

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki

lek. med. Mariusz Nowakowski

**Ocena markerów obrotu kostnego i markerów zapalnych
oraz badania densytometrycznego
u pacjentów z dolegliwościami bólowymi
dolnego odcinka kręgosłupa
w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów
z towarzyszącą osteoporozą lub osteopenią**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor pracy: dr hab. Ewa Kucharska, prof. AIK

Łódź 2022

Serdecznie dziękuję
Pani dr hab. Ewie Kucharskiej, prof. AIK
za ukierunkowanie, motywację, wyrozumiałość
i cenne wskazówki, które pozwoliły
nadać odpowiedni kształt mojej pracy.

Spis treści

Wstęp	6
1.1 Reumatoidalne zapalenie stawów	7
1.1.1 Definicja choroby.....	7
1.1.2 Epidemiologia i klasyfikacja reumatoidalnego zapalenia stawów	7
1.1.3 Etiopatogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów.....	8
1.1.4 Objawy kliniczne reumatoidalnego zapalenia stawów	12
1.1.5 Markery i diagnostyka reumatoidalnego zapalenia stawów	14
1.1.6 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów	18
1.1.6.1 Farmakoterapia reumatoidalnego zapalenia stawów	19
1.1.6.2 Leczenie rehabilitacyjne w reumatoidalnym zapaleniu stawów.....	22
1.2 Osteoporoza	25
1.2.1 Definicja i epidemiologia.....	25
1.2.2 Etiologia i czynniki ryzyka osteoporozy.....	26
1.2.3 Objawy kliniczne choroby.....	29
1.2.4 Diagnostyka osteoporozy	31
1.2.5 Leczenie osteoporozy	32
1.2.5.1 Leczenie farmakologiczne.....	33
1.2.5.2 Fizjoterapia	36
1.2.5.3 Profilaktyka	36
1.3 Zespoły bólowe kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego	38
1.3.1 Definicja i epidemiologia	38
1.3.2 Etiologia zespołów bólowych kręgosłupa.....	39
1.3.3 Diagnostyka zespołów bólowych kręgosłupa	41
1.3.4 Najczęstsze przyczyny zespołów bólowych dolnego odcinka kręgosłupa.....	42
1.3.4.1 Choroby krążka międzykręgowego.....	42
1.3.4.2 Choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego.....	43

1.3.4.3 Spondyloartropatia	45
1.3.4.3.1 Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	45
1.3.4.3.2. Łuszczycowe zapalenie stawów	48
1.3.4.3.3 Inne spondyloartropatie	51
1.3.5 Podsumowanie sposobów leczenia zespołów bólowych kręgosłupa lędźwiowo- krzyżowego	53
2. Cel pracy	58
3. Materiał i metodyka badań	59
3.1 Grupa badana i kontrolna	59
3.1.1 Kryteria włączenia do badania	60
3.1.2. Kryteria wyłączenia z badania.....	61
3.2 Metodyka i technika wykonywania badań laboratoryjnych.....	61
3.3 Metodyka i technika wykonywania badania radiologicznego odcinka lędźwiowo- krzyżowego kręgosłupa	63
3.4 Metodyka i technika wykonywania badania densytometrycznego	64
3.5 Metodyka i technika oceny stopnia dolegliwości bólowych w skali VAS i ODI	65
3.6 Analiza statystyczna.....	67
4. Wyniki	68
4.1 Charakterystyka grupy badawczej	68
4.2. Ocena skuteczności leczenia pacjentek włączonych do badania	69
4.2.1 Hipoteza badawcza 1	70
4.2.2 Hipoteza badawcza 2	76
4.2.3 Hipoteza badawcza 3	84
4.2.4 Hipoteza badawcza 4	85
5. Dyskusja.....	92
6. Wnioski.....	99
7. Streszczenie	100
8. Spis tabel.....	103

9. Spis rycin	103
10. Wykaz skrótów	105
11. Piśmiennictwo.....	107

Wstęp

Osteoporoza, reumatoidalne zapalenie stawów, a także choroba zwyrodnieniowa stawów i kręgosłupa należą do grupy chorób przewlekłych, których objawy kliniczne ze względu na swoje podobieństwo wymagają dokładnego różnicowania. Wymienione jednostki chorobowe kojarzone są ze spadkiem tolerancji wysiłku, ograniczeniem sprawności fizycznej i dolegliwościami bólowymi. Osteoporoza jest chorobą dotykającą populacji całego świata w różnych grupach wiekowych z dominacją szczególnie pacjentek w okresie pomenopauzalnym, czy też związaną z procesem wtórnie toczącym się w organizmie. Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów to chorzy, którzy również cierpią na osteoporozę będącą wynikiem samej choroby (zaburzenia autoimmunologiczne pogłębiają proces osteolizy i resorpcji tkanki kostnej), a także leczenia sterydami, w szczególności prowadzonego w sposób przewlekły. W grupie chorych z osteoporozą, reumatoidalnym zapaleniem stawów i chorobą zwyrodnieniową stawów, ból często staje się wykładnikiem przewodnim, a współistniejące dolegliwości wzajemnie przeplatające się w tych chorobach, stanowią podstawę do diagnostyki i podjęcia kroków terapeutycznych, wspólnych dla tych jednostek chorobowych. Z tego względu w celu poszanowania godności człowieka cierpiącego i wymagającego leczenia, istotną kwestią staje się podnoszenie poziomu świadczeń i współpracy z różnymi podmiotami, dzięki którym chorzy będą mogli odczuwać ulgę w bólu i mieć dostęp do odpowiednich strategii diagnostyczno-terapeutycznych.

Coraz większa liczba pacjentów chorujących na wymienione jednostki chorobowe i konieczność pogłębienia wiedzy zrodziła przekonanie o potrzebie podjęcia tego tematu.

Niniejsza praca doktorska jest próbą ukazania zagadnienia powyższych chorób w świetle dostępnej literatury i konkretnej praktyki lekarskiej autora. Dokonano oceny trafności diagnostyki, leczenia ukierunkowanego na zmniejszenie bólu i efektywności podejścia holistycznego, które bierze pod uwagę przeszłość pacjenta, doświadczenie życiowe, kładzie nacisk na otwartą i empatyczną komunikację z pacjentem i jego opiekunem, a także całym zespołem biorącym udział w opiece nad chorym. Autor, jako praktyk, na co dzień spotykający się z chorymi cierpiącymi na zaburzenia układu kostno-stawowego i zderzający się z machiną instytucjonalnych form opieki, ale również instytucjonalnych utrudnień, próbuje w poniższej pracy zasygnalizować istotne problemy, które osadza w realnej rzeczywistości. Źródłem dla pracy jest literatura naukowa, opracowania statystyczne Głównego Instytutu Statystycznego, informatory Narodowego Funduszu Zdrowia. Problem badawczy niniejszej rozprawy doktorskiej można sformułować następująco: „Istnienie związku pomiędzy aktywnością

procesu zapalnego i poziomem markerów obrotu kostnego, a stopniem nasilenia dolegliwości bólowych w zakresie odcinka L-S kręgosłupa u badanych chorych”.

Problematyka pracy doktorskiej, przybliżająca analizowane jednostki chorobowe ma wyraźnie interdyscyplinarny charakter. Na podstawie badań własnych zostały sformułowane określone wnioski, mogące mieć wpływ na cykl diagnostyczno-terapeutyczny u chorych. Praca zawiera również analizę krytyczną pierwotnych źródeł i dyskusję na omawiany temat.

1.1 Reumatoidalne zapalenie stawów

1.1.1 Definicja choroby

Reumatoidalne zapalenie stawów jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą manifestującą się procesem zapalnym głównie w obrębie drobnych stawów rąk i stóp, prowadzącą do deformacji i trwałych uszkodzeń stawów, a także do jednoczesnych zmian wielonarządowych. Pomimo nowych metod diagnostyki i leczenia, a także stosowanego na szeroką skalę leczenia biologicznego i immunosupresyjnego, które w znacznym stopniu spowalniają przebieg choroby, problem dotyczący diagnostyki i leczenia chorych na RZS jest nadal aktualny i dotyka dużej grupy pacjentów [1]. Ponadto wykazano, że pacjenci z RZS charakteryzują się istotnie statystycznie wyższą zachorowalnością na szereg chorób współistniejących, w tym choroby układu mięśniowo-szkieletowego, układu odpornościowego, endokrynologicznego, układu krążenia oraz układu oddechowego. Wskaźnik 5-letniego przeżycia dla pacjentów z RZS wynosił 80%, w odniesieniu do grupy kontrolnej, gdzie wyniósł on 88% [2].

1.1.2 Epidemiologia i klasyfikacja reumatoidalnego zapalenia stawów

Częstość występowania choroby to 0,3-1,5% w populacji ogólnej. Zapadalność wynosi 0,1-0,5% u osób dorosłych. Szczyt zachorowań przypada na 4-5 dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni, a wiek zachorowania u kobiet to najczęściej powyżej 50 r.ż. Obciążający wywiad rodzinny zwiększa wielokrotnie ryzyko zachorowania.

Ze względu na czas trwania choroby, reumatoidalne zapalenie stawów można podzielić na bardzo wczesne - poniżej 6 miesięcy trwania oraz wczesne - poniżej 24 miesięcy.

Ze względu na rodzaj i występowanie przeciwciał (czynnika reumatoidalnego - RF, przeciwciał przeciw białkom cytrulinowym - anty-CCP) wyróżnia się:

- postać seropozytywną (obecne RF i anty-CCP),
- postać seronegatywną (nieobecne RF i anty-CCP),

- z obecnością jednego typu przeciwciał (RF lub anty-CCP) [3].

Do postawienia rozpoznania koniecznym jest przestrzeganie kryteriów klasyfikacyjnych ACR/EULAR 2010 (Tabela 1) [4].

Tabela 1 Kryteria klasyfikacyjne RZS wg ACR /EULAR z 2010.

Kryteria reumatoidalnego zapalenia stawów		
Domeny	Opis	Punkty
A. Liczba i rodzaj zajętych stawów	1 duży	0
	2-10 dużych	1
	1-3 małe (dodatkowo zajęte duże stawy lub nie)	2
	4-10 małych (dodatkowo zajęte duże stawy lub nie)	3
	>10 stawów (w tym minimum 1 mały staw)	5
B. Testy serologiczne	Ujemny RF i anty-CCP	0
	Dodatni w niskim mianie RF lub anty-CCP	2
	Dodatni w wysokim mianie RF lub anty-CCP	3
C. Wskaźniki ostrej fazy	Prawidłowa wartość wskaźnika sedymentacji erytrocytów (OB) i białka c-reaktywnego (CRP)	0
	Przyspieszone OB i/lub zwiększone CRP	1
D. Czas trwania objawów	< 6 tygodni	0
	> 6 tygodni	1

Do postawienia rozpoznania, opierając się na kryteriach klasyfikacyjnych ACR/EULAR z 2010 r. konieczne jest uzyskanie ≥ 6 punktów.

1.1.3 Etiopatogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów

Pomimo licznych badań etiologia choroby pozostaje nie do końca poznana. Istnieją sugestie, iż na jej rozwój mają wpływ czynniki genetyczne, autoimmunologiczne oraz środowiskowe.

Dziedziczność reumatoidalnego zapalenia stawów została określona na 66%. Obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów u krewnych pierwszego stopnia. Obecność choroby u rodzica zwiększa ryzyko jej rozwoju u dziecka 2 do 5-krotnie [5]. Sekwencjonowanie genomu ujawniło związek dużej liczby genów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby [6]. Udowodniono między innymi związek reumatoidalnego zapalenia stawów z głównym allelem zgodności tkankowej klasy II, HLA-DR4. Około 70% pacjentów wykazuje zwiększoną ekspresję tego genu. Równie ważnymi są inne geny z rodziny HLA szczególnie HLA-B1, HLA- DR9 i HLA-DR10.

Etiologia autoimmunologiczna została po raz pierwszy wykazana w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów, na podstawie obecności przeciwciał anty-globulinowych

typu G (IgG) znanych, jako czynniki reumatoidalne, początkowo przez E. Waalera, a następnie dokładniej opisana przez H.M. Rosego w latach czterdziestych XX wieku. Koncepcje te, a szczególnie sposób odpowiedzi immunologicznej, ewoluowały znacząco w ciągu ostatnich 50 lat. Autoimmunizacja ze zwiększoną produkcją przeciwciał jest jednym z kluczowych czynników w etiopatogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów [7].

Jak podają źródła, reumatoidalne zapalenie stawów może być odpowiedzią pacjenta z predyspozycją genetyczną na czynnik infekcyjny (m.in. mykoplasma, wirus Epsteina-Barra (EBV), cytomegalowirus, parwovirus i wirus różyczki). Rozważa się udział niektórych mikroorganizmów w inicjowaniu procesów zapalnych poprzez następujące mechanizmy: autoimmunizację, długotrwałe bytowanie patogenu w organizmie człowieka, co może wywoływać zmiany czynnościowe komórek. Autoimmunizacja, czyli odpowiedź na własne cząsteczki może być wynikiem między innymi mimikry molekularnej (podobieństwa molekularnego epitopów) oraz wytworzenia reaktywności krzyżowej na białka patogenu i człowieka. Może potwierdzić to fakt podobieństwa produktów niektórych bakterii gram ujemnych i EBV oraz cząsteczek HLA-DR4 [8].

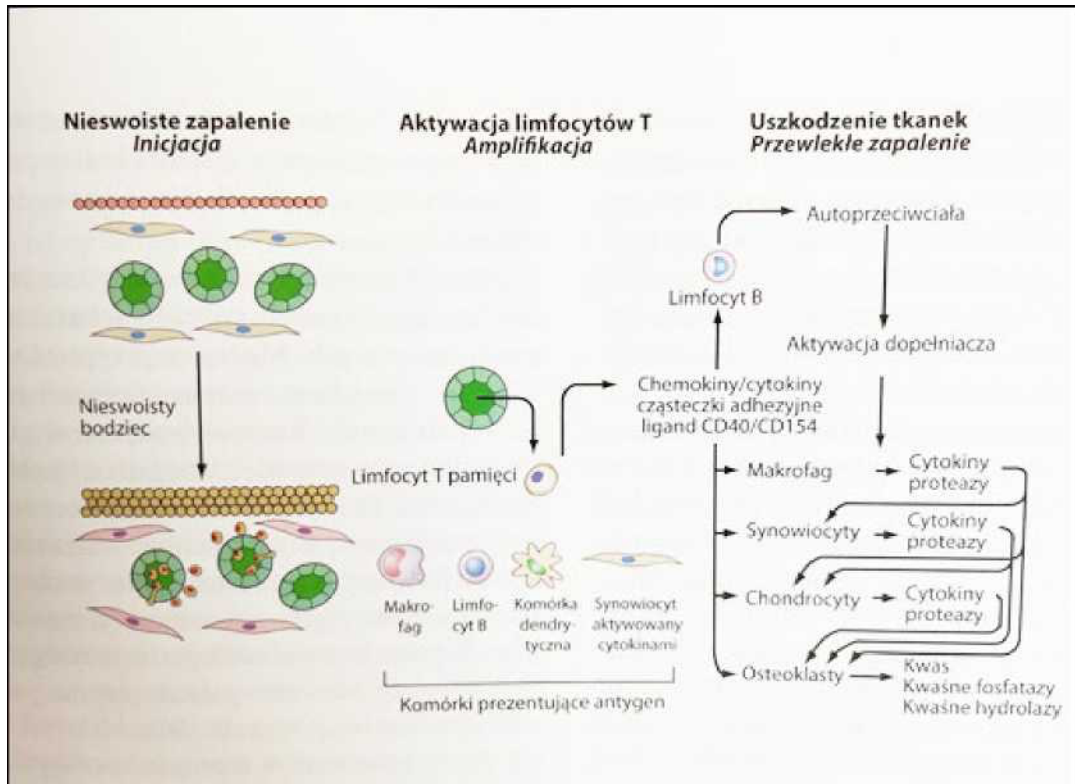
Reumatoidalnemu zapaleniu stawów towarzyszy przewlekły stan zapalny, co zostało potwierdzone przez obecność zmian zapalnych prowadzących do uszkodzenia błony maziowej, w którym biorą udział limfocyty T, B, makrofagi i cytokiny prozapalne.

Limfocyty T CD4+ przeważają nad limfocytami T CD8 i występują często w sąsiedztwie makrofagów. Komórki te produkują dużą ilość interferonu gamma (IFN- γ). Na skutek stałego wydzielania IFN- γ bez regulacyjnego wpływu interleukiny IL-4, następuje aktywacja makrofagów oraz produkcja prozapalnych cytokin IL-1 i czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), a także następuje zwiększenie ekspresji cząsteczek HLA. Będąca konsekwencją tych procesów produkcja immunoglobulin i czynnika reumatoidalnego może prowadzić do powstania kompleksów immunologicznych i aktywacji układu dopełniacza oraz znacznego zaostrzenia procesu zapalnego przez produkcję anafilatoksyn C3a i C5a oraz czynnika chemotaktycznego C5a. Może także dojść do produkcji przeciwciał przeciwko innym antygenom własnym, co odpowiada za etiologię tej choroby.

Potwierdzeniem udziału limfocytów B w przewlekłym procesie zapalnym jest fakt, iż leczenie przeciwciałami monoklonalnymi przeciw markerowi limfocytów B CD20 powoduje natychmiastowe zmniejszenie liczby limfocytów B i ustępowanie objawów zapalenia. Obecne przeciwciała przeciwko składnikom tkanki i kompleksy immunologiczne aktywują układ dopełniacza i produkcję anafilatoksyn oraz czynników chemotaktycznych. Obecność w płynie stawowym wielu enzymów powodujących degradację chrząstki i wywołujących zmiany

destrukcyjne świadczy o istnieniu ognisk zapalnych w maziówce i rozprzestrzenianiu się łuszczyki na chrząstkę stawową. Cytokiny takie jak IL-1 i TNF- α pobudzają komórki łuszczyki do produkcji kolagenazy i innych proteaz powodując uszkodzenie stawu. Ponadto IL-1 i TNF- α aktywują chondrocyty *in situ*, pobudzając je do produkcji enzymów proteolitycznych, które to powodują miejscową degradację chrząstki i hamują syntezę nowych cząstek macierzystych. Wymienione cytokiny przyczyniają się do miejscowej demineralizacji kości poprzez aktywację osteoklastów, które to zwiększają resorpcję kości, nasilając osteoporozę [9]. Podobnie prostaglandyna E2, produkowana przez fibroblasty i makrofagi, przyczynia się do demineralizacji kości, a tym samym osteoporozy.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów za kliniczne objawy układowe odpowiadają uwalniane z maziówki efektorowe cząstki zapalne takie jak: IL-1, IL-6 i TNF- α . Powodują one złe samopoczucie, zmęczenie i podwyższenie stężenia surowiczych czynników ostrej fazy. Zwiększenie poziomu powyższych cytokin produkowanych przez makrofagi nasila efekt zapalny w maziówce. Aktywowane limfocyty T pamięci produkują cytokiny, zwłaszcza IFN- γ , nasilające proces zapalny. Obecność aktywowanych limfocytów T wykazujących ekspresję liganda CD 154 indukuje poliklonalną stymulację, różnicowanie limfocytów B pamięci, a także komórek plazmatycznych i miejscowo inicjuje produkcję przeciwciał (Rycina 1) [1].



Rycina 1. Przebieg reumatoidalnego zapalenia w błonie maziowej [1].

W etiopatogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów istotne są czynniki środowiskowe. Do najistotniejszych czynników środowiskowych należą: palenie papierosów, otyłość oraz dieta.

Palenie papierosów jest najbardziej znanym czynnikiem zewnętrznym [1]. Wydaje się, że aktywacja arylowego receptora węglowodorowego (AhR) odgrywa kluczową rolę w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów i zapalenia stawów u osób palących. Receptor ten jest czynnikiem transkrypcyjnym aktywowanym obecnością odpowiedniego liganda, czyli ksenobiotyków. Bierze udział w ich detoksykacji [10]. Zaobserwowano, że ekspresja genów będąca skutkiem aktywacji AhR ma miejsce zarówno u osób palących, jak i niepalących, natomiast u pacjentów palących jest ona istotnie zwiększona [11]. Reguluje on procesy różnicowania, aktywacji oraz apoptozy wielu typów komórek związanych z reumatoidalnym zapaleniem stawów [12]. AhR odgrywa kluczową rolę w układzie odpornościowym. Wykazano, że jego aktywacja w limfocytach T pomocniczych przyczynia się do indukowanego poprzez kolagen zapalenia stawów w modelu mysim. Co więcej, potwierdzono, że ligandy AhR nasilają reumatoidalne zapalenie stawów poprzez zaburzenia metabolizmu tkanki kostnej i wywołanie odpowiedzi prozapalnej w synowiocytach podobnych do fibroblastów [13].

Kolejnym czynnikiem mogącym odegrać rolę w inicjacji choroby jest otyłość. Nie ustalono jeszcze dokładnych mechanizmów tego zjawiska. W metaanalizie, na podstawie ponad 350.000 przebadanych pacjentów wykazano, że im wyższy wskaźnik masy ciała (BMI) tym większe ryzyko reumatoidalnego zapalenia stawów [14]. Uważa się, że wzrost objętości adipocytów, a także zwiększenie liczby i aktywności makrofagów w tkance tłuszczowej pacjentów otyłych to jedne z ważniejszych czynników wpływających na zmiany wydzielania adipokin. Adipokiny są hormonami istotnymi w aktywności tkanki tłuszczowej i wydają się wywierać bezpośredni wpływ na układ odpornościowy [15]. Stwierdzono, że pośród adipokin poziom leptyny jest wyższy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Wang i współpracownicy wykazali również, że u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, leptyna powodowała zwiększenie liczby krążących limfocytów T pomocniczych, wzrost poziomu IL-6, IL-12 i IL-21, głównie poprzez aktywację czynników transkrypcyjnych STAT1 i STAT3 [16]. Podczas gdy leptyna wydaje się być zaangażowana w proces zapalny, adiponektyna zwiększa resorpcję kości. Adiponektyna aktywuje osteopontyny, a następnie rekrutuje osteoklasty, powodując erozję kości i wtórną osteoporozę [17].

W ostatnim czasie dieta oraz suplementacja w mikroskładniki były przedmiotem badań

pod kątem ich ochronnej roli w chorobach zapalnych. Dieta śródziemnomorska jest powszechnie znana jako jedna z najzdrowszych, mająca wpływ na mikrobiom jelitowy i pośrednio modulująca układ odpornościowy. Uważa się, że dieta ta wywiera korzystny wpływ w reumatoidalnym zapaleniu stawów, głównie przez udział czynników przeciwutleniających, takich jak witamina C, retinol i wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3. Pozytywny wpływ ma także dostarczanie witamin K i D. Ponadto dieta, z dużym spożyciem ryb, produktów pełnoziarnistych, owoców i warzyw oraz niskie spożycie mięsa i słodczy wydają się być powiązane ze spadkiem markerów stanu zapalnego, takich jak CRP i OB [18].

1.1.4 Objawy kliniczne reumatoidalnego zapalenia stawów

Podstawowym objawem utrudniającym funkcjonowanie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów jest ból. Istotne jest jego umiejscowienie, promieniowanie, natężenie, a także zależność od pory dnia i ułożenia ciała oraz wykonywanych ruchów.

Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów skarżą się na dolegliwości bólowe, zwłaszcza w zakresie drobnych stawów. Występują one głównie w godzinach porannych. Cechą charakterystyczną jest również sztywność poranna trwająca zazwyczaj > 1 godziny. Ból w znacznej mierze ogranicza aktywność fizyczną, zniechęca pacjentów do ćwiczeń, nasilając progresję zmian zapalnych i zwyrodnieniowych w stawach, wywołując efekt błędnego koła. Ból może mieć charakter regionalny bądź udzielony.

