,5 proc.) AS, 7 (8 proc.) PsA, 1 ReA, 7 EnA sergantys tiriamieji, statistiškai reikšmingų KMT skirtumų ir stuburo slanksteliuose, ir šlaunikaulyje tarp tiriamųjų grupių nenustatyta. Mokslinių duomenų prieštaringumą galėjo lemti mažos tiriamųjų imtys ir skirtingi metodai, naudoti KMT nustatyti [34].

Mūsų tyrime dalyvavo 54 (39,70 proc.) sergantieji AS; 33 (24,3 proc.) – PsA; 29 (21,3 proc.) – EnA, 20 (14,7 proc.) – ReA. Taikant vienfaktorinės dispersinės analizės *ANOVA* metodą, statistiškai reikšmingų KMT skirtumų (KMT vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) tarp AS, PsA, EnA ir ReA sergančiųjų pogrupių nenustatyta ir stuburo juosmeninėje, ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse. Nors negauta statistiškai reikšmingo KMT skirtumo tarp atskirų SpA grupės ligų, dar negalima teigti, kad atskiros SpA grupės ligos turi panašią įtaką visos SpA grupės KMT pokyčiams. Todėl, nustatant ryšį tarp visos SpA grupės sergančiųjų stuburo ir šlaunikaulių KMT

pokyčių ir įvairių veiksnių, į visus daugialypės pažingsninės tiesinės regresijos modelius, kaip nepriklausomi kintamieji, įtrauktos ir atskiros SpA grupės ligos. Nė viena atskira SpA grupės liga, kaip nepriklausomas kintamasis, neišliko nė viename regresijos modelyje. Taigi, remiantis gautais duomenimis, galima daryti prielaidą, kad panašus kaulų masės netekimas ir stuburo juosmeninėje, ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse būdingas sergant visomis SpA grupės ligomis. Tad tolesnėje SpA grupės KMT pokyčių analizėje SpA grupė buvo nagrinėjama kaip vienetas, neskirstant jos į atskiras ligas.

5.3. Kaulų mineralų tankio pokyčiai sergantiesiems spondiloartropatijomis, turintiems skirtingus sąnarių pažeidimo tipus

Žinoma, jog, sergant SpA, patologinis procesas prasideda raiščių, sausgyslių prisitvirtinimo prie kaulo (entezių) vietose, labiausiai įtraukiantis stuburo slankstelius bei sakroileinių jungčių sritis [151, 255]. Kaulų masės netekimą uždegimo vietoje lemia citokinai (IL-6, IL-1, IL-17, TNF- α), pusiausvyros sutrikimas tarp RANKL ir OPG bei kiti veiksniai, pateikiami 2.3.1. literatūros apžvalgos skyriuje. Šį lokalų fenomeną sunku iširti dėl sunkaus prieinamumo prie entezių. Tačiau pastaraisiais metais vis labiau pripažįstama, jog kaulų masės netekimas, sergant SpA, yra sisteminis procesas – iš uždegimo vietų citokinai patenka į sisteminę kraujotaką. Kraujyje cirkuliuojantys citokinai gali patekti ir toli nuo uždegimo esančių audinių, įskaitant ir kaulinį audinį, į procesą įtraukdami ne tik stuburo slankstelius, bet ir šlaunikaulius, dilbio ir kitus kaulus [113]. Norėdami patikrinti šiuos duomenis, stuburo ir šlaunikaulių KMT (vertinant ir g/cm^2 ir Z lygmeniu) palyginome tarp skirtingus sąnarių pažeidimo tipus turėjusių SpA sergančiųjų: tik ašinį, tik periferinį bei turėjusių ir ašinį, ir periferinį sąnarių pažeidimą. Ašinio pažeidimo pogrupyje buvo 25 (18,4 proc.) sergantieji, periferinio pažeidimo pogrupyje – 20 (14,7 proc.) sergančiųjų, ir ašinis ir periferinis sąnarių pažeidimo tipas diagnozuotas 91 (66,9 proc.) sergančiajam.

Nustatėme, kad šių trijų pogrupių tiriamieji buvo tolygiai pasiskirstę pagal amžių, lytį, KMI, kumuliacinę GK dozę, jų vartojimo trukmę, fizinį aktyvumą, šeiminių lūžių anamnezę. Kaip tikėtasi, tik periferinio artrito neturėjo AS ir PsA sergantieji. KMT, vertinant jį ir g/cm^2 , ir Z lygmeniu, tarp pogrupių statistiškai

reikšmingai nesiskyrė ir stuburo juosmeninėje dalyje, ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse.

D. Mitra ir bendraautorai, nepaisant to, kad išsamiai neanalizavo sąsajų tarp KMT pokyčių ir sąnarių pažeidimo tipo, nustatė, kad jau pradinių AS stadijų metu, kai intensyviausias uždegiminis procesas vyravo stubure, ir nenustatyta klubo sąnarių pažeidimo, sumažėjęs KMT būdingas ir stuburo slanksteliuose, ir šlaunikaulių proksimalinėse srityse [150]. Vienintelis, iš analizuotos literatūros mokslininkų, *S. Donnelly* ir bendraautorai paskelbė duomenis apie KMT pokyčius, kai sergantieji SpA turėjo skirtingus sąnarių pažeidimus. Skirtingai nei mes, šie autoriai nustatė, kad sergantiejiems SpA, turintiems ir ašini, ir periferinį sąnarių pažeidimą ($n = 16$), stuburo slankstelių KMT, vertintas Z lygmeniu, reikšmingai didesnis, palyginti su tik ašini sąnarių pažeidimą turinčiais pacientais ($n = 40$) ($Z = +0,38$ vs. $-0,63$, $p = 0,017$), bet abiejų pogrupių Z lygmuo šlaunikaulyje buvo panašus ($Z = -0,71$ vs. $-0,87$, $p = 0,65$). Sergantiejiems SpA, turintiems tik periferinį sąnarių pažeidimą ($n = 12$), Z lygmuo ir stubure, ir šlaunikauliuose buvo panašus kaip turinčiųjų tik ašini sąnarių pažeidimą [34]. Remdamiesi kitų autorių duomenimis [33, 256] bei nustatė, jog nė vienas sąnarių pažeidimo tipas nebuvo nepriklausomas kintamasis nė vienoje daugialypės pažingsninės regresijos lygtyje, galėjome daryti prielaidą, jog kaulų masės netekimas, sergant SpA, yra ne lokalus, o visame skelete vykstantis demineralizacijos procesas, todėl, nepriklausomai nuo sąnarių pažeidimo tipo, sumažėjęs KMT nustatytas visose tirtose skeleto srityse.

5.4. Spondiloartropatijų trukmė ir kaulų mineralų tankio pokyčiai

Vienas šio darbo uždavinių – nustatyti sąsajas tarp juosmeninės stuburo ir šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT pokyčių ir SpA trukmės, ligos trukmę skaičiuojant nuo pirmųjų ligos simptomų pasireiškimo bei klinikinės diagnozės nustatymo momento.

Siekiant ištirti, ar KMT mažėjimas susijęs su ligos trukme, SpA grupės tiriamieji pagal ligos trukmę, skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios ir diagnozės nustatymo momento, buvo suskirstyti į tris pogrupius (skirstymas pateikiamas darbo rezultatų skyriuje 4.4.1) ir palygintas jų KMT (vertinant ir g/cm^2 , ir Z lygmeniu).

Statistiškai reikšmingo tirtų skeleto sričių KMT (vertinant ir g/cm^2 , ir Z lygmeniu) vidurkių skirtumo tarp pogrupių su įvairia ligos trukme, skaičiuojant ją nuo

diagnozės nustatymo momento, nėra, išskyrus dešiniojo šlaunikaulio KMT (vertinant g/cm^2) rodmenis: ilgiau kaip 60 mėn. sergančiųjų pogrupyje dešiniojo šlaunikaulio KMT (g/cm^2) vidurkis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis, palyginti su ≤ 12 mėn. sergančiais (p = 0,032). Ligos trukmę skaičiuojant nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo, stebėtos kitokios tendencijos: šlaunikaulių KMT (vertinant ir g/cm^2 , ir Z lygmeniu) ilgėjant ligos trukmei, statistiškai reikšmingai mažėjo, tačiau statistiškai reikšmingo stuburo KMT (g/cm^2) ir Z lygmens vidurkių skirtumo tarp SpA sergančiųjų iki 100 mėn., nuo 100 iki 200 mėn. ir per 200 mėn. nenustatyta. Priešingai, nors statistiškai nereikšmingai, bet SpA sergantiesiems buvo stebėta stuburo slankstelių KMT (vertinant jį ir g/cm^2 , ir Z lygmeniu) didėjimo tendencija ilgėjant ligos trukmei, skaičiuojamai nuo simptomų pradžios, ir nuo diagnozės nustatymo momento. Gautus rezultatus patvirtino galutinis tiesinės regresijos modelis: ilgėjanti ligos trukmė, skaičiuojama nuo simptomų pasireiškimo, buvo susijusi su stuburo slankstelių KMT (vertinant Z lygmeniu) didėjimu (gautas teigiamas regresijos koeficientas). Kaip ir daugelis autorių [34, 47, 105], manome, jog šie stuburo KMT rodmenys, gauti matuojant DXA metodu priekine – užpakaline projekcija, yra tik „tariamai geresni“. Juos galima paaiškinti išilginių raiščių ir tarpslankstelinų diskų kalcifikacija, sindesmofitų susiformavimu esant ilgai ligos trukmei. Svarbu pažymėti tai, kad ir trumpai, ir ilgai sergantiesiems SpA nustatytas statistiškai reikšmingai mažesnis ir šlaunikaulių, ir stuburo juosmeninės srities KMT (vertinant jį ir g/cm^2 , ir Z lygmeniu), palyginti su kontrolinės grupės tiriamųjų (visi $p < 0,001$) [257]. Literatūros duomenys apie KMT pokyčius, ilgėjant ligos trukmei, yra prieštaringi. Priešingai mūsų duomenims, R. Will ir bendraautoriai nenustatė reikšmingo skirtumo tarp ilgiau nei 10 metų sergančiųjų AS ir kontrolinės grupės tiriamųjų stuburo juosmeninės dalies KMT vidurkio ($p > 0,05$) [167]. E. S. Meirelles ir bendraautoriai nustatė teigiamą koreliaciją tarp ligos trukmės ir šlaunikaulio bei stuburo juosmeninės dalies KMT pokyčių (atitinkamai $r = +0,421$ ($p < 0,05$) ir $r = +0,646$ ($p < 0,001$)) [32]. Vis dėlto S. Donnelly ir bendraautoriai nustatė šlaunikaulio kaklelio KMT mažėjimą ilgėjant SpA ligos trukmei [34]. Tokius skirtingus rezultatus, matyt, lėmė tai, jog visi tyrėjai ligos trukmę skaičiavo tik nuo klinikinės diagnozės nustatymo momento. Atsižvelgiant į tai, kad SpA, ypač AS diagnozė paprastai nustatoma praėjus 6–8 metams nuo pirmųjų ligos simptomų pasireiškimo, manome, jog kaulinės masės netekimas vyksta žymiai anksčiau nei diagnozuojama liga.

Tyrimų, nagrinėjusių ryšį tarp KMT pokyčių ir SpA trukmės, skaičiuojant ją ir nuo ligos simptomų pradžios, ir nuo klinikinės diagnozės nustatymo momento, mums prieinamoje literatūroje neradome.

Ryšiu tarp ligos trukmės, skaičiuojamos nuo ligos simptomų pradžios bei nustatytos diagnozės momento, ir stuburo bei šlaunikaulių KMT pokyčių įvertinimui taikytas daugialypės pažingsninės tiesinės regresijos metodas. Ilgėjanti ligos trukmė, skaičiuojama nuo simptomų pradžios, ir mažas KMI buvo reikšmingi nepriklausomi kintamieji prognozuojant šlaunikaulių KMT mažėjimą (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu). Ilgėjanti ligos trukmė, skaičiuojama nuo klinikinės diagnozės nustatymo momento, buvo reikšmingai susijusi su šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT, vertinant tik g/cm^2 , mažėjimu. Didesni determinacijos koeficientai apskaičiuoti į regresijos modelius įtraukus ligos trukmę, skaičiuojamą nuo simptomų pradžios, o ne nuo diagnozės nustatymo momento. Remiantis tyrimo duomenimis, galima daryti prielaidą, jog šlaunikaulių KMT mažėjimą tiksliau atspindi ligos trukmė, skaičiuojama nuo pirmųjų ligos simptomų pasireiškimo. Svarbu tai, kad, ilgėjant ligos trukmei, skaičiuojamai nuo simptomų pasireiškimo, šlaunikaulių KMT reikšmingai mažėja (vertinant ir g/cm^2 , ir Z lygmeniu), o esminio tirtų skeleto sričių KMT (vertinant ir g/cm^2 , ir Z lygmeniu) vidurkių skirtumo tarp pogrupių su įvairia ligos trukme, skaičiuojama nuo diagnozės nustatymo momento, nenustatyta. Todėl manome, jog ženkliausias KMT mažėjimas vyksta ankstyvuojų ligos laikotarpiu, dar nenustačius diagnozės, o diagnozavus ligą, pradedamas etiopatogenetinis ligos gydymas, slopinantis vietinį ir sisteminį uždegimą bei su juo susijusį osteoklastų aktyvumą, kartu ir kaulinio audinio demineralizaciją. Šie duomenys gali būti naudingi klinikinėje praktikoje, gydytojams praktikams rekomenduojant SpA trukmę skaičiuoti nuo pirmųjų ligos simptomų atsiradimo, o ne nuo diagnozės nustatymo momento. Nors *A. Singh* ir bendraautoriai įrodė, kad, nepriklausomai nuo ligos trukmės, sergantiesiems AS šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT matavimas DXA metodu tiksliau rodo kaulų masės pokyčius nei stuburo juosmeninės dalies KMT tyrimas [256], remiantis mūsų tyrimo duomenimis, galima daryti prielaidą, jog tais atvejais, kai ligos trukmė mažesnė nei 100 mėn. (skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios), stuburo juosmeninės dalies densitometrinis tyrimas toks pat tikslus kaip ir šlaunikaulių proksimalinių dalių densitometrija. Beje, sergantiesiems ilgiau nei 100 mėn. bei norint išvengti „tariamai geresnių“ stuburo KMT rodmenų, tikslinga atlikti

stuburo DXA tyrimą šonine projekcija arba vertinti tik šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT rodmenis.

5.5. Ligos aktyvumo įtaka kaulų mineralų tankiui sergant spondiloartropatijomis

Žinodami, jog didelis SpA aktyvumas yra vienas svarbiausių KMT mažėjimo rizikos veiksnių [11, 124], o standartizuotų rodiklių, kurie apibūdintų SpA aktyvumą, iki šiol nėra, mes siekėme išsiaiškinti, kurie iš šiuo metu prieinamiausių ir dažniausiai klinikinėje praktikoje taikomų ligos aktyvumo rodiklių, rodytų KMT pokyčius sergantiesiems SpA. Ligos aktyvumą vertinome remdamiesi to paties gydytojo reumatologo visiems tiriamiesiems ligos aktyvumo nustatymu, ūminės uždegimo fazės laboratorinių tyrimų rodmenimis: ENG ir CRB bei subjektyviu paciento ligos aktyvumo įvertinimu – BASLAI klausimyno rezultatu. Naudojant vienfaktorinės dispersinės analizės *ANOVA* metodą, nustatytas reikšmingas KMT (vertinant (g/cm^2) ir *Z* lygmeniu) mažėjimas ir stubure, ir abiejuose šlaunikauliuose gydytojo reumatologo nustatytam SpA aktyvumui didėjant (visi $p < 0,005$). Priešingai nei mes, *E. S. Meirelles* ir bendraautorai nustatė, kad tarp gydytojo įvertinto ligos aktyvumo ir KMT pokyčių ryšio nėra [32]. *K. Capaci* ir bendraautorai įrodė, jog gydytojo nustatytas ligos aktyvumas, išreikštas stuburo ir klubų rentgenologiniu pažeidimo laipsniu, sergančiųjų AS kaulų masei stuburo juosmeninėje dalyje įtakos neturi. [36]. Vis dėlto *J. Gratacos* ir bendraautorai, atlikę dvejų metų perspektyvų tyrimą, kurio metu AS ligos aktyvumas vertintas pagal ENG, CRB ir IL-6 koncentraciją kraujyje, nustatė, kad aktyvios ligos pogrupio sergantiesiems KMT statistiškai reikšmingai sumažėjo šlaunikaulio kaklelio ir stuburo juosmeninėje srityje, tačiau reikšmingų tirtų sričių KMT pokyčių neaktyvios ligos pogrupyje nenustatyta [11]. Įvairių tyrimų duomenų prieštarumą galėjo nulemti skirtingos tiriamųjų grupės (dažniausiai tirti tik AS sergantieji) bei gydytojų pasirinkti skirtingi ligos aktyvumo nustatymo metodai, naudoti ligos aktyvumo įtakai KMT pokyčiams nustatyti.