Istnieje ścisła korelacja pomiędzy nasileniem dolegliwości bólowych i czynnikami złej prognozy, takimi jak obecność czynnika reumatoidalnego RF, oraz obecność przeciwciał anty-CCP.

Obok bólu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów występują obrzęki stawów, szczególnie międzypaliczkowych bliższych dłoni i stóp oraz śródrečno-palcowych. Obrzękom towarzyszą zmiany destrukcyjne w stawach o charakterze „łabędziej szyi” lub „butonierki”. W zakresie stóp często występują palce młoteczkowate. Zmiany deformacyjne w stawach międzypaliczkowych bliższych wraz z przykurczem powodują znaczne ograniczenie ruchomości. Na skutek ucisku przez ziarninę zapalną błony maziowej nerwu pośrodkowego, dochodzi do rozwoju zespołu cieśni kanału nadgarstka, manifestującego się objawami klinicznymi [1].

Proces zapalny w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów może dotyczyć każdego stawu. Przykładem tego jest staw łokciowy, gdzie zapalenie maziówki powoduje przykurcz zgięciowy. Podobnie procesem zapalnym objęty jest staw ramienny i barkowo-obojęczykowy,

w którym zajęte są również struktury pozastawowe, takie jak: kaletki, więzadło kruczo-ramienne oraz ścięgna stożka rotatorów.

W obrębie kończyny dolnej najczęściej dochodzi do przerostu błony maziowej w stawie kolanowym powodując nawracający wysięk. W przestrzeni podkolanowej może powstać torbiel Beckera uciskająca na naczynia żyłne i imitująca zakrzepicę żylną. W stawie biodrowym dochodzi do ograniczenia ruchomości oraz dolegliwości bólowych okolicy pachwiny z ograniczeniem ruchów rotacyjnych i odwodzenia. Zapalenie stawów skokowych i przodostopia prowadzi do bólu i usztywnienia tych stawów.

W obrębie kręgosłupa najczęściej zajęтым odcinkiem jest odcinek szyjny. Zmiany w obrębie stawu szczytowo-obrotowego objawiają się bólem promieniującym do potylicy, parestezjami oraz możliwym niedowładem w przypadku ucisku na rdzeń kręgowy. Może dochodzić również do zajęcia stawu skroniowo-żuchwowego, prowadząc do utrudnienia otwierania ust.

Często początek choroby może być podstępny, z obecnością objawów ogólnoustrojowych takich jak stany podgorączkowe, bole mięśni, ogólne zmęczenie, utrata łaknienia, spadek tolerancji wysiłku i inne. W około 10% przypadków początek jest ostry i gwałtownie dochodzi do rozwoju zapalenia wielostawowego i towarzyszących zmian narządowych [1].

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą z zajęciem także innych narządów. Jednym z objawów klinicznych jest obecność guzków reumatoidalnych, które występują u 20-30% chorych. Pojawiają się one w miejscach szczególnie narażonych na ucisk np. kaletce wyrostka łokciowego, ścięgnie Achillesa, a także w opłucnej, oponach mózgowych i potylicy. Histologicznie guzki te posiadają materiał martwiczy z obecnością włókien kolagenowych, filamentów niekolagenowych i resztek komórek. Na podstawie doniesień literaturowych leczenie metotreksatem może w sposób drastyczny zwiększać liczbę guzków, także w narządach wewnętrznych, głównie w płucach [19, 20].

U osób z wysokim mianem czynnika reumatoidalnego RF jednym z powikłań jest zapalenie naczyń, powodujące polineuropatię, a także owrzodzenia i martwice paliczków.

Najniebezpieczniejsze dla pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów są powikłania sercowo-naczyniowe, które stają się jedną z przyczyn zgonów u tych chorych. Do powikłań tych należą: zapalenie osierdzia, wsierdzia, mięśnia sercowego, naczyń wieńcowych, kardiomiopatie, incydenty zakrzepowo-zatorowe, a także zaburzenia przewodzenia w sercu.

Innym narządem często zajęтым są płuca. Guzki reumatoidalne w płucach mogą ulegać zwłóknieniu, zwapnieniu lub zakażeniu.

Uszkodzeniu w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów ulegają również nerki, w

których dochodzi do mezangialnego, kłębuszkowego, odmiedniczkowego zapalenia lub amyloidozy.

W przebiegu RZS może dojść także do uszkodzenia narządu wzroku. Może rozwinąć się wtórny zespół Sjögrena, dający objawy kliniczne ze strony wzroku, a także śluzówek jamy ustnej, nosogardzieli i układu rozrodczego. W narządzie wzroku występuje ponadto złuszczające zapalenie rogówki i spojówki oraz zapalenie twardówki i nadtwardówki.

Reumatoidalne zapalenie stawów wraz z neutropenią i splenomegalią mogą tworzyć zespół Felty'ego (FS) [21]. Dane wskazują, że dotyczy on 1-3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów [22].

1.1.5 Markery i diagnostyka reumatoidalnego zapalenia stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest niezwykle interesującą chorobą pod względem diagnostyki. Na postawienie rozpoznania składa się dokładnie zebrany wywiad, badanie kliniczne, a także badania laboratoryjne i obrazowe mogące mieć charakter uzupełniający. Zgodnie z obowiązującymi kryteriami ARA (American Rheumatism Association, obecnie: American College of Rheumatology) do postawienia rozpoznania potrzebne są zarówno objawy kliniczne, jak i wyniki badań laboratoryjnych.

W diagnostyce reumatoidalnego zapalenia stawów istotną rolę odgrywa wykrycie czynnika reumatoidalnego RF. Częstotliwość występowania czynnika reumatoidalnego wyraźnie wzrasta z wiekiem. Czynniki reumatoidalne występują w wielu innych chorobach zapalnych takich jak toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjögrena, a także w sarkoidozie, włóknieniu śródmiąższowym płuc, zapaleniu wątroby i innych. Dlatego też niezwykle ważne jest różnicowanie reumatoidalnego zapalenia stawów z innymi chorobami, w których obecny jest czynnik reumatoidalny. Należy podkreślić, iż czynnik ten może występować także u osób zdrowych np. po szczepieniach bądź przetoczeniach krwi. Obecność czynnika reumatoidalnego nie potwierdza rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów. Należy jednak pamiętać, iż jego obecność ma wartość prognostyczną, gdyż osoby z wysokim jego mianem chorują ciężiej, a także znacznie częściej u tych osób występują dolegliwości pozastawowe.

Przeciwciała przeciwko białku zawierającemu cytrulinę (anty-CCP) obecne są u większości chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Czulość anty-CCP jest podobna do czulości czynnika reumatoidalnego IgM, jednak ich swoistość jest dużo większa, dlatego uważane są za czynnik patognomiczny dla tej choroby. Odgrywają one szczególnie istotną rolę u pacjentów z wczesną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i są bardzo istotne w postawieniu rozpoznania.

U pacjentów chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów wykrywa się także inne przeciwciała, jak na przykład przeciw filagrynie czy kalpastatine.

W przypadku nakładania się innych zapalnych chorób tkanki łącznej na reumatoidalne zapalenie stawów, należy pamiętać o badaniu autoprzeciwciał patognomicznych dla poszczególnych jednostek chorobowych.

W aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów obserwować można także niedokrwistość normocytową, będącą wyrazem nieskutecznej erytropoezy. Na podstawie wielu przypadków można stwierdzić, iż ta niedokrwistość koreluje z aktywnością procesu zapalnego. W przebiegu RZS zwraca także uwagę podniesiony poziom leukocytów. U prawie wszystkich chorych z aktywnym procesem zapalnym stwierdza się podwyższenie OB, ceruloplazminy i CRP. Poziom CRP koreluje dodatnio zarówno z aktywnością choroby, zmianami histologicznymi w błonie maziowej, jak i progresją radiologiczną oraz parametrami klinicznymi, takimi jak sztywność poranna, ból, zmęczenie, siła chwytu, wskaźnik stawowy i niepełnosprawność [23]. Stwierdzono zatem, że CRP jest użytecznym markerem w diagnostyce reumatoidalnego zapalenia stawów, a także monitorowaniu progresji choroby i prognozowaniu uszkodzenia stawów [24].

Do innych badań laboratoryjnych mających istotną rolę prognostyczną należy badanie płynu stawowego. Należy pamiętać, iż płyn stawowy w reumatoidalnym zapaleniu stawów jest makroskopowo mętny, posiada większą lepkość, podwyższony poziom białka i zazwyczaj obniżony poziom glukozy.

W wykonywanych badaniach dodatkowych nie wolno pomijać badań podstawowych takich jak morfologia, OB, mocznik, kreatynina, AST, ALAT, bilirubina i poziom żelaza, gdyż często obraz kliniczny reumatoidalnego zapalenia stawów jest maską choroby nowotworowej bądź też zespołów mieloproliferacyjnych, przebiegających w sposób niespecyficzny. Badania podstawowe są bardzo istotne w monitorowaniu leczenia i oceny jego skuteczności.

Czułym markerem aktywności zapalnej i bólowej jest IL-6, która odgrywa istotną rolę w ocenie stopnia zaawansowania procesu chorobowego u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. IL-6 jest jedną z najważniejszych cząsteczek sygnałowych wytwarzanych przez komórki układu odpornościowego. Jej głównym zadaniem jest koordynowanie procesu zapalnego w organizmie, w trakcie którego jej stężenie może wzrosnąć nawet 100-200 krotnie. Koreluje ona także z natężeniem bólu i uwalnianiem endorfin mających efekt przeciwbólowy [25]. IL-6 jest wytwarzana w miejscu zapalenia i odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi ostrej fazy. IL-6 po połączeniu ze swoim receptorem indukuje przejście od zapalenia ostrego do przewlekłego poprzez zmianę charakteru nacieku leukocytów (z neutrofilii wielojądrzastych na

monocyty/makrofagi). Ponadto IL-6 wywiera stymulujący wpływ na limfocyty T i B, sprzyjając w ten sposób przewlekłym odpowiedziom zapalnym. Strategie ukierunkowane na zablokowanie działania IL-6 znalazły zastosowanie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, jak i innych przewlekłych chorób zapalnych [26]. Pierwszym przeciwciałem monoklonalnym blokującym receptor IL-6 jest tocilizumab [27].

Istotną rolę w procesie zapalnym odgrywa również poziom interferonu typu 1 (IFN-1), który jest zaangażowany w patogenezę wielu chorób reumatycznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów. Podczas prawidłowej odpowiedzi immunologicznej IFN-1 bierze udział w obronie przed wirusami, jednak w przypadku części pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów szlak ten wykazuje stałą aktywację. Może on modulować produkcję cytokin i chemokin prozapalnych [28, 29].

Czynnikami predylekcyjnymi do bardziej agresywnego przebiegu choroby i powikłań narządowych jest obecność czynników HLA-DRB1 0401 lub DRB1 0404 [30].

Obok badań laboratoryjnych niezwykle istotną rolę spełniają badania obrazowe, do których należą: rentgen (RTG), ultrasonografia (USG), tomografia komputerowa (ang. *Computed Tomography*, CT), rezonans magnetyczny (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) oraz scyntygrafia kości i inne.

W rozpoznaniu reumatoidalnego zapalenia stawów wśród badań obrazowych nadal standardem jest badanie radiologiczne. Szczególnie istotne jest badanie porównawcze obu dłoni i stóp, a także badanie radiologiczne odcinka C-Th kręgosłupa [31]. Stopień zaawansowania zmian radiologicznych określa klasyfikacja Steinbrockera (Tabela 2) [32]. Badanie to nie może być używane do oceny wczesnych postaci reumatoidalnego zapalenia stawów.

Tabela 2 Klasyfikacja zmian radiologicznych wg. Steinbrockera.

Okres choroby	Zmiany radiologiczne	Przyczyny zmian radiologicznych
I	Osteoporoza okołostawowa	Rozrastanie się ziarniny zapalnej w kości beleczkowej, a w konsekwencji zmniejszenie gęstości beleczek kostnych.
II	Osteoporoza i zwężenie szpary stawowej, geody zapalne oraz pojedyncze nadżerki kostne.	Dalszy rozrost błony maziowej z niszczeniem chrząstki i jej ścięciem. Destrukcje kości w postaci nadżerek brzeżnych.
III	Osteoporoza, zwężona szpara stawowa, liczne nadżerki, podwichnięcia w stawach, a także zaburzenia osi kości tworzących staw (ulnaryzacja, przeprost).	Zniszczenie aparatu więzadłowego.
IV	Zrosty włókniste lub kostne.	Zniszczenie i usztywnienie stawu.

Do oceny obecności zmian w tkankach miękkich, a także wysięku i odczynu ze strony błony maziowej istotne jest badanie USG. Jest ono pomocne zwłaszcza w rozpoznawaniu wczesnych zmian w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów [33]. Badanie USG stawów objętych stanem zapalnym pozwala na obrazowanie proliferacji błony maziowej, jak również ocenę aktywności procesu zapalnego i neoangiogenezy metodą Dopplera [34]. Jest ono istotne z punktu widzenia diagnostycznego, nie naraża pacjenta na dodatkowy stres i jest łatwo dostępne. [35].

Rezonans magnetyczny i tomografia komputerowa stanowią istotne badania obrazowe służące do rozpoznania wczesnych zmian w przebiegu choroby i są istotne dla wczesnego rozpoczęcia leczenia. Nawet niskopolewe badanie rezonansu magnetycznego może pokazać obecność nadżerek i obrzęku szpiku rok wcześniej w porównaniu z badaniem RTG [36]. W ocenie stopnia zaawansowania choroby można użyć skali RAMRIS (Rheumatoid Arthritis MRI Scoring System), która została opracowana w 2002 roku [37]. Chociaż jest to bardzo cenne narzędzie diagnostyczne do wykrywania np. przerostu błony maziowej lub tworzenia łuszczyki przed wystąpieniem erozji kości, rutynowe stosowanie technik rezonansu magnetycznego w diagnostyce reumatoidalnego zapalenia stawów jest ograniczone wysokimi kosztami

i brakiem możliwości obrazowania wielu stawów [38].

W przypadkach podejrzanych o rozsiew nowotworowy do układu kostnego, innym badaniem obrazowym jest scyntygrafia kości, a także niekiedy pozytonowa tomografia emisyjna (PET), służące do wykrycia zmian o charakterze *meta* w stosunku do ogniska pierwotnego. Należy wspomnieć, iż w ocenie współistniejącej osteoporozy wtórnej w przebiegu RZS i leczenia glikokortykoidami konieczne jest badanie densytometryczne, oceniające gęstość masy kostnej w odniesieniu do wskaźnika T-score (stosunek gęstości mineralnej kości osoby badanej do średniej gęstości kości osoby młodej). Zgodnie z kryteriami diagnostycznymi WHO:

T-score od +1,0 do -1,0 – norma

T-score od -1,0 do -2,4 – osteopenia

T-score od -2,5 i mniej – osteoporoza

T-score od -2,5 i jedno złamanie lub więcej – ciężka osteoporoza [39].

W celu monitorowania i oceny aktywności choroby stosuje się wskaźnik DAS28. Skala DAS została opracowana przy użyciu badania prospektywnego z udziałem dużej liczby osób, w którym pacjenci z wczesną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów byli oceniani za pomocą wielu ilościowych pomiarów aktywności choroby. DAS28 uwzględnia liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów (liczonych na 28). Oznaką małej aktywności choroby jest niski wskaźnik DAS28. Przy wartości poniżej 2,6 mówi się o remisji choroby. Wartość powyżej 5,1 wskazuje na dużą aktywność choroby [40].

Do oceny aktywności choroby używa się również skali SDAI i CDAI [41].

Do oceny dolegliwości bólowych stosuje się analogową wizualną skalę bólu VAS. Pacjent określa nasilenie bólu od 0 (zupełny brak bólu) do 10 (najsilniejszy wyobrażalny ból) [42].

1.1.6 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów

Celem leczenia w reumatoidalnym zapaleniu stawów jest ograniczenie procesu zapalnego, zmniejszenie dolegliwości bólowych, zachowanie funkcji stawowych i kontrola zmian narządowych. Leczenie chorych jest interdyscyplinarne i obejmuje leczenie farmakologiczne, rehabilitacyjne, psychologiczne, a także działania socjalne mające na celu wspomaganie chorych i ułatwienie im funkcjonowania.

1.1.6.1 Farmakoterapia reumatoidalnego zapalenia stawów

Leczenie farmakologiczne jest podstawowym elementem leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Powinno ono być ukierunkowane na poprawę i umożliwienie zastosowania rehabilitacji. Podstawowe znaczenie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów mają leki modyfikujące przebieg choroby - DMARDS (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*), które definitywnie zmniejszają, a nawet wygaszają objawy zapalenia i zapobiegają zmianom strukturalnym w stawach bądź też opóźniają ich występowanie i poprawiają wydolność funkcjonalną.

Leki te dzielimy na:

- **Syntetyczne:**
 - Konwencjonalne (ksLMPCh) - methotrexat (MTX), leflunomid (LEF) i sulfasalazyna (SSA).
 - Celowane (csLMPCh) - tofacytynib i barycytynib.
- **Biologiczne** - inhibitory TNF, IL-6, anty-CTLA-4 i CD20.
- **Leki biopodobne** - inhibitory TNF, IL-6 i CD20 [43].

Istotną rolę odgrywa również stosowanie glikokortykoidów, zwłaszcza w okresach dużej aktywności choroby, gdyż wykazują one szybkie działanie przeciwzapalne, częściowo modyfikując przebieg choroby. Glikokortykosteroidy działają poprzez receptory dla glikokortykosteroidów, które są receptorami jądrowymi. W związku z tym, odpowiadają za modulowanie transkrypcji genów. Geny docelowe obejmują większość mediatorów zapalnych, takich jak cytokiny, chemokiny, czynniki wzrostu i ich receptory [44].

Do konwencjonalnych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby należy analog kwasu foliowego - methotrexat (MTX), podawany w dawce 10-30 mg na tydzień w dawkach wzrastających, łącznie z kwasem foliowym. Przeciwwskazaniem do jego stosowania jest śródmiąższowe zapalenie i włóknienie płuc, klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min oraz ciąża. Przy jego stosowaniu należy uważać na wzrost poziomu transaminaz, cytopenię i działanie teratogenne, a także pojawianie się owrzodzeń w jamie ustnej i zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego. Jest on podstawowym lekiem w leczeniu chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i pozwala na osiągnięcie remisji u 13 do 68 % pacjentów, w zależności od stosowanej dawki i drogi podania, w ciągu 6-12 miesięcy. MTX jest stosowany w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym z glikokortykoidami i innymi konwencjonalnymi lekami syntetycznymi [45].

Leflunomid (LEF) to pochodna izoksazolu, stosowany w dawce 20 mg/dobę. Hamuje

syntezę pirymidyn i wykazuje właściwości immunomodulujące, prowadzące do zmniejszenia liczby aktywowanych limfocytów T. Jest on głównie stosowany doustnie u chorych, którzy wykazują nietolerancję na MTX. Przeciwwskazaniem do jego stosowania są zakażenia, leukopenie, trombocytopenie, mielodystrofia, a także nowotwory, choroby limfoproliferacyjne, uszkodzenie wątroby i ciąża. Lek może powodować zwiększoną wartość prób wątrobowych, biegunki, bóle brzucha, wypadanie włosów i działanie teratogenne [46].

Sulfasalazyna (sulfonamid i kwas 5-amionosalicyłowy) - SSA podawana jest w dawce do 3 g/dobę. Mechanizm działania nie jest do końca poznany. Uważa się, że wpływa ona immunomodulująco na zmniejszenie liczby aktywnych limfocytów T i zahamowanie aktywacji limfocytów B. Przeciwwskazaniem do jej stosowania są: nadwrażliwość na sulfonamidy, uszkodzenie wątroby, niewydolność nerek, porfiria oraz niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej. Może ona powodować zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, bóle głowy, zmiany skórne, niedokrwistość hemolityczną i zwiększenie aktywności transaminaz.

W przeszłości często stosowane parenteralnie sole złota obecnie używane są niezwykle rzadko, bowiem nagromadzenie ich w makrofagach tkanek i błonie maziowej powoduje hamowanie uwalniania chemokin i enzymów proteolitycznych. Ze względu na ich toksyczność w wielu krajach nie są już stosowane [47].

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów używane są leki antymalaryczne (hydroksychlorochina HCQ, chlorochina CQ), które hamują zdolność do transportowania antygenów przez makrofagi i monocyty. Działają przeciwzapalnie poprzez ograniczenie chemotaksji, fagocytozy, produkcji wolnych rodników i aktywności enzymów, a szczególnie fosfolipazy A2. Mogą być stosowane w monoterapii i leczeniu skojarzonym. Wykazano, iż zmniejszają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych ze względu na ich pozytywne działanie na metabolizm lipidów i glukozy. Nie wykazują jednak wpływu na spowolnienie postępu choroby [48].

Azatiopryna, cyklosporyna i cyklofosfamid nie wykazują działania modyfikującego przebieg choroby i mogą być stosowane tylko w szczególnych sytuacjach.

W terapii skojarzonej trójlekowej stosowane jest połączenie MTX + SSA+ HCQ w przypadku nieskuteczności monoterapii MTX skojarzonej z podawaniem glikokortykoidów. Stosowanie takiej formy skojarzenia jest kontrowersyjne, bowiem istnieją badania, które wskazują, że terapia trójlekowa stosowana z małymi dawkami glikokortykoidów jest równie skuteczna jak stosowanie MTX z glikokortykoidami oraz lekiem biologicznym [49].

Celowane syntetyczne leki (csLMPCh) - tofacytynib stosowany w dawce 5 mg 2 razy na dobę oraz baricytynib stosowany w dawce 4 mg 1 raz na dobę są inhibitorami kinaz janusowych

(ang. *Janus-activated kinases*, JAK). JAK to enzymy, które biorą udział w przekazywaniu informacji z receptorów dla cytokin i czynników wzrostu. Poprzez fosforylację aktywują one następnie białka STAT, które biorą udział w dalszej transmisji sygnału do jądra komórkowego i aktywują proces transkrypcji białek. Przekaznictwo sygnałowe JAK-STAT odgrywa ważną rolę w powstawaniu stanu zapalnego, jak i mechanizmie odpowiedzi immunologicznej. Wśród działań niepożądanych leków celowanych można wymienić wzrost parametrów lipidowych w surowicy, a także wzrost incydentów choroby zatorowo-zakrzepowej przy stosowaniu baricytynibu [50].

Dużym postępowaniem w leczeniu RZS są leki biologiczne, które dzielą się na leki antycytokinowe i na leki o innym mechanizmie działania. Do grupy antycytokinowych blokujących należą: inhibitory TNF i IL-6. Do inhibitorów TNF należą: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksimab. Zaś do leków biologicznych hamujących aktywność IL-6 należą tocilizumab oraz sarylumab. Do leków biologicznych o innym mechanizmie działania należą abatacept i rytuksymab [43].

Leki biopodobne (biosymilary) to odpowiedniki leku oryginalnego. Są to złożone kompleksy białkowe, spełniające kryteria farmakokinetyczne i dynamiczne tak jak leki oryginalne. Mają podobną skuteczność, bezpieczeństwo i immunogenność. Biosymilary zmniejszają wyraźnie koszty terapii lekami biologicznymi, co daje większy dostęp do leczenia [51].