Ūminės uždegimo fazės baltymas, CRB, eritrocitų nusėdimo greitis, ENG, ir paties sergančiojo įvertintas ligos aktyvumas, BASLAI – tai ligos aktyvumo rodikliai, kurių skaitinėmis reikšmėmis remiamasi apibūdinant didelį ligos aktyvumą bei pradedant gydymą TNF- α blokatoriais [258, 259]. Pagal ENG rodmenį ir CRB koncentraciją kraujyje suskirsčius SpA sergančiuosius į neaktyvios, vidutinio bei

didelio aktyvumo pogrupius, o pagal BASLAI klausimyno rezultata – į neaktyvios ir aktyvios ligos pogrupius bei palyginus šių pogrupių KMT rodmenis (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu), nustatyta, kad ENG rodikliui didėjant, statistiškai reikšmingai mažėja tik stuburo KMT, vertinant Z lygmeniu. Didelis ligos aktyvumas, nustatytas pagal CRB koncentraciją kraujyje ($> 15 \text{ mg/l}$), rodo statistiškai reikšmingai mažesnę KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) stubure bei mažesnę KMT (vertinant Z lygmeniu) šlaunikauliuose, palyginti su KMT rodmenimis sergančiųjų, kurių kraujyje nustatyta normali CRB koncentracija (neaktyvios ligos pogrupiu). Sergant aktyvia SpA, vertinama pagal BASLAI klausimyno rezultata, KMT (g/cm^2) ir Z lygmenys yra mažesni visose tirtose skeleto vietose palyginti su neaktyvios ligos pogrupio sergančiųjų KMT rodmenimis, tačiau statistiškai reikšmingas KMT (g/cm^2) skirtumas tarp pogrupių nustatytas tik dešiniajame šlaunikaulyje.

Keliais skerspjūvio tyrimais nenustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp AS aktyvumo, vertintam pagal CRB, BASLAI rodiklius, ir bet kurios srities KMT pokyčių [34, 107, 108]. Panašias išvadas padarė ir kiti autoriai, įrodę, kad vienkartinai nustatyti ūminės uždegimo fazės rodikliai neprognozuoja ir rentgenologinių SpA būdingų pokyčių, ir KMT sumažėjimo [141, 142]. *J. B. Jun* ir bendraautoriai, ištyrę 68 sergančiuosius AS (vyrus), kaip ir *H. R. Kim* ir bendraautoriai, nustatė stiprią neigiamą koreliaciją tarp stuburo juosmeninės dalies KMT vidurkio ir ENG rodmens bei CRB koncentracijos kraujyje [13, 142]. *J. F. Maillefert* ir bendraautoriai, atlikę perspektyvųjį dvejų metų tyrimą, įrodė, jog, esant nuolatiniam aktyviam uždegimui, vertintam pagal ENG ir CRB ($\text{ENG} > 28 \text{ mm}$ ir $\text{CRB} > 15 \text{ mg/l}$), po 24 mėn. KMT juosmeninėje stuburo dalyje nepakito ($+0,75\% \pm 3,5$, $p=0,23$), bet sumažėjo šlaunikaulio kaklelio srityje ($-1,6\% \pm 4,0$, $p=0,006$) [140].

Mūsų tyrimo metu, pasirinktų ligos aktyvumo rodiklių nepriklausomo ryšio su KMT pokyčiais stuburo juosmeninėje ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse įvertinimui, taikytas daugialypės tiesinės pažingsninės regresijos metodas. Nustatyta, jog vidutinis ir didelis ligos aktyvumas, kurį nustatė gydytojas reumatologas, bei mažas KMI yra nepriklausomi kintamieji, susiję su KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) mažėjimu ir stuburo juosmeninėje, ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse. CRB, ENG ir BASLAI klausimyno rezultatas regresijos modeliuose statistiškai reikšmingo ryšio su KMT pokyčiais tirtose skeleto srityse neturėjo.

Išanalizavę gautus rezultatus, galime konstatuoti, jog aktyvi ligos eiga, kartu ir didelis uždegiminis procesas, neabejotinai veikia KMT išjungiant skirtingiems mechanizmams, kurie iki šiol nepakankamai ištirti. Kaip ir kiti autoriai, manome, kad vienkartinis ligos aktyvumo nustatymas, remiantis ūminės uždegimo fazės rodikliais, ar BASLAI klausimyno rezultatu, kuris apibūdina svarbiausius SpA simptomus per praėjusią savaitę, negali prognozuoti KMT pokyčių [107, 37], o gydytojas reumatologas, įvertinęs visumą anamnezės, klinikinių, laboratorinių, radiologinių požymių, skyręs gydymą bei reguliariai konsultuojantis sergantį SpA, gali tiksliai apibrėžti su ilga ligos eiga susijusį ligos aktyvumą, kuris, kaip rodo mūsų darbo rezultatai, reikšmingai susijęs su KMT pokyčiais ir stuburo juosmeninėje, ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse.

5.6. Fizinės negalios ir judėjimo funkcijos sumažėjimo įtaka kaulų mineralų tankio pokyčiams sergant spondiloartropatijomis

Kitas šio darbo uždavinys buvo išanalizuoti fizinės negalios ir judėjimo funkcijos sutrikimo įtaką KMT pokyčiams stuburo juosmeninėje ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse. Pagal ligos trukmę nuo simptomų pradžios sergančiuosius SpA suskirstėme į sirgusius trumpai (ligos trukmė <100 mėn.), vidutiniškai (100–200 mėn.) ir ilgai (ligos trukmė > 200 mėn.) ir palyginome šių trijų pogrupių tiriamųjų judėjimo funkcijos ir fizinės negalios rodiklius: subjektyvų sergančiojo judėjimo funkcijos sumažėjimą atspindinčius rodiklius: BAS-B, BASFI klausimynų rezultatus bei fizinės negalios rodiklį – SVK-S; objektyvius stuburo paslankumo rodiklius: modifikuotą Šober'o testą, šoninį pasilenkimą, tarpkulšnelinį atstumą ir atstumą tarp ausies kramplio ir sienos. Kaip ir kiti autoriai nustatėme, kad, ligos trukmei ilgėjant, sergančiųjų judėjimo funkcija blogėja [156, 260–262]. Įvertinę BAS-B, BASFI, SVK-S klausimynų rezultatus, nustatėme, kad, praėjus daugiau kaip 200 mėn. nuo SpA simptomų pradžios, judėjimo funkcija statistiškai reikšmingai blogesnė, palyginti su <100 mėn. sergančiųjų judėjimo funkcija (BAS-B $p = 0,011$, BASFI $p = 0,002$, SVK-S $p = 0,002$). Tokie pat rezultatai gauti palyginus ir objektyvius judėjimo funkcijos rodiklius. Sergančiųjų, kurių ligos trukmė nuo simptomų pradžios ilgesnė nei 200 mėn., modifikuoto Šober'o testo, šoninio pasilenkimo, tarpkulšnelinio atstumo bei atstumo tarp ausies kramplio ir sienos matmenys statistiškai reikšmingai blogesni, palyginti su mažiau nei 100 mėn. sergančiųjų atitinkamais matmenimis

(p reikšmės svyruoja nuo $< 0,001$ iki $0,010$). Geriausias stuburo paslankumas nustatytas mažiau nei 100 mėn. SpA sergantiesiems, o vidutinis ir sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas dažniau nustatytas daugiau nei 200 mėn. sergantiesiems.

Žinodami, jog, būtent, tik SpA standartizuoti stuburo paslankumo rodikliai koreliuoja su radiologiškai nustatytu kryžmeninių klubų sąnarių ir stuburo pažeidimu, o šis yra nepriklausomas veiksnys, prognozuojant šlaunikaulių KMT pokyčius [37], SpA sergančiuosius suskirstėme į pogrupius pagal standartizuotus SpA stuburo paslankumo sumažėjimo lygius bei palyginome jų KMT (g/cm^2) ir Z lygmenis. Kaip *S. Donnelly* ir bendraautorai [34], mes nustatėme, kad modifikuotu Šober'o testu nustatytas sergančiojo stuburo paslankumo mažėjimas rodo galimą abiejų šlaunikaulių KMT (g/cm^2) mažėjimą: mažėjant stuburo paslankumui, KMT reikšmingai mažėjo šlaunikaulių proksimalinėse dalyse, o stuburo juosmeninės dalies KMT (vertinant ir g/cm^2 ir Z lygmeniu) statistiškai reikšmingų vidurkių skirtumo tarp pogrupių nenustatyta. *H. J. Baek* ir bendraautorai, suskirstę sergančiuosius AS į dvi grupes pagal stuburo paslankumo rodiklį – Šober'o testą (atitinkamai >5 cm ir < 5 cm) – gerai judančius ir blogai judančius, nenustatė KMT skirtumo juosmeninėje stuburo dalyje tarp gerai ir blogai judančių sergančiųjų, o KMT šlaunikaulio proksimalinėje dalyje blogai judančių sergančiųjų buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei gerai judančių sergančiųjų (atitinkamai $-0,956 \pm 0,117$ vs $1,036 \pm 0,142$, $p < 0,05$) [12]. Panašius rezultatus gavome suskirstę sergančiuosius SpA pagal atstumo tarp ausies kramplio ir sienos bei šoninio pasilenkimo matmenį, vertintą stuburo paslankumo sumažėjimą bei palyginus jų KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu): statistiškai reikšmingų KMT (g/cm^2) skirtumų nustatyta tik šlaunikauliuose. Skirtingai nei aukščiau aprašyti stuburo paslankumą vertinantys rodikliai, tarpkulkšnelinio atstumo matmeniu nustatytas stuburo paslankumo mažėjimas rodo reikšmingai mažėjantį KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) ne tik šlaunikauliuose, bet ir stubure (vertinant g/cm^2). Tyrimų, kur būtų vertintas ryšys tarp stuburo paslankumo rodiklių: šoninio pasilenkimo, atstumo tarp ausies kramplio ir sienos, tarpkulkšnelinio atstumo (vertinančių stuburo paslankumą įvairiose stuburo dalyse) ir KMT pokyčių, neradome.

Pažymėtina, kad pasaulyje atliekama daug tyrinėjimų, skirtų sergančiųjų SpA judėjimo ir fizinei negaliai įvertinti [31, 161, 157], tačiau mokslinės literatūros duomenys apie kaulų masės pokyčių įvairiose skeleto srityse priklausomybę nuo

sergančiojo fizinės negalios ir judėjimo funkcijos sutrikimo yra pavieniai bei prieštaringi. *D. Mitra* ir bendraautoriai teigia, kad judėjimo funkcijos sutrikimas neturi įtakos KMT mažėjimo patogenezei [150]. *J. F. Maillefert* ir bendraautoriai analizavo KMT pokyčius dvejų metų laikotarpiu, tačiau reikšmingo ryšio tarp KMT pokyčių ir sergančiojo AS judėjimo funkcinės būklės nenustatė [140]. *J. Gratacos* ir bendraautoriai nenustatė ryšio tarp KMT sumažėjimo ir sergančiojo SpA fizinę negalią vertinančio SVK-S klausimyno rezultato [11]. Vis dėlto *H. Franck* ir bendraautoriai KMT stuburo juosmeninėje bei šlaunikaulio proksimalinėje dalyje ištyrė 264 sergantiesiems AS ir nustatė, kad reikšmingai blogesni judėjimo funkcijos rodikliai (Šober'o testo matmuo ir BASFI klausimyno rezultatas) buvo sergančiųjų, kuriems nustatytas sumažėjęs KMT, palyginti su normalaus KMT sergančiųjų grupe (visi $p < 0,001$) [125].

Ryšio tarp subjektyvių bei objektyvių sergančiųjų SpA judėjimo funkciją atspindinčių rodiklių ir KMT pokyčių įvertinimui naudojome tiesinės pažingsninės regresijos metodą. Nustatyta, kad judėjimo funkcijos sumažėjimas, vertinant jį subjektyviais rodikliais, stuburo KMT pokyčiams (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) įtakos neturi, o šlaunikaulių KMT (vertinant g/cm^2) pokyčius geriausiai iš jų atspindi SVK-S klausimynu įvertinta sergančiojo SpA fizinė negalia bei BASFI klausimynu įvertintas judėjimo funkcijos sutrikimas. Išanalizavus rezultatus, gautus BASLAI, BASFI, BAS-B klausimynų validizacijos metu, nustatyta, kad bendrąją savijautą atspindintis BAS-B klausimynas yra netinkamas sergančiojo judėjimo funkcijai vertinti [217]. Manome, jog šio tyrimo duomenys gali paaiškinti, kodėl nėra ryšio tarp SpA sergančiojo bendrosios savijautos (BAS-B klausimyno rezultato) ir KMT pokyčių visose tirtose skeleto srityse.

Iš objektyvių stuburo paslankumą vertinančių rodiklių, kuriais remiantis galima įtarti stuburo KMT pokyčius, vertinant Z lygmeniu, nepriklausomais kintamaisiais tiesinės regresijos lygtyse išliko stuburo paslankumo sumažėjimas, vertintas modifikuotu Šober'o testu, bei šoninio pasilenkimo matmeniu (kai stuburo paslankumas įvertintas vidutiniu sumažėjimo lygiu); stuburo KMT, vertinant g/cm^2 , – šoninio pasilenkimo matmeniu (kai stuburo paslankumas įvertintas vidutiniu sumažėjimo lygiu) bei tarpkulkšnelinio atstumo matmeniu (kai stuburo paslankumas įvertintas sunkiu sumažėjimo lygiu). Analizuojant šlaunikaulių KMT pokyčių, vertinant g/cm^2 , regresijos lygtis, reikšmingais nepriklausomais kintamaisiais išliko

visi stuburo paslankumą vertinantys rodikliai, o šlaunikaulių KMT, vertinant Z lygmeniu, tik sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas, įvertintas tarpkulkšnelinio atstumo matmeniu. Regresijos modelių, vertinusių ryšį tarp KMT pokyčių ir subjektyvių bei objektyvių judėjimo funkcijos rodiklių, didesni determinacijos koeficientai gauti lygtyse, kuriose nepriklausomais kintamaisiais buvo SpA sergančiojo fizinė negalia, vertinta SVK-S klausimyno rezultatu, bei sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas, vertintas pagal tarpkulkšnelinio atstumo matmenį. Kaip ir kiti autoriai [42, 105] mes nustatėme, kad sergančiojo mankštinimosi dažnis neturi reikšmingos įtakos KMT pokyčiams tirtose skeleto srityse.

Apibendrinus šiuos rezultatus, galima teigti, kad KMT mažėjimas susijęs su judėjimo funkcijos sutrikimu, o pastarasis, kaip matyti iš aukščiau pateiktų rezultatų, blogėja ligos trukmei ilgėjant. Išanalizavus galutinio tiesinės regresijos modelio rezultatus, nustatyta, kad ligos trukmė, skaičiuojama nuo pirmųjų ligos simptomų pasireiškimo, neturėjo lemiamos reikšmės, vertinant KMT pokyčius, nė vienoje tirtoje skeleto srityje (išskyrus stuburo slankstelių KMT (vertinant Z lygmeniu) – gautas teigiamas regresijos koeficientas), o sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas (vertintas pagal tarpkulkšnelinio atstumo matmenį) išliko reikšmingu su šlaunikaulių KMT sumažėjimu (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) susijusiu kintamuoju. Taigi, galime teigti, kad ryšys tarp ligos trukmės ir KMT pokyčių nėra tiesioginis. Šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT mažėjimas susijęs su judėjimo funkcijos, kurią tiksliausiai atspindi stuburo paslankumo mažėjimas (vertinamas pagal tarpkulkšnelinio atstumo matmenį), sutrikimu. Kita vertus, remiantis mūsų ir kitų autorių [34, 47] tyrimų rezultatais, galima teigti, jog, ligos trukmei ilgėjant, prasideda struktūrinis stuburo pažeidimas: išilginių raiščių, tarpslankstelių diskų kalcifikacija, sindesmofitų formavimasis bei sąnarių ankilozė, nulemiantys ne tik žymiai sumažėjusį stuburo paslankumą, bet ir „tariamai geresnius“ stuburo KMT rodmenis. Matyt, dėl šių veiksnių mažėjantis stuburo paslankumas, kaip nepriklausomas kintamasis, išliko tik šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT pokyčius vertinančiose tiesinės regresijos lygtyse.

5.7. Gliukokortikoidų ir TNF- α blokatorių įtaka kaulų mineralų tankiui sergant spondiloartropatijomis

Siekėme išsiaiškinti, ar gali gliukokortikoidai ir TNF- α blokatoriai turėti poveikį KMT pokyčiams sergant SpA. Gliukokortikoidų (GK) poveikis sergančiųjų SpA kaulų masei nepakankamai ištirtas. Kai kurie autoriai teigia, kad kumuliacinė GK dozė nėra KMT sumažėjimo prognozinis veiksnys [147, 149, 175]. Kitais klinikiniais tyrimais nustatyta, kad mažesnė nei 7,5 mg/d. GK dozė nesukelia didesnės kaulo rezorbcijos [189, 192, 195]. *O. A. Malysheva* ir bendraautoriai įrodė, kad GK gydomoji dozė 7,5 mg/d. neigiamai veikia KMT, kai vartojama ilgiau nei 48 savaites [202]. Vis dėlto *A. Savickienė* ir bendraautoriai nustatė, kad GK vartojimo trukmė ir jų kumuliacinė dozė buvo reikšmingai susijusios su stuburo juosmeninės srities KMT mažėjimu sergant SpA [201]. Neigiamą GK poveikį kaulų masei aprašo ir vokiečių tyrėjai, nustatę, kad kumuliacinė GK dozė neigiamai koreliavo su KMT pokyčiais ir buvo nepriklausomas veiksnys prognozuojant KMT sumažėjimą visose skeleto srityse [169, 178].

Nežinant, kokia GK dozė ir jų vartojimo trukmė jau tampa rizikos veiksniu, susijusiu su KMT mažėjimu, be to, vertinant tai, kad gydymo GK schemas keistos daug kartų, mes sergančiuosius SpA į 4 pogrupius sąlyginai suskirstėme pagal kumuliacinę GK dozę: nevartojusius gliukokortikoidų ($n = 46$), vartojusius iki 1 g ($n = 34$), tai atitiktų 5 mg/d. vartojant iki 6 mėn., nuo 1 iki 10 g ($n = 36$), tai atitiktų 5 mg/d. vartojant iki penkerių metų; daugiau nei 10 g ($n = 20$), tai atitiktų 5 mg/d. ilgiau nei penkerius metus vartojusius SpA sergančiuosius. Palyginome KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) tarp pogrupių. Nustatyta, kad tarp pirmųjų trijų pogrupių (GK nevartojusių, vartojusių $<1g$, 1–10 g kumuliacinės GK dozės) statistiškai reikšmingų KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) skirtumų ir šlaunikauliuose, ir stubure nėra. Daugiau kaip 10 g GK vartojusiųjų šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei GK nevartojusių tiriamųjų. Pritaikius tiesinės regresijos modelį, kumuliacinė GK dozė išliko statistiškai reikšmingu nepriklausomu kintamuoju prognozuojant KMT mažėjimą visose tirtose skeleto srityse (neigiamas regresijos koeficientas). Labai panašius rezultatus gavo ir kita mokslininkų grupė, įrodžiusi, jog tik didesnė nei 10 g kumuliacinė GK dozė turi reikšmingą įtaką KMT mažėjimui visose skeleto srityse [203, 179].

Nauja medikamentų grupė, pradėta taikyti SpA gydymui, yra preparatai, blokuojantys citokiną TNF- α , vadinami TNF- α blokatoriais. Šie preparatai veiksmingai mažina ligos simptomus, uždegiminį procesą bei apsaugo nuo sąnarių struktūros pažeidimų progresavimo [118, 204–207]. Viena vertus, TNF- α blokatoriai turi SpA eigą modifikuojamųjų savybių, antra vertus, tik statistiškai nereikšmingas teigiamas poveikis kauliniam audiniui įrodytas kelių tyrėjų [119, 139]. Vis dėlto *E. Demis* ir bendraautorai konstatavo, kad, gydant TNF- α blokatoriumi infliksimabu sergančiuosius SpA, jau po šešių gydymo mėnesių nustatytas statistiškai reikšmingai padidėjęs KMT ir stuburo juosmeninėje, ir šlaunikaulio proksimalinėje dalyje [211].

Mes palyginome TNF- α blokatoriais gydytų ($n=22$) ir negydytų ($n=114$) tiriamųjų KMT (g/cm^2) ir Z lygmens rodmenis, tačiau statistiškai reikšmingų KMT skirtumų visose tirtose skeleto dalyse tarp pogrupių nenustatėme. Pritaikius tiesinės regresijos modelį, rezultatai kokybiškai nepakito: statistiškai reikšmingos TNF- α blokatorių įtakos KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) pokyčiams ir šlaunikaulių, ir stuburo srityse nenustatyta.

Statistiškai reikšmingos TNF- α blokatorių įtakos kaulų masei nenustatyta, tačiau negalima teigti, jog nėra teigiamo šių medikamentų poveikio kaulinio audinio rezorbcijos slopinimui. Viena vertus, šis tyrimas nebuvo planuotas kaip TNF- α blokatorių veiksmingumo stebėjimas, nes tam tektų atlikti ne skerspjūvio, o ilgalaikio stebėjimo klinikinį vaistų tyrimą. Kita vertus, Lietuvoje šie medikamentai skiriami pagal galiojantį algoritmą tik didelio aktyvumo SpA gydyti, paprastai išbandžius gydymą kitais ligą modifikuojančiais vaistais bei esant išreikštiems radiologiškai nustatytiems struktūriniais pokyčiams. Remiantis šio tyrimo duomenimis, rodančiais statistiškai reikšmingą didelio ligos aktyvumo neigiamą įtaką KMT pokyčiams bei ilgos ligos trukmės sąlygotiems „tariamai geresniems“ stuburo KMT rodmenims, galima daryti prielaidą, jog šie veiksniai galėjo „užtušuoti“ TNF- α blokatorių sąlygotus geresnius KMT rodmenis. Tikimasi, kad tolesni, ilgalaikio stebėjimo, didesnės imties tyrimai įrodys TNF- α blokatorių naudą ne tik mažinant vietinį bei sisteminį uždegimą, bet ir teigiamą poveikį SpA sergančiųjų kauliniam audiniui.

* * * * *

Išanalizavus galutinį, apibendrinamąjį teisinės regresijos modelį, galima teigti, kad statistiškai reikšmingi specifiniai SpA veiksniai, turėję įtakos SpA sergančiųjų

stuburo juosmeninės dalies KMT (vertinant g/cm^2) mažėjimui, yra: gydytojo reumatologo nustatytas vidutinis ar didelis SpA aktyvumas; stuburo KMT, vertinant Z lygmeniu: gydytojo reumatologo nustatytas vidutinis ar didelis SpA aktyvumas ir GK kumuliacinė dozė. Svarbu tai, kad, ilgėjanti ligos trukmė, skaičiuojama nuo simptomų pradžios, yra susijusi su stuburo Z lygmens didėjimu (gautas teigiamas regresijos koeficientas). Abiejų šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) mažėjimui lemiamos reikšmės turėjo gydytojo reumatologo nustatytas vidutinis ar didelis SpA aktyvumas, sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas, įvertintas pagal tarpkulkšnelinio atstumo matmenį, bei GK kumuliacinė dozė (gautas neigiamas regresijos koeficientas). Iš papildomų kintamųjų, įtrauktų į tiesinės regresijos modelį, vienintelis KMI yra reikšmingas su stuburo ir šlaunikaulių KMT pokyčiais (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) susijęs kintamasis. Būtina atkreipti dėmesį į tai, kad didėjantis KMI susijęs su stuburo ir šlaunikaulių KMT rodmenų didėjimu (gautas teigiamas regresijos koeficientas).

Šio tyrimo duomenys atitinka kitų autorių pateiktus analogiškus duomenis, kurie teigia, jog mažas KMI ($< 19 \text{ kg/m}^2$) susijęs su galimu mitybos: vitamino D, kalcio ir baltymų nepakankamumu, todėl mažas KMI turi neabejotinos įtakos KMT sumažėjimui visose tirtose skeleto srityse sergantiesiems SpA [226, 227, 263]. Ligos trukmės, judėjimo funkcijos sumažėjimo, SpA aktyvumo bei GK kumuliacinės dozės įtaka KMT pokyčiams aprašyta anksčiau pateiktuose rezultatų aptarimo skyriuose.

Pritaikius logistinės regresijos metodą, nustatyti veiksniai, turintys prognozinę reikšmę sergančiam SpA patekti į sumažėjusio KMT grupę, kai sumažėjusiu KMT laikytas bet kurios skeleto srities Z lygmuo $\leq -2,0$. Mūsų tyrimo duomenimis, bet kurios skeleto srities Z lygmenį $\leq -2,0$ turėjo SpA sergantieji, kuriems gydytojas reumatologas buvo nustatęs vidutinį ar didelį ligos aktyvumą, turėjo mažą KMI ir teigiamą šeiminių OP lūžių anamnezę.

Įrodėme, kad tokie veiksniai, kaip gydytojo reumatologo nustatytas SpA aktyvumas, stuburo paslankumas, vertinamas pagal tarpkulkšnelinio atstumo matmenį, kumuliacinė GK dozė, KMI, ligos trukmė, skaičiuojama nuo ligos simptomų pasireiškimo, šeiminių OP lūžių anamnezė apklausos ir apžiūros metu yra svarbūs veiksniai, vertinant SpA sergančiojo KMT sumažėjimo riziką, sprendžiant klausimą apie KMT tyrimo atlikimo būtinybę bei tiriamą skeleto sritį ir veiksmingą profilaktikos ir(ar) gydymo priemonių skyrimą.

6. IŠVADOS

1. Sergančiųjų spondiloartropatijomis KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) nesiskiria nuo sergančiųjų reumatoidiniu artritu ir yra reikšmingai mažesnis nei kontrolinės grupės tiriamųjų KMT ir stuburo juosmeninėje, ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse.
2. Panašūs KMT pokyčiai stuburo juosmeninėje ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse būdingi sergantiesiems įvairiomis spondiloartropatijų grupės ligomis.
3. Sergant spondiloartropatijomis, KMT mažėjimas nepriklauso nuo vyraujančio sąnarių pažeidimo tipo.
4. KMT pokyčius geriau atspindi spondiloartropatijos trukmė, skaičiuojama ne nuo klinikinės diagnozės nustatymo momento, bet nuo pirmųjų ligos simptomų pasireiškimo. Ryšys tarp ligos trukmės ir KMT pokyčių stubure bei šlaunikaulių proksimalinėse dalyse yra nevienodas: ilgėjant ligos trukmei, šlaunikaulių KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) mažėja, o stubure didėja.
5. Vidutinis ir didelis spondiloartropatijos aktyvumas, kurį nustatė gydytojas reumatologas, turi įtakos stuburo juosmeninės ir šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT mažėjimui. Ligos aktyvumo, vertinto tik pagal vienkartinais nustatytais rodikliais - ENG rodmenį, CRB koncentraciją kraujyje ir BASLAI klausimyno rezultata, įtaka KMT mažėjimui, sergant spondiloartropatijomis, nenustatyta nė vienoje tirtose skeleto srityje.
6. KMT mažėjimas (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) ir stuburo juosmeninėje, ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse susijęs su sergančiojo spondiloartropatija judėjimo funkcijos sumažėjimu. Ryšį tarp judėjimo funkcijos sumažėjimo ir KMT pokyčių visose tirtose skeleto srityse: stubure (KMT vertinant g/cm^2) ir šlaunikauliuose (KMT vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) tiksliausiai atspindi tarpkulkšnelinio atstumo matmuo – mažiausi šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT rodmenys išmatuojami, kai stuburo paslankumas pagal šį matmenį įvertintas sunkiu sumažėjimo lygiu.

7. Gliukokortikoidų kumuliacinė dozė reikšmingai neigiamai susijusi su KMT pokyčiais stuburo juosmeninėje ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse: didėjant gliukokortikoidų kumuliacinei dozei, stuburo ir šlaunikaulių KMT mažėja. Statistiškai reikšmingų KMT (vertinant g/cm^2 ir Z lygmeniu) skirtumų tarp TNF- α blokatoriais gydytų ir negydytų sergančiųjų spondiloartropatijomis nenustatyta nė vienoje tirtoje skeleto srityje.

7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. KMT tyrimą sergantiesiems SpA patariama atlikti tais atvejais, kai yra **visi trys** iš šių veiksmų:
 - Reguliariai konsultuojantis gydytojas reumatologas nustatė vidutinį arba didelį ligos aktyvumą.
 - Mažas KMI.
 - Teigiama šeiminė OP lūžių anamnezė.
2. Sumažėjusį bet kurios skeleto srities KMT sergantiesiems SpA reikėtų įtarti, jei yra **bent vienas** iš šių veiksmų:
 - Reguliariai konsultuojantis gydytojas reumatologas nustatė vidutinį arba didelį ligos aktyvumą.
 - Sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas, įvertintas pagal tarpkulkšnelinio atstumo matmenį, t. y. atstumas tarp maksimaliai atitrauktų kojų vidinių kulkšnelių yra < 70 cm.
 - Pacientas yra suvartojęs daugiau kaip 10 g gliukokortikoidų.
3. Stuburo juosmeninės dalies KMT tyrimo DXA metodu **nerekomenduojama** atlikti dėl galimų „tariamai geresnių“ stuburo KMT rodmenų, kai nuo SpA pasireiškimo praėję daugiau kaip 100 mėn. Šiuo atveju KMT tyrimą DXA metodu rekomenduojame atlikti šlaunikaulių proksimalinėse dalyse.
4. Pasireiškus pirmiesiems SpA būdingiems simptomams, reikia taikyti kaulinio audinio demineralizaciją lėtinančias prevencines priemones, siekiant apsaugoti sergančiuosius nuo KMT mažėjimo progresavimo ir kaulų lūžių.
5. BASFI, BAS-B, BASLAI klausimynai lietuvių kalba atitinka jiems keliamus psichometrinius patikimumo, pagrįstumo reikalavimus ir tinka SpA moksliniams tyrinėjimams ir klinikiniam vertinimui atlikti.

8. PUBLIKACIJOS IR DISERTACIJOS TEMA SKAITYTI PRANEŠIMAI

Publikacijos mokslinio darbo tema

1. Vencevičienė L, Rugienė R, Venalis A, Butrimienė I. Spondiloartropatijų klausimynų lietuvių kalba pritaikymas ir jų tinkamumo įvertinimas. *Medicina* 2009; 45(3): 177-185.
2. Vencevičienė L, Butrimienė I, Venalis A. Relationship between functional disability and bone loss in spondyloarthropathy patients. Priimta spausdinti į žurnalą „Duzce University Medical Faculty Journal“.
3. Vencevičienė L, Venalis A, Šapoka V, Butrimienė I. Sergančiųjų uždegiminėmis spondiloartropatijomis kaulų mineralinis tankis. *Medicinos teorija ir praktika* 2008; 14(3): 275-282.
4. Vencevičienė L, Venalis A, Butrimienė I. Kaulų masės netekimas: kada jis prasideda sergantiesiems imuniniais artritais. *Gerontologija* 2008; 9(2): 71–78.
5. Vencevičienė L, Venalis A, Butrimienė I. Densitometrinio tyrimo pritaikymas diagnozuojant osteoporozę. *Reumatologijos seminarai* 2008; 15(2): 35-36.
6. Vencevičienė L. Ar visi bifosfonatai vienodai efektyvūs? *Internistas* 2007; 7(70): 35-36.

Disertacijos tema skaityti pranešimai

1. Vencevičienė L, Venalis A, Butrimienė I. Relationship between functional disability and bone loss in spondyloarthropathy patients (poster presentation). Sixth International Congress on Spondyloarthropathies, 2-4 October 2008, Gent, Belgium. Abstracts: P 62.
2. Vencevičienė L. Naujausi osteoporozės diagnostikos ir gydymo ypatumai. Lietuvos reumatologų asociacijos susirinkimas. 2007 m. spalio 12 d., Vilnius, Lietuva.

9. LITERATŪRA

1. Adomavičiūtė D, Pileckytė M, Baranauskaitė A, Morvan J, Dadoniene J, Guillemain F. Prevalence survey of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Lithuania. *Scand J Rheumatol* 2008; 37(2): 113-119.
2. Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass D and Breddvled FC. Oxford textbook of Rheumatology. Vol. 3. The United states by Oxford University Press, New York, 2004.
3. Khan MA. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(3): 3-7.
4. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61(3): 8-18.
5. Butrimienė I. Uždegiminės spondiloartropatijos. *Reumatologija I*. Vilnius: Baltijos kopija; 2008; 84-106.
6. Venalis A. Reumatoidinis artritas. Vilnius, 2000.
7. Oxford Textbook of Rheumatology. Third Edition. Oxford 2004.
8. Kroot JA, Nieuwenhuizen G, de Waal Malefijt MC, van Riel PL, Pasker-de Jong PC, Laan RF. Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease. *Arthritis Rheum* 2001; 44(6): 1254-1260.
9. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse Ji, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 522-530.
10. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse Ji, Kvien TK. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2776-2784.
11. Gratacos J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmartí R, Roqué M, Larrosa M, Muñoz-Gómez J. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42(11): 2319-2324.