Do rozpoczęcia leczenia biologicznego wymagana jest bardzo dokładna kwalifikacja pacjenta. Im wcześniej zostaje ono wdrożone, tym wyraźniejsza jest poprawa i osiągnięcie założonego celu leczenia. Uważa się, że cel leczenia winien być osiągnięty w ciągu 6 miesięcy. U ponad połowy chorych wyraźna poprawa kliniczna występuje w 3 miesiącu leczenia. Pacjenci podczas leczenia biologicznego wymagają kompleksowej opieki, zaś decyzje terapeutyczne należy uzależniać od współistniejących, indywidualnych potrzeb pacjenta.

Wybierając formę leczenia u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów należy pamiętać, zgodnie z rekomendacjami EULAR 2010, o czynnikach złej prognozy, do których należą: umiarkowana lub wysoka aktywność choroby po zastosowaniu pierwszego ksLMPCh, utrzymująca się wysoka wartość wskaźników ostrej fazy, duża liczba obrzękniętych stawów, obecność RF i anty-CCP w wysokim mianie, choroby współistniejące, wczesne występowanie nadżerek, niepowodzenie w leczeniu dwoma lub więcej lekami z grupy ksLMPCh 2010 [4].

1.1.6.2 Leczenie rehabilitacyjne w reumatoidalnym zapaleniu stawów

U chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, celem leczenia jest połączenie farmakoterapii i rehabilitacji, co przyczynia się do sukcesu terapeutycznego. Zasadnicze efekty rehabilitacji obejmują działanie przeciwbólowe, ograniczające aktywność zapalną w stawach, a także regulujące napięcie mięśni, odciążające, zapobiegające deformacjom i umożliwiające terapię już powstałych deformacji [52]. Efekty zachęcają chorego do udziału w rehabilitacji oraz do zwiększenia własnej aktywności ruchowej.

Do oceny aktywności pacjentów służą kwestionariusze takie jak: kwestionariusz oceny zdrowia (ang. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ), który umożliwia ocenę długofalowych skutków oddziaływania reumatoidalnego zapalenia stawów na życie pacjenta; ocena jakości życia kwestionariuszem SF36; indeks zmęczenia (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy -Fatigue Scale*, FACIT-F) [53, 54].

Rehabilitacja powinna być kompleksowa i prowadzona w różnych formach do końca życia. Szczególnie istotny jest fakt, iż stosowana powinna być od początku choroby, a więc we wczesnym etapie zachorowania i przez cały okres jej trwania. Umożliwia ona pacjentom radzenie sobie w późniejszym etapie z aktywnościami życia codziennego.

Rehabilitacja obejmuje kinezyterapię, której celem jest zwiększenie siły mięśni, poprawę sprawności fizycznej, zapobieganie przykurczom i zniekształceniom stawów oraz ochronę przed inwalidztwem. Zadaniem kinezyterapii jest odżywienie chrząstki stawowej i zwiększenie zakresu ruchu (ćwiczenia bierne, samowspomagane, czynne, wolne, w odciążeniu, z oporem) oraz likwidacja przykurczów np. wyciągi, mobilizacja technikami manualnymi. Przywrócenie prawidłowej pracy mięśni uzyskuje się poprzez ćwiczenia z oporem, ćwiczenia w wodzie, ćwiczenia izometryczne. Coraz częściej wykorzystuje się nowe techniki fizjoterapeutyczne takie jak proprioceptywna nerwowo-mięśniowa facylitacja (ang. *Proprioceptive Neuromuscular Facilitation*, PNF), stretching oraz różne techniki medycyny manualnej i techniki na tkankach miękkich (taśmy mięśniowe, techniki powięziowe, terapia punktów spustowych) [55].

Fizykoterapia, a więc krioterapia, elektroterapia, termoterapia, laseroterapia, masaże i balneoterapia mają działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne i rozluźniające napięcie mięśni. Formą rehabilitacji jest także wsparcie psychologiczne, psychoterapia indywidualna i zbiorowa. Do zadań fizykoterapii należy: przygotowanie tkanek miękkich do różnych form kinezyterapii. Zabiegami działającymi najsilniej przeciwbólowo jest krioterapia (miejscowa i ogólnoustrojowa), przezskórna elektrostymulacja nerwów (ang. *Transcutaneous Electric*

Nerve Stimulation, TENS), laseropunktura, prądy elektryczne, takie jak stymulacja, prądy diadynamiczne, galwanizacja, interdyn oraz pole magnetyczne, laser i ultradźwięki [56].

Formy rehabilitacji powinny być dostosowane do okresu choroby i stopnia zaawansowania zmian w stawach. W kompleksowej rehabilitacji i stosowaniu zabiegów fizykoterapeutycznych należy pamiętać o istniejących do nich przeciwwskazaniach takich jak: choroby nowotworowe, zaawansowane choroby płuc, niewydolność krążenia, a także choroby zakaźne w przebiegu zakażeń wirusowych i bakteryjnych oraz ciąży.

W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów nie należy zapominać o współistniejącej osteoporozie, z jednej strony będącej wynikiem stanu zapalnego, z drugiej zaś, wynikiem stosowanej farmakoterapii (glikokortykoidy). W tej chorobie istotny jest także brak odpowiedniego obciążenia szkieletu i osłabienie siły mięśniowej wynikające z redukcji aktywności fizycznej. Przed zastosowaniem rehabilitacji należy więc pamiętać o stanie biomechanicznym i funkcjonalnym, wynikającym z zaistniałych zmian chorobowych w układzie kostno-stawowym [57].

W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów dochodzi do uwalniania mediatorów będących jednocześnie mediatorami bólu, dlatego też ból jest stałym objawem towarzyszącym tej chorobie. Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów ze względu na istniejący ból często odmawiają aktywności ruchowej, co jeszcze bardziej nasila proces zapalny [58].

W postępowaniu leczniczym RZS należy pamiętać o zaopatrzeniu ortopedycznym, którego celem jest zmniejszenie bólu, odciążenie, stabilizacja, zapobieganie upadkom oraz wczesne uruchomienie po zabiegach operacyjnych. Służą temu kule, laski, balkoniki, gorsety, kołnierze, stabilizatory, buty ortopedyczne oraz wkładki. Bardzo istotną rolę w chorobach reumatycznych spełniają ortozy stosowane w deformacjach ręki reumatoidalnej. Pełnią one funkcje leczniczą i zapobiegawczą [55].

W przebiegu powyższej choroby dochodzi do znacznego ograniczenia pracy zawodowej i samoobsługi. Pacjent nie jest w stanie wykonywać podstawowych czynności dnia codziennego, często nie akceptuje własnego wyglądu i choroby, co prowadzi do znacznego obniżenia nastroju, a nawet depresji. Niezwykle ważne jest zachowanie równowagi między malejącą sprawnością, a rosnącymi potrzebami, czemu służy rehabilitacja zawodowa. Polega ona na przystosowaniu stanowiska pracy i przekwalifikowaniu zawodowemu, a także likwidowaniu barier architektonicznych w środowisku życia. W zaawansowanym stadium choroby niejednokrotnie niezbędne jest używanie przedmiotów ułatwiających wykonywanie codziennych czynności (np. pogrubienie trzonka noża) oraz dostosowanie mieszkania do innych możliwości chorego [59].

Jednym z elementów leczenia w RZS jest leczenie operacyjne. Do częstych zabiegów wykonywanych w reumatoidalnym zapaleniu stawów należą: odbarczenie kanału nadgarstka, synowektomia, wycięcie głów kości śródstopia, alloplastyka stawów biodrowych, kolanowych czy barkowych, a także artrodeza, czyli usztywnienie stawów (np. nadgarstka) [60].

1.2 Osteoporoza

1.2.1 Definicja i epidemiologia

W 1993 roku Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) przedstawiła definicję osteoporozy, zgodnie z którą jest ona układową chorobą szkieletu, którą charakteryzuje niska masa kostna, zaburzenia mikroarchitektury szkieletu oraz zwiększona łamliwość kości. *National Osteoporosis Foundation* i *National Institute of Health* w 2001 roku przedstawiło definicję, która mówi, że osteoporoza jest chorobą szkieletu, która charakteryzuje się upośledzoną wytrzymałością kości, co powoduje zwiększone ryzyko złamania. Zarówno w literaturze jak i w praktyce klinicznej funkcjonują obie definicje, a termin „ryzyko złamania” jest ich podstawowym elementem [61, 62, 63, 64].

Osteoporoza jest bardzo rozpowszechnionym schorzeniem, które według szacunków dotyka 200 milionów kobiet i mężczyzn na całym świecie [65]. Szacuje się, że częstość jej występowania u kobiet i mężczyzn powyżej 50 r.ż. wynosi odpowiednio 22,1% oraz 6,1%. Z danych NFZ wynika, że w Polsce w 2019 roku było 2,1 mln chorych na osteoporozę, w tym 1,7 mln stanowiły kobiety. Co ósmy mężczyzna i co trzecia kobieta po 50 r.ż., a także, co czwarta kobieta powyżej 60 r.ż. i co druga po ukończeniu 70 r.ż. są zagrożeni złamaniem. Według danych, ponad 20 % kobiet choruje na osteoporozę, zaś ponad 40 % cierpi na osteopenię [66, 67].

Według badania EVOS (ang. *European Vertebral Osteoporosis Study*) przeprowadzonego w 2008 na populacji polskiej, złamania kręgow doznało 22% mężczyzn i 26% kobiet [68]. Prawdopodobieństwo złamania osteoporotycznego:

- bliższego odcinka kości udowej wynosi 17,5%,
- przedramienia 40%
- kręgow 16% [69].

Zgodnie z danymi statystycznymi w roku 1990 złamania osteoporotycznego doznało 1,6 mln osób, w roku 2025 szacuje się ich liczbę na ok. 4 mln, zaś w roku 2050 na ponad 6 mln [68].

Złamanie bliższego końca kości udowej sprawia, iż 20% chorych, którzy doznali tego złamania, umiera w ciągu pierwszych 6 miesięcy, zaś 40% po upływie roku. Dotyczy to zwłaszcza osób starszych, u których powikłaniami są: niewydolność krążenia, niewydolność oddechowa i niewydolność nerek. Połowa pacjentów, którzy przeżywają, to pacjenci z niepełnosprawnością, ze znacznym pogorszeniem jakości życia i kalectwem. Szacuje się, że 40% kobiet po menopauzie może doświadczyć złamań [70]. W Europie, co 30 sekund następuje jedno złamanie z powodu osteoporozy. Biorąc po uwagę fakt dynamicznie starzejącego się

społeczeństwa liczba złamań osteoporotycznych ciągle wzrasta [71]. Osteoporoza jest chorobą wymagającą dużych nakładów finansowych, gdyż koszt leczenia złamań w Europie wynosi około 37 mld euro rocznie. Wiąże się to nie tylko z ceną zabiegu operacyjnego, ale także kosztem hospitalizacji i całościowej opieki nad pacjentem [72].

1.2.2 Etiologia i czynniki ryzyka osteoporozy

Przyczyną osteoporozy są zaburzenia metabolizmu kostnego, czyli przewaga procesów resorpcji kostnej nad kościotworzeniem. Efektem tego procesu jest ubytek masy kostnej, połączony z niskimi możliwościami naprawy, a w konsekwencji wzrost ryzyka złamań osteoporotycznych.

Na obrót kostny ma wpływ wiele czynników, między innymi hormony takie jak kalcytonina i parathormon. Parathormon produkowany przez przytarczyce podwyższa stężenie poziomu wapnia w surowicy, odbierając wapń z kości i prowadząc do zwiększonego ryzyka złamań. Antagonistycznie działa kalcytonina, która produkowana jest przez komórki C tarczycy. Powoduje ona obniżenie stężenia wapnia w surowicy poprzez wbudowanie go do kości i nasilenie kościotworzenia.

Istotną rolę w etiologii osteoporozy odgrywają także hormony płciowe, a szczególnie estrogeny pełniące rolę ochronną dla kości. W przypadku spadku poziomu estrogenów u kobiet w wieku menopauzalnym dochodzi do przewagi resorpcji nad procesem tworzenia. Stąd też osteoporoza pomenopauzalna. W etiologii osteoporozy u mężczyzn istotne są androgeny wpływające na obrót kostny, a także glikokortykoidy, które to wpływają na zwiększenie resorpcji kości, powodując osteoporozę posterydową [73, 74].

Kluczowe znaczenie w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej ma witamina D₃. Powstaje ona w skórze z 7-dehydrocholesterolu pod wpływem promieniowania ultrafioletowego. Witamina D₃ wytworzona w skórze jest wiązana we krwi ze swoistym białkiem wiążącym (ang. *Vitamin D Binding Protein*, DBP) i w tej postaci transportowana do wątroby. Tam ulega przekształceniu (hydroksylacji) w 25-OH-D₃ (kalcydiol). Pod wpływem dalszych przekształceń w nerkach powstaje bardzo aktywny biologicznie metabolit 1-25(OH)₂D₃ (kalcytriol). Aktywna postać witaminy D zwiększa wchłanianie wapnia i fosforanów w przewodzie pokarmowym oraz ma działanie immunoregulacyjne – pobudza monocyty do wytwarzania IL-1 i hamuje powstawanie IL-2 w limfocytach T [75].

Osteoporozę można podzielić ze względu na lokalizację i etiologię.

Klasyfikacja osteoporozy według lokalizacji:

- Osteoporoza miejscowa – dotyczy okolic układu kostnego, znajdujących się pod wpływem czynników patogennych, jak np. unieruchomienie gipsowe czy stan zapalny.
- Osteoporoza uogólniona – dotyczy całego układu kostnego i jest konsekwencją oddziaływania defektów metabolicznych w organizmie. W zależności od stopnia zaawansowania osteoporozy, zmiany chorobowe w różnym stopniu dotyczą struktur szkieletu.

Klasyfikacja osteoporozy według etiologii:

1. Osteoporoza pierwotna (70%), która dzieli się na:

- osteoporozę idiopatyczną (młodzieńczą), która jest efektem zaburzeń wzrastania szkieletu w odniesieniu do norm wiekowych,
 - osteoporozę inwolucyjną, wynikającą z zaburzenia metabolizmu układu kostnego. Ten rodzaj osteoporozy dzieli się na osteoporozę inwolucyjną typu I, tzw. pomenopauzalną oraz typu II – starczą.
 - Osteoporoza inwolucyjna typu I (pomenopauzalna) – dotyczy kobiet po 50 r.ż. i jest konsekwencją utraty tkanki kostnej spowodowanej zmianami hormonalnymi okresu menopauzy, w tym przypadku złamania dotyczą głównie trzonów kręgow i dalszej części kości promieniowej.
 - Osteoporoza inwolucyjna typu II (starcza) – dotyczy zarówno kobiet, jak i mężczyzn po 70 roku życia, a główną jej przyczyną jest zmniejszona aktywność komórek kościotwórczych - osteoblastów oraz spadek poziomu witaminy D₃. Złamania w tego typu osteoporozie dotyczą bliższej części kości udowej i trzonów kręgow.
2. Osteoporoza wtórna (30%) – jest wynikiem działania znanego czynnika wywołującego schorzenie np. stosowanie niektórych leków, zaburzenia endokrynologiczne lub defekty genetyczne [69].

Choroby zwiększające ryzyko osteoporozy wtórnych możemy podzielić na poniższe grupy.

1. Endokrynopatie:

- a. zaburzenie/brak miesiączkowania u kobiet,
- b. hipogonadyzm u mężczyzn,
- c. pierwotna nadczynność przytarczyc,
- d. nadczynność tarczycy,
- e. nadczynność kory nadnerczy (zespół Cushinga).

2. Choroby gastroenterologiczne:
 - a. choroba trzewna i zespoły złego wchłaniania (niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, zespoły poresekcyjne, choroby zapalne jelit, inne),
 - b. ciężka niewydolność wątroby,
 - c. pierwotna marskość wątroby,
 - d. operacyjne leczenie otyłości.
3. Stan niedożywienia:
 - a. jadłowstręt psychiczny (ang. *anorexia nervosa*).
4. Choroby powodujące zaburzenia funkcji narządu ruchu:
 - a. zapalne układowe choroby reumatyczne (reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, toczeń układowy, twardzina układowa),
 - b. zapalenie swoiste i nieswoiste kości i stawów,
 - c. stany po urazach w obrębie narządu ruchu,
 - d. wady wrodzone narządu ruchu,
 - e. choroba zwyrodnieniowa stawów obwodowych i kręgosłupa,
 - f. zespoły poporażeniowe,
 - g. choroba Parkinsona,
 - h. stwardnienie rozsiane,
 - i. choroba Alzheimera.
5. Niewydolność nerek.
6. Choroby nowotworowe [76].

W etiopatogenezie osteoporozy niezwykle istotne są również leki zwiększające ryzyko złamań. Największa grupa to glikokortykoidy, stosowane w dawce powyżej 5 mg/dobę (w przeliczeniu na prednizon) przez okres powyżej trzech miesięcy. Kolejna grupa to hormony tarczycy stosowane w wysokich dawkach supresyjnych. Do innych leków mogących przyczynić się do zwiększenia ryzyka złamań należą leki przeciwpadaczkowe (fenytoina, fenobarbital), antagoniści gonadoliberyny (ang. *Gonadotropin-Releasing Hormone*, GnRH), inhibitory aromatazy, leki immunosupresyjne oraz antykoagulanty.

Czynniki ryzyka choroby dzielimy na niemodyfikowalne, częściowo modyfikowalne i modyfikowalne.

Do niemodyfikowalnych czynników ryzyka osteoporozy zalicza się:

- Wiek,
- Płeć żeńską,
- Grupę etniczną – największe ryzyko osteoporozy dotyczy kobiet rasy białej i Azjatek,
- Czynniki genetyczne i uwarunkowania rodzinne.

Czynniki ryzyka częściowo modyfikowalne:

- Wczesna menopauza – ustanie czynności jajników przed 45 r.ż. (samoistnie lub w wyniku choroby) związane jest z niedoborem estrogenów i stanowi istotny czynnik ryzyka osteoporozy, podobnie jak długotrwały brak miesiączki, czy pierwsza miesiączka po 16 r.ż.,
- Szcupła budowa ciała i niska masa ciała,
- Choroby współistniejące np. choroby endokrynologiczne, gastroenterologiczne, nefrologiczne, hematologiczne,
- Glikokortykoidy, hormony tarczycy, leki osłaniające.

Czynniki ryzyka modyfikowalne:

- Niezdrowy styl życia,
- Nieprawidłowa dieta (niedobór witaminy D i wapnia),
- Brak lub zbyt mała aktywność fizyczna dnia codziennego,
- Użytki np. zwiększone ilości kawy lub alkoholu, nikotyna,
- Dieta bogatobiałkowa,
- Dieta bogatotłuszczowa [69, 77].

1.2.3 Objawy kliniczne choroby

Osteoporoza jest chorobą, która przez długi czas rozwija się bezobjawowo, stąd też nazywana jest „cichym złodziejem kości”. W związku z tym jej pierwszą manifestacją może być złamanie osteoporotyczne [78]. Do innych objawów należą: bóle w dolnej części kręgosłupa oraz miednicy, które nasilają się w pozycji stojącej lub siedzącej, ustępujące po wypoczynku. W konsekwencji pogłębia się kifoza piersiowa oraz dochodzi do ograniczenia zakresu ruchu kręgosłupa. Kolejnymi objawami choroby są spłaszczenie kręgow i zmiana sylwetki, które prowadzą do stopniowego obniżenia wysokości ciała. Wraz z postępującą kyfotyzacją odcinka piersiowego rozwija się tzw. „wdowi garb”. W wyniku zmian w postawie ciała, a także uwypuklenia brzucha dochodzi do zmian w sposobie poruszania się. Pacjent

porusza się tzw. „chodem starczym”, czyli niepewnie, drobnymi kroczkami, bez przeprostu w stawie biodrowym. Ze względu na obniżenie wysokości ciała skóra na plecach układa się w charakterystyczne ukośne fałdy tzw. „objaw jodły”. W późnym etapie choroby pojawiają się zaburzenia ze strony układu oddechowego oraz pokarmowego, będące wynikiem deformacji w układzie kostno-stawowym.

Występuje silny ból w odcinku piersiowo-lędźwiowym i okolicach pachwin na skutek zbliżania się łuków żebrowych do talerzy biodrowych, bóle te ustępują w momencie oparcia się łuków żebrowych o talerze biodrowe. Dodatkowo rozwijają się objawy ze strony układu pokarmowego – trudności z wypróżnianiem lub rozlane bóle w jamie brzusznej. W miarę rozwoju choroby objawy te nasilają się i utrzymują także w pozycji leżącej [69, 77].

W przebiegu choroby złamania występują w różnych lokalizacjach szkieletu. W zależności od lokalizacji złamań obecne są różne objawy kliniczne, a także różne ryzyko śmiertelności i powikłań związanych ze złamaniem. W przypadku złamania kręgosłupa śmiertelność wynosi 1-4%, zachorowalność jest trudna do oszacowania, zaś znaczne dolegliwości bólowe kręgosłupa, kifoza, utrata wzrostu i obniżenie poczucia własnej wartości to główne konsekwencje złamania kręgosłupa. O wiele bardziej niebezpieczne pod względem konsekwencji jest złamanie bliższego końca kości udowej. Ryzyko śmiertelności wzrasta wraz z występowaniem kolejnych złamań i jest wyższe u mężczyzn niż u kobiet. Od 30 do 50% osób po złamaniu nie wraca do poprzedniej aktywności, a dodatkowo 20% osób wymaga stałej opieki pielęgniarstwa. Złamanie końca dalszego kości promieniowej nie powoduje podwyższonej śmiertelności, zachorowalność jest trudna do oszacowania, a według Coppera, powikłania dotyczą najczęściej złamanej ręki w związku z jej unieruchomieniem [79].

Istotną rolę w prognozowaniu złamań odgrywa bezwzględne ryzyko złamania, tak zwany FRAX (WHO, *Fracture Risk Assessment*) [80]. Metoda ta określa ryzyko złamania bliższego końca kości udowej, kości promieniowej, ramiennej i kręgosłupa. Kalkulator FRAX służy do określenia tego ryzyka. Składowe zmienne służące do jego oceny obejmują płeć, wiek, wzrost, obecność zaistniałego już złamania, obecność osteoporozy u rodziców bądź w rodzinie, używki, stosowane leki, ze szczególnym uwzględnieniem glikokortykoidów, układowe choroby tkanki łącznej, w tym szczególnie reumatoidalne zapalenie stawów, czynniki ryzyka osteoporozy takie jak: długotrwały brak miesiączki, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, cukrzyca, nadczynność tarczycy, a także spożywanie alkoholu. Należy pamiętać, że do niezależnych czynników ryzyka złamania należą także palenie papierosów i mała aktywność fizyczna [81]. Zgodnie z doniesieniami J. Kanisa i wsp., 10-letnie bezwzględne ryzyko złamania obliczane jest na podstawie ryzyka populacyjnego oraz

wskaźnika masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) lub gęstości mineralnej kości (ang. *Bone Mineral Density*, BMD) i klinicznych czynników ryzyka. Jak podaje Kanis i wsp. bezruch aktywizuje komórkę kościogubną (osteoklast) przy braku aktywności komórki kościotwórczej (osteoblast) [72].

1.2.4 Diagnostyka osteoporozy

Diagnostyka osteoporozy opiera się na dokładnie zebranych wywiadzie lekarskim, badaniu fizykalnym oraz ocenie BMD i markerów obrotu kostnego. Istotnym jest fakt, że choć obniżona wartość BMD oznacza zwiększone ryzyko złamania, to z kolei prawidłowa wartość BMD nie oznacza, że pacjent nie znajduje się w grupie ryzyka. Według najnowszych wytycznych do rozpoznania osteoporozy nie jest konieczne wykonanie badania metodą podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (ang. *Dual energy X-Ray Absorptiometry*, DXA), lecz istotne jest wystąpienie złamania niskoenergetycznego [69].