12. Baek HJ, Kang SW, Lee YJ, Shin KC, Lee EB, Yoo CD, Song YW. Osteopenia in men with mild and severe ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2005; 26: 30-34.
13. Jun JB, Joo KB, Her MY, Kim TH, Bae SC, Yoo DH, Kim SK. Femoral bone mineral density is associated with vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol* 2006; 33: 1637-1641.
14. Russell G. Pathogenesis of osteoporosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds.). *Rheumatology*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2003: 2075–2080.
15. Lane NE, Rehman Q. Osteoporosis in the rheumatic disease patient. *Lupus* 2002; 11: 675-679.
16. 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 Rheum* 1995; 38(6): 806–809.
17. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalized bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994; 344(8914): 23–27.
18. Hooyman JR, Melton LJ, Nelson AM, Ofallon WM, Riggs BL. Fractures after rheumatoid arthritis. A population – based study. *Arthritis & Rheumatism*. 1984; 27(12): 1353–1361.
19. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis*. 1995; 54: 49-52.
20. 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): 1013–1016.
21. 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): 429–433.
22. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis&Rheumatism* 1995; 38(1): 44-48.
23. Kvien TK, Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Lems WF, Dijkmans BA, Woolf AD. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification

- of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. *Annals of Rheumatic Diseases* 2000; 59(10): 805-811.
24. Bessant R, Keat A. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002; 29(7): 1511-1519.
 25. Brand C, Lowe A, Hall S. The utility of clinical decision tools for diagnosing osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008; 9: 13.
 26. Lee SK, Goldring SR, Lorenzo JA. Expression of the calcitonin receptor in bone marrow cell cultures and in bone: specific marker of the differentiated osteoclast yhet is regulated by calcitonin. *Endocrinology* 1995; 136: 4572-4581.
 27. Faust J, Lacey DL, Hunt P, Burgess TL, Scully S, Van G, Eli A, Qian Y, Shalhoub V. Osteoclast markers accumulate on cells developing from human peripheral blood mononuclear precursors. *J Cell Biochem* 1999; 72: 67-80.
 28. Pettit AR, Ji H, von Strechow D, Müller R, Goldring SR, Choi Y, Benoist C, Gravallese EM. TRANCE/RANKL knockout mice and protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. *Am J Pathol* 2001; 159: 1689-1699.
 29. The American Society for Bone and Mineral Research President's Committee on Nomenclature. Proposed standard nomenclature for new tumor necrosis factor family members involved in the regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2293-2296.
 30. Illei GG, Lipsky PE. Novel, non-antigen-specific therapeutic approaches to autoimmune/inflammatory diseases. *Curr Opin Immunol* 2000; 43: 259-269.
 31. Bostan EE, Borman P, Bodur H, Barca N. Functional disability and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003; 23(3): 121-126.
 32. Meirelles ES, Borelli A, Camargo OP. Influence of disease activity and chronicity on ankylosing spondylitis bone mass loss. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 364-368.
 33. 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: 2205-2209.

34. 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: 117-121.
35. 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: 85–89.
36. Capaci K, Hepguler S, Argin M, Tas I. Bone mineral density in mild and advanced ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J* 2003; 44: 379-384.
37. Speden DJ, Calin A, Ring F, Bhalla A. Bone mineral density, calnaceal ultrasound, and bone turnover markers in women with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002; 29: 516-521.
38. Sivri A, Kilinc S, Gokce-Kutsal Y, Ariyurek M. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 51-54.
39. El Maghraoul A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 291-295.
40. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218.
41. Will R, Palmer R, Ring F, Calin A. Ankylosing Spondylitis is associated with marked osteopenia of the lumbar spine and femoral neck in patients with mobile spines and hips [abstract]. *Br J Rheumatol* 1989; 28(19).
42. Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, Calin A. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: A primary pathological event? *Lancet* 1989; 2: 1483-1485.
43. Ralston SH, Urquart GDK, Brzeski M, Sturrock RS. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *BMJ* 1990; 300: 563-565.
44. Cooper C, Carbone L, Michet C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis — a population-based study. *J Rheumatol* 1994; 21: 1877-1882.
45. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1010-1018.

46. Hanson CA, Shagrín JW, Duncan H. Vertebral osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Clin Orthop Rel Res* 1971; 74: 59-64.
47. Reid DM, Nicoll JJ, Kennedy NS, Smith MA, Tohill P, Nuki G. Bone mass in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1986; 13: 932-935.
48. Kanis JA, Gluer C. An update on diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000; 11: 192-202.
49. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, Eisman JA, Fujiwara S, et al. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2006; 17: 527-534.
50. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15: 38-42.
51. Cooper C, Westlake S, Harvey N, Javaid K, Dennison E, Hanson M. Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2006; 17: 337-347.
52. Tamulaitienė M, Alekna V. Osteoporozės diagnostika kaulų mineralų tankio tyrimo metodu. Metodinės rekomendacijos. Vilnius; 2000.
53. Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: prospective study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1965-1973.
54. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrin Rev* 2002; 23: 279-302.
55. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johansson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1330-1338.
56. Lau EMC, Cooper C. Risk factors for osteoporosis in Europe. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 142-145.
57. Keen RW, Hart DJ, Arden NK, Doyle DV, Spector TD. Family history of appendicular fracture and risk of osteoporosis: a population-based study. *Osteoporos Int* 1999; 10: 161-166.
58. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-773.
59. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbot III TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 721-739.

60. Kanis JA, Delmas P, Burkhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for Diagnosis and Management of Osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 390-406.
61. Espllargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, del Rio L, Setoain J, Granados A. Identifying Bone-mass-Related Risk Factors for Fracture to Guide Bone Densitometry Measurements: A Systematic review of the Literature. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 811-822.
62. Kanis JA, Borgstrom F, de Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 581-589.
63. Burger H, de Laet C, van Daele P, Weel A, Witteman J, Hofman A, Pols H. Risk factors for increases bone loss in an elderly population. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 871-879.
64. Laitinen K, Valimaki M. Alcohol and bone. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 70-73.
65. Ganry O, Baudon C, Fardellone P for the EPIDOS Group. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 773-780.
66. Mukamal KJ, Robbins JA, Cauley JA, Kern LM, Siscovick A. Alcohol consumption, bone density and hip fracture among older adults: the cardiovascular health study. *Osteoporosis Int* 2007; 18:593-602.
67. Wosje KS, Kalkwarf HJ. Bone density in relation to alcohol intake among men and women in the United States. *Osteoporosis Int* 2007; 18: 391-400.
68. MacInnis RJ, Cassar C, Nowson CA. Determinants of bone density in 30- to 65-year-old women: a co-twin study. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1650-1656.
69. Rico H. Alcohol and bone disease. *Alcohol* 1990; 25: 345-352.
70. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 255-263.
71. Siris ES, Miller PD, Barret-Connor E. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001; 286: 2815-2822.
72. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, de Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fractures. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 737-742.
73. Alekna V, Tamulaitienė M, Krasauskienė A. Osteoporozės diagnostika ir gydymas. *Lietuvos endokrinologija* 2003; 11: 94-108.
74. Sankaran B. *Osteoporosis*. Mumbai; 2000.

75. Lang TF, Guglielmi G, van Kuijk C, De Serio A, Cammisa M, Genant HK. Measurement of bone mineral density at the spine and proximal femur by volumetric quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry in elderly women with and without vertebral fractures. *Bone* 2002; 247-250
76. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis [executive summary]. *Osteoporosis Int* 1998; 8(4): 3-6.
77. Knapp KM, Blake GM, Fogelman I, Doyle DV, Spector TD. Multisite quantitative ultrasound: Colles' fracture discrimination in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 474-479.
78. Pinheiro MM, Castro CHM, Frisoli A Jr, Szejnfeld L. Discriminatory ability of quantitative ultrasound measurements is similar to dual-energy X-ray absorptiometry in a Brazilian women population with osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int* 2003, 73: 555-564.
79. Welch A, Camus J, Dalzell N, Oakes S, Reeve J, Khaw KT. Broadband ultrasound attenuation (BUA) of the heel bone and its correlates in men and women in EPIC-Norfolk cohort: a cross-sectional population-based study. *Osteoporosis Int* 2004; 15: 217-225.
80. Kanis JA, McCloskey EV, de Takats D, Pande K. Clinical assessment of bone mass, quality and architecture. *Osteoporosis Int* 1999; 9(2): 24-28.
81. Damilakis J, Maris TG, Karantanas AH. An update on the assessment of osteoporosis using radiologic techniques. *Eur Radiol* 2007; 17: 1591-1602.
82. Barr RJ, Adebajo A, Fraser WD, Halsey JP, Kelsey C, Steward A, Reid DM. Can peripheral DXA measurements be used to predict fractures in elderly women living in community? *Osteoporosis Int* 2005; 16: 1177-1183.
83. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254-1259.
84. Patel R, Blake GM, Fogelman I. An evaluation of the United Kingdom National Osteoporosis Society position statement on the use of peripheral dual-energy X-ray absorptiometry. *Osteoporosis Int* 2004; 15: 497-504.

85. Hans D, Fuerst T, Lang T, Majumdar S, Lu Y, Genant HK, Gluer C. How can we measure bone quality? *Baillieres Clin Rheumatol* 1997; 11: 495-515.
86. Pouilles JM, Tremolieres FA, Martinez S, Delsol M, Ribot C. Ability of peripheral DXA measurements of the forearm to predict low axial bone mineral density at menopause. *Osteoporos Int* 2001; 12: 71-76.
87. Fordham JN, Chinn DJ, Kumar N Identification of Women with Reduced Bone density at the Lumbar Spine and Femoral Neck using BMD at the Os Calcis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 797-802.
88. Salminen H, Saaf M, Ringertz H, Strender LE. Bone mineral density measurement in the calcaneus with DXL: comparison with hip and spine measurements in a cross-sectional study of an elderly female population. *Osteoporosis Int* 2004; 15: 158-164.
89. Lu Y, Genant HK, Shepherd J, Zao S, Mathur A, Fuerst TP, Cummings SR. Classification of osteoporosis based on bone mineral densities. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 901-910.
90. Faulkner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in patients' classification using T-scores. *J Clin Densitom* 1999; 2: 343-350.
91. Miller PD. Controversies in bone mineral density diagnostic classifications. *Calcif Tissue* 2000; 66: 317-319.
92. Bouxsein ML, Parker RA, Greenspan SL. Forearm bone mineral densitometry cannot be used to monitor response to alendronate therapy in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999; 10: 505-509.
93. Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone density, bone turnover markers or both? *Am J Med* 2006; 119: 25-31.
94. Miler PD. Monitoring osteoporosis therapies. *Curr Osteoporosis* 2007; 3: 103-110.
95. Philipov G, Seaborn CJ, Philips PJ. Reproducibility of DXA: Potential Impact on Serial Measurements and Misclassification of Osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 49-54.
96. Tohill P, Hannan WJ. Precision and accuracy of measuring changes in bone mineral density by dual energy X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 2007; 18(11):1515-1523. Epub 2007 May 5.

97. Njeh CF, Fuerst T, Hans D, Blake GM, Genant HK. Radiation exposure in bone mineral density assessment. *Appl Radiat Isot* 1999; 50(1): 215-236.
98. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994; 4: 368-381.
99. Lewiecki EM, Kendler DL, Kiebzak GM, Schmeer P, Prince RL, El-Hajj Fuleihan G, Hans D. Special report on the official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *Osteoporosis Int* 2004; 15: 779-784.
100. Kanis JA, Black D, Cooper C, Dargent P, Dawson-Hughes B, De Laet C, et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 527-536.
101. Spencer DG, Park WM, Dick HM, Papazoglou SN, Buchanan WW. Radiological manifestations in 200 patients with ankylosing spondylitis: correlation with clinical features and HLA B27. *J Rheumatol* 1979; 6: 305-315.
102. Toussirot E, Wendling D. Osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Presse Med* 1996; 25: 720-724.
103. Masud T, Langley S, Wiltshire P, Doyle D, Spector T. Effect of spinal osteophytosis on bone mineral density measurements in vertebral osteoporosis. *BMJ* 1993; 307: 172-173.
104. Devogelaer JP, Dufour J, Huaux J, de Deuxchaisnes C. Appendicular and spinal bone mass in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1984; 3: 105.
105. Mullaji AB, Upadhyay SS, Ho EK. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. DEXA comparison of control subjects with mild and advanced cases. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76: 660-665.
106. Bronson WD, Walker SE, Hillman LS, Keisler D, Hoyt T, Allen SH. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998; 25: 929-935.
107. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol* 2005; 32: 1290-1298.
108. Toussirot E, Michel F, Wendling D. Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2001; 40: 882-888.

109. Eggelmeijer F, Papapoulos SE, Westedt ML, Van Paasen HC, Dijkmans BA, Breddveld FC. Bone metabolism in rheumatoid arthritis; relation to disease activity. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 87-91.
110. Toussirot E, Ricard-Blum S, Dumoulin G, Cedoz JP, Wendling D. Relationship between urinary pyridinium cross-links, disease activity and disease subsets of ankylosing spondylitis. *Rheumatology(Oxford)* 1999; 38: 21-27.
111. Toussirot E, Racadot E, Nguyen NU, Dumoulin G, Wendling D. Absence of relation between TGF beta 1 serum levels and bone mass in ankylosing spondylitis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(1): 111.
112. Crotti TN, Smith MD, Weedon H, Ahern MJ, Findlay DM, Kraan M, Tak PP, Haynes DR. Receptor activator NF-kappaB ligand (RANKL) expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, osteoarthritis, and from normal patients: semiquantitative quantitative analysis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61; 1047-1054.
113. Manolagas SC. Role of cytokines in bone resorption. *Bone* 1995; 17(2): 63-67.
114. Illei GG, Lipsky PE. Novel, non-antigen-specific therapeutic approaches to autoimmune/inflammatory diseases. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 712-718.
115. Rehman Q, Lane NE. Therapeutic approaches for preventing inflammatory bone loss in inflammatory arthritis. *Arthritis Res* 2001; 3: 221-227.
116. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S, et al. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent if the ODF/ RANKL-RANK interaction. *J Exp Med* 2000; 191: 275-286.
117. Yumet G, Shumate ML, Bryant P, Lin CM, Lang CH, Cooney RN. Tumor necrosis factor mediates hepatic growth hormone resistance during sepsis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: 472-481.
118. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-1193.
119. Allali F, Breban M, Porcher R, Maillefert JF, Dougados M, Roux C. Increase in bone mineral density of patients with spondyloarthropathy treated with ant-tumour necrosis factor alpha. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 347-349.

120. Gratacos J, Collada A, Fillela X, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β and IFN- γ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1992; 19: 1286-1294.
121. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 3: 165–176.
122. Gravallesse EM, Goldring SR. Cellular mechanism and the role of cytokines in bone erosions in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2143-2151.
123. Suda T, Takahashi N, and Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation. *Endocrinology* 1992; 13: 66-80.
124. Kim HR, Kim HY, Lee SH. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients in ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatology* 2006; 45: 1197-1200.
125. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2004; 31: 2236-2241.
126. Golmia RP, Sousa BD, Scheinberg MA. Increased osteoprotegerin and decreased pyridinoline levels in patients with ankylosing spondylitis: comment on the article by Gratacos, et al. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3390-3391.
127. Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. Measuring disease activity in ankylosing spondylitis: patients and physician have different perspectives. *Rheumatology* 2005; 44: 789-795.
128. Van der Heijde D: Which domains should be included in a core set of endpoints in ankylosing spondylitis? Introduction to the ankylosing spondylitis module of OMERACT IV. *J Rheumatol* 1999; 26: 945-947.
129. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281-2285.
130. Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol* 1996; 35: 66-71.

131. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease activity in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286-2291.
132. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock H, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath Ankylosing Spondylitis AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 1694-1698.
133. Pile KD, Laurent MR, Salmond CE, Best MJ, Pyle EA, Moloney RO. Clinical assessment of ankylosing spondylitis: a study of observer variation in spinal measurements. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 29-34.
134. Spoorenberg A, van der Heijde D, Dougados M, et al. The reliability of self-assessed joint counts in ankylosing spondylitis (AS). *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 799-803.
135. Van der Heijde D, Dougados M, Davis J, Weisman M, Maksymowych W, Braun J, Hallegua D, Bruckel J. Assessment in ankylosing spondylitis international working group/spondylitis association of America recommendation for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2): 386-394.
136. Van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy and clinical record keeping in ankylosing spondylitis: progress report of the ASAS working Group. *J Rheumatol* 1999; 26: 951-954.
137. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 878-882.
138. Yildirim K, Erdal A, Karatay S, Melikoğlu MA, Uğur M, Senel K. Relationship between some acute phase reactants and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with ankylosing spondylitis. *South Med J* 2004; 97: 350-353.
139. Briot K, Garnero P, Henanff A, Dougados M, Roux C. Body weight, body composition, and bone turnover changes in patients with spondyloarthropathy

- receiving anti-tumour necrosis factor α treatment. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1137-1140.
140. Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoul A, Dougados M, Roux C. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 605-609.
 141. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al. Ankylosing spondylitis. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 980-984.
 142. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) in ankylosing spondylitis, a literature review. *J Rheumatol* 1999; 26: 766-770.
 143. Lange U, Teichmann J, Stracke H. Correlation between plasma TNF-alpha, IGF-1, biochemical markers of bone metabolism, markers of inflammation/disease activity, and clinical manifestations in ankylosing spondylitis. *Eur J Med Res* 2000; 5: 507-511.
 144. Nolla JM, Fiter J, Rozadilla A, Gomez-Vaquero C, Mateo L, Rodriguez-Moreno J, Roig-Escofet D. Bone mineral density in patients with peripheral psoriatic arthritis. *Rev Rheum Engl Ed* 1999; 66: 457-461.
 145. Borman P, Babaoglu S, Gur G, Bingol S, Bodur H. Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 443-447.
 146. Stockbrugger RW, Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Landgraf L, et al. Discordance between the degree of osteopenia and the prevalence of spontaneous vertebral fractures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1519-1527.
 147. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C. Reduced bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40: 228-233.
 148. Robinson RJ, al-Azzawi F, Iqbal SJ, Kryswcki T, Almond L, Abrams K, et al. Osteoporosis and determinants of bone density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2500-2506.

149. Habtezion A, Silverberg MS, Parkes R, Mikolainis S, Steinhart AH. Risk factors for low bone density in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 87-92.
150. Mitra D, Elvins DM, Collins AJ. Biochemical markers of bone metabolism in mild ankylosing spondylitis and their relationship with bone mineral density and vertebral fractures. *J Rheumatol* 1999; 26: 2201-2204.
151. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiological diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 697-735.
152. MacDonald AG, Birkinshaw G, Durham B, Bucknall RC, Fraser WD. Biochemical markers of bone turnover in seronegative spondyloarthropathy: relationship to disease activity. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 50-53.
153. Calin A, Mackay K, Santos H, Brophy S. A new dimension to outcome: application of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index. *J Rheumatol* 1999; 26: 988-993.
154. Heikkila S, Viitanen JV, Kautianen H, Kauppi M. Evaluation of the Finnish versions of the functional indices BASFI and DFI in spondyloarthropathy. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 464-469.
155. Ward MM. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res* 1999; 12: 247-255.
156. Falkenbach A, Franke A, van der Linden S. Factors associated with body function and disability in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol* 2003; 30: 2186-2192.
157. Ward MM. Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1420-1425.
158. Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz Bm Navarro-Sarabia F. Physical function and health-related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 483-487.
159. Doran MF, Prophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003; 30: 316-320.
160. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 138-142.
161. Zochling J, Braun J, van der Heijde D. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 521-537.

162. Helliwell PS, Moll JMH, Wright V. Measurement of spinal movement and function. In: Jayson MIV, editor. The lumbar spine and back pain. London: Churchill Livingstone; 1992: 173-206.
163. Davis JC, Gladman DD. Spinal mobility measures in spondyloarthritis: Application of the OMERACT filter. *J Rheumatol* 2007; 34: 666-670.
164. Daltroy LH, Larson MG, Roberts WN, Liang MH. A modification of the Health Assessment Questionnaire for spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1990; 17: 946-950.
165. Bessant R, Harris C, Keat A. Audit of the diagnosis, assessment, and treatment of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003; 30: 779-782.
166. Devogelaer JP, Maldague B, Malghem J, Nagant de Deuxchaisnes C. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. A comparison of plain radiographs with single- and dual- photon absorptiometry and with quantitative computed tomography. *Arthritis Rheum* 1992; 35:1062-1067.
167. Will R, Palmer R, Bhalla A, Ring F, Calin A. Bone loss as well as bone formation is a feature of progressive ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 498-499.
168. Juanola X, Mateo L, Nolla JM, Roig-Vilaseca D, Campoy E, Roig-Escofet D. Bone mineral density in women with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1028-1031.
169. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1483-1490.
170. Dheda K, Cassim B, Patel N, Mody Gm. A comparison of bone mineral density in Indians with psoriatic polyarthritis and healthy Indian volunteers. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 89.
171. Sampaio-Barros PD, Filardi S, Samara AM, Marques-Neto JF. Prognostic factors of low bone mineral density in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 310-311.
172. Reid DM, Kennedy NS, Nicoll J, Smith MA, Tothill P, Nuki G. Total and peripheral bone mass in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1986; 5: 372-378.

173. McMullen EA, McCarron P, Irvine AD, Dolan OM, Allen GE. Association between long-term acitretin therapy and osteoporosis: no evidence of increased risk. *Clin Exp Dermatol*. 2003 May; 28(3):307-309.
174. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, Storri L, Bisogno S, Baldi F, Filippini P, Marcolongo R. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 138-143.
175. Millard TP, Antoniades L, Evans AV, Smith HR, Spector TD, Barker JN. Bone mineral density of patients with chronic plaque psoriasis. *Exp Dermatol* 2001; 26: 446-448.
176. Grisar J, Bernecker PM, Aringer M, Redlich K, Sedlak M, Wolozczuk W, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. *J Rheumatol* 2002; 29: 1430-1436.
177. Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi Porro G. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Intern Med* 2000; 247: 63-70.
178. De Jong DJ, Mannaerts L, van Rossum LG, Corstens FH, Naber AH. Corticosteroid-induced osteoporosis: does it occur in patients with Crohn's disease? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2011-2015.
179. Von Tirpitz C, Steder-Neukamm U, Glas K, Sander S, Ring C, Klaus J, Reinshagen M. Osteoporosis in inflammatory bowel disease – results of a survey among members of the German Crohn's and Ulcerative Colitis Association. *Z Gastroenterol* 1993; 41: 1145-1150.
180. Dinca M, Fries W, Luisetto G, Peccolo F, Botega F, Leone L, Naccarato R, Martin A. Evolution of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1292-1297.
181. Compston JE, Judd D, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Church HA, et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987; 28: 410-415.
182. Hela S, Nihel M, Faten L, Monia F, Jalel B, Azza F, et al. Osteoporosis and Crohn's disease. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 403-407.
183. MacDonald BR, Gowen M. Cytokines and bone. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 149-155.

184. Schoon EJ, van Nunen Abm Wouters RS, Stockbrugger RW, Russel MG. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch population-based cohort. *Scand J Gastroenterol* 2000; 232: 43-47.
185. Crilly R, Marshall DH, Cawood N, Nordin BEC. Hormonal status in normal, osteoporotic and corticosteroid-treated postmenopausal women. *Proc R Soc Med* 1978; 71: 733-736.
186. Mateo L, Nolla JM, Bonnin MA, Navarro MA, Roid-Edcofet D. Sex hormone status and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1455-1460.
187. Cohen S. Diagnosis and management of the bone mineral effects of inflammatory bowel disease: Crohn's and Colitis Foundation of America.
188. Lange U, Teichamm J, Strunk J, Muller-Ladner U, Schmidt KL. Association of 1.25 vitamin D₃ deficiency, disease activity and low bone mass in ankylosing spondylitis. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 1999-2004.
189. Murray J Favus. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 2nd ed. New York: Raven Press; 1993. p. 137-146, 250-258.
190. Nishimura J, Ikuyama S. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Journal of bone and mineral metabolism* 2000; 18: 350-352.
191. Kassem M, Brixen K, Blum W, Moskilde L, Eriksen EF. No evidence for reduced spontaneous or growth hormone stimulated serum levels of insulin like growth factor IGF-1, IGF-11 or IGF binding protein 3 in women with spinal osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 150-155.
192. Bijlsma JWJ, Jacobs JWG. Hormonal preservation of bone in rheumatoid arthritis. *Rheumatic disease clinics of North America* 2000; 26(4): 897-910.
193. Kelley's Textbook of Rheumatology. In: Shaun Kuddy, Edward D Harris, Clement JR, Sledge B, editors. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 986, 1011-1013, 1039-1058, 1071-1077, 1635-1645.
194. Martin JC, Munro R, Campbell MK, Reid DM. Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements. *Br J Reumatol* 1997; 36: 43-49.
195. Kanis JA. Osteoporosis. Victoria: Blackwell Science Ltd; 1994. p. 1-254.

196. Bijlsma JWJ. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 507-509.
197. Demir H, Keleştimur F, Tunç M, Kirnap M, Özgül Y. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis and growth hormone axis in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1999; 28(1): 41-46.
198. Насонов ЕЛ. Глюкокортикоидный остеопороз: современные рекомендации. *Consilium medicum*, 2002, 4, 8.
199. Pearce G, Ryan PF, Delmas PD, Tabensky DA, Seeman E. The deleterious effect of low dose corticosteroids on bone density and bone turnover: a prospective study in patients with Polymyaliga Rheumatica. *Br J Rheumatol*. 1998; 37(3): 292-299.
200. Hall GM, Spector TD, Delmas PD. Markers of bone metabolism in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 902-906.
201. Savickienė A, Baranauskaitė A. Gliukokortikoidų poveikis sergančiųjų reumatoidiniu artritu ir seronegatyviomis spondiloartropatijomis kaulų mineralų tankiui. *Medicina* 2003; 39(5): 448-453.
202. Malysheva OA, Wahle M, Wagner U, Pierer M, Arnold S, Hantzschel H, Baerwald CGO. Low-dose prednisolone in rheumatoid arthritis: adverse effects of various disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2008; 35: 979-985.
203. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE, Manelius JJ, Lehtola JK. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37: 71-76.
204. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumoral necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1346-1352.
205. Baeten D, Kruithof E, van der Bosch F, Demetter P, Van Damme N, Cuvelier C, et al. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on syvinium in spondyloarthropathy: histologic finding in eight patients from opel-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 186-195.

206. Breban M, Vignon E, Claudepierre P, Devauchelle V, Wendling D, Lespessailles E, et al. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-labeled study. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1280-1285.
207. Gorman JD, Sack KE, Davis JD. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-1356.
208. Pacifici R. Estrogen, cytokines and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1034-1051.
209. Rall LC, Rosen CJ, Dolnikowski G, Hartman WJ, Lundgren N, Abad LW, et al. Protein metabolism in rheumatoid arthritis and aging. Effects of muscle strength training and tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1115-1124.
210. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Haugeberg G, Green MJ, Stewart SP, Emery P. Bone mineral density improvement in spondyloarthropathy after treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1020-1021.
211. Demis E, Roux C, Breban M, Dougados M. Infliximab in spondyloarthropathy – influence on bone density. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 5185-5186.
212. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries FJ, Cooper NS, Haeley LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1988; 31(3): 315-324.
213. ISAK. International Standards for Anthropometric Assessment. Underlande, SA: International Society for the Advancement of Kinanthropometry, 2001.
214. The 2004 Surgeon General Report on Bone Health and Osteoporosis: what it means to you. Washington, DC: Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, 2004.
215. Landewe R, Rump B, van der Heijde D, van der Linden S. Which patients with ankylosing spondylitis should be treated tumour necrosis factor inhibiting therapy? A survey among Dutch rheumatologists. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 530-534.
216. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003 62: 20-26.

217. Vencevičienė L, Rugienė R, Venalis A, Butrimienė I. Spondiloartropatijų klausimynų lietuvių kalba pritaikymas ir jų tinkamumo įvertinimas. *Medicina* 2009; 45(3): 177-185.
218. Burekhardt CS, Anderson KL. The Quality of Life Scale (QOLS): Reliability, Validity, and Utilization. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003; 1-60.
219. Climent JM, Reig A, Sanchez J, Roda C. Construction and validation of a specific quality of life instrument for adolescents with spine deformities. *Spine*. 1995; 20(18): 2006-2011.
220. EULAR handbook of clinical assessments in rheumatoid arthritis. Piet L.C. M, van Riel. 2000.
221. Bonnick SL, Johnston CC Jr, Kleerekoper M, Lindsay R, Miller P, Sherwood L, Siris E. Importance of precision in bone density measurements. *J Clin Densitom* 2001; 4(2): 105-110.
222. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromso, northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 359-367.
223. Silman AJ, Hochberg MC. *Epidemiology of the reumatic diseases*. Oxford: Oxford university press; 1993.
224. Kennedy LG, Edmunds L, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis. Does it burn out? *J Rheumatol* 1993; 20: 688-692.
225. O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis Rheum* 2002; 46(2): 283-285. Review.
226. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD, et al. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1622-1627.
227. Edelstein SL, Barrett-Connor E. Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 160-169.
228. Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, Molenaar ETH, Staal K, Voskuyl AE, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1576-1580.

229. Vosse D, Feldtkeller E, Erlendsson J, Geusens P, van der Linden S. Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1981-1985.
230. Khan M. Ankylosing spondylitis: clinical aspects. In: Calin A, Taurog J, editors. *The spondyloarthropathides*. Oxford: Oxford University Press; 1998.
231. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 14-18.
232. Gladman DD, Rahman P. Psoriatic arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Budd RC, Sergent JS (eds). *Textbook of rheumatology*, 5th ed. Saunders, Philadelphia: 2001, p. 1071-1079.
233. Vencevičienė L, Venalis A, Butrimienė I. Kaulų masės netekimas: kada jis prasideda sergantiesiems imuniniams artritais. *Gerontologija* 2008; 9(2): 71–78. *Gerontologija* 2008; 9(2): 71-78.
234. Butrimienė I. Biologinė terapija. *Reumatologija II*. Vilnius: Baltijos kopija; 2008. p. 76-86.
235. van der Heijde D, Han C, DeVlam K, Burmester G, van den Bosch F, Williamson P, et al. Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006; 55(4): 569-574.
236. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(9):1218-1221.
237. Huusko TM, Korpela M, Karppi P, Avikainen V, Kautiainen H, Sulkava R. Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis in Central Finland. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 521-522.
238. Lodder MC, Haugeberg G, Lems WF, Uhlig T, Orstavik RE, Kostense P, et al. Radiological damage is associated with low BMD and vertebral deformities in rheumatoid arthritis. The Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study. *Arthritis Reum Arthritis Care Res* 2002; 49: 209-215.
239. Sambrook P, Raj A, Hunter D, Naganathan V, Mason R, Robinson B. Osteoporosis with low dose corticosteroids: contribution of underlying disease

- effects and discriminatory ability of ultrasound versus bone densitometry. *J Rheumatol* 2001; 28: 1063-1067.
240. Hamalainen H, Kaarela K, Kroger H, Kauppi M, Jarvenapaa S, Hakala M, Kotaniemi A. Changes in bone mineral density in premenopausal women with rheumatoid arthritis during a two-year follow-up. *Joint Bone Spine* 2007; 74(5): 482-487.
241. Habib GS, Haj S. Bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis treated with corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 129-133.
242. Gough A, Sambrook P, Devlin J, et al. Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 1282-1289.
243. Gratacos J, Collado A, Filella X, Sanmarti R, Canete J, Llena J, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF0alfa, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 927-931.
244. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, de Vos M. Ileocolonosopic findings in seronegative spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol* 1988; 27(8): 95-105.
245. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999; 103: 1345-1352.
246. Szesnfeld VL, Monier-Faugere MC, Bognar J, Bosi Ferraz M, Malluche HH. Systemic osteopenia and mineralization defect in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1997; 24: 683-688.
247. Simmons EH, Graziano GP, Heffner Jr R. Muscle disease as a cause of kyphotic deformity in ankylosing spondylitis. *Spine* 1991; 16(8): 351-360.
248. Faus RS, Martinez PS, Blanch RJ, Benito RP, Duro PJC, Corominas TJM. Muscle pathology in ankylosing spondylitis: clinical, enzymatic, electromyographic and histologic correlation. *J Rheumatol* 1991; 18: 1268-1371.
249. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, de Vos M. Subclinical involvement of the gut in undifferentiated spondyloarthropathies. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 499-504.

250. Lange U, Jung O, Teichmann J, Neeck G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 1031-1035.
251. Hunter T, Dubo H. Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis. *Ann Intern Med* 1978; 88: 546-549.
252. Hunter T, Dubo H. Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis. A long-term follow up study. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 751-759.
253. Frei P, Fried M, Hungerbuhler V, Rammert C, Rousson V, Kullak-Ublick GA. Analysis of risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2006; 73: 40-46.
254. Reffitt DM, Meenan J, Sanderson JD, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Thompson RP. Bone density improves with disease remission in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1267-1273.
255. Franck H. Serum osteoclastin levels in patients with psoriatic arthritis: an extended report. *Rheumatol Int* 2000; 19: 161-164.
256. Singh A, Bronson W, Walker SE, Allen SH. Relative value of femoral and lumbar bone mineral density assessments in patients with ankylosing spondylitis. *South Med J* 1995; 88: 939-943.
257. Vencevičienė L, Venalis A, Šapoka V, Butrimienė I. Sergančiųjų uždegiminėmis spondiloartropatijomis kaulų mineralinis tankis. *Medicinos teorija ir praktika* 2008; 14(3): 275-282.
258. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 665-670.
259. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2136-2146.
260. Wei JC, Wong RH, Huang JH, Yu CT, Chou CT, Jan MS, et al. Evaluation of internal consistency and re-test reliability of Bath ankylosing spondylitis indices in a large cohort of adult and juvenile spondylitis patients in Taiwan. *Clin Rheumatol* 2007; 26(10): 1685-1691.

261. Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. The Turkish versions of the Bath ankylosing spondylitis and Dougados functional indices: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005; 25: 612-618.
262. Falkenbach A, Franke A, van Tubergen A, van der Linden S. Assessment of functional ability in younger and older patients with ankylosing spondylitis: performance of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81: 416-420.
263. Cetin A, Gokce-Kutsal Y, Celiker R. Predictors of bone mineral density in healthy males. *Reumatol Int* 2001; 21: 85-88.