W 1994 roku WHO ustaliło kryteria densytometryczne rozpoznania osteoporozy, które opierają się na pomiarze BMD w szyjce kości udowej metodą DXA. Wyniki pomiaru odnosi się do wartości referencyjnej, którą jest szczytowa masa kostna zdrowych młodych kobiet w wieku 20-29 lat. Uzyskany wynik przedstawia się w wielokrotności odchylenia standardowego (SD) –T-score (Tabela 3). Wraz z wiekiem rośnie ryzyko wystąpienia osteoporozy.[82].

Tabela 3. Kryteria densytometryczne rozpoznania osteoporozy [83].

Rozpoznanie	Wartość wskaźnika T(T-score)
Norma	od +1 do -1.0 SD
Osteopenia	od -1,0 do -2,4 SD
Osteoporoza	$\leq -2,5$ SD
Ciężka osteoporoza	$\leq -2,5$ i jedno lub więcej złamań

Należy zaznaczyć, że badania laboratoryjne nie mogą stanowić podstawy do rozpoznania osteoporozy, jednak powinny stanowić integralną część diagnostyki. U wszystkich pacjentów wykonywane są podstawowe badania laboratoryjne (morfologia z rozmazem, OB, transaminazy, cholesterol, glikemia) oraz badania istotne dla czynności nerek i metabolizmu kostnego. We krwi obwodowej ocenia się poziom wapnia, fosforu, fosfatazy zasadowej, mocznika i kreatyniny, natomiast w moczu kalcurię i kreatynurię, a także dobową utratę wapnia. W uzasadnionych przypadkach można rozszerzyć diagnostykę o badania biochemiczne (elektrolity, koagulogram, lipidogram, proteinogram), hormonalne (estrogeny, progesteron,

hormony tarczycy, kortyzol, parathormon i kalcytonina), poziom witaminy D oraz markery obrotu kostnego.

Markery obrotu kostnego dzielą się na dwie grupy: markery kościotworzenia i resorpcji. Do markerów kościotworzenia zaliczamy: alkaliczną fosfatazę (całkowita i frakcja kostna), osteokalcynę, propeptyd prokolagenu I (c-końcowy PICP lub n-końcowy PINP). Markery resorpcji mogą pochodzić z surowicy: winianooporna kwaśna fosfataza (TRAP), usieciowany C-telopeptyd kolagenu typu I (ICTP) oraz z moczu: całkowita pirydynolina (-Pyr) i dezoksyperydynolina (-DPyr), frakcja wolnej Pyr (Pyrilinks), frakcja wolnej DPyr (Pyrilinks D), usieciowane telopeptydy kolagenu typu I (c-końcowy– CTx i n-końcowy NTx). Wysoki poziom biochemicznych markerów metabolizmu kostnego wskazujący na szybki obrót kostny, może być wykorzystany jako poziom wyjściowy do monitorowania leczenia. Wykorzystując markery obrotu kostnego można szybciej niż metodą DXA określić odpowiedź pacjenta na stosowane leczenie (3 miesiące vs. 1 rok). Ich wartość ma także znaczenie rokownicze w ocenie szybkości utraty masy kostnej [84].

W niniejszej pracy, jako marker kościotworzenia, została wybrana osteokalcyna. Jest to niekolagenowe białko wchodzące w skład macierzy pozakomórkowej. Wytwarzane jest przez osteoblast w tkance kostnej. Jej stężenie wzrasta również u pacjentów z niewydolnością nerek, nadczynnością tarczycy oraz przy złamaniach [85]. Dezoksyperydynolina (DPD) została wybrana jako marker resorpcji kostnej. DPD tworzy wiązania krzyżowe w trójwymiarowej strukturze kolagenu, a kolagen typu I stanowi ok. 90% organicznej macierzy kostnej. W wyniku resorpcji kości DPD uwalniana jest do krwi, a następnie usuwana z moczem [86].

W rozpoznaniu osteoporozy, a zwłaszcza złamań osteoporotycznych, niezwykle istotne jest klasyczne zdjęcie radiologiczne kręgosłupa w dwóch projekcjach, przednio-tylnej oraz bocznej. W ocenie złamań szczególnie przydatna jest projekcja boczna dotycząca odcinka TH4-TH12 i odcinka lędźwiowego L1-L4. Bardzo istotną rolę odgrywa morfometria radiologiczna, która jest metodą ilościową oceny złamań kręgów. Tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny czy też scyntygrafia mają praktyczne znaczenie w diagnostyce różnicowej chorób układu kostnego [87].

1.2.5 Leczenie osteoporozy

Celem leczenia jest zapobieganie wystąpieniu pierwszego złamania osteoporotycznego lub ochrona przed kolejnym złamaniem. Wśród metod leczenia wyróżnia się postępowanie

farmakologiczne oraz nefarmakologiczne, które obejmuje odpowiednią dietę, zmianę stylu życia oraz leczenie rehabilitacyjne [88].

1.2.5.1 Leczenie farmakologiczne

Leczenie farmakologiczne osteoporozy odnosi się obecnie do kilku grup stosowanych leków. Profilaktyka zaś obejmuje stosowanie wapnia i witaminy D, a także w określonych przypadkach konkretne leki działające na metabolizm kostny. W leczeniu stosujemy: bisfosfoniany, denosumab, parathormon, ranelinian strontu, raloksyfen i hormonalna terapia zastępcza (HTZ) [89].

Podstawową rolę w leczeniu osteoporozy odgrywa odpowiednia suplementacja witaminą D i preparatami wapnia.

- *Suplementacja witaminą D* - zalecana minimalna dawka witaminy D to 2000 j.m. na dobę. Istnieje wiele dowodów na wpływ suplementacji witaminą D w powyższej dawce na redukcję upadków i złamań. W stanach niedoborowych, gdy stężenie witaminy D w surowicy jest mniejsze niż 20 ng/ml, zalecane są znacznie wyższe dawki, 4000 j.m., 7000 j.m. a nawet 10 000 j.m. u osób otyłych. Wysokie dawki wymagają kontroli poziomu witaminy D po 2-3 miesiącach. Suplementacja witaminą D jest ważna nie tylko ze względu na leczenie i profilaktykę chorób układu kostno-stawowego np. osteoporozy, ale także, dla prawidłowego funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego, immunologicznego, skóry i innych narządów. W Polsce ze względu na stosunkowo małe nasłonecznienie obowiązuje suplementacja witaminą D prawie przez cały rok. Optymalne stężenie witaminy D to 30-50 ng/ml. Wyrównanie niedoborów witaminy D warunkuje skuteczną farmakoterapię osteoporozy i korzystny wpływ na sprawność mięśni [90].
- *Suplementacja preparatami wapnia* -zalecana dawka dobową wapnia wynosi 1200 mg. W przypadku zbyt małej podaży wapnia w diecie, powinniśmy uzupełniać go solami wapnia, najlepiej węglanem lub cytrynianem wapnia. W okresie wzrostu, dojrzewania, a także w okresie ciąży wzrasta zapotrzebowanie na wapń i witaminę D, dlatego też niezwykle ważne jest uzupełnianie ich poziomu w diecie pod stałą kontrolą [91].

Najczęściej w leczeniu farmakologicznym stosowane są następujące grupy leków:

- *Bisfosfoniany* - leki syntetyczne, odpowiedniki naturalnego pirofosforanu, które hamują resorpcję kości. Zmniejszają ryzyko złamania kręgosłupa o ok. 60%, a szyjki kości udowej o ok. 40% (alendronian, ryzedronian). Mogą być podawane doustnie lub dożylnie. Bisfosfoniany doustne (alendronian, ryzedronian i ibandronian) mogą wywoływać

działania niepożądane ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego. Istotne jest pouczenie chorego o konieczności właściwego przyjmowania formy doustnej. Należy zażywać je rano, popijając całą szklanką wody, następnie przez 30-60 minut pozostać w pozycji wyprostowanej – stojącej lub siedzącej, nie spożywając żadnych pokarmów, napojów oraz leków. Dożylnie możemy zastosować ibandronian i zolendronian. Do powikłań wieloletniego stosowania bisfosfonianów należy atypowe złamanie trzonu kości udowej oraz martwica kości szczęki, z tego powodu stosuje się nawet 2-3 letnie przerwy w zażywaniu leku [92].

- *Denosumab* - monoklonalne ludzkie przeciwciało przeciwko ligandowi aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B (ang. *R Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand*, RANKL). Z dużym powinowactwem i swoistością wiąże się z RANKL, zapobiega aktywacji receptora RANK na powierzchni osteoklastów i prekursorów osteoklastów. Hamuje powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję warstwy korowej kości i kości beleczkowatej. Podawany jest podskórnie raz na 6 miesięcy w dawce 60 mg. Zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa o 68%, szyjki kości udowej o 40%. Nie stwarza ryzyka ubocznego działania na przewód pokarmowy, co ma szczególne znaczenie u osób starszych zażywających wiele innych leków. Powoduje wyższy wzrost BMD niż alendronian. Może być podawany również u chorych z niewydolnością nerek. U osób leczonych denosumabem niezalecane są przerwy w leczeniu, gdyż może to przyczynić się do zwiększonej resorpcji i utraty masy kostnej, a także wystąpienia złamań kręgow. W niektórych krajach jest stosowany w leczeniu osteoporozy u starszych mężczyzn. Szczególnym wskazaniem jest wtórna osteoporoza u mężczyzn z farmakologicznie wywołanym hipogonadyzmem w przebiegu leczenia raka prostaty [93].
- *Teryparatyd* - rekombinowany ludzki parathormon. Jest to najskuteczniejszy lek w terapii zaawansowanej osteoporozy. Podawany podskórnie, nie dłużej niż 24 miesiące, powoduje redukcję złamań osteoporotycznych o 65%, również w zakresie szyjki kości udowej. Teryparatyd zwiększa ponadto wchłanianie wapnia w jelitach i reabsorpcję w cewkach nerkowych. Zmniejsza ryzyko złamań kręgow i złamań pozakręgowych, stosowany jest u kobiet i mężczyzn. Jest uznany w leczeniu osteoporozy posterydowej [94].
- *Ranelinian strontu* podawany doustnie działa zarówno antyresorpcyjne jak i pobudzająco na proces kościotworzenia. Zmniejsza ryzyko złamań we wszystkich lokalizacjach. Zgodnie z zapisem rejestracyjnym może być stosowany u kobiet i mężczyzn. Jego

stosowanie wiąże się często ze wzrostem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, łącznie z zawałem serca [95].

- *Raloksyfen* jest przedstawicielem grupy wybiórczych modulatorów receptorów estrogenowych (ang. *Selective Estrogen Receptor Modulators*, SERM). Raloksyfen zastępuje korzystny profil działania estrogenów na metabolizm kostny u kobiet w okresie menopauzy. Zmniejsza ryzyko złamań w obrębie kręgosłupa, lecz nie wpływa na ryzyko złamania szyjki kości udowej. Może powodować wzrost ryzyka zakrzepicy oraz pojawienia się uczucia uderzenia gorąca jak w przebiegu menopauzy. W praktyce jest rzadko stosowany [96].
- *Estrogeny*: Stosowanie HRT powinno być kontrolowane przez lekarza i poprzedzone badaniem piersi i endometrium ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia raka sutka i trzonu macicy, które mogą zostać wyindukowane niekontrolowanym podawaniem estrogenów. HRT powinno być stosowane nie dłużej niż 5 lat pod ścisłą kontrolą lekarską, pod warunkiem rozpoczęcia terapii tuż po zakończeniu miesiączkowania [97]. Podawanie HRT wymaga kontroli metabolizmu komórki wątrobowej.
- *Kalcytonina* obecnie nie jest stosowana w leczeniu osteoporozy, ponieważ nie wpływa na zmniejszenie ryzyka złamania szyjki kości udowej. Posiada działanie przeciwbólowe podnosząc poziom beta-endorfin. Może być stosowana w formie iniekcji i donosowo, w przypadku złamań kręgów ze znacznym bólem [98].

Skuteczność omówionych leków została przedstawiona w Tabeli 4.

Tabela 4. Skuteczność leków stosowanych w leczeniu osteoporozy [99].

Lek	Złamania		
	Kręgosłupa	Poza kręgosłupowe	Bkk udowej
Alendronian	+	+	+
Ibandronian	+	+	NO
Denosumab	+	+	+
Risedronian	+	+	+
Zolendronian	+	+	+
Raloxifen	+	NO	NO
Ranelinian strontu	+	+	+
Teryparatyd	+	+	NO

1.2.5.2 Fizjoterapia

Proces kościotworzenia aktywowany jest w czasie obciążania układu kostnego, do którego dochodzi w trakcie aktywności fizycznej. Powoduje to wzmocnienie tkanki kostnej i wpływa na poprawę BMD [100, 101].

Wprowadzenie do procesu leczenia odpowiednio dobranych ćwiczeń i aktywności fizycznej sprzyja poprawie stanu zdrowia pacjentów z osteoporozą. Ważny jest jednak właściwy dobór intensywności i częstotliwości ćwiczeń. Dodatkowo należy uwzględnić dwa aspekty: poprawę architektury kości oraz poprawę ogólnej sprawności fizycznej [102].

Dobierając ćwiczenia wzmacniające należy pamiętać o elementach nacisku, zginania, skręcania oraz rozciągania. Poprawę ogólnej sprawności fizycznej można uzyskać stosując całą gamę ćwiczeń ogólnousprawniających, które będą także stopniowo zwiększały tolerancję wysiłku [103].

Wśród ćwiczeń ogólnousprawniających wyróżnia się ćwiczenia relaksacyjne, oddechowe, rozluźniające oraz ćwiczenia koordynacji wzrokowo-ruchowej czy też naukę profilaktyki upadku. Każda sesja fizjoterapeutyczna uwzględnia stan obecny pacjenta oraz stopień zaawansowania osteoporozy [104].

Ważnym elementem fizjoterapii w osteoporozie jest fizykoterapia. Celem zabiegów fizykalnych jest zmniejszenie bólu, poprawa mineralizacji kości oraz poprawa jakości życia pacjenta poprzez polepszenie jego aktywności. Wśród zabiegów, które pozwalają osiągnąć ten cel wyróżniamy: prądy niskiej i średniej częstotliwości, krioterapię, impulsowe pole elektromagnetyczne niskiej częstotliwości, naświetlanie promieniami UV. Korzystny wpływ mają też zabiegi z zakresu balneoterapii [102].

1.2.5.3 Profilaktyka

Profilaktyka osteoporozy opiera się przede wszystkim na eliminacji modyfikowalnych czynników ryzyka. Zaleca się regularną aktywność fizyczną np. regularne codzienne 20-25 minutowe spacerunki na dystansie 1-2 km, zmianę nawyków żywieniowych oraz suplementację witaminą D.

Istotnym elementem profilaktyki jest edukacja pacjenta dotycząca negatywnych w skutkach, niepoprawnie wykonywanych czynności dnia codziennego. Edukacja pacjentów obejmuje również edukację dotyczącą profilaktyki upadków, które są najczęstszą przyczyną złamań osób w podeszłym wieku [105]. Pacjenci hospitalizowani upadają 3 razy częściej niż osoby mieszkające samodzielnie, z kolei kobiety upadają 3-krotnie częściej niż mężczyźni.

60% upadków ma miejsce w domu, pozostałe na zewnątrz. Około 5% upadków kończy się złamaniem, z czego połowa to złamania bliższego końca kości udowej. Upadki są jedną z głównych przyczyn inwalidztwa i piątą co do częstości przyczyną zgonów osób powyżej 75 r.ż. [106]. Czynniki ryzyka upadków dzielimy na zależne od chorego oraz czynniki zewnętrzne (środowiskowe). Do czynników związanych z kondycją pacjenta należą: zaburzenia chodu i równowagi (związane z obecnością przewlekłych chorób upośledzających funkcję chodu), ból, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, upośledzenie wzroku oraz funkcji poznawczych, depresja, zaburzenia pamięci, nietrzymanie moczu, stosowanie więcej niż 4 leków oraz leków psychotropowych i przeciwnadciśnieniowych, wiek powyżej 65 lat oraz niska masa ciała. Do czynników zewnętrznych zalicza się: złe oświetlenie (mieszkanie, dom), przeszkody na drodze przemieszczania (ruchome przedmioty, przewody), śliskie, nierówne powierzchnie (np. chodniki pokryte lodem lub śniegiem), brak udogodnień ułatwiających zmianę pozycji (np. barierki w toalecie, łazience, mat antypoślizgowych w wannie lub brodziku), transport i ruch publiczny (niedostosowane środki komunikacji, brak podjazdów, wind lub schodów ruchomych). Sposób żywienia, styl życia, a szczególnie aktywność fizyczna są niezwykle istotnymi czynnikami opóźniającymi rozwój osteoporozy i mającymi ogromny wpływ na jej przebieg [107].

1.3 Zespoły bólowe kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego

1.3.1 Definicja i epidemiologia

Ból dolnego odcinka kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego potocznie nazywany „bólem krzyża” jest bardzo częstym objawem toczących się w jego obrębie zmian. Dotyka populacji krajów nisko i wysoko rozwiniętych, różnych grup wiekowych, od dzieci po osoby starsze. Na całym świecie wskaźnik lat przeżytych z niepełnosprawnością spowodowaną „bólem krzyża” wzrósł o 54% w latach 1990–2015. Wzrost tego wskaźnika wiąże się między innymi z dynamicznie starzejącą się populacją świata. Największy wzrost zaobserwowano w krajach o niskich i średnich dochodach, w tym w Azji, Afryce i na Bliskim Wschodzie [108].

Istnieją sprawdzone czynniki ryzyka ostrego zespołu bólowego dolnego odcinka kręgosłupa takie jak: wysoki wzrost powyżej 170 cm u kobiet i powyżej 180 cm u mężczyzn, otyłość, niewydolność mięśni brzucha i pasa miedniczego, ciąża - zwłaszcza wielokrotne.

Czynnikiem ryzyka jest również ciężka praca, a także inne czynniki ryzyka związane z aktywnością zawodową, takie jak: długotrwale wymuszona postawa, często powtarzane ruchy zginania i/lub rotacji, powtarzany wysiłek związany z podnoszeniem ciężarów, praca w systemie taśmowym, narażenie na wibrację, zawody urzędnicze. Do czynników ryzyka należą także czynniki psychologiczne, takie jak: zaburzenia osobowości pod postacią hipochondrii, hysterii lub depresji, stany reaktywne i ucieczka w chorobę. Czynniki ryzyka związane ze stylem życia to: długotrwale prowadzenie samochodu, wymuszona pozycja ciała, pośrednie wibracje, uprawianie pewnych rodzajów sportu np. football amerykański, hokej, jogging, golf i żeglarstwo [109].

Ból dolnego odcinka kręgosłupa występuje bardzo często w populacji osób dorosłych. W 2015 r. na świecie dolegliwościami bólowymi kręgosłupa dotkniętych było 540 milionów osób. Największa zapadalność występuje między 30 a 50 rokiem życia. Pierwsze bóle krzyża występują w wieku 30 lat, a szczyt zachorowalności przypada na około 40-60 r.ż. Niektóre badania wykazały, że aż 23% dorosłych na świecie cierpi na przewlekły ból krzyża. Walker stwierdził, iż jednorazowy epizod bólu kręgosłupa dotyczy nawet 84% w populacji osób dorosłych [110, 111]. Według danych 70% społeczeństwa w wieku do 40 roku życia doznało incydentu bólowego kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego, a połowa społeczeństwa przynajmniej raz doświadczyła dolegliwości bólowych w odcinku szyjnym [112].

Ból dolnego odcinka kręgosłupa jest obecnie główną przyczyną niepełnosprawności na całym świecie. Zajmuje 2 miejsce, jako przyczyna nieobecności w pracy, po infekcjach górnych dróg oddechowych. 70-90% pacjentów z rwą kulszową poprawia się bez interwencji

neurochirurgicznej, w tym 50% poprawia się w ciągu 6 tygodni. Pacjenci zgłaszający się do leczenia chirurgicznego rekrutują się spośród tych osób, które wyrażają chęć szybkiego powrotu do zdrowia. W większości przypadków osób z bólem krzyża nie jest możliwe dokładne zidentyfikowanie konkretnego źródła dolegliwości, a tylko u niewielkiej części pacjentów można z łatwością ustalić przyczynę powyższych dolegliwości, w tym np. złamanie osteoporotyczne kręgow, nowotwór lub infekcję. Większość osób po pierwszym epizodzie bólu krzyża szybko wraca do zdrowia, natomiast nawrót dolegliwości jest częsty, a ból staje się uporczywy, prowadzący do kalectwa.

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że ośrodkowe mechanizmy modulujące ból i procesy poznawcze odgrywają ważną rolę w jego etiologii i przebiegu klinicznym. Przewiduje się, że niepełnosprawność i koszty leczenia chorych z dolegliwościami bólowymi dolnego odcinka kręgosłupa wzrosną w nadchodzących dziesięcioleciach, w szczególności w krajach o niskim i średnim statusie społecznym, gdzie systemy opieki zdrowotnej są często niestabilne i nie są przystosowane do radzenia sobie z tym rosnącym procederem. Zintensyfikowane wysiłki badawcze i globalne inicjatywy są wyraźnie potrzebne, aby rozwiązać problem bólu krzyża [113].

1.3.2 Etiologia zespołów bólowych kręgosłupa

Ze względu na czas trwania dolegliwości, ból można podzielić na:

- Ostry (< 4 tygodni),
- Podostry (od 4 do 12 tygodni),
- Przewlekły (>12 tygodni).

Nawrotem określa się nowy epizod bólu po okresie remisji trwającym 6 miesięcy.

Ze względu na źródło etiologiczne powstania choroby, a także rodzaj biomechaniki ruchu uszkadzającego, wyróżniamy następujące przyczyny zespołów bólowych.

- Przyczyny mechaniczne
 - Uraz kręgosłupa, krążka międzykręgowego lub tkanek miękkich,
 - Kręgozmyk (ostry lub przewlekły),
 - Ostry ból pleców zwany „lumbago”,
 - Przepuklina dysku (dyskopatia).
- Przyczyny zwyrodnieniowe

- Choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa (stawy międzywyrostkowe, stawy krzyżowo-biodrowe),
- Choroba zwyrodnieniowa dysku.
- Przyczyny zapalne
 - Zapalne, seronegatywne spondyloartropatie (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczykowe zapalenie stawów, reaktywne zapalenie stawów),
 - Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych.
- Przyczyny nowotworowe
 - Nowotwory pierwotne kręgosłupa,
 - Przerzuty nowotworowe do kręgosłupa.
- Przyczyny zakaźne
 - Infekcje kręgosłupa, dysków, ropnie nadtwardówkowe lub ropnie mięśni i tkanek miękkich [114].

Inna klasyfikacja bólów krzyża wyróżnia ponadto:

- Bóle psychogenne,
- Bóle wiscerogenne,
 - Bóle neurogenne,
 - Bóle pochodzenia naczyniowego,
 - Bóle spondylogenne.

Często przyczyną bólu zlokalizowanego w okolicy lędźwiowo-krzyżowej jest ból pochodzenia psychogennego i najczęściej w praktyce jest to objaw depresji. Wykazano, że u ponad 80% pacjentów cierpiących na depresję głównym objawem somatycznym jest wszechogarniający ból.