1 PRIEDAS. Tiriamųjų sociodemografinė ir gyvenimo būdo charakteristika

Kintamieji	Tiriamųjų grupės			p	Post hoc
	AS	RA	Kont.		
Amžius (metais)	42,18 (12,92)	50,09 (11,10)	46,61 (13,89)	< 0,001	2 > 3 (p = 0,045) 2 > 1 (p < 0,001) 3 > 1 (p = 0,007)
Išsilavinimas (metais)	14,28 (2,98)	13,84 (2,96)	16,26 (2,89)	< 0,001	3 > 1 (p < 0,001) 3 > 2 (p < 0,001)
KMI (kg/m ²)	26,05 (5,05)	25,74 (4,99)	26,81 (4,76)	0,251	
Alkoholio vartojimas (SAV skaičius per 1 sav.)	1,45 (2,93)	1,04 (1,91)	2,60 (4,95)	0,003	3 > 1 (p = 0,027) 3 > 2 (p = 0,003)
Kalcio kiekis maiste (mg/d)	1667,64 (768,53)	1696,15 (673,77)	1354,38 (602,96)	< 0,001	3 < 1 (p < 0,001) 3 < 2 (p < 0,001)

Kintamasis	Tiriamųjų grupės			p	
	AS	RA	Kont.		
Lytis	Moterys iki menopauzės	15 (11,0 %)	25 (24,0 %)	33 (29,0 %)	< 0,001*
	Moterys po menopauzės	28 (20,6 %)	48 (46,2 %)	35 (30,6 %)	
	Vyrai	93 (68,4 %)	31 (29,8 %)	46 (40,4 %)	
Fizinis aktyvumas	≥4 k. per savaitę	33 (24,2 %)	25 (24,0 %)	26 (22,8 %)	0,062
	1–3 k. per savaitę	41 (30,2 %)	27 (26,0 %)	28 (24,6 %)	
	3 k. per mėn.	15 (11,0 %)	17 (16,4 %)	31 (27,2 %)	
	Nesimankština	47 (34,6 %)	35 (33,6 %)	29 (25,4 %)	
Rūkymas	Nerūko	104 (77,6 %)	83 (79,8 %)	96 (84,2 %)	0,296
	< 10 cigarečių per dieną	12 (9,0 %)	14 (13,5 %)	12 (10,5 %)	
	10–20 cigarečių per dieną	15 (11,2 %)	5 (4,8 %)	5 (4,4 %)	
	≥20 cigarečių per dieną	3 (2,2 %)	2 (1,9 %)	1 (0,9 %)	

Kavos-arbatos vartojimas	Nevartoja kofeino	6 (4,4 %)	11 (10,6 %)	14 (12,3 %)	0,139
	≤ 3 puodeliai per dieną	85 (62,5 %)	64 (61,5 %)	73 (64,0 %)	
	≥ 4 puodeliai per dieną	45 (33,1 %)	29 (27,9 %)	27 (23,7 %)	
Vitamino D papildų vartojimas	Taip	37 (27,2 %)	52 (50,0 %)	15 (13,2 %)	<0,001**
	Ne	99 (72,8 %)	52 (50,0 %)	99 (86,8 %)	
Baltymų kiekis maiste	Vengia mėsos	7 (5,1 %)	11 (10,6 %)	3 (2,6 %)	0,153
	Valgo mėsą 3 k./sav.	43 (31,6 %)	34 (32,7 %)	37 (32,5 %)	
	Valgo mėsą 4 k./sav.	86 (63,2 %)	59 (56,7 %)	75 (64,9 %)	
Ca papildų vartojimas	Vartoja	52 (37,5 %)	61 (58,6 %)	32 (28,1 %)	<0,001***
	Nevartoja	85 (62,5 %)	43 (41,3 %)	82 (71,9 %)	

* SpA grupėje buvo daugiau vyrų nei RA ($p < 0,001$) ar kontrolinėje grupėje ($p < 0,001$); RA ir kontrolinėje grupėje vyrų skaičius nesiskyrė ($p = 0,119$); moterų iki menopauzės ir moterų po menopauzės proporcijos tirtose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė (SpA vs kontr. $p = 0,550$; SpA vs RA $p = 0,112$, RA vs kontr. $p = 0,060$).

** Sergantieji RA vartoja daugiau vitamino D papildų nei sergantieji SpA ($p < 0,001$) bei kontrolinės grupės tiriamieji ($p < 0,001$); sergantieji RA vartoja daugiau vitamino D papildų nei SpA grupės tiriamieji ($p = 0,005$).

*** Sergantieji RA dažniau vartoja Ca papildus nei sergantieji SpA ($p < 0,001$) bei kontrolinės grupės tiriamieji ($p < 0,001$); serganciujų SpA ir kontrolinės grupės tiriamųjų Ca papildų vartojimo dažnis nesiskyrė ($p = 0,138$).

2 PRIEDAS. Klinikinė tiriamųjų charakteristika

Kintamieji	Tiriamųjų grupės			p	Post hoc
	AS	RA	Kont		
ENG	39,44 (21,89)	38,34 (21,21)	8,86 (6,87)	<0,001	3<1 (p < 0,001) 3<2 (p < 0,001)
CRB	28,42 (30,73)	23,30 (24,92)	2,25 (3,03)	<0,001	3<1 (p < 0,001) 3<2 (p < 0,001)
Ca	2,22 (0,13)	2,19 (0,12)	2,24 (0,15)	0,029	3>2 (p < 0,001)
Jonizuotas Ca	1,10 (0,09)	1,09 (0,08)	1,15 (0,13)	<0,001	3<1 (p = 0,004) 3<2 (p < 0,001)
RF		177,38 (230,24)			
Ligos trukmė nuo diagnozės nustatymo (mėn.)	61,79 (78,23)	119,86 (101,21)	–	<0,001*	
Ligos trukmė nuo simptomų pradžios (mėn.)	112,09 (94,54)	148,49 (109,60)	–	0,007*	
Gretutinių ligų skaičius tyrimo metu	0,43 (0,77)	0,61 (0,79)	0,40 (0,63)	0,087	
Ligą modifikuojantys vaistai, vartoti tyrimo metu	0,79 (0,79)	0,89 (0,69)		0,310	
BASFI	4,57 (2,77)				
BASLAI	4,95 (2,13)				
BAS-B	6,04 (2,00)				
SVK-S	0,90 (0,71)				
SVK		1,19 (0,68)			
Paciento bendrosios sveikatos būklės vertinimas, naudojant 10 cm VAS skalę	5,57 (2,02)	6,20 (1,78)	3,26 (1,87)	0,001	2>1 (p = 0,031) 1>3 (p > 0,001) 2>3 (p > 0,001)
Paciento skausmo intensyvumo įvertinimas, naudojant 10 cm VAS skalę	5,85 (2,29)	6,25 (1,84)		0,146	

* Sergantieji RA sirgo ilgiau nei sergantieji SpA

Kintamasis	Tiriamųjų grupės				p
	AS	RA	Kont		
Mėnesinių pradžia	Iki 12 metų	10 (23,3 %)	8 (11,0 %)	16 (23,5 %)	0,103
	Po 12 metų	33 (76,7 %)	65 (89,0 %)	52 (76,5 %)	
Menopauzė (įskaitant ir pooperacine)	Neįvyko	15 (34,9 %)	25 (34,2 %)	33 (48,5 %)	0,064
	Po 50 m.	8 (18,6 %)	22 (30,1 %)	21 (30,9 %)	
	Tarp 46–50 m.	14 (32,6 %)	22 (30,1 %)	9 (13,2 %)	
	Iki 45 m.	6 (14,0 %)	4 (5,5 %)	5 (7,4 %)	
Šeiminė lūžių anamnezė	Yra	39 (28,7 %)	28 (26,9 %)	30 (26,3 %)	0,909
	Nėra	97 (71,3 %)	76 (73,1 %)	84 (73,7 %)	
Tiriamajam kaulo lūžį sąlygojo menka trauma ar griuvimas	Taip	10 (7,4 %)	12 (11,5 %)	6 (5,3 %)	0,219
	Ne	126 (92,6 %)	92 (88,5 %)	108 (94,7 %)	
Gliukokortikoidų vartojimas	Taip	90 (66,2 %)	95 (91,3 %)		<0,001*
	Ne	46 (33,8 %)	9 (8,7 %)		
Gdytojo reumatologo nustatytas ligos aktyvumas	2 – nedidelis aktyvumas	35 (25,7 %)	30 (28,8 %)		0,516
	3 – vidutinis aktyvumas	55 (40,4 %)	46 (44,2 %)		
	4 – didelis aktyvumas	46 (33,8 %)	28 (26,9 %)		
ŽLA 27	Teigiami	89 (65,4%)			
	Neigiami	47 (34,6%)			

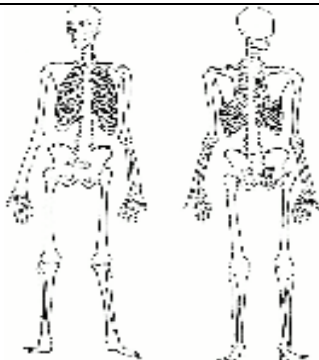
* Sergantieji RA dažniau buvo gydomi gliukokortikoidais nei sergantieji SpA.

3 PRIEDAS. Kategorinių kintamųjų kodavimas regresinėje analizėje

Kintamasis	Kodavimas		
SpA grupės liga	S1	S2	S3
AS	0	0	0
PsA	1	0	0
EnA	0	1	0
ReA	0	0	1
Sąnarių pažeidimo tipas	P1	P2	
Ašinis	0	0	
Periferinis	1	0	
Ašinis ir periferinis	0	1	
Lytis	L1	L2	
Moterys iki menopauzės	0	0	
Moterys po menopauzės	1	0	
Vyrai	0	1	
Fizinis aktyvumas (20 min.)	F1	F2	F3
≥ 4 k. per savaitę	0	0	1
1–3 k. per savaitę	0	1	0
3 k. per mėn.	1	0	0
Nesimankština	0	0	0
Šeiminė lūžių anamnezė	LA		
Taip	1		
Ne	0		
Modifikuotas Šober'o testas	ŠT1	ŠT2	
0 – lengvas stuburo paslankumo sumažėjimas	0	0	
1 – vidutinis stuburo paslankumo sumažėjimas	1	0	
2 – sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas	0	1	
Šoninis pasilenkimas	ŠP1	ŠP2	
0 – lengvas stuburo paslankumo sumažėjimas	0	0	
1 – vidutinis stuburo paslankumo sumažėjimas	1	0	
2 – sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas	0	1	
Tarpkulkšnelinis atstumas	TA1	TA2	
0 – lengvas stuburo paslankumo sumažėjimas	0	0	
1 – vidutinis stuburo paslankumo sumažėjimas	1	0	
2 – sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas	0	1	
Atstumas tarp ausies kramplio ir sienos	KS1	KS2	
0 – lengvas stuburo paslankumo sumažėjimas	0	0	
1 – vidutinis stuburo paslankumo sumažėjimas	1	0	
2 – sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas	0	1	
Gydytojo reumatologo nustatytas ligos aktyvumas	GLA 1	GLA 2	
2 – nedidelis aktyvumas	0	0	
3 – vidutinis aktyvumas	1	0	
4 – didelis aktyvumas	0	1	

4 PRIEDAS. Sergančiojo SpA anketa

Klausimas		Atsakymas	
Tiriamąjo Nr.			
Liga	AS		
	PsA		
	EnA		
	ReA		
I. LIGOS ANAMNEZĖ			
Ar turėjote problemų darbe dėl SpA ir dėl to:			
Buvo pasiūlyta dirbti kito pobūdžio darbą			
Išėjote iš darbo po to kai Jums suteikė invalidumo grupę dėl SpA			
Man buvo pasiūlyta dirbti pusę darbo dienos dėl SpA			
Aš turėjau kitų problemų, kilusių darbe dėl SpA			
Problemų neturėjote			
Kiek kartų nuo ligos pradžios Jūs gydėtės stacionare paūmėjus SpA?			
Kiek kartų paūmėjus SpA per paskutinius metus Jus konsultavo reumatologas ar šeimos gydytojas?			
Kiek kartų per praėjusius dvylika mėnesių Jūs nedirbote?			
Kiek nedirbote dėl SpA? (trukmė dienomis)			
Prieš kiek mėnesių Jums pirmą kartą buvo nustatyta spondiloartropatijos diagnozė?			
Prieš kiek mėnesių atsirado pirmieji šios ligos simptomai?			
Pažymėkite eilės tvarka (1, 2, 3,...) Jus labiausiai varginančius ligos simptomus.			
1. Nuovargis			
2. Nugaros (kaklo, juosmens, ar klubų) skausmas			
3. Sąnarių skausmas			
4. Sąnarių tinimas			
5. Nugaros judesių ribotumas			
6. Vietos jautrios lietimui			
7. Sustingimas			
8. Negalite išskirti vienos			
9. Kitos priežastys (nurodyti)			
Ašinis pažeidimas			
	Niekada nebuvo	Buvo anksčiau	Yra šiuo metu
Uždegiminis nugaros skausmas	1	2	3
Krūtinės ląstos skausmas	1	2	3
Besikaitaliojantis sėdmenų skausmas	1	2	3
Periferinis pažeidimas			
	Niekada nebuvo	Buvo anksčiau	Yra šiuo metu
Asimetrinis oligo-artritas (2–4 sąnarių uždegimas)	1	2	3
Klubo sąnario uždegimas	1	2	3
Entezopatijos	1	2	3

Stuburo paslankumo rodikliai	Stuburo paslankumo sumažėjimo lygiai		
	0	1	2
Modifikuotas Šober'o testas	> 4 cm	2–4 cm	< 2 cm
Šoninis pasilenkimas	> 10 cm	5–10 cm	< 5 cm
Tarpkulkšnelinis atstumas	> 100 cm	70–100 cm	< 70 cm
Atstumas tarp ausies kramplio ir sienos	< 15 cm	15–30 cm	> 30 cm
MASES (entezopatijų indeksas)	Neskausminga	Skausminga	
1-asis kairysis šonkaulio kremzlinis sąnarys			
1-asis dešinysis šonkaulio kremzlinis sąnarys			
7-asis kairysis šonkaulio kremzlinis sąnarys			
7-asis dešinysis šonkaulio kremzlinis sąnarys			
Kairė viršutinė užpakalinė dubenkaulio ketera			
Dešinė viršutinė užpakalinė dubenkaulio ketera			
Kairė viršutinė priekinė dubenkaulio ketera			
Dešinė viršutinė priekinė dubenkaulio ketera			
Kairė dubenkaulio skiauterė			
Dešinė dubenkaulio skiauterė			
5-ojo juosmeninio slankstelio dyglinė atauga			
Kairė proksimalinė Achilo sausgyslės prisitvirtinimo vieta			
Dešinė proksimalinė Achilo sausgyslės prisitvirtinimo vieta			
Iš viso skausmingų taškų			
			
BASRI (rentgenologijos indeksas)			
Kaklinės stuburo dalies pažeidimo laipsnis	0	1	2 3 4
Juosmeninės stuburo dalies pažeidimo laipsnis	0	1	2 3 4
Sakroileito laipsnis	0	1	2 3 4
Klubo sąnarių pažeidimo laipsnis	0	1	2 3 4
IŠ VISO:			
<p>0° – norma; I° – tariamas sakroileinių sąnarių prasiplėtimas; II° – neryškūs sąnariniai tarpai, neryškūs eroziniai pažeidimai sakroileinių sąnarių kraštuose (pažeidimas ryškesnis iš klubakaulio pusės); III° – tie patys pažeidimai, kaip ir prie II° pažeidimo, tik labai išreikšti; IV° – ankilozė, sąnarinis tarpas vos matomas arba visai nematomas</p>			

Naujausi laboratoriniai tyrimai				
ENG				
CRB				
ŽLA B27				
Bendras Ca				
Jonizuotas Ca				
Gydytojo reumatologo bendrojo ligos aktyvumo įvertinimas				
II. VAISTŲ VARTOJIMAS				
Ligą modifikuojantys vaistai	Vartojo anksčiau Taip – 1, Ne – 2	Vartoja dabar Taip – 1, Ne – 2	Trukmė mėn.	Dėl ko baigtas
Delagilis arba plakvenilis				
Metotreksatas				
AZA/Imuranas				
SSL/sulfasalazinas				
Ciklosporinas				
Biologinė terapija				
Iš viso vienetų stulpelyje:				
Vaistai OP gydyti: TAIP / NE				
Jei taip: pavadinimas				
dozė				
trukmė mėnesiais				
Kitų vaistų vartojimas	Vartojo anksčiau Taip – 1, Ne – 2	Vartoja dabar Taip – 1, Ne – 2	Trukmė mėn.	
Tiroksinas				
Antitraukuliniai vaistai				
Steroidiniai vaistai				
Imunosupresantai				
Turintys aliuminio antacidiniai vaistai (Almagel)				
Tiazidiniai diuretikai (hidrochlortiazidas)				
Gonadotropinus atpalaiduojantys hormonai (endometriozei gydyti)				
Insulinas				
Chemoterapija				
Inhaliuojamus kortikosteroidai				
Tamoksifenas (perimenopauziniu periodu)				

Peroraliniai steroidai: TAIP / NE			
Jei taip, laikotarpis mėnesio tikslumu kai vartoja prednizoloną			
suminė dozė(mg)			
Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo: TAIP / NE			
Jei taip: vartojimo trukmė mėn.			
III. GRETUTINĖS LIGOS			
Ar Jūs kada nors sirgote šiomis ligomis?			
	Sirgo anksčiau Taip – 1, Ne – 2	Serga dabar Taip – 1, Ne – 2	Trukmė mėn.
Hipertoninė liga			
Astma			
Lėtinis bronchitas			
Plaučių uždegimas			
Krūtinės angina			
Miokardo infarktas			
Opaligė/kraujuojanti opa/opos perforacija, tuo laiku, kai naudojo NVNU ar steroidus			
Vėžys			
Mielominė liga			
Leukemija			
Inkstų ligos			
Kepenų ligos			
Uždegiminės žarnyno ligos			
Valgymo sutrikimai			
Malabsorbcija			
Hiperparatiroidizmas			
Tireotoksikozė			
Hipotirodizmas			
I tipo cukrinis diabetas			
Sisteminė raudonoji vilkligė			
Neurologinės ligos (pvz., insultas, išsėtinė sklerozė ar demencija)			
Kitos ligos			
Imobilizacija, trukusi > 6 mėn.			
Reumatoidinis artritas			
Iš viso vienetukų stulpelyje:			
Šeiminė lūžių anamnezė			
Ar buvo problemų dėl kaulų ligų (lūžių dėl menkos traumos ar griuvimo)?			
Buvo tėvams			
Buvo broliams, seserims			
Ar Jums kada nors yra lūžęs kaulas dėl menkos traumos ar griuvimo?			