Kolejną dużą grupę stanowią bóle rzutowane (wiscerogenne), odczuwane jako bóle kręgosłupa, natomiast są one objawem chorób sąsiednich narządów, w tym:

- układu moczowego (np. kamienie nerkowe, infekcja dróg moczowych czy zapalenie pęcherza),
- układu rozrodczego: u kobiet (np. zapalenie narządu rodniczego, endometrioza, zmiany guzowate macicy i przydatków, bolesne miesiączki) oraz u mężczyzn patologie w obrębie prostaty (zapalenie gruczołu krokowego, nowotwór),
- przewodu pokarmowego (przewlekłe zaparcia, patologie wątroby i trzustki).

W etiologii bólów neurogennych istotną rolę odgrywa podrażnienie korzeni nerwowych, jako przyczyna bólów z promieniowaniem do kończyn dolnych bądź też guzy drażniące oponeń twardą, przepukliny krążków międzykręgowych i guzy okolicy wzgórza.

Bóle naczyniowe najczęściej związane są z obecnością tętniaka aorty brzusznej. Ból ma charakter świdrujący i głęboki. Przyczyną bóli naczyniowych może być także niewydolność tętnicy pośladowej górnej, wówczas daje ona objawy typowej rwy kulszowej.

Bóle spondylogenne pochodzą z kręgosłupa i struktur z nim związanych jako następstwo urazów, chorób zwyrodnieniowych i zapalnych. Odczuwane są zwykle jako bóle tępe, głębokie, rozlane, trudne do ścisłego umiejscowienia, którym towarzyszy wzmożenie napięcia mięśni przykręgosłupowych [115].

W etiologii bólu krzyża bardzo istotną rolę odgrywają przepukliny jądra miażdżystego kręgów odcinka LS. Najczęstsza lokalizacja to odcinek L4-L5 (stanowi 50% przepuklin), na drugim miejscu jest odcinek L5-S1 stanowiący 45 % przepuklin.[116].

U młodych pacjentów przyczyną dolegliwości bólowych kręgosłupa są: wrodzona cieśń lędźwiowa, białaczki mieloblastyczne i limfoblastyczne, a także nowotwory naciekające rdzeń kręgowy i powodujące stenozę kanału kręgowego. U 27% sportowców uprawiających sporty związane z dźwiganiem mogą wystąpić dolegliwości bólowe tego odcinka. W wieku średnim (30-50 lat), ból najczęściej spowodowany jest wypadaniem jądra miażdżystego kręgu, a także zmianami o charakterze zapalnym na podłożu wirusowym, bakteryjnym i grzybiczym [117].

U osób starszych przyczyny bóli to głównie: dyskopatia, ciasnota kanału kręgowego, przerzuty nowotworowe, szczególnie raka płuca, nerek, sutka, narządów kobiecych, tarczycy, gruczołu krokowego i trzustki. Bóle w chorobach metabolicznych kości powstają na skutek rozciągania okostnej, resorpcji podokostnowej i złamań trzonów kręgów, a także zaburzeń przewodnictwa w płytce ruchowej [118].

1.3.3 Diagnostyka zespołów bólowych kręgosłupa

Dokładny wywiad lekarski i badanie fizykalne mają kluczowe znaczenie w ocenie pacjenta z zespołem bólowym dolnego odcinka kręgosłupa. W badaniu podmiotowym istotne są pytania o intensywność, jakość bólu, czas trwania, a także jego promieniowanie. Czynniki łagodzące i prowokujące ból mogą ułatwiać rozpoznanie kliniczne.

Badanie fizykalne powinno obejmować badanie palpacyjne, ocenę zakresu ruchu, manewry prowokacyjne oraz ocenę neurologiczną (siła kończyn, czucie i odruchy). Często stosowany jest test Adama, test Patricka, test Schobera oraz objaw Laseque'a.

W diagnostyce rutynowo stosuje się badania radiologiczne. Podstawowym badaniem jest badanie rentgenowskie w dwóch projekcjach, przednio-tylnej i bocznej. Badania te powinny być wystarczające do oceny patologii kości.

Wykonanie badania rezonansu magnetycznego konieczne jest w celu oceny zmian w tkankach miękkich takich jak: ucisku korzenia nerwu, wypadania dysku, podejrzenia nowotworu złośliwego, stanów zapalnych kręgosłupa i otaczających tkanek. W przypadku niemożności jego przeprowadzenia lub istniejących przeciwwskazań, wykonuje się badanie tomografii komputerowej kręgosłupa, a także, przy podejrzeniu przerzutów nowotworowych, pozytonową tomografię emisyjną. W niektórych przypadkach, szczególnie po leczeniu, dla dopełnienia diagnostyki, wykonywane jest badanie elektromiograficzne (EMG). Wykonanie mielografii, dyskografii czy radikulografii daje możliwość oceny zmian w zakresie kanału kręgowego.

Dodatkowo należy wykonać badania laboratoryjne. Przydatnymi testami mogą być markery stanu zapalnego, takie jak CRP i OB. Badanie morfologii krwi z rozmazem i posiewy krwi mogą również pomóc w diagnozowaniu etiologii zapalnej, zakaźnej lub nowotworowej. Badania reumatologiczne, takie jak HLA-B27, przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), czynnik reumatoidalny i nadkażenie *Borrelia burgdorferi* zazwyczaj nie są specyficzne dla bólu pleców, niemniej jednak pomagają w ustaleniu ostatecznego rozpoznania i diagnostyce różnicowej [119, 120].

1.3.4 Najczęstsze przyczyny zespołów bólowych dolnego odcinka kręgosłupa

1.3.4.1 Choroby krążka międzykręgowego

Krażek międzykręgowy jest elementem kręgosłupa, który kształtem przypomina dysk. Złożony jest z pierścienia włóknistego, który otacza chrzęstno-włókniste jądro miażdżyste. Krążki międzykręgowe znajdują się między trzonami kręgów. Ich funkcją jest przenoszenie i amortyzacja obciążeń.

Zespół bólowy spowodowany wypadaniem jądra miażdżystego kręgu - przepuklina jądra miażdżystego to jedna z najczęstszych przyczyn zgłoszenia się pacjenta do lekarza. Przepuklina jądra miażdżystego to przemieszczenie się jądra kręgu spowodowane częściowym lub całkowitym pęknięciem zewnętrznego pierścienia włóknistego. Przepuklina jądra miażdżystego może przemieszczać się w różnych kierunkach, w związku z czym może być to wypadanie jądra miażdżystego przednie, tylnoboczne lub tylne powodujące ucisk na struktury nerwowe i dające ona uciążliwy zespół bólowy [121]. Czasami może dojść do spontanicznej

resorpcji krążka, co prowadzi do poprawy lub nawet ustąpienia przewlekłych dolegliwości bólowych. Często przepuklina jądra miażdżystego związana jest z urazem mechanicznym i w konsekwencji pęknięciem włóknistego pierścienia, niemniej jednak do jej wystąpienia konieczny jest pewien stopień początkowej degeneracji krążka. Uraz o dużej sile może stać się czynnikiem inicjującym powodującym rozerwanie zdrowego krążka jak to bywa u sportowców i osób w młodym wieku.

Nieprawidłowe obciążenia mechaniczne i powtarzające się mikroskopijne urazy prowadzą do zmian zwyrodnieniowych krążka międzykręgowego. Do najważniejszych czynników ryzyka należą: ciężka praca fizyczna, niewłaściwa postawa ciała przy wykonywaniu określonej pracy, duża masa ciała, brak regularnej aktywności fizycznej, przewlekłe choroby krążka międzykręgowego, używki [122].

Na podstawie promieniowania bólu i określonych dolegliwości klinicznych można ocenić poziom uszkodzenia jądra miażdżystego kręgu. W przypadku przesunięcia jądra miażdżystego do tyłu, powodującego ucisk na korzenie nerwowe, ból promieniuje często do pośladka, uda, a nawet stopy. Umieszczenie dolegliwości bólowych w zakresie kończyny związane jest z wysokością wypadania jądra miażdżystego kręgu. Objawy uciskowe spowodowane uciskiem na korzonek nerwowy dają dolegliwości o charakterze rwy kulszowej ostrej lub przewlekłej. Poza dolegliwościami bólowymi mogą wystąpić ubytkowe objawy neurologiczne, takie jak zaburzenia czucia w obrębie kończyny dolnej, niedowład stopy, osłabienie lub zniesienie odruchów głębokich [123].

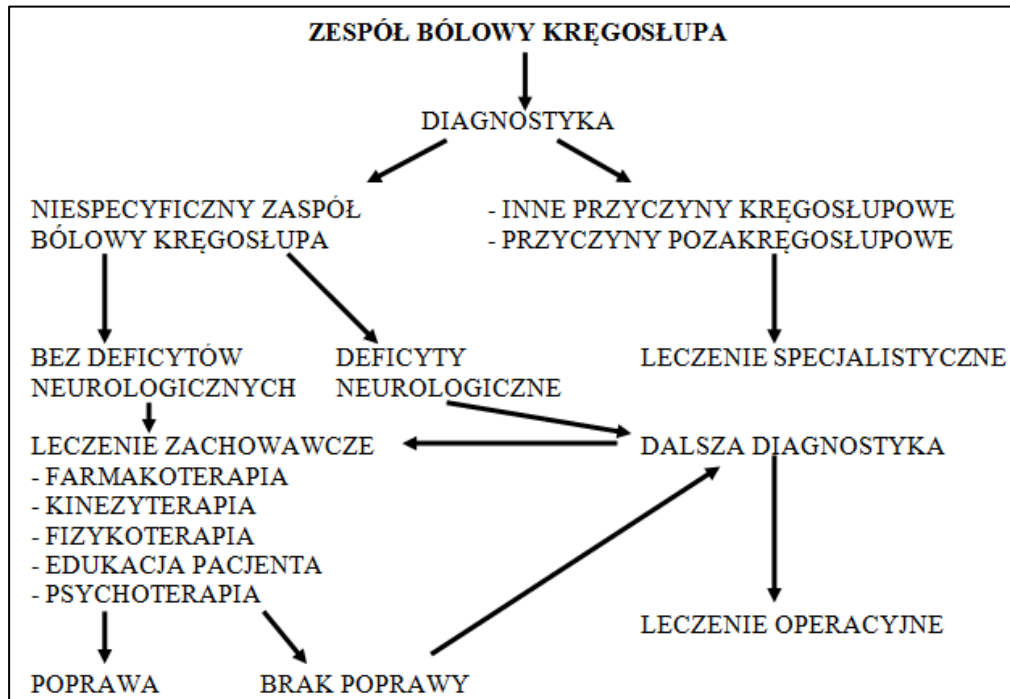
1.3.4.2 Choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego

Choroba zwyrodnieniowa to niejednorodny etiopatogenetycznie zespół, prowadzący do zmian destrukcyjnych w chrząstce stawowej, kości podchrzęstnej i pozostałych strukturach stawowych. Choroba zwyrodnieniowa rozwija się na skutek zaburzenia równowagi pomiędzy obciążeniem stawu i jego wytrzymałością. Obciążenie stawu może być związane z wadą postawy, nadmierną masą ciała, wykonywanym zawodem, uprawianym sportem. Wytrzymałość stawu może być znacznie upośledzona na skutek istnienia wrodzonego defektu, a także na skutek przebytych chorób mających wpływ na zaburzenia struktury stawu [1].

Choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa to niezapalne schorzenie kręgosłupa spowodowane wieloczynnikową etiopatogenezą a więc czynnikami genetycznymi, czynnikami biomechanicznymi, czynnikami przeciążeniowymi prowadzącymi do zmian kostnych, a także zmian w więzadłach bądź w przestrzeniach międzykręgowych[3]. Schorzenie to występuje

częściej u kobiet. Przebieg choroby zależy od wielu czynników, niemniej jednak obserwuje się, iż jest on cięższy u kobiet i osób powyżej 65 r.ż.

Postęp w medycynie wpłynął na efektywne leczenie choroby zwyrodnieniowej. W początkowym okresie choroby leczenie obejmuje zarówno farmakoterapię, fizyko i kinezyterapię, edukację pacjenta związaną ze zmianą stylu życia i postępowaniem leczniczym. Jednak, gdy leczenie zachowawcze nie przynosi pozytywnych efektów i trwa dłużej niż trzy miesiące, pod uwagę bierze się leczenie operacyjne (Ryc. 2) [124].



Rycina 2 Algorytm postępowania leczniczego w zespołach bólowych kręgosłupa [126]

Fizjoterapia jest integralną częścią procesu leczenia pacjentów ze zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa. Główne cele fizjoterapii to:

- zmniejszenie dolegliwości bólowych,
- zmniejszenie napięcia mięśniowego,
- poprawa zakresu ruchomości kręgosłupa,
- działanie przeciwzapalne,
- ukształtowanie prawidłowej postawy ciała i nawyków ruchowych,
- poprawa krążenia obwodowego [125, 126].

Ze względu na dynamikę i przebieg choroby zwyrodnieniowej wyróżnić można fazę ostrą i przewlekłą. Faza ostra związana jest z objawami uciskowymi na korzenie nerwowe co często, w konsekwencji daje objawy niedowładu kończyny dolnej. [127].

Istotnym objawem klinicznym fazy ostrej jest tzw. spirala bólowa. W wyniku ucisku na korzonki nerwowe a także tkanki przykręgosłupowe dochodzi do wzmożonego napięcia mięśni przykręgosłupowych, czego konsekwencją jest nasilenie dolegliwości bólowych. Faza ostra jest okresem ograniczonego leczenia fizjoterapeutycznego. Fizjoterapia w tym okresie opiera się głównie na kinezyterapii (terapia manualna, ćwiczenia oddechowe, metoda McKenziego lub pozycje ułożeniowe) i fizykoterapii (zabiegi o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym) [128].

Faza przewlekła to okres szeroko stosowanej fizjoterapii. Głównym zadaniem zabiegów fizjoterapeutycznych jest zmniejszenie dolegliwości bólowych i napięcia mięśniowego oraz poprawa ruchomości kręgosłupa. Obok ćwiczeń fizycznych można także stosować zabiegi z zakresu fizykoterapii. Wybór ćwiczeń oraz zabiegów uzależniony jest od etapu choroby i możliwości chorego [129].

1.3.4.3 Spondyloartropatia

Jedną z głównych przyczyn dolegliwości bólowych kręgosłupa obok choroby zwyrodnieniowej są spondyloartropatie, a więc przewlekłe choroby stawów, w których proces zapalny dotyczy kręgosłupa i niejednokrotnie równoległe stawów obwodowych. W przebiegu tych chorób nie dochodzi do wytwarzania czynnika reumatoidalnego klasy IgM. W zależności od przewagi dolegliwości w zakresie kręgosłupa czy stawów obwodowych wyróżniamy postać osiową lub obwodową tej choroby. Proces zapalny może także toczyć się jednocześnie w przyczepach ścięgien.

1.3.4.3.1 Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Najczęstszą postacią spondyloartropatii o charakterze osiowym jest zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK). Jest to przewlekły, postępujący proces zapalny, który obejmuje stawy krzyżowo-biodrowe, drobne stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa. W przebiegu tego procesu dochodzi do powstawania licznych zrostów kostnych, co powoduje postępujące usztywnienie struktur kręgosłupa. Należy podkreślić, że w

przebiegu tego procesu dochodzi także do zmian w narządzie wzroku, w układzie sercowo-naczyniowym, a także w wielu innych układach i narządach.

Częstość jego występowania to 0,5-2%, mężczyźni chorują 3 razy częściej niż kobiety. Obserwuje się rodzinne występowanie choroby u osób posiadających dodatni antygen HLA-B27 będący niejednokrotnie wykładnikiem powyższego schorzenia. U pacjentów tych ryzyko zachorowania jest 16-krotnie większe [130, 131]. Patogeneza jest nieznana, niemniej jednak uważa się, iż istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne, środowiskowe i bakteryjne. Antygen HLA-B27 jest markerem ZZSK, chociaż choroba jest także kojarzona z polimorfizmem genów dla aminopeptydazy (ERAP 1) i dla IL-23 [132, 133]. Zwraca się także uwagę na znaczenie niekonwencjonalnych limfocytów T związanych z błoną śluzową jelit (ang. *Mucosal-Associated Invariant T*, MAIT), które biorą udział w odpowiedzi na zakażenia niektórymi enterobakteriami oraz mykobakteriami, w wyniku czego produkowane są różne cytokiny, w tym IL-17 [134].

U dorosłych, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa może być kontynuacją idiopatycznego zapalania stawów. Początek ZZSK występuje wówczas w wieku między 8 a 45 r.ż. Pierwsze objawy obejmują ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej promieniujący do pachwin, pośladków, stawów kolanowych, a także zapalenie stawów skokowych, kolanowych, przyczepów ścięgna Achillesa lub rozciągnięcia podszwowego, co powoduje ból stóp. W przebiegu tej choroby mogą także pojawiać się objawy takie jak: ogólne osłabienie, spadek masy ciała i stany podgorączkowe. W postaci osiowej proces zapalny rozpoczyna się w stawach krzyżowo-biodrowych, obejmując coraz wyższe odcinki kręgosłupa, i powodując często bóle nocne, które zmniejszają się po wykonywaniu określonych ćwiczeń. Niewielkie urazy mogą powodować złamania kręgow, zwłaszcza odcinka szyjnego, zaś powstawanie zrostów w stawach kręgosłupa i wapnienie więzadeł stanowi przyczynę zniekształcenia kręgosłupa w formie tzw. „kija bambusowego”. W godzinach porannych towarzyszy temu uczucie sztywności.

Zmiany zapalne w piersiowym odcinku kręgosłupa, a także w stawach żebrowo-kręgowych powodują bóle w obrębie klatki piersiowej i trudności w oddychaniu, czego efektem jest spłycenie oddechu i brzuszny tor oddechowy. Z kolei zmiany w odcinku szyjnym dają duże dolegliwości bólowe, a także często ograniczenie ruchomości stawów i okresowe zawroty głowy. Ze stawów obwodowych najczęściej procesem zapalnym objęte są stawy ramienne i biodrowe, nieco rzadziej mostkowo-obojęzyczne lub skroniowo-żuchwowe. Zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych i ruchomość kręgosłupa badane są testem Patricka, a także testem Schobera i Otta.

W badaniu fizykalnym zwraca uwagę wyrównanie krzywizn kręgosłupa i ograniczenie jego ruchomości. Ze względu na jednocześnie toczący się proces zapalny w stawach obwodowych występuje przykurcz mięśni kończyn górnych i dolnych, a także niekiedy współistniejąca z ZZSK osteoporoza. Zmiany w narządzie wzroku to najczęściej zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej i przedniego odcinka gałki ocznej. Mogą one wyprzedzać dolegliwości stawowe. W układzie sercowo-naczyniowym dominują objawy zapalenia aorty, rzadziej występuje niedomykalność zastawki aortalnej czy zaburzenia przewodnictwa w mięśniu serca. Na skutek długotrwałego zeszywnienia dochodzi do zmian w układzie oddechowym, włóknienia płuc i objawów niewydolności oddechowej. U chorych z ZZSK może dojść do niewydolności nerek co jest konsekwencją rozwijającej się amyloidozy lub nefropatii IgA. ZZSK może także towarzyszyć choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy. Objawy neurologiczne mogą być konsekwencją uszkodzenia rdzenia kręgowego przy złamaniu kręgosłupa szyjnego lub też podwichnięcia w stawie szczytowo-obrotowym. U chorych z ZZSK istnieje duża tendencja do depresji, co jest wynikiem trudności w poruszaniu się, a także dużych dolegliwości bólowych [135, 136].

Rozpoznanie stawia się na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich [137], gdzie istotne jest spełnienie kryteriów radiologicznych i klinicznych. Do postawienia ostatecznej diagnozy używane są także kryteria Międzynarodowego Towarzystwa Badania Spondyloartropatii (ang. *An Assessment in SpondyloArthritis International Society, ASAS*) [138].

W rozpoznaniu różnicowym bierze się pod uwagę dyskopatie, chorobę Scheuermanna, rozsianą hiperostozę szkieletu, a także gruźlicę, choroby nowotworowe oraz zmiany zapalne w obrębie miednicy mniejszej.

Rozpoznanie choroby stawiane jest w oparciu o badanie kliniczne, badanie laboratoryjne i badania obrazowe takie jak RTG, rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa, scyntygrafia kości [136].

Leczenie jest wielodyscyplinarne i wymaga współpracy wielu specjalistów zarówno reumatologa, pulmonologa, kardiologa, lekarza rehabilitacji i ortopedy. Istotną rolę w leczeniu, zwłaszcza u chorych z dolegliwościami bólowymi i uczuciem sztywności odgrywają niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), a także leki przeciwbólowe. W przebiegu osiowej spondyloartropatii z objawami wyłącznie kręgosłupowymi nie stosuje się syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby, gdyż są one nieskuteczne. W przypadku zapalenia stawów obwodowych dobre efekty przynosi sulfasalazyna EN. Biologiczne leki modyfikujące chorobę

rozważane są u chorych, u których pomimo konwencjonalnego leczenia utrzymuje się nadal wysoka aktywność procesu zapalnego. Pierwszymi lekami z tej grupy są inhibitory TNF [139].

Nieprawidłowości stawu biodrowego są powszechnie rozpoznawane przez reumatologów u pacjentów z ZZSK i dotyczą około jednej czwartej do jednej trzeciej z nich. W przypadku silnych dolegliwości bólowych, współistniejących ze zmianami w stawach biodrowych, niejednokrotnie wykonuje się zabieg endoprotezoplastyki tego stawu [140]. W przypadku ciężkich zmian w kręgosłupie można wykonać osteotomię korekcyjną. Zabieg ten charakteryzuje się 4% śmiertelnością okołoperacyjną i 5% odsetkiem trwałych następstw neurologicznych. Pomimo wysokiego ryzyka powikłań, potwierdzono, że operacja przyczynia się do zapobiegania naturalnym procesom postępującej deformacji, zmniejszenia bólu, zmniejszenia niepełnosprawności, przywrócenia ogólnej równowagi i poprawy funkcji układu oddechowego i trawiennego [141].

1.3.4.3.2. Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) to przewlekła choroba zapalna stawów, której często towarzyszą objawy skórne charakterystyczne dla łuszczycy. Należy pamiętać o tym, iż możliwe jest jednak rozpoznanie ŁZS bez zmian skórnych (w ok. 15% przypadków). Objawy skórne mogą być ograniczone do zmian pojawiających się na płytkach paznokciowych.

ŁZS występuje u 0,133% populacji dorosłych, znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Zachorowalność jest zróżnicowana, objawy kliniczne pojawiają się między 30 a 50 r.ż., a u dzieci między 9 a 12 r.ż. Postać osiowa występuje trzy razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. U większości chorych zmiany stawowe rozwijają się po latach występowania zmian skórnych, natomiast u 20 % chorych wyprzedzają zmiany skórne [142].

Etiopatogeneza choroby jest nieznaną. W literaturze wskazuje się, iż uwarunkowanie genetyczne, a szczególnie występowanie antygeny HLA-Cw0602, predysponuje do rozwoju łuszczycy i zapalenia stawów, zaś antygeny HLA-B27, HLA-B38, i HLA-B08 zwiększają ryzyko rozwoju zapalenia stawów u chorych na łuszczycę. Bierze się także pod uwagę rolę czynników środowiskowych, a szczególnie infekcji wirusowych. Według nowych teorii również urazy (zwłaszcza urazy mechaniczne) mają wpływ na pojawienie się choroby. Także stres jest uważany za jeden z czynników etiologicznych [143].