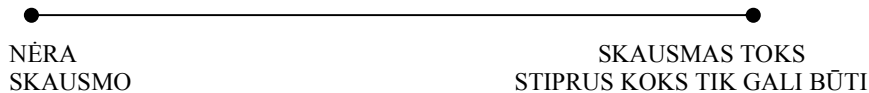
IV. SOCIODEMOGRAFINIAI IR ANTROPOMETRINIAI DUOMENYS		
Lytis		
Gimimo data		
Amžius		
Kiek metų Jūs mokėtės (prašau neskaičiuoti laiko, kai Jūs lankėte darželį)?		
Ūgis (cm)		
Svoris		
KMI		
Moterims: Kada prasidėjo mėnesinės?		
Iki 12 metų		
Po 12 metų		
Kada įvyko menopauzė (įskaitant ir pooperacinę)?		
Neįvyko		
Po 50 metų		
Tarp 46–50 metų		
Iki 45 metų		
V. GYVENIMO BŪDO KINTAMIEJI		
Fizinis aktyvumas (mankšta, trunkanti ne trumpiau 20 min. per dieną):		
Neatlieku		
3 kartus per mėnesį		
1–3 k. per savaitę		
4 kartus ir daugiau per savaitę		
Ca papildų vartojimas:		
Nevartojate		
Iki 600 mg/d		
600–1000 mg/d		
> 1200 mg/d		
Ca kiekis maiste	Kalcio (mg)	Taškai
Praturtintos avižos, 1 porcija	350	3
Kaimiškas varškės sūris, 9 %, 200 g	328	3
Sardinių aliejuje skardinė, 85 g	324	3
Čedario sūris, 43 g	306	3
Nugriebtas pienas, 240 ml	302	3
Rusiškas sūris, 30 g (1 skiltelė)	300	3
Pieno kokteilis, 240 ml	300	3
Liesas Jogurtas, 227 ml	300	3
Virtos sojų pupelės, 200 g	261	3
Kalciu praturtintos apelsinų sultys, 120 ml	300	3
Lašišos konservų skardinė, 85 g	181	2
Greitai paruošiamas pudingas iš 2 % riebumo pieno, 120 ml	153	2
Keptos pupos, 240 ml	142	1
Spagetė, lazanija, 240 ml	125	1

Praturtinta kalciumu javų košė, 240 ml	100–1000	1–10
Sūrio pica, 1 skiltelė	100	1
Žali brokoliai, 240 ml	90	1
Vaniliniai ledai	85	1
Iš viso per parą		
Baltymų kiekis maiste		
Vengiate mėsos		
Valgote mėsą 3 k./sav.		
Valgote mėsą 4 k./sav.		
Vitamino D papildų vartojimas TAIP / NE		
Jei taip, 100–200 IU/d		
200–400 IU/d		
> 400 IU/d		
Kavos-arbatos vartojimas		
Nevartojate kofeino		
3 ir mažiau puodeliai kavos-arbatos per dieną		
4 ir daugiau puodeliai kavos-arbatos per dieną		
Alkoholio vartojimas (SAV – standartinis alkoholio vienetas atitinka 330 g alaus arba 40 g stiprių gėrimų arba 150 g vyno ar 20 g likerio)		
Per dieną		
Per savaitę		
Per mėnesį		
Per metus		
Rūkymas		
Nerūkote		
Mažiau nei 10 cigarečių per dieną		
10–20 cigarečių per dieną		
20 ar daugiau cigarečių per dieną		

VI. KLAUSIMYNAI, KURIUOS PILDO SERGANTIEJI SpA

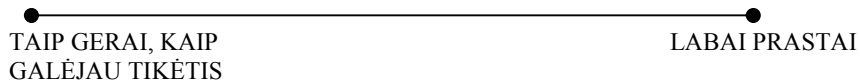
Skausmo lygis

Prašau žemiau esančioje skalėje pažymėti kokio stiprumo skausmą Jūs jautėte per praėjusius šešis mėnesius:



Paciento bendrosios sveikatos įvertinimas

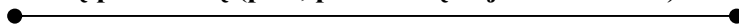
Kaip vertinate savo sveikatą?



Bath'o ankilozinio spondilito funkcinis indeksas (BASFI)

Apibūdindami savo gebėjimą per praėjusį mėnesį atlikti šiuos veiksmus, 10 cm linijoje atitinkamai pažymėkite vertikaliu brūkšniu

1. Užsimauti kojines ar pėdkelnes be kitų asmenų pagalbos ar pagalbinių priemonių (pvz., priemonių kojinėms mautis)



LABAI LENGVA

NEĮMANOMA

2. Pasilenkti į priekį per liemenį, kad be jokios pagalbos pakeltumėte nuo grindų pieštuką



LABAI LENGVA

NEĮMANOMA

3. Pasiiekti aukštai esančią lentyną be kitų pagalbos ar nenaudojant pagalbinių priemonių



LABAI LENGVA

NEĮMANOMA

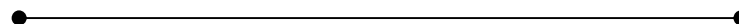
4. Atsistoti nuo kėdės be ranktūrių, nesilaikant rankomis ar be kitos pagalbos



LABAI LENGVA

NEĮMANOMA

5. Atsistoti be jokios pagalbos nuo grindų iš gulimos padėties



LABAI LENGVA

NEĮMANOMA

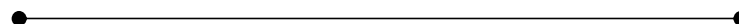
6. Nejaučiant diskomforto pastovėti be atramos 10 minučių



LABAI LENGVA

NEĮMANOMA

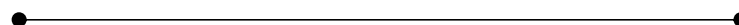
7. Užlipti 12–15 laiptų pakopų nesilaikant turėklų ar pagalbinių ėjimo priemonių statant po vieną koją ant kiekvieno laiptelio)



LABAI LENGVA

NEĮMANOMA

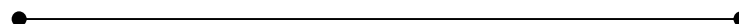
8. Pažiūrėti per petį nepasisukant visu kūnu



LABAI LENGVA

NEĮMANOMA

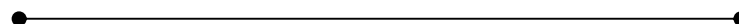
9. Atlikti fizinių pastangų reikalaujančius veiksmus (pvz., fizinius pratimus, dirbti sode, sportuoti)



LABAI LENGVA

NEĮMANOMA

10. Atlikti įprastinius visos dienos užsiėmimus namuose ar darbe



LABAI LENGVA

NEĮMANOMA

Bendras rezultatas iš 100 balų

Bendras rezultatas / 10 (BASFI rezultatas)

Rezultatas iš 10 balų

--

--

--

--

--

--

--

--

--

--

--

Modifikuotas sergančiųjų spondiloartropatijoms sveikatos vertinimo klausimynas (SVK-S)

Negalia

Ar Jūs naudojate invalido vežimėlius?	T / N
Jeigu taip: nuo kada (metai)	
Ar Jūs naudojate kokius nors pagalbinėmis priemonėmis namuose?	T / N
Jeigu taip, kokius:	
specialūs įtaisai palengvinantys apsirengimą (1)	
paaukštinta kėdė (2)	
specialūs maisto paruošimo ar valgymo įrankiai (3)	
vaikštytė (4)	
lazdelė (5)	
ramentai (6)	
tualetu paaukštinimas (7)	
suolelis vonioje (8)	
specialūs įrankiai, palengvinantys siekimą (9)	
įrankiai palengvinantys stiklainių atidarymą (10)	
Jeigu ne, ar Jūs jaučiate pagalbinių priemonių poreikį?	T / N
Ar Jūs naudojate kokius nors įtvarus Jūsų sąnarių stabilizavimui?	T / N
Ar Jūs fiziškai priklausote nuo Jūsų artimųjų?	T / N
Jeigu taip, ką padaryti padeda Jums artimi žmonės?	
apsirengti ir susitvarkyti (1)	
atsikelti nuo kėdės (2)	
pasigaminti maistą (3)	
padeda judėti (4)	
nusiprausti ir nusišluostyti (5)	
pasiekti sunkiau pasiekiamus daiktus (6)	
atidaryti maisto produktų pakuotes ir stiklainius; mašinos dureles (7)	
sutvarkyti namus ir apsipirkti (8)	
Kokio tipo bute Jūs gyvenate? Kuriam aukštam?	
(jei gyvena 1-ame aukštam) laiptais lipti nereikia, arba tik keletas laiptelių	
(jei gyvena daugiaaukščiame be lifto) reikia lipti laiptais, nes nėra lifto	
(jei gyvena daugiaaukščiame su liftu) nereikia lipti laiptais, nes yra liftas	

Buitis

Kokius iš žemiau išvardytų veiksmų Jūs galėsite atlikti per paskutiniąsias keturias savaites? Pažymėkite labiausiai tinkantį atsakymą	Galiu be sunkumų	Sunkokai	Tik su kitų pagalba	Negaliu
1. Apsirengimas ir susitvarkymas				
Apsirengti, užsisėgti sagas, užtrauktuką, užsirišti batus	0	1	2	3
Išsiplauti galvą	0	1	2	3
2. Atsikėlimas				
Atsikelti nuo kėdės nesiremdamas rankomis	0	1	2	3
Išlipti ir išlipti iš lovos	0	1	2	3

3. Valgymas				
Supjaustyti mėsą	0	1	2	3
Pakelti pilną stiklinę prie lūpų	0	1	2	3
Atidaryti pieno paketį	0	1	2	3
4. Vaikščiojimas				
Ar Jūs galėtumėte išeiti iš namų į lauką, jeigu nereikėtų lipti laiptais	0	1	2	3
Užlipti penkis laiptelius aukštyn	0	1	2	3
5. Higiena				
Nusiprausti ir nusišluostyti visą savo kūną	0	1	2	3
Naudotis vonia, t. y. įlipti ir išlipti	0	1	2	3
Atsisėsti ir atsikelti nuo klozeto	0	1	2	3
6. Siekimas				
Paimti (pasiekti) galvos aukštyje ir nuleisti žemyn 2 kg sveriantį daiktą (tokį, kaip miltų maišelis)	0	1	2	3
Pasilenkti ir paimti drabužius nuo grindų	0	1	2	3
7. Griebimas				
Atidaryti „užspaustas“ mašinos duris	0	1	2	3
Atidaryti užsukamą stiklainį, kuris prieš tai jau buvo kartą atidarytas	0	1		
Atsukti ar užsukti čiaupą	0	1	2	3
8. Aktyvumas				
Atlikti namų ruošos darbus ir apsipirkti	0	1	2	3
Įlipti ir išlipti iš mašinos	0	1	2	3
Išsiurbti kambarius ar darbuotis sode	0	1	2	3
Nešti sunkų nešulį, pvz., nešulį su maisto prekėmis	0	1	2	3
9. Darbingumas				
Išsėdėti ilgą laiko periodą, pvz.: darbe	0	1	2	3
Dirbti prie stalo plokščiu paviršiumi ar rašomojo stalo	0	1	2	3
10. Vairavimas				
Pažymėkite čia _____, jei jūs neturite vairuotojo pažymėjimo ar automobilio				
Pažiūrėti į užpakalinio vaizdo veidrodėlį	0	1	2	3
Pasukti galvą važiuojant atbuline eiga	0	1	2	3

Bendras SVK-S rezultatas: _____

5 PRIEDAS. Sergančiojo RA anketa

Klausimas	Atsakymas
Tiriamąjo Nr.	
I. LIGOS ANAMNEZĖ	
Ar turėjote problemų darbe dėl RA ir dėl to:	
Buvo pasiūlyta dirbti kito pobūdžio darbą	
Išėjote iš darbo po to kai Jums suteikė invalidumo grupę dėl RA	
Man buvo pasiūlyta dirbti pusę darbo dienos dėl RA	
Aš turėjau kitų problemų, kilusių darbe dėl RA	
Problemų neturėjote	
Kiek kartų nuo ligos pradžios Jūs gydėtės stacionare dėl RA paūmėjimo?	
Kiek kartų dėl RA paūmėjimo per pastaruosius metus Jus konsultavo reumatologas ar šeimos gydytojas?	
Kiek kartų per praėjusius dvylika mėnesių Jūs nedirbote?	
Kiek nedirbote dėl RA? (trukmė dienomis)	
Prieš kiek mėnesių Jums pirmą kartą buvo nustatyta reumatoidinio artrito diagnozė?	
Prieš kiek mėnesių atsirado pirmieji šios ligos simptomai?	
ARA funkcinės klasės	
1 klasė	Ar Jūs galite atlikti visas įprastas pareigas be problemų?
2 klasė	Ar Jūs galite atlikti įprastus buityje veiksmus, nepaisant ligos sukeliama nepatogumo ar judesių ribotumo?
3 klasė	Ar Jūs galite atlikti tik keletą įprastinių buityje veiksmų?
4 klasė	Neįgalus, stipriai ar pilnai prikaustytas prie lovos ar invalido vežimėlio, mažai ar visai savęs neapsitarnaujantis
Kai atsikeliate iš ryto ar jaučiate sąnarių sustingimą? TAIP / NE	
Jei taip, kiek laiko?	
Ėjimas 6m: per kiek sekundžių?	
negali (daugiau nei 21 sek.)	
Sutinusių sąnarių skaičius	
Skausmingų sąnarių skaičius	
DAS 28	
$DAS\ 28 = (0,56 \sqrt{(TEN28)} + 0,28 \sqrt{(SW28)} + 0,70 In(ENG)) + 0,014 (GH)$ <p style="margin-left: 20px;">(TEN28 – skausmingų sąnarių skaičius, vertinant 28 sąnarius, SW28 – sutinusių sąnarių skaičius, vertinant 28 sąnarius), GH (angl. <i>General Health or patients global assessment of disease activity on Visual Analogue Scale of 100mm</i>) – paciento bendras sveikatos įvertinimas VAS</p>	

Naujausi laboratoriniai tyrimai				
ENG				
CRB				
RF				
Bendras Ca				
Jonizuotas Ca				
Gydytojo reumatologo bendrojo ligos aktyvumo įvertinimas				
II. VAISTŲ VARTOJIMAS				
Ligą modifikuojantys vaistai	Vartojo anksčiau Taip – 1, Ne – 2	Vartoja dabar Taip – 1, Ne – 2	Trukmė mėn.	Dėl ko baigtas
Delagilis arba plakvenilis				
Metotreksatas				
AZA/Imuranas				
SSL/sulfasalazinas				
Ciklosporinas				
Biologinė terapija				
Iš viso vienetų stulpelyje:				
Vaistai OP gydyti: TAIP / NE				
Jei taip: pavadinimas				
dozė				
trukmė mėnesiais				
Kitų vaistų vartojimas	Vartojo anksčiau Taip – 1, Ne – 2	Vartoja dabar Taip – 1, Ne – 2	Trukmė mėn.	
Tiroksinas				
Antitraukuliniai vaistai				
Steroidiniai vaistai				
Imunosupresantai				
Turintys aliuminio antacidiniai vaistai (Almagel)				
Tiazidiniai diuretikai (hidrochlortiazidas)				
Gonadotropinus atpalaiduojantys hormonai (endometriozei gydyti)				
Insulinas				
Chemoterapija				
Inhaliuojamus kortikosteroidai				
Tamoksifenas (perimenopauziniu periodu)				

Peroraliniai steroidai: TAIP / NE			
Jei taip, laikotarpis mėnesio tikslumu kai vartoja prednizoloną			
suminė dozė(mg)			
Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo: TAIP / NE			
Jei taip: vartojimo trukmė mėn.			
III. GRETUTINĖS LIGOS			
Ar Jūs kada nors sirgote šiomis ligomis?			
	Sirgo anksčiau Taip – 1, Ne – 2	Serga dabar Taip – 1, Ne – 2	Trukmė mėn.
Hipertoninė liga			
Astma			
Lėtinis bronchitas			
Plaučių uždegimas			
Krūtinės angina			
Miokardo infarktas			
Opaligė/kraujuojanti opa/opos perforacija, tuo laiku, kai naudojo NVNU ar steroidus			
Vėžys			
Mielominė liga			
Leukemija			
Inkstų ligos			
Kepenų ligos			
Uždegiminės žarnyno ligos			
Valgymo sutrikimai			
Malabsorbcija			
Hiperparatiroidizmas			
Tireotoksikozė			
Hipotiroidizmas			
I tipo cukrinis diabetas			
Sisteminė raudonoji vilkligė			
Neurologinės ligos (pvz., insultas, išsėtinė sklerozė ar demencija)			
Kitos ligos			
Imobilizacija, trukusi > 6 mėn.			
Reumatoidinis artritas			
Iš viso vienetukų stulpelyje:			
Šeiminė lūžių anamnezė			
Ar buvo problemų dėl kaulų ligų (lūžių dėl menkos traumos ar griuvimo)?			
Buvo tėvams			
Buvo broliams, seserims			
Ar Jums kada nors yra lūžęs kaulas dėl menkos traumos ar griuvimo?			