Charakterystyczne dla łuszczycy zmiany skórne to rozrost naskórka i występowanie granulocytów obojętnochłonnych w warstwie rogowej naskórka, a także nacieki złożone z komórek jednojądrowych w warstwie brodawkowatej skóry właściwej. W błonie maziowej

dominuje rozrost naczyń. Zmiany zapalne w przyczepach ścięgnistych związane są także z rozrostem naczyń krwionośnych i naciekami limfocytów T CD-8. Istotną rolę w patogenezie choroby odgrywają również cytokiny, główne IL-17 i IL-12/23 oraz TNF- α [144].

Istnieje kilka postaci łuszczycowego zapalenia stawów:

- postać asymetryczna nielicznostawowa (zajęcie mniej niż 5 stawów, najczęściej rąk i stóp),
- postać symetryczna wielostawowa, przypominająca reumatoidalne zapalenie stawów, ale rzadko prowadząca do ich deformacji,
- postać z zajęciem wyłącznie stawów międzypaliczkowych dalszych,
- postać osiowa z zajęciem stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych,
- postać okaleczająca - zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych prowadzące do tworzenia się palców teleskopowych.

80% przypadków ŁZS ma charakter wielostawowy. Występuje wówczas ból, obrzęk stawów, wzmożone ucieplenie, tkliwość oraz niecharakterystyczna sztywność poranna. We wczesnym okresie choroby zmiany dotyczą drobnych stawów rąk i stóp, a także stawów mostkowo-obojczykowych, skroniowo-żuchwowych i krzyżowo-biodrowych. Zapaleniu stawów towarzyszy ból kręgosłupa z ograniczeniem ruchomości, dochodzi do deformacji palców kończyn, podwichnięć oraz osteolizy. Zmiany łuszczycowe dotyczą również paznokci i przebiegają z dystrofią płytek paznokciowych. Występuje także zapalenie ścięgien mięśnia czworogłowego, zapalenie ścięgien Achillesa i rozciągnięta podeszwowego. Powikłaniami ŁZS są choroby serca i naczyń. Jako wynik toczącego się procesu zapalnego i stosowanej przewlekłej sterydoterapii może rozwinąć się także osteoporoza. Zmiany w narządzie wzroku pojawiają się rzadziej niż w ZZSK. Ponadto występują zmiany zapalne jelit oraz niealkoholowe stłuszczenie wątroby. ŁZS predysponuje do częstszego zachorowania na zespoły limfoproliferacyjne. Pacjentom z ŁZS towarzyszą także stany lękowe i depresja związane z ograniczeniem ruchomości stawów, zmianami skórnymi oraz nieakceptowaniem swojego wyglądu.

W postawieniu rozpoznania pomocne są badania obrazowe, do których należy m.in. badanie RTG kręgosłupa i stawów obwodowych. W RTG obserwuje się niesymetryczne nadżerki zapalne, zanik szpar stawowych, ogniska przebudowy kości oraz osteolizę paliczek tworzącą obraz „zaostrzonych ołówków”. Zwraca uwagę charakterystyczne zajęcie paliczek prowadzące do ich skrócenia, tzw. „palce teleskopowe”. Zmiany zapalne przyczepów ścięgnistych często widoczne są w MRI lub USG. W badaniach laboratoryjnych można

zauważyć podwyższenie wskaźników ostrej fazy, a także obecność płynu stawowego o charakterze zapalnym [145].

Łuszczycowe zapalenie stawów rozpoznajemy w oparciu o kryteria CASPAR. Do rozpoznania upoważnia nas osiągnięcie co najmniej 3 punktów. (Tabela 5):

Tabela 5. Kryteria rozpoznania łuszczycowego zapalenia stawów (ang. *CLASsification criteria for Psoriatic ARthritis, CASPAR*) [146].

Objawy łuszczycy (zmiany łuszczycowe skóry stwierdzone przez reumatologa lub dermatologa),	Łuszczycyca w wywiadzie osobniczym lub rodzinnym (u krewnego I lub II stopnia) – 1 pkt; aktualnie obecne zmiany łuszczycowe – 2 pkt.
Typowe zmiany łuszczycowe paznokci (oddzielanie się paznokcia, zagłębienia w płytce paznokciowej i nadmierne rogowacenie) stwierdzone w badaniu przedmiotowym	1 pkt.
Ujemny wynik oznaczenia czynnika reumatoidalnego jakimkolwiek testem (z wyjątkiem testu lateksowego), najlepiej ELISA lub metodą nefelometryczną	1 pkt.
Zapalenie palców, definiowane, jako obrzęk całego palca (tzw. palec kielbaskowaty), obecnie lub w wywiadzie odnotowanym przez reumatologa	1 pkt.
Cechy radiologiczne przystawowej proliferacji kostnej, w postaci niewyraźnie odgraniczzonego kostnienia blisko krawędzi stawu (ale z wyłączeniem tworzenia osteofitów) na radiogramach ręki lub stopy	1 pkt.

W rozpoznaniu różnicowym bierze się pod uwagę ZZSK, procesy zapalne przebiegające ze zmianami skórnymi, inne postacie spondyloartropatii zapalnych i chorobę zwyrodnieniową stawów z miejscowym odczynem zapalnym.

Zmiany łuszczycowe paznokci w przebiegu łuszczycy ocenia się według wskaźnika NAPSI (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*), ocenę ogólną zmian skórnych według PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*), zapalenie przyczepów ścięgniastych według wskaźnika MEI (ang. *Mander Enthesitis Index*), a zapalenie palców wskaźnikiem LDI (ang. *Leeds Dactylitis Index*) [147].

Leczenie ŁZS jest interdyscyplinarne. Zgodnie z wytycznymi EULAR, dąży do zapewnienia choremu jak najlepszej opieki medycznej. Podstawowym jego celem jest uzyskanie długotrwałej remisji i poprawa jakości życia. Niekiedy bierze się pod uwagę, zwłaszcza w stanach zaawansowanych, zastosowanie leków modyfikujących, takich jak MTX, sulfasalazyna czy leflunomid [148]. Rolę pomocniczą w leczeniu miejscowych zmian odgrywają dostawowe iniekcje glikokortykoidów. Celem złagodzenia zmian skórnych istotną rolę odgrywa także leczenie dermatologiczne. Stosuje się leki działające miejscowo a niekiedy także zabiegi fototerapii. Remisja zarówno zmian stawowych, jak i skórnych jest podstawowym celem leczenia. W przypadku wzrostu OB, CRP, a także dolegliwości stawowych i zmian skórnych stosuje się niejednokrotnie glikokortykoidy w powiązaniu z NLPZ. W leczeniu, przy obecności przeciwwskazań do stosowania MTX należy wdrożyć połączenie leflunomidu i sulfasalazyny, a w niektórych stanach cyklosporynę A. Brak poprawy po 6 miesiącach takiego leczenia obliguje do włączenia leczenia biologicznego. Zwykle stosuje się antagonistę TNF- α . W przypadku braku efektów terapeutycznych należy dokonać zmiany na inny lek biologiczny. [145].

1.3.4.3.3 Inne spondyloartropatie

W etiologii spondyloartropatii istotną rolę odgrywają zapalenia stawów związane z nieswoistą zapalną chorobą jelit oraz niezróznicowane zapalenia stawów kręgosłupa.

Reaktywne zapalenie stawów

Reaktywne zapalenia stawów najczęściej związane są ze współistniejącymi zakażeniami układu pokarmowego, moczowo-płciowego i rzadziej oddechowego. Klinicznie charakteryzują się występowaniem bóli krzyża, zapaleniem pojedynczych stawów obwodowych i objawami pozastawowymi np. zapaleniem spojówek, przedniego odcinka błony naczyniowej oka, zapaleniem żołądki prząca, złuszcającym zapaleniem skóry stóp i dłoni.

Najczęstsze patogeny jelitowe wywołujące reaktywne zapalenia stawów to bakterie: *Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella*, *Clostridium* oraz *Campylobacter*. Czynnikiem wywołującym zakażenia układu moczowo-płciowego są *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureoplasma urealyticum* i *Escherichia coli*. Ze strony układu oddechowego to *Chlamydia pneumoniae*, *Campylobacter pneumoniae* i niektóre szczepy paciorkowców [149]. Często objawami poprzedzającymi bóle stawów są: biegunka, bóle brzucha, gorączka, częste oddawanie moczu, zapalenie sromu i pochwy, a także gruczołu krokowego. W dużej grupie chorych zakażenie zapoczątkowujące chorobę może być skąpoobjawowe lub nieme klinicznie.

Typowe zapalenia stawów to zapalenia asymetryczne, zajmujące niewiele stawów, mogące dotyczyć dużych stawów kończyn dolnych [150]. Dla reaktywnego zapalenia stawów opracowano kryteria ACR, będące podstawą jego rozpoznania.

Terapia reaktywnego zapalenia stawów to głównie leczenie ukierunkowane na czynnik etiologiczny. Składa się z leczenia indukcyjnego i właściwego leczenia zapalenia stawów i zmian pozastawowych. Najczęściej stosowanym lekiem przeciwbakteryjnym jest azytromycyna. W leczeniu zapalenia stawów pomocne są NLPZ i dostawowe podanie glikokortykoidów. W zaawansowanym przypadku stosuje się sulfasalazynę, MTX lub leki biologiczne. Prowadzone jest równocześnie leczenie okulistyczne i dermatologiczne [151].

Dolegliwości kręgosłupa związane z nieswoistą zapalną chorobą jelit.

Nieswoiste zapalne choroby jelit definiuje się jako przewlekłe zapalenie jelit, które wynika z interakcji gospodarza z drobnoustrojami u osoby podatnej genetycznie. Jest to grupa chorób autoimmunologicznych, które charakteryzują się zapaleniem zarówno jelita cienkiego, jak i grubego. Można wyróżnić następujące postacie choroby: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*colitis ulcerosa*), choroba Leśniowskiego-Crohna i nieokreślone zapalenia jelit. Pacjenci doświadczają objawów brzusznych, w tym biegunek, bóle brzucha, krwawych stolców i wymiotów. Ponadto u wielu pacjentów zaobserwowano zaburzenia funkcji nabłonka jelitowego [152].

Enteropatyczne zapalenie stawów jest schorzeniem, które występuje w przebiegu nieswoistych zapalnych chorób jelit. Choroba ta występuje u 15-20 % pacjentów. W obrazie klinicznym zwraca uwagę zapalenie stawów, zapalenie przyczepów ścięgniastych i objawy pozastawowe. Zapalenie stawów może mieć postać skąpoobjawową obwodową, symetryczną wielostawową i osiową. Postać obwodowa jest częsta i dotyczy dużych stawów, takich jak stawy kolanowe, skokowe i biodrowe. Ten typ zapalenia stawów ma często postać wędrującą, zaś postać wielostawowa dotycząca drobnych stawów może być mylona z RZS. Istnieje także postać, w której występują objawy zapalenia stawów osiowych i obwodowych. Objawy pozastawowe to rumień guzowaty i piodermia zgorzelinowa. Może wystąpić także zapalenie błony naczyniowej oka. Często towarzyszą dolegliwości bólowe ze strony dolnego odcinka kręgosłupa lędźwiowego, które należy różnicować z innymi przyczynami zespołów bólowo-korzeniowych [153].

Choroba Whipple'a to rzadko spotykana choroba wywołana przez bakterie *Tropheryma whipplei*, która charakteryzuje się zróżnicowanym obrazem klinicznym obejmującym układ ruchu. Występuje zapalenie stawów mające charakter wędrujący, lecz nie powoduje ono zmian strukturalnych. Zapalenie stawów dotyczy stawów obwodowych lub, rzadziej, osiowych.

Towarzyszy temu wyniszczenie, bóle brzucha, krew w kale i objawy neurologiczne, takie jak zaburzenia poznawcze i demencja. Może wystąpić powiększenie węzłów chłonnych, przebarwienie skóry, a także spadek ciśnienia tętniczego krwi. Rozpoznanie wymaga wykazania obecności patogenu w biopsji błony śluzowej dwunastnicy lub innych odcinków jelita cienkiego. W rozpoznaniu pomocne mogą okazać się badania reakcji łańcuchowej polimerazy wskazujące na występowanie w płynach ustrojowych fragmentów bakterii wywołujących chorobę. Leczeniem z wyboru jest antybiotykoterapia. Zalecane jest łączenie leków przeciwbakteryjnych z sulfametoksazolem lub doksycykliną [154].

1.3.5 Podsumowanie sposobów leczenia zespołów bólowych kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego

Leczenie zespołów bólowych kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego jest interdyscyplinarne i zazwyczaj przewlekłe. Jego różnorodność związana jest z fazą choroby. Możliwości terapeutyczne z uwzględnieniem czasu trwania choroby przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Możliwości terapeutyczne z uwzględnieniem czasu trwania choroby [155].

Ostry okres	Przewlekły okres
Farmakoterapia	
Niesteroidowe leki przeciwzapalne, miorelaksanty, antydepresanty, opioidy.	
Kinezyterapia	
Pozycje ułożeniowe, ćwiczenia oddechowe, ćwiczenia izometryczne, metoda McKenziego, terapia manualna.	Ćwiczenia oddechowe, ćwiczenia wzmacniające mięśnie, metoda McKenziego, terapia manualna, masaż.
Fizykoterapia	
Sollux, okłady ciepłe, krioterapia, elektroterapia, laseroterapia, magnetoterapia.	Elektroterapia, ultradźwięki, Sollux, magnetoterapia, laseroterapia, krioterapia, hydroterapia.
Edukacja i psychoterapia	

Terapia pacjentów powinna obejmować zarówno leczenie zachowawcze jak i operacyjne, psychoterapię, poprawę ergonomii miejsca pracy a także edukację pacjenta [156, 157].

Leczenie farmakologiczne

Farmakoterapia jest podstawową formą leczenia dolegliwości bólowych kręgosłupa. Ogólnodostępność i szeroki wybór leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych spowodowały, że stały się one powszechnie stosowane. W zależności od pochodzenia bólu i jego nasilenia można stosować leki przeciwbólne o słabym lub silnym działaniu, a nawet leki opioidowe [158]. Przy doborze środków przeciwbólowych należy jednak pamiętać o działaniu uzależniającym leku i stosować je adekwatnie do aktualnych potrzeb [159]. Leczenie przeciwbólne stosujemy zgodnie z drabiną analgetyczną i współczesnymi wytycznymi leczenia bólu.

Jako leczenie pierwszego rzutu zwykle stosuje się NLPZ. Są one często stosowane i mogą zapewnić krótkotrwałą ulgę. NLPZ są stosowane w łagodzeniu przewlekłego bólu krzyża bez współistniejących dolegliwości korzeniowych [160]. Aby zminimalizować skutki uboczne, NLPZ powinny być podawane w najmniejszej skutecznej dawce i przez możliwie najkrótszy czas [161].

Do innych powszechnie stosowanych leków należą opioidy. Leki opioidowe mogą być stosowane, jeśli nieopiodowe leki przeciwbólne są przeciwwskazane lub okażą się nieskuteczne. Jeśli krótki okres leczenia (4 tygodnie) przynosi u pacjenta istotną poprawę, a jednocześnie powoduje niewielkie skutki uboczne lub nie powoduje ich wcale, to leki opioidowe mogą być również długoterminową opcją terapeutyczną.

Dane naukowe sugerują, że środki zwiotczające mięśnie szkieletowe są korzystne w niespecyficznym przewlekłym bólu krzyża. Jednak występujące działania niepożądane takie jak: uspokojenie polekowe, przemijające niedociśnienie i zespół serotoninowy ograniczają ich stosowanie [162].

W leczeniu farmakologicznym stosowane rzadziej są: paracetamol oraz kortykosteroidy ogólnoustrojowe. Najnowsze dane naukowe dowodzą, iż stosowanie paracetamolu w porównaniu z placebo, nie spowodowało poprawy w zakresie łagodzenia dolegliwości bólowych ani sprawności funkcjonalnej u pacjentów z ostrym lub przewlekłym nieswoistym bólem krzyża [163].

Przy stosowaniu NLPZ, a także innych form leczenia farmakologicznego należy pamiętać o wykonaniu badania gastroscopowego jamy brzusznej celem wykluczenia istniejących już

poprzednio zmian na śluzówce żołądka, mogących wywoływać dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego.

Fizjoterapia

Leczenie zachowawcze wykorzystuje głównie kompleksową fizjoterapię. Skuteczność fizjoterapii uzależniona jest m.in. od etapu choroby oraz systematyczności pacjenta. Do podstawowych elementów fizjoterapii zalicza się kinezyterapię i fizykoterapię oraz wybrane metody masażu.

W leczeniu zespołów bólowych kręgosłupa stosuje się przede wszystkim elektroterapię, ultradźwięki, krioterapię, światłolecznictwo, laseroterapię, magnetoterapię oraz hydroterapię. W chwili obecnej w zakresie stosowanych zabiegów kinezyterapii bardzo istotną rolę odgrywają zabiegi manipulacyjne w zakresie kręgosłupa, których celem jest zmniejszenie dolegliwości bólowych i napięcia mięśniowego. Nie wszyscy pacjenci kwalifikują się do manipulacji ze względu na istniejące przeciwwskazania, szczególnie są to chorzy ze świeżymi, ostrymi bólami krzyża, osteoporozą, chorobami metabolicznymi, zakażeniami, nowotworami, chorobami tętnic kręgowych [156].

Rola zaopatrzenia ortopedycznego w schorzeniach kręgosłupa

Jak podaje Grzegorzycyk i wsp. zaopatrzenie ortopedyczne to jeden z elementów interdyscyplinarnego leczenia dolegliwości bólowych kręgosłupa. Najczęściej stosowane są w zespołach bólowych krzyża sznurówki stabilizujące, gorsety, ortezy i inne [126]. Na podstawie przytoczonych niżej prac trudno jednak wyciągnąć jednoznaczne wnioski co do skuteczności stosowania zaopatrzenia ortopedycznego

Jellema i wsp. zaznaczają, iż brakuje badań klinicznych dotyczących skuteczności zaopatrzenia ortopedycznego, zarówno w ostrych, jak i przewlekłych dolegliwościach bólowych kręgosłupa, dlatego też, pomimo powszechności stosowania, powinno się unikać korzystania z tego typu pomocy zwłaszcza dłużej niż kilka godzin w ciągu doby [165]

Badania Amundsena i wsp. wskazują, iż zastosowanie gorsetu piersiowo-lędźwiowego w połączeniu z ćwiczeniami istotnie poprawiło stan pacjenta, zmniejszając dolegliwości bólowe kręgosłupa [166]. Zróżnicowane są także opinie na temat osłabienia mięśni grzbietu u pacjentów, którzy używali zaopatrzenia ortopedycznego w terapii bólów kręgosłupa. Część autorów uważa, że długotrwałe stosowanie gorsetu nie wpływa na siłę mięśni [167, 168], są jednak doniesienia im zaprzeczające [169, 170].

Według Schott i wsp., pomimo niejednoznacznych i odmiennych opinii różnych badaczy, nie powinno się odchodzić od zaopatrzenia ortopedycznego, ponieważ przynosi ono pozytywny efekt przeciwbólowy, a tym samym poprawia samopoczucie pacjentów. Szczególnie jest ono rozważane w przypadku złamań kompresyjnych kręgow u pacjentów z osteoporozą. Dotyczy to głównie chorych, którzy z różnych powodów nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego (stabilizacji kręgosłupa czy cementowania kręgow) [171].

Edukacja

Proces edukacji pacjenta w zakresie przebiegu zespołów bólowych kręgosłupa powinien obejmować informacje o anatomii, biomechanice kręgosłupa wraz z etiologią choroby. Ważna jest edukacja chorego, jak ma radzić sobie z bólem oraz jakie znaczenie ma dla niego aktywność fizyczna [172]. Według McKenzie istotą terapii jest zmniejszenie liczby nawrotów dolegliwości bólowych [173].

Psychoterapia

Obserwowano, iż stan emocjonalny pacjenta wpływa na rozwój dolegliwości bólowych. Obniżony nastrój czy sama świadomość choroby mogą nasilać objawy bólowe. Hipochondryczny typ osobowości podwyższa poziomem lęku. Lęk może wynikać z sytuacji rodzinnej czy zawodowej bądź też z określonej sytuacji w miejscu pracy. Pacjenci z hipochondrycznym typem osobowości potrafią wywołać u siebie nadmierną reakcję na wszystkie testy diagnostyczne. Każdy ich ruch staje się bolesny, a reakcja pozostaje nieadekwatna do zmian morfologicznych w zakresie kręgosłupa [174]. Szczególnie tacy pacjenci powinni zostać poddani psychoterapii.

Inne lecznicze metody nieoperacyjne zespołów bólowych

Jedną z form leczenia są małoinwazyjne zabiegi w obrębie kręgosłupa takie jak blokady korzeni nerwowych, termolezje, neuromodulacje lub neuroliza.

Leczenie operacyjne

W przypadku nieskuteczności leczenia farmakologicznego i rehabilitacyjnego stosowane jest leczenie chirurgiczne. Do najczęstszych przyczyn powodujących powyższe leczenie należą: nieodprowadzalne przepukliny krążków uciskające korzenie nerwowe lub rdzeń kręgowy, ciasnota kanału kręgowego, uporczywe bóle i ubytkowe objawy neurologiczne, a także niestabilność w obrębie jednej lub kilku jednostek ruchowych kręgosłupa.

Wskazaniem do leczenia operacyjnego jest również brak poprawy po leczeniu zachowawczym, zespoły jedno i dwukorzeniowe z nasilonymi niedowładami lub upośledzeniem zwieraczy i zespołem ogona końskiego [164].

Do najczęstszych sposobów operacyjnego leczenia zespołów bólowych kręgosłupa należą:

- mikrodyscektomia wykonywana metodą klasyczną lub endoskopową
- stabilizacje jedno lub wielopoziomowe odcinka lędźwiowego (z użyciem lub bez implantów międzytrzonowych),
- laminektomia odbarczająca,
- korporektomia,
- wertebroplastyka,
- usztywnienie stawów krzyżowo-biodrowych.

2. Cel pracy

Głównym celem pracy jest ocena korelacji markerów obrotu kostnego, badania densytometrycznego i markerów zapalnych z dolegliwościami bólowymi odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z towarzyszącą osteoporozą lub osteopenią.

Szczegółowe cele badania to:

1. Badanie zależności pomiędzy nasileniem procesu zapalnego wyrażonego markerami zapalnymi CRP, OB oraz IL-6, a stopniem nasilenia bólu wyrażonego skalą VAS i wskaźnikiem niepełnosprawności ODI.
2. Badanie zależności pomiędzy nasileniem bólu, a stopniem zaawansowania osteoporozy wyrażonej poziomem markerów obrotu kostnego osteokalcyny i dezopsyrydynoliny oraz gęstością masy kostnej mierzonej metodą DEXA.
3. Badanie zależności pomiędzy markerami zapalnymi, będącymi wyrazem zaawansowania RZS i gęstością masy kostnej mierzonej metodą DEXA, będącej wyrazem osteoporozy.
4. Badanie zależności pomiędzy markerami zapalnymi, a markerami obrotu kostnego u pacjentów z RZS.
5. Badanie zależności pomiędzy markerami obrotu kostnego, a gęstością masy kostnej mierzonej metodą DEXA.

3. Materiał i metodyka badań

3.1 Grupa badana i kontrolna

Wszyscy uczestnicy badania byli pacjentami Poradni Reumatologicznej Centrum Medycznego „Vadimed” w Krakowie. Badania zostały przeprowadzone po uzyskaniu zgody dyrektora placówki oraz Komisji Bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Krakowie.