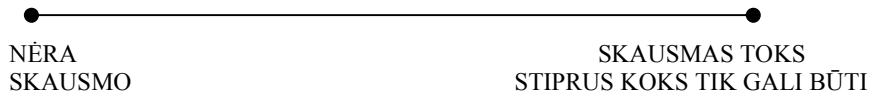
IV. SOCIODEMOGRAFINIAI IR ANTROPOMETRINIAI DUOMENYS		
Lytis		
Gimimo data		
Amžius		
Kiek metų Jūs mokėtės (prašau neskaičiuoti laiko, kai Jūs lankėte darželį)?		
Ūgis (cm)		
Svoris		
KMI		
Moterims: Kada prasidėjo mėnesinės?		
Iki 12 metų		
Po 12 metų		
Kada įvyko menopauzė (įskaitant ir pooperacinę)?		
Neįvyko		
Po 50 metų		
Tarp 46–50 metų		
Iki 45 metų		
V. GYVENIMO BŪDO KINTAMIEJI		
Fizinis aktyvumas (mankšta, trunkanti ne trumpiau 20 min. per dieną):		
Neatlieku		
3 kartus per mėnesį		
1–3 k. per savaitę		
4 kartus ir daugiau per savaitę		
Ca papildų vartojimas:		
Nevartojate		
Iki 600 mg/d		
600–1000 mg/d		
> 1200 mg/d		
Ca kiekis maiste	Kalcio (mg)	Taškai
Praturtintos avižos, 1 porcija	350	3
Kaimiškas varškės sūris, 9 %, 200 g	328	3
Sardinių aliejuje skardinė, 85 g	324	3
Čedario sūris, 43 g	306	3
Nugriebtas pienas, 240 ml	302	3
Rusiškas sūris, 30 g (1 skiltelė)	300	3
Pieno kokteilis, 240 ml	300	3
Liesas Jogurtas, 227 ml	300	3
Virtos sojų pupelės, 200 g	261	3
Kalciu praturtintos apelsinų sultys, 120 ml	300	3
Lašišos konservų skardinė, 85 g	181	2
Greitai paruošiamas pudingas iš 2 % riebumo pieno, 120 ml	153	2
Keptos pupos, 240 ml	142	1
Spagetė, lazanija, 240 ml	125	1

Praturtinta kalciumu javų košė, 240 ml	100–1000	1–10
Sūrio pica, 1 skiltelė	100	1
Žali brokoliai, 240 ml	90	1
Vaniliniai ledai	85	1
Iš viso per parą		
Baltymų kiekis maiste		
Vengiate mėsos		
Valgote mėsą 3 k./sav.		
Valgote mėsą 4 k./sav.		
Vitamino D papildų vartojimas TAIP / NE		
Jei taip, 100–200 IU/d		
200–400 IU/d		
> 400 IU/d		
Kavos-arbatos vartojimas		
Nevartojate kofeino		
3 ir mažiau puodeliai kavos-arbatos per dieną		
4 ir daugiau puodeliai kavos-arbatos per dieną		
Alkoholio vartojimas (SAV – standartinis alkoholio vienetas atitinka 330 g alaus arba 40 g stiprių gėrimų arba 150 g vyno ar 20 g likerio)		
Per dieną		
Per savaitę		
Per mėnesį		
Per metus		
Rūkymas		
Nerūkote		
Mažiau nei 10 cigarečių per dieną		
10–20 cigarečių per dieną		
20 ar daugiau cigarečių per dieną		

VI. KLAUSIMYNAI, KURIUOS PILDO SERGANTIEJI SpA

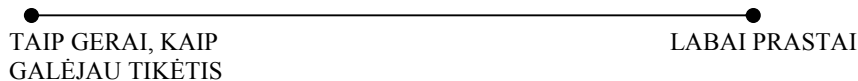
Skausmo lygis

Prašau žemiau esančioje skalėje pažymėti kokio stiprumo skausmą Jūs jautėte per praėjusius šešis mėnesius:



Paciento bendrosios sveikatos įvertinimas

Kaip vertinate savo sveikatą?



Sveikatos vertinimo klausimynas (SVK)

Negalia

Ar Jūs naudojate invalido vežimėlius?	T / N
Jeigu taip: nuo kada (metais)	
Ar Jūs naudojate kokius nors pagalbinėmis priemonėmis namuose?	T / N
Jeigu taip, kokius:	
specialūs įtaisai palengvinantys apsirengimą (1)	
paaukštinta kėdė (2)	
specialūs maisto paruošimo ar valgymo įrankiai (3)	
vaikštytinė (4)	
lazdelė (5)	
ramentai (6)	
tualetu paaukštinimas (7)	
suolelis vonioje (8)	
specialūs įrankiai, palengvinantys siekimą (9)	
įrankiai palengvinantys stiklainių atidarymą (10)	
Jeigu ne, ar Jūs jaučiate pagalbinių priemonių poreikį?	T / N
Ar Jūs naudojate kokius nors įtvarus Jūsų sąnarių stabilizavimui?	T / N
Ar Jūs fiziškai priklausote nuo Jūsų artimųjų?	T / N
Jeigu taip, ką padaryti padeda Jums artimi žmonės?	
apsirengti ir susitvarkyti (1)	
atsikelti nuo kėdės (2)	
pasigaminti maistą (3)	
padeda judėti (4)	
nusiprausti ir nusišluostyti (5)	
pasiekti sunkiau pasiekiamus daiktus (6)	
atidaryti maisto produktų pakuotes ir stiklainius; mašinos dureles (7)	
sutvarkyti namus ir apsipirkti (8)	
Kokio tipo bute Jūs gyvenate? Kuriam aukštam?	
(jei gyvena 1-ame aukštam) laiptais lipti nereikia, arba tik keletas laiptelių	
(jei gyvena daugiaaukščiame be lifto) reikia lipti laiptais, nes nėra lifto	
(jei gyvena daugiaaukščiame su lifto) nereikia lipti laiptais, nes yra liftas	

Buitis

Kokius iš žemiau išvardytų veiksmų Jūs galėsite atlikti per paskutiniąsias keturias savaites? Pažymėkite labiausiai tinkantį atsakymą	Galiu be sunkumų	Sunkokai	Tik su kitų pagalba	Negaliu
1. Apsirengimas ir susitvarkymas				
Apsirengti, užsisegti sagas, užtrauktuką, užsirišti batus	0	1	2	3
Išsiplauti galvą	0	1	2	3
2. Atsikėlimas				
Atsikelti nuo kėdės nesiremdamas rankomis	0	1	2	3
Išlipti ir išlipti iš lovos	0	1	2	3

3. Valgymas				
Supjaustyti mėsą	0	1	2	3
Pakelti pilną stiklinę prie lūpų	0	1	2	3
Atidaryti pieno paketį	0	1	2	3
4. Vaikščiojimas				
Ar Jūs galėtumėte išeiti iš namų į lauką, jeigu nereikėtų lipti laiptais	0	1	2	3
Užlipti penkis laiptelius aukštyn	0	1	2	3
5. Higiena				
Nusiprausti ir nusišluostyti visą savo kūną	0	1	2	3
Naudotis vonia, t. y. įlipti ir išlipti	0	1	2	3
Atsisėsti ir atsikelti nuo klozeto	0	1	2	3
6. Siekimas				
Paimti (pasiekti) galvos aukštyje ir nuleisti žemyn 2 kg sveriantį daiktą (tokį, kaip miltų maišelis)	0	1	2	3
Pasilenkti ir paimti drabužius nuo grindų	0	1	2	3
7. Griebimas				
Atidaryti „užspaustas“ mašinos duris	0	1	2	3
Atidaryti užsukamą stiklainį, kuris prieš tai jau buvo kartą atidarytas	0	1		
Atsukti ar užsukti čiaupą	0	1	2	3
8. Aktyvumas				
Atlikti namų ruošos darbus ir apsipirkti	0	1	2	3
Įlipti ir išlipti iš mašinos	0	1	2	3
Išsiurbti kambarius ar darbuotis sode	0	1	2	3
Nešti sunkų nešulį, pvz., nešulį su maisto prekėmis	0	1	2	3

Bendras SVK rezultatas: _____

6 PRIEDAS. Kontrolinės grupės tiriamųjų anketa

Klausimas	Atsakymas		
Tiriamąjo Nr.			
I NAUJAUSI LABORATORINIAI TYRIMAI			
ENG			
CRB			
Bendras Ca			
Jonizuotas Ca			
II. VAISTŲ VARTOJIMAS			
Vaistai OP gydyti: TAIP / NE			
Jei taip: pavadinimas			
dozė			
trukmė mėnesiais			
Kitų vaistų vartojimas			
	Vartojo anksčiau Taip – 1, Ne – 2	Vartoja dabar Taip – 1, Ne – 2	Trukmė mėn.
Tiroksinas			
Antitraukuliniai vaistai			
Steroidiniai vaistai			
Imunosupresantai			
Turintys aliuminio antacidiniai vaistai (Almagel)			
Tiazidiniai diuretikai (hidrochlortiazidas)			
Gonadotropinus atpalaiduojantys hormonai (endometriozei gydyti)			
Insulinas			
Chemoterapija			
Inhaliuojamus kortikosteroidai			
Tamoksifenas (perimenopauziniu periodu)			
Peroraliniai steroidai: TAIP / NE			
Jei taip, laikotarpis mėnesio tikslumu kai vartoja prednizoloną			
suminė dozė(mg)			
Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo: TAIP / NE			
Jei taip: vartojimo trukmė mėn.			
III. GRETUTINĖS LIGOS			
Ar Jūs kada nors sirgote šiomis ligomis?			
	Sirgo anksčiau Taip – 1, Ne – 2	Serga dabar Taip – 1, Ne – 2	Trukmė mėn.
Hipertoninė liga			
Astma			
Lėtinis bronchitas			

Plaučių uždegimas			
Krūtinės angina			
Miokardo infarktas			
Opaligė/kraujuojanti opa/opos perforacija, tuo laiku, kai naudojo NVNU ar steroidus			
Vėžys			
Mielominė liga			
Leukemija			
Inkstų ligos			
Kepenų ligos			
Uždegiminės žarnyno ligos			
Valgymo sutrikimai			
Malabsorbcija			
Hiperparatiroidizmas			
Tireotoksikozė			
Hipotiroidizmas			
I tipo cukrinis diabetas			
Sisteminė raudonoji vilkligė			
Neurologinės ligos (pvz., insultas, išsėtinė sklerozė ar demencija)			
Kitos ligos			
Imobilizacija, trukusi > 6 mėn.			
Reumatoidinis artritas			
Iš viso vienetukų stulpelyje:			
Šeiminė lūžių anamnezė			
Ar buvo problemų dėl kaulų ligų (lūžių dėl menkos traumos ar griuvimo)?			
Buvo tėvams			
Buvo broliams, seserims			
Ar Jums kada nors yra lūžęs kaulas dėl menkos traumos ar griuvimo?			
IV. SOCIODEMOGRAFINIAI IR ANTROPOMETRINIAI DUOMENYS			
Lytis			
Gimimo data			
Amžius			
Kiek metų Jūs mokėtės (prašau neskaičiuoti laiko, kai Jūs lankėte darželį)?			
Ūgis (cm)			
Svoris			
KMI			
Moterims: Kada prasidėjo mėnesinės?			
Iki 12 metų			
Po 12 metų			
Kada įvyko menopauzė (įskaitant ir pooperacinę)?			
Neįvyko			
Po 50 metų			
Tarp 46–50 metų			
Iki 45 metų			

V. GYVENIMO BŪDO KINTAMIEJI		
Fizinis aktyvumas (mankšta, trunkanti ne trumpiau 20 min. per dieną):		
Neatlieku		
3 kartus per mėnesį		
1–3 k. per savaitę		
4 kartus ir daugiau per savaitę		
Ca papildų vartojimas:		
Nevartojate		
Iki 600 mg/d		
600–1000 mg/d		
> 1200 mg/d		
Ca kiekis maiste	Kalcio (mg)	Taškai
Praturtintos avižos, 1 porcija	350	3
Kaimiškas varškės sūris, 9 %, 200 g	328	3
Sardinių aliejuje skardinė, 85 g	324	3
Čedario sūris, 43 g	306	3
Nugriebtas pienas, 240 ml	302	3
Rusiškas sūris, 30 g (1 skiltelė)	300	3
Pieno kokteilis, 240 ml	300	3
Liesas Jogurtas, 227 ml	300	3
Virtos sojų pupelės, 200 g	261	3
Kalciu praturtintos apelsinų sultys, 120 ml	300	3
Lašišos konservų skardinė, 85 g	181	2
Greitai paruošiamas pudingas iš 2 % riebumo pieno, 120 ml	153	2
Keptos pupos, 240 ml	142	1
Spageti, lazanija, 240 ml	125	1
Praturtinta kalciu javų košė, 240 ml	100–1000	1–10
Sūrio pica, 1 skiltelė	100	1
Žali brokoliai, 240 ml	90	1
Vaniliniai ledai	85	1
Iš viso per parą		
Baltymų kiekis maiste		
Vengiate mėsos		
Valgote mėsą 3 k./sav.		
Valgote mėsą 4 k./sav.		
Vitamino D papildų vartojimas TAIP / NE		
Jei taip, 100–200 IU/d		
200–400 IU/d		
> 400 IU/d		
Kavos-arbatos vartojimas		
Nevartojate kofeino		
3 ir mažiau puodeliai kavos-arbatos per dieną		
4 ir daugiau puodeliai kavos-arbatos per dieną		

Alkoholio vartojimas (SAV – standartinis alkoholio vienetas atitinka 330 g alaus arba 40 g stiprių gėrimų arba 150 g vyno ar 20 g likerio)	
Per dieną	
Per savaitę	
Per mėnesį	
Per metus	
Rūkymas	
Nerūkote	
Mažiau nei 10 cigarečių per dieną	
10–20 cigarečių per dieną	
20 ar daugiau cigarečių per dieną	

7 PRIEDAS. Lietuvos bioetikos komiteto leidimas



LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS

Kodas 188710595, Vilniaus g. 33-230, LT-01119 Vilnius, tel/faks. + (370 -5) 212 45 65, www.sam.lt/bioetika

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2006-12-22 Nr.: 60

Biomedicininio tyrimo pavadinimas: Kaulų mineralinio tankio ypatumai sergant spondiloartropatijomis
Protokolo Nr.: 1 Versija: 1 Data: 2006 m. lapkričio 1 d.
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma: Versija: 2 Data: 2006 m. gruodžio 22 d.
Pagrindinis tyrėjas: Gyd. Lina Vencevičienė
Biomedicininio tyrimo vieta: Įstaigos pavadinimas: Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos, Reumatologijos centras Įstaigos adresas: Santariškių g. 2, Vilnius Įstaigos pavadinimas: Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos, Šeimos medicinos centras Įstaigos adresas: Santariškių g. 2, Vilnius

Leidimas išduotas Lietuvos bioetikos komiteto posėdžio, įvykusio 2006 m. gruodžio 20 d., sprendimu.

Lietuvos bioetikos komiteto biomedicininį tyrimų ekspertų grupės nariai

Nr.	Vardas, Pavardė	Veiklos sritis	Dalyvavo posėdyje
1	Gyd. Gintarė Breivienė	Pediatrija	taip
2	Gyd. Vytautas Čepulis	Onkologija	taip
3	Doc. Eugenijus Gefenas	Bioetika	taip
4	Doc. Zita Liubarskienė	Filosofija	taip
5	Dr. Andrius Narbekovas	Teologija	ne
6	Prof. Algimantas Raugalė	Pediatrija	taip
7	Doc. Krescentius Stoškus	Filosofija	taip
8	Gyd. Vytautas Tutkus	Mikrochirurgija	taip
9	Dalia Zeleckienė	Teisė	ne

Lietuvos bioetikos komitetas dirba vadovaudamasis Geros Klinikinės Praktikos taisyklėmis, kurias siūloma priimti Europos Sąjungos, Japonijos ir JAV valdžios struktūroms

Pirmininkas

A.V.



Eugenijus Gefenas