Do badania włączono 50 kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów, rozpoznanym wg kryteriów ACR/EULAR 2010, u których występowały dolegliwości bólowe dolnego odcinka kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego z jednoczesnymi zaburzeniami markerów obrotu kostnego i dolegliwościami klinicznymi pozwalającymi rozpoznać osteoporozę. Grupę kontrolną stanowiło 25 kobiet zdrowych, u których nie stwierdzono chorób tkanki łącznej, chorób autoimmunologicznych, innych chorób o podłożu zapalnym ani osteopenii bądź osteoporozy.

Czas obserwacji badanej grupy chorych wynosił 24 miesiące. Przebieg procesu leczniczego monitorowany był przy pomocy markerów procesu zapalnego. U pacjentek biorących udział w badaniu monitorowane były wartości markerów zapalnych, markerów obrotu kostnego, rozszerzonych badań laboratoryjnych. Zwracano uwagę na objawy kliniczne pacjentek i dolegliwości bólowe kręgosłupa w odcinku krzyżowo-lędźwiowym.

Z badań laboratoryjnych u każdej osoby wykonano: morfologię, OB, CRP, IL-6, osteokalcynę i dezoksyrydynolinę, wapń, fosfor, poziom witaminy D, mocznik, kreatyninę, kwas moczowy. Badaniami laboratoryjnymi stanowiącymi podstawę do monitorowania procesu zapalnego były: OB, CRP i IL-6. Ponadto oznaczane były markery obrotu kostnego, a więc marker tworzenia - osteokalcyna i marker resorpcji – dezoksyrydynolina. U każdej pacjentki wykonano badanie densytometryczne z dwóch miejsc pomiaru: kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego i szyjki kości udowej. Na podstawie badania densytometrycznego u 38% pacjentek zdiagnozowano osteoporozę, natomiast u 62% -osteopenię. Osteoporoza w badaniu densytometrycznym została rozpoznana u osób, u których wartość T-score była mniejsza lub równa 2,5 odchylenia standardowe w stosunku do szczytowej masy kostnej u młodych dorosłych.

U każdej pacjentki wykonano badanie radiologiczne kręgosłupa odcinka L-S w projekcji przednio-tylnej i bocznej. U 92% pacjentek stwierdzono zmiany dyskopatyczno-zwyrodnieniowe, mające zapewne wpływ na dolegliwości bólowe kręgosłupa.

Do oceny zaburzeń funkcjonowania spowodowanych dolegliwościami bólowymi kręgosłupa lędźwiowego zastosowano kwestionariusz ODI (ang. *Oswestry Disability Index*).

W leczeniu najczęściej stosowana była: terapia skojarzona MTX z sulfasalazyną (u 60% pacjentów), monoterapia leflunomidem (u 16% osób). U 24% pacjentów stosowano monoterapię MTX. U 72% pacjentek zastosowano glikokortykoidy jako terapię inicjacyjną w początkowym jej okresie lub w czasie znacznej progresji dolegliwości. Z tego u 60% chorych zastosowano metypred, natomiast u 12% encorton. Ponadto u 76% pacjentek stosowane były niesteroidowe leki przeciwzapalne zmniejszające proces zapalny i częściowo dolegliwości bólowe. U 20% pacjentek, ze względu na znaczne nasilenie dolegliwości bólowych, włączono do leczenia zgodnie z drabiną analgetyczną, leki opioidowe.

Do leczenia z powodu osteoporozy włączone były bisfosfoniany - 44% pacjentek, zaś 22% leczonych było denosumabem. Wszystkie pacjentki substytuowano preparatami wapnia i wit. D.

U 6% pacjentek z grupy badanej wystąpiło złamanie szyki kości udowej, u 16% złamanie kompresyjne kręgow, natomiast u 12% złamanie końca dalszego kości promieniowej.

Każda pacjentka, przed wdrożeniem leczenia immunosupresyjnego miała wykonany test QuantiFERON celem wykluczenia gruźlicy i gruźliczopodobnych procesów zapalnych. W badanej grupie pacjentek obecne były także choroby współistniejące, takie jak: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zakrzepica żył kończyn dolnych, cukrzyca, choroba nowotworowa, zakażenie *Borrelia Burgdorferi* i chlamydia. 30% pacjentek operowanych było z powodu choroby zwyrodnieniowej stawów biodrowych lub kolanowych – wykonano endoprotezoplastykę.

W leczeniu nadciśnienia tętniczego stosowane były β -blokery, blokery kanału wapnia oraz diuretyki. W przypadku cukrzycy stosowane były: metformina, gliptyna oraz sitagliptyna. W leczeniu choroby niedokrwiennej serca - nitraty i selektywne blokery kanału wapnia. Leczenie boreliozy i chlamydiozy prowadzone było doksycykliną i azytromycyną, zaś leczenie zakrzepicy - heparyną drobnocząsteczkową, a następnie apiksabanem.

3.1.1 Kryteria włączenia do badania

Kryteria włączenia do badania:

- rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów wg kryteriów ACR/EULAR 2010,
- płeć żeńska,
- dolegliwości bólowe kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego,
- współistniejąca osteoporoza lub osteopenia.

3.1.2. Kryteria wyłączenia z badania

- płeć męska,
- osoby < 18 roku życia,
- kobiety w ciąży,
- pacjentki ze współistniejącymi chorobami tkanki łącznej.

3.2 Metodyka i technika wykonywania badań laboratoryjnych

Badania laboratoryjne wykonywane były w medycznym laboratorium diagnostycznym „Diagnostyka” na podstawie zawartej umowy pomiędzy Centrum Medycznym Vadimed, a „Diagnostyką”. Markery zapalne i obrotu kostnego, a także badania podstawowe wykonywane były w jednym miejscu przez diagnostów laboratoryjnych zgodnie z ich specjalizacją. Badania podstawowe i markery zapalne IL-6, CRP, OB, a także markery obrotu kostnego takie jak osteokalcyna oraz dezoksyperydynolina wykonywane były zgodnie z obowiązującymi standardami.

IL-6 to jeden z najważniejszych markerów stanu zapalnego. Wykorzystywana w ocenie stopnia aktywności procesu zapalnego i monitorowaniu terapii RZS. Uwalnia się ona z tkanek zajętych procesem zapalnym [175]. Zwiększenie stężenia IL-6 (podobnie jak IL-1 i TNF- α) stymuluje produkcję białek ostrej fazy takich jak OB i CRP. IL-6 jest charakterystyczną cytokiną o działaniu wielokierunkowym i stanowi czynnik mechanizmu obronnego. Jest ona bardzo ważnym elementem w metabolizmie białek ostrej fazy zachodzącym w wątrobie [176]. Jest wytwarzana przez monocyty i makrofagi, co wiąże się z występowaniem jej dużego stężenia u osób starszych, u których komórki częściej różnicują się wg linii mieloidalnej [177]. W reakcji ostrej fazy białek indukowanej przez IL-6 oraz inne mediatory, powstaje wiele ważnych białek, a jednym z nich jest białko CRP, którego większe stężenie sygnalizuje między innymi uszkodzenie tkanek, zakażenie bądź reakcję zapalną czy chorobę nowotworową [178]. W celu określenia wartości IL-6 surowica badanych pacjentek została pobrana do standardowych probówek zawierających EDTA. Badanie stężenia IL-6 wykonano testem firmy Roche, metodą elektrochemiluminescencji „ECLIA” na aparacie Cobas.

Kolejnym wspomnianym powyżej markerem zapalnym było białko CRP. Białko CRP jest białkiem ostrej fazy. Syntetyzowane jest w wątrobie i składa się z pięciu podjednostek o masie 105 tysięcy Daltonów. Jest to najbardziej czułe białko spośród białek ostrej fazy, a jego stężenie gwałtownie wzrasta w stanie zapalnym. Produkcja CRP może być nieco mniejsza u pacjentów

z chorobami wątroby. Pomiar zmian stężenia CRP dostarcza użytecznych informacji diagnostycznych o tym, jak ostry i poważny jest toczący się proces chorobowy. Surowica pacjentek została pobrana do standardowych probówek zawierających EDTA. Badanie stężenia CRP wykonano testem immunoturbidymetrycznym do ilościowego oznaczania *in vitro* CRP w surowicy ludzkiej i osoczu na aparacie Cobas. Uznaje się, że stężenie powyżej 8 do 10 mg/l świadczy o obecności stanu zapalnego. Stężenie w granicach 10 do 40 mg/l świadczy o toczącym się procesie zapalnym o średnio ciężkim przebiegu, podczas gdy stężenie powyżej 40 mg/l wskazuje na prawdopodobieństwo rozwoju ciężkiego zakażenia [179].

OB, czyli Odczyn Biernackiego, jest to przesiewowe, nieswoiste badanie, które pozwala na wykrycie i monitorowanie przewlekłych stanów zapalnych. Szybkość opadania erytrocytów jest ściśle związana z występowaniem w organizmie stanu zapalnego. Badanie to stosuje się w diagnostyce chorób takich jak: choroby układowe tkanki łącznej, choroby autoimmunologiczne, choroby naczyń krwionośnych, choroby zakaźne (głównie o podłożu bakteryjnym), choroby nerek, krwi oraz choroby nowotworowe. Badanie wykonano metodą fotometrycznej analizy kinetyki przepływu w kapilarze. Zakres referencyjny wynosi 2-15 mm/h [180].

Osteokalcyna jest najważniejszym białkiem niekolagenowym w macierzy kostnej. Zawiera 49 aminokwasów, a jej masa cząsteczkowa wynosi 5800 Da. Wytwarzana jest przez osteoblasty w procesie syntezy kości, a jej stężenie w surowicy powiązane jest z obrotem kostnym. W celu jej oznaczenia krew pobrano przy użyciu standardowych probówek zawierających EDTA. Badanie wykonano testem Elecsys N-MID Osteocalcin firmy Roche, metodą ECLIA na aparacie Cobas. Zakresy norm są zmienne i wynoszą dla pacjentów z osteoporozą: 13 – 48 ng/ml, u kobiet przed menopauzą > 20 roku życia: 11 - 43 ng/ml, a po menopauzie (u kobiet nieleczonych hormonalną terapią zastępczą) 15 – 46 ng/ml [181].

Marker resorpcji - dezoksyperydynolina (Pyrilinks-D, DPD) powstaje z lizyny pod wpływem specyficznej oksydazy. W procesie resorpcji kostnej, dezoksyperydynolina jest uwalniana do krwioobiegu, a następnie wydalana z moczem w postaci niezmienionej. Jej stężenie nie zależy od diety, co powoduje, że DPD jest jednym z głównych markerów, używanym do monitorowania resorpcji kości. W celu uniknięcia wpływu dziennej zmienności należy pobrać do badania pierwszą porcję porannego moczu, oddanego do godziny 10 rano. Oznaczenie wykonano metodą immunochemiczną z odczytem chemiluminescencyjnym (CLIA) na aparacie Immulite 2000 XPi. Wynik badania oraz normy podawane są w przeliczeniu na 1 mmol kreatyniny, oznaczonej z tej samej porcji moczu. Normy dla tych badań są zależne od płci i wynoszą 2,3 – 7,4 nmol DPD/mmol kreatyniny [182].

3.3 Metodyka i technika wykonywania badania radiologicznego odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa

Diagnostyka radiologiczna (RTG) jest łatwo dostępnym, szybkim i tanim badaniem diagnostycznym stosowanym do diagnostyki schorzeń kręgosłupa. Na zdjęciu RTG można ocenić ustawienia kręgów (kyfoza, lordoza, skolioza), wykryć wady lub odmiany rozwojowe (kręgi motyle, asymilację kręgów, kręgi przejściowe) oraz obecność zmian patologicznych. Zmiany zniekształcające i degeneracyjne są najczęściej wykrywanymi zmianami w chorobie zwyrodnieniowej kręgosłupa. Na radiogramie można ujawnić duże naczyniaki śródkostne oraz destrukcję kręgów spowodowaną przez zmiany zapalne i nowotworowe (ogniska osteolityczne lub osteosklerotyczne). Radiogramy pozwalają stwierdzić obecność złamań kompresyjnych trzonów kręgowych, zarówno pourazowych jak i patologicznych, na przykład w przebiegu osteoporozy. W prowadzonych badaniach wszystkie zdjęcia rentgenowskie wykonywane były przez tego samego technika, na aparacie Siemens-Multix Pro z cyfrowym systemem obrazowania oraz sczytywane przez skaner Konica Regius 110. Każda pacjentka miała wykonane dwa zdjęcia RTG kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego w projekcji przednio-tylnej oraz projekcji bocznej. Uczestniczki badania zostały poinstruowane, aby przed badaniem usunąć wszystkie metalowe przedmioty mogące zakłócać rzeczywisty obraz badania.

W trakcie wykonywania zdjęcia RTG w projekcji przednio-tylnej, pacjentka leżała na plecach, nogi były zgięte w stawach kolanowych i biodrowych tak, aby lordoza lędźwiowa została wyrównana. Promień środkowy padał 1-2 cm powyżej pępka na linię białą i przebiegał od przodu ku tyłowi w płaszczyźnie strzałkowej, prostopadle do kasy. W trakcie badania w projekcji bocznej pacjentka leżała na boku. Płaszczyzna czołowa była prostopadła do stoku. Nogi lekko zgięte w stawach kolanowych i biodrowych, a kończyny górne wyciągnięte do przodu. Promień środkowy padał na punkt leżący około 4 cm powyżej grzebienia kości biodrowej oraz o szerokość dłoni do przodu od tylnej powierzchni pleców. Przebiegał w płaszczyźnie czołowej prostopadle do kasy. Prawidłowo wykonane badanie uwidoczniało kręgi od Th12 do S1. Badania w projekcji przednio-tylnej oraz bocznej wykonano na wstrzymanym oddechu.

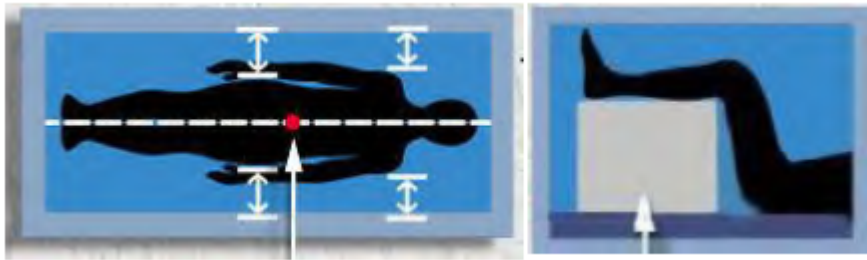
Osteoporoza okołostawowa jest jednym z pierwszych objawów radiologicznych RZS co wynika ze zwiększonej aktywności komórek kościogubnych (osteoklastów). Przewaga aktywności osteoklastów nad osteoblastami prowadzi do powstania nadżerek kostnych, które wywołują kolejną destrukcję stawów i zaburzenia czynnościowe. Aktywacja osteoklastów

poprzez zwiększone wyzwalanie enzymów proteolitycznych prowadzi do powstania torbieli zapalnych, a następnie do przerwania ciągłości warstwy korowej kości oraz uszkodzenia chrząstki [175]. W wyniku powyższych procesów dochodzi do wytworzenia nadżerek kostnych. Zaktywowane osteoklasty przylegają do tkanki kostnej, zaś procesy zachodzące w osteoklaście prowadzą do uwolnienia enzymów takich jak: katepsyna K, macierzowa metaloproteinaza 9 i winiano-oporna kwaśna fosfataza typu 5 (TRAP). W wyniku zwiększonego stężenia powyższych enzymów w okolicy tkanki kostnej dochodzi do rozpoczęcia procesu degradującego macierz kostną [184]. Następuje uwolnienie wapnia oraz markerów obrotu tkanki kostnej i chrzęstnej. U podłoża reumatoidalnego zapalenia stawów leży przewlekły proces zapalny, zainicjowany w błonie maziowej stawów i rozprzestrzeniający się na okoliczne tkanki. Proces zapalny aktywuje prekursorów osteoklastów wyzwalając kaskadę prowadzącą do ubytku masy kostnej.

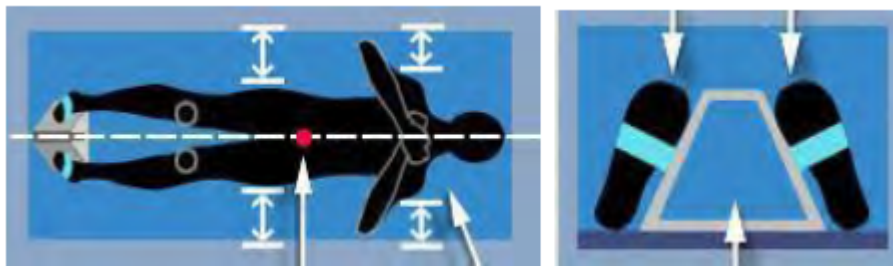
3.4 Metodyka i technika wykonywania badania densytometrycznego

Densytometria jest badaniem rentgenowskim, które służy do oceny gęstości mineralnej kości (ang. *Bone Mineral Density*, BMD). Wykonywana jest metodą DEXA (ang. *Dual-Energy X-ray Absorptiometry*). Jest to badanie nieinwazyjne i niebolesne. Uważana jest za „złoty standard” w diagnostyce i ocenie leczenia osteoporozy. Źródłem promieniowania w aparacie densytometrycznym jest lampa rentgenowska. Pomiarów metodą DEXA w grupie badanej wykorzystane w pracy były wykonywane przez tego samego technika, na aparacie Lunar firmy GE Healthcare, wyposażonym w oprogramowanie enCORE. Zgodnie z rekomendacjami WHO, badanie wykonano jednocześnie w dwóch lokalizacjach: szyjce kości udowej (Dexa SKU) oraz kręgosłupie lędźwiowym. Jako miejsce pomiaru wybrano szyjkę lewej kości udowej oraz kręgosłup lędźwiowy. W wyjątkowych przypadkach, np. jeśli pacjentka posiadała endoprotezę w obrębie stawów biodrowych lub była po operacyjnym leczeniu kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego z użyciem implantów, badanie wykonywano z kości przedramienia. Uczestniczki badania zostały poinstruowane o konieczności usunięcia przed badaniem wszystkich metalowych przedmiotów mających wpływ na jego wynik. Czas trwania pojedynczego badania wynosił około 1,5 do 3 minut. Czas badania zależał od ilości tkanki tłuszczowej, u osób otyłych czas ten był dłuższy. Aparat pomiarowy był kalibrowany każdego dnia przed badaniami zgodnie z procedurą kalibracji, a jeden raz w tygodniu dodatkowo z użyciem fantomu dołączonego przez producenta. Wyniki dla każdej lokalizacji zostały

przedstawione jako BMD (g/cm²) oraz wskaźnik T-score. Według wytycznych WHO, wynik T-score $\leq 2,5$ pozwala na postawienie rozpoznania osteoporozy.



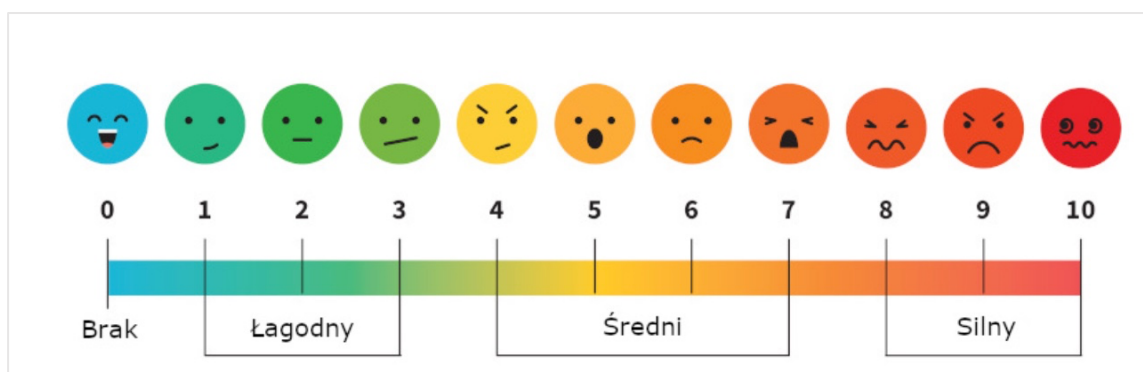
Rycina 3 Ułożenie pacjenta do badania densytometrycznego kręgosłupa. Pacjent leży na plecach, z piankowym blokiem umieszczonym pod kończynami dolnymi.



Rycina 4 Ułożenie pacjenta do badania densytometrycznego szyjki kości udowej. Pacjent leży na plecach, kończyny dolne znajdują się w niewielkiej rotacji wewnętrznej

3.5 Metodyka i technika oceny stopnia dolegliwości bólowych w skali VAS i ODI

Ból jest odczuciem bardzo subiektywnym, bowiem każdy człowiek ma inną tolerancję bólu i może odczuwać go w innym stopniu. W reumatoidalnym zapaleniu stawów najczęściej do oceny stopnia nasilenia bólu używana jest wizualna analogowa skala VAS wyrażona układem od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, zaś 10 – ból nie do zniesienia (rycina 5).



Rycina 5 Wizualna analogowa skala VAS

Do oceny zaburzeń funkcjonowania spowodowanych dolegliwościami bólowymi kręgosłupa lędźwiowego zastosowano kwestionariusz ODI. Pozwala on na ocenę stopnia niepełnosprawności, która spowodowana jest dolegliwościami bólowymi kręgosłupa lędźwiowego. Podczas wypełniania kwestionariusza pacjentki odpowiadały na pytania dotyczące nasilenia bólu, samodzielności w codziennych czynnościach, podnoszenia ciężkich przedmiotów, chodzenia, siedzenia, stania, spania, życia towarzyskiego, aktywności seksualnej oraz podróżowania. Każde pytanie oceniane było w 6-punktowej skali (0–5). Wyższy wynik oznaczał wyższy stopień zaburzeń funkcjonowania związanych z bólem dolnego odcinka kręgosłupa LS. Wynik został przedstawiony w skali punktowej od 0 do 50 lub w skali procentowej 0-100%, określając stopień zaburzeń funkcjonowania u badanej osoby (tabela 7).

Tabela 7. Interpretacja wyników kwestionariusza ODI [183].

0% do 20% - minimalna niepełnosprawność	Pacjent radzi sobie z większością czynności życiowych. Zwykle nie jest wskazane żadne leczenie poza poradami dotyczącymi podnoszenia w pozycji siedzącej i ćwiczeń.
21% do 40% - umiarkowany stopień niepełnosprawności	Pacjent odczuwa większy ból i trudności z siedzeniem, podnoszeniem i staniem. Podróże i życie towarzyskie są trudniejsze i może być niezdolny do pracy. Opieka osobista, aktywność seksualna i sen nie są poważnie naruszone, a pacjent może być zwykle leczony środkami zachowawczymi.
41% do 60% - poważna niepełnosprawność	Ból pozostaje głównym problemem w tej grupie, ale ma to wpływ na czynności życia codziennego. Pacjenci ci wymagają szczegółowego badania.
61% do 80% - kaleka	Ból pleców wpływa na wszystkie aspekty życia pacjenta. Konieczna jest pozytywna interwencja.
81% do 100%	Ci pacjenci są albo przykuci do łóżka, albo wyolbrzymiają swoje objawy.

3.6 Analiza statystyczna

Analiza statystyczna w badaniu została przeprowadzona przy pomocy pakietu statystycznego Statistica 13.1 (StatSoft, Inc., Stany Zjednoczone). Analizowane wyniki zostały wyrażone w przypadku zmiennych ciągłych jako średnie \pm odchylenie standardowe, a w przypadku zmiennych kategoriycznych w postaci liczb i procentów. Ocenę normalności rozkładu badanych parametrów ilościowych wykonano za pomocą testu W Shapiro-Wilka. Wykonane porównania wydzielonych grup pacjentów w badaniu zostały przeprowadzone w przypadku zmiennych ciągłych za pomocą testu t-Studenta (lub nieparametrycznym testem Mann-Whitney'a, w zależności od rozkładu zmiennych). Korelacje badano za pomocą testu Pearsona lub korelacji rang Spearmana, wybór testu zależny był od normalności rozkładu i wyrażony za pomocą współczynnika korelacji r . We wszystkich analizach wartość prawdopodobieństwa testowego, tak zwaną wartość p (ang. probability) $< 0,05$, uznano za istotną statystycznie.

4. Wyniki

4.1 Charakterystyka grupy badawczej

Badanie obejmowało 75 kobiet. Do grupy badanej zakwalifikowano łącznie 50 pacjentek z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz osteoporozą bądź osteopenią, u których występowały dolegliwości bólowe dolnego odcinka kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego. Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 25 zdrowych kobiet, u których nie zdiagnozowano chorób zapalnych, autoimmunologicznych oraz tkanki łącznej. Osoby zakwalifikowane do badania znajdowały się w przedziale wiekowym od 37 do 82 lat. W badaniu analizowano wartości markerów zapalnych, markerów obrotu kostnego, pomiarów densytometrycznych oraz skal bólowych. Szczegółową charakterystykę grup przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka grupy badanej.

Parametr (jednostka)	Wartość parametru dla grupy badanej (\pmSD) (n=50)	Wartość parametru dla grupy kontrolnej (\pmSD) (n=25)	p
Wiek (lata)	62,59 \pm 13,63	58,76 \pm 10,24	0,319
CRP (mg/l)	30,21 \pm 18,96	4,59 \pm 3,25	<0,001
OB (mm/h)	42,53 \pm 28,01	22,15 \pm 9,23	0,008
IL-6 (pg/ml)	10,07 \pm 8,76	5,66 \pm 2,31	0,059
Osteokalcyna (ng/ml)	16,54 \pm 9,38	6,11 \pm 3,03	<0,001
Dezoksyperydynolina (nmol / mmol kreatyniny)	41,37 \pm 23,59	5,48 \pm 3, 21	<0,001

W grupie badanej oceniono podstawowe parametry zaawansowania osteoporozy wyrażonych za pomocą densytometrii kręgosłupa L2-L4 i szyjki kości udowej oraz wyniki kwestionariuszów bólu i funkcjonowania (VAS, ODI), które przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9 Wartości pomiarów DEXA w zakresie kręgosłupa i szyjki kości udowej, skali analogowej VAS i kwestionariusza ODI w grupie badanej.

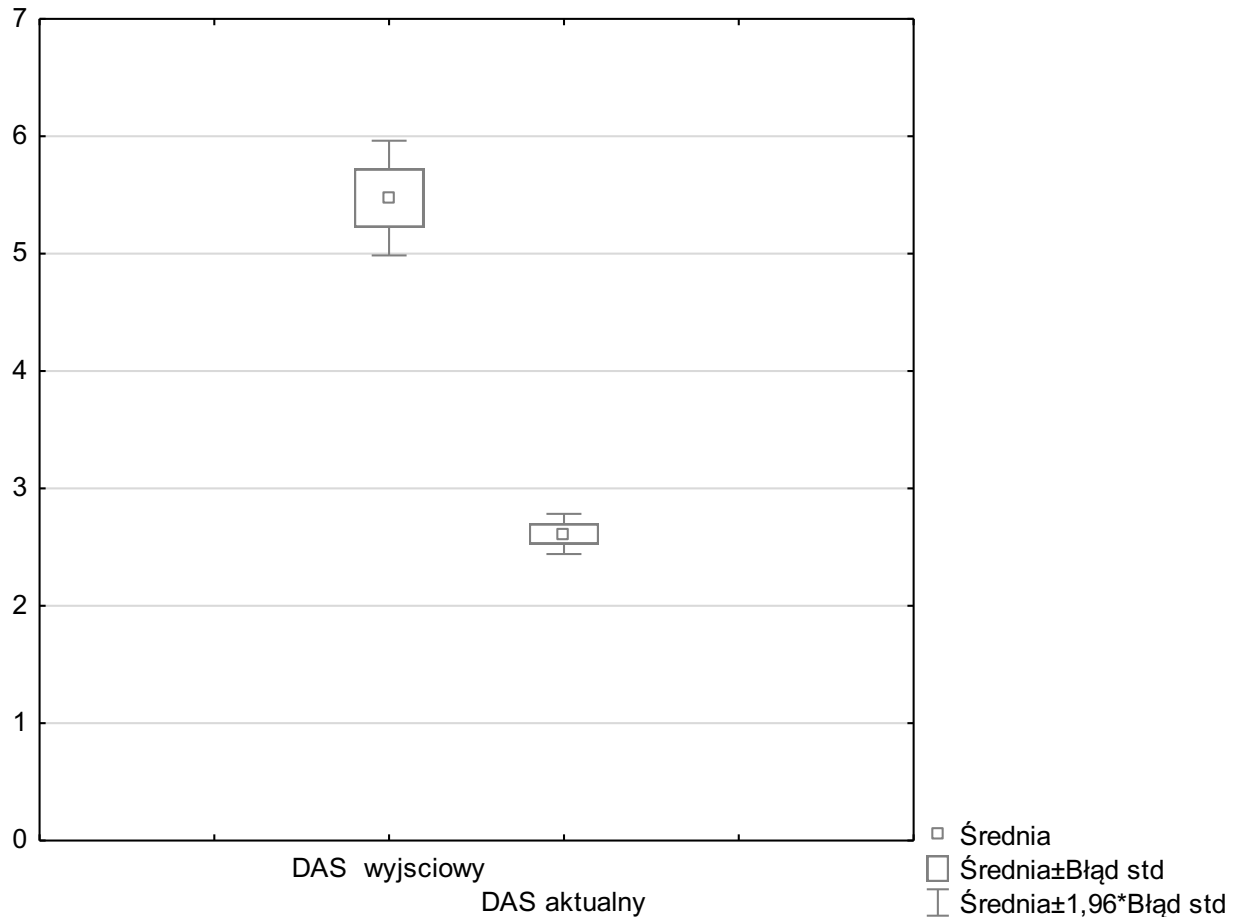
Parametr (jednostka)	Wartość parametru dla grupy badanej (\pmSD) (n=50)
Wartość pomiaru DEXA L2-L4 (T-score)	-0,76 \pm 1,52
Wartość pomiaru DEXA SKU (T-score)	-1,36 \pm 1,41
Wartości skali analogowej VAS (0-10 pkt)	7,82 \pm 1,42
Wartości kwestionariusza ODI (0-50 pkt)	21,71 \pm 9,38

Porównując grupę badaną z kontrolną zauważono znacznie podwyższone markery osteoporozy i RZS co jest zgodne z założeniami badania i kryteriami włączenia (CRP: 30,21 \pm 18,96 vs. 4,59 \pm 3,25; p<0,001; OB: 42,53 \pm 28,01 vs. 22,15 \pm 9,23; p=0,008; IL-6: 10,07 \pm 8,76 vs. 5,66 \pm 2,31; p=0,059). W grupie badanej u 50% pacjentek wystąpiła anemia z niedoboru żelaza, 30% pacjentek miało podniesione próby wątrobowe, 26% podwyższone wartości mocznika i kreatyniny. U 74% pacjentek podniesione było CRP na początku obserwacji oraz w trakcie leczenia. U 80% chorych podniesione było OB. U 52% pacjentek zaobserwowano podniesiony poziom IL-6. U 60% pacjentek obniżony był poziom wapnia w surowicy, u 90% obniżony poziom witaminy D, u 72% obniżony poziom osteokalcyny, a u 46% podniesiony poziom dezaoksypirydynoliny.

4.2. Ocena skuteczności leczenia pacjentek włączonych do badania

Analizie poddano efekt wdrożonego leczenia u chorych włączonych do badania. Na rycinie 6 przedstawiona została ocena skuteczności leczenia pacjentek włączonych do badania przy użyciu skali DAS. Otrzymane wyniki wskazują, że 24-miesięczna terapia skutecznie obniżyła aktywność choroby ocenianą za pomocą skali DAS (5,47 \pm 1,78 vs. 2,61 \pm 0,62; p<0,001).

Powyższa terapia miała charakter skojarzony, a więc obejmowała leki podstawowe z grupy DMARDs, a także okresowo NLPZ i glikokortykosteroidy oraz stosowane metody leczenia nefarmakologicznego takie jak fizyko- i kinezyterapia. Uzyskane wyniki wyraźnie wskazują na istotny wpływ terapii skojarzonej na stopień natężenia choroby, identyfikowany markerami zapalnymi i stanem klinicznym pacjenta.



Rycina 6 Ocena skuteczności leczenia pacjentek włączonych do badania.

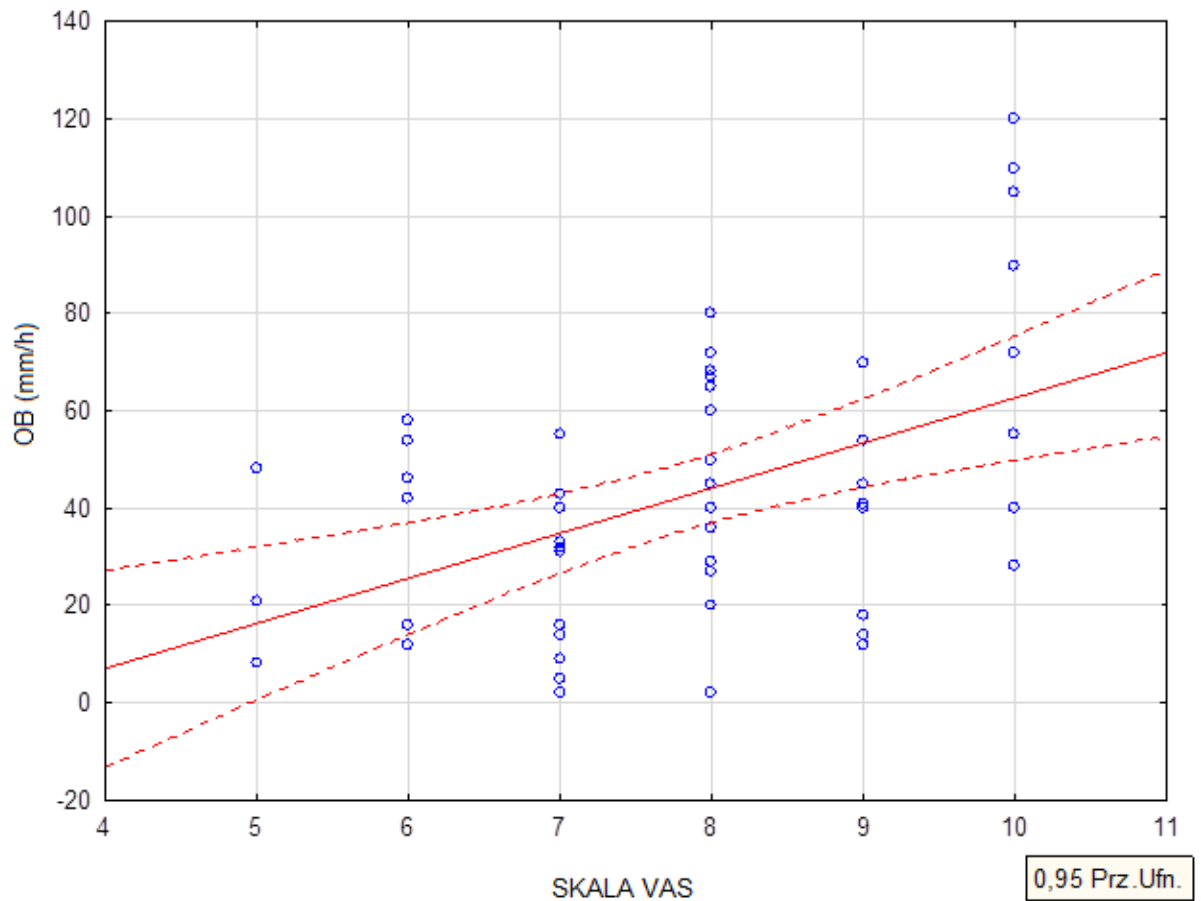
4.2.1 Hipoteza badawcza 1

Czy istnieje zależność pomiędzy nasileniem bólu, a stopniem nasilenia procesu zapalnego wyrażonego markerami zapalnymi (CRP, OB, IL-6)?

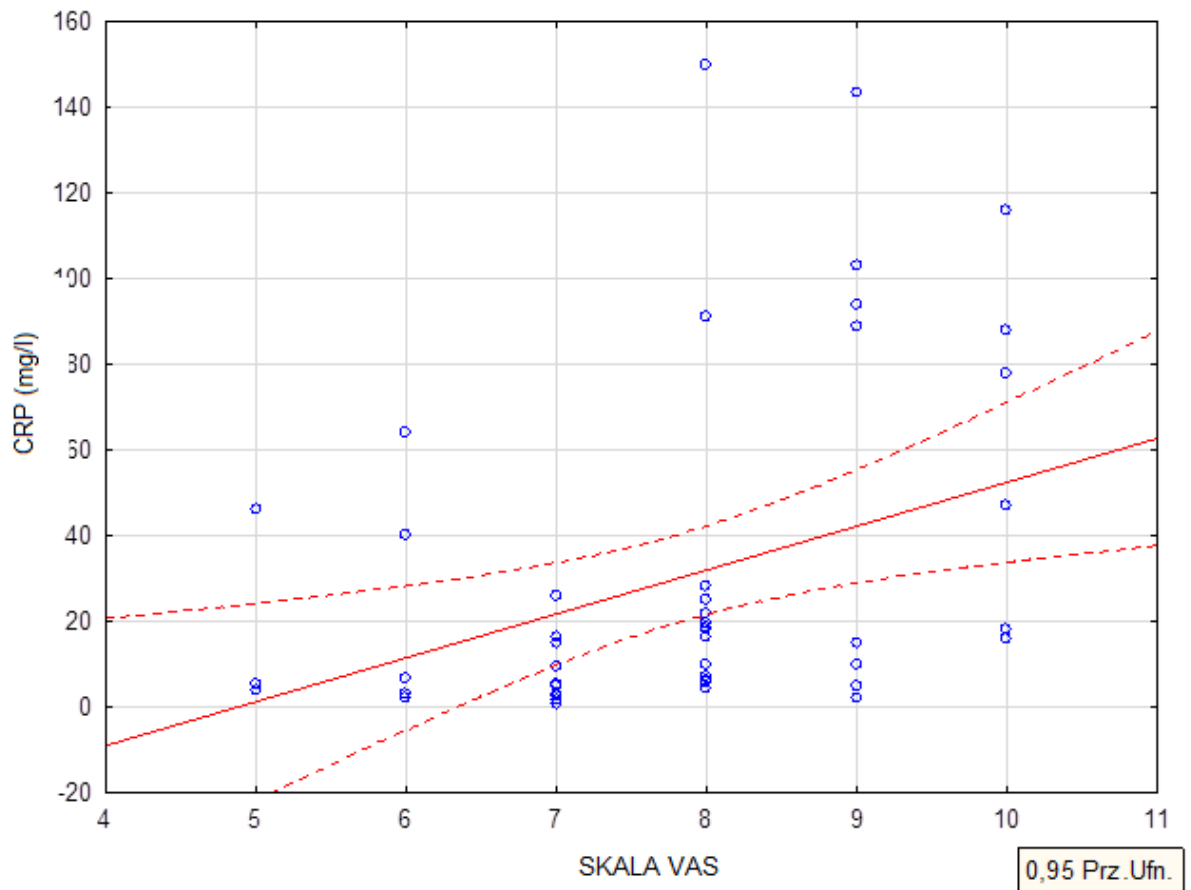
Podczas weryfikacji pierwszej hipotezy oceniono zależność pomiędzy nasileniem bólu, a stopniem nasilenia procesu zapalnego wyrażonego markerami zapalnymi. Analizie statystycznej poddane zostały parametry zapalne oraz wyniki kwestionariusza ODI i skali VAS. Udowodniono istotną statystycznie dodatnią korelację między wartościami OB i CRP,

a natężeniem bólu wyrażonym za pomocą skali VAS (odpowiednio: $r=0,4716$; $p<0,001$ i $r=0,3748$; $p=0,007$). Zależność ta nie została zaobserwowana w przypadku innego markera zapalnego, IL-6 a skalą VAS ($r=-0,0556$; $p=0,669$).

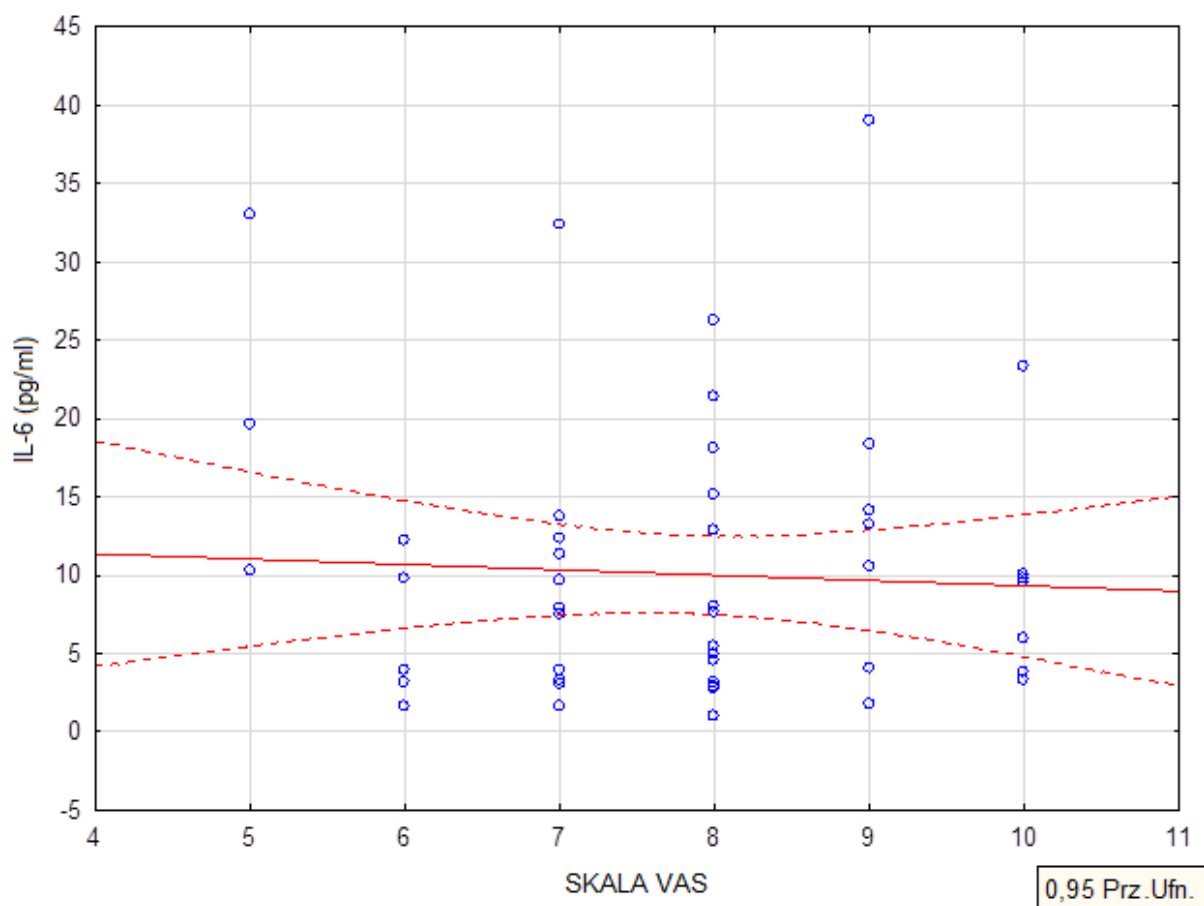
Na rycinach 7-9 zostały przedstawione odpowiednio następujące korelacje: między wartością OB a VAS; między stężeniem CRP a VAS; między stężeniem IL-6 a VAS.



Rycina 7 Korelacja między wartością OB a natężeniem bólu w skali VAS ($r=0,4716$; $p<0,001$)



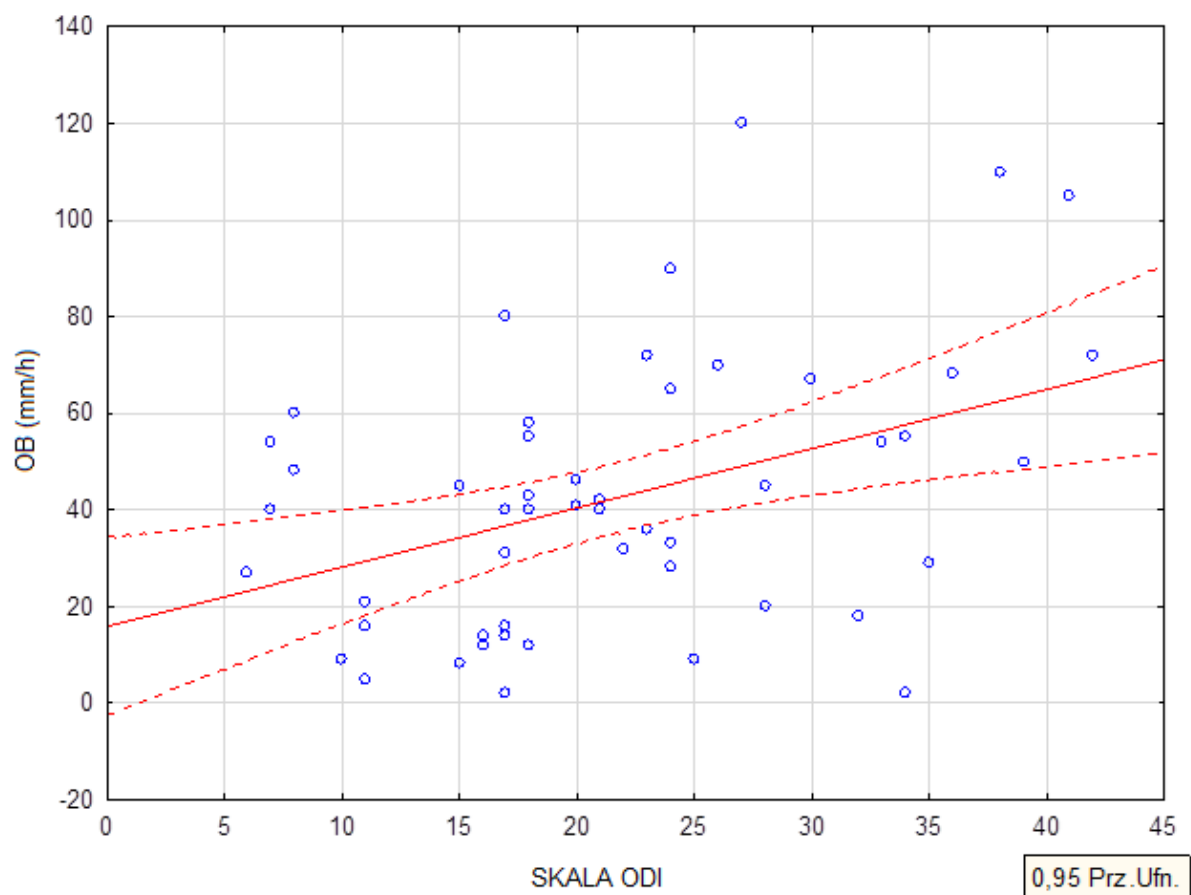
Rycina 8 Korelacja pomiędzy stężeniem CRP a natężeniem bólu w skali VAS ($r=0,3748$; $p=0,007$)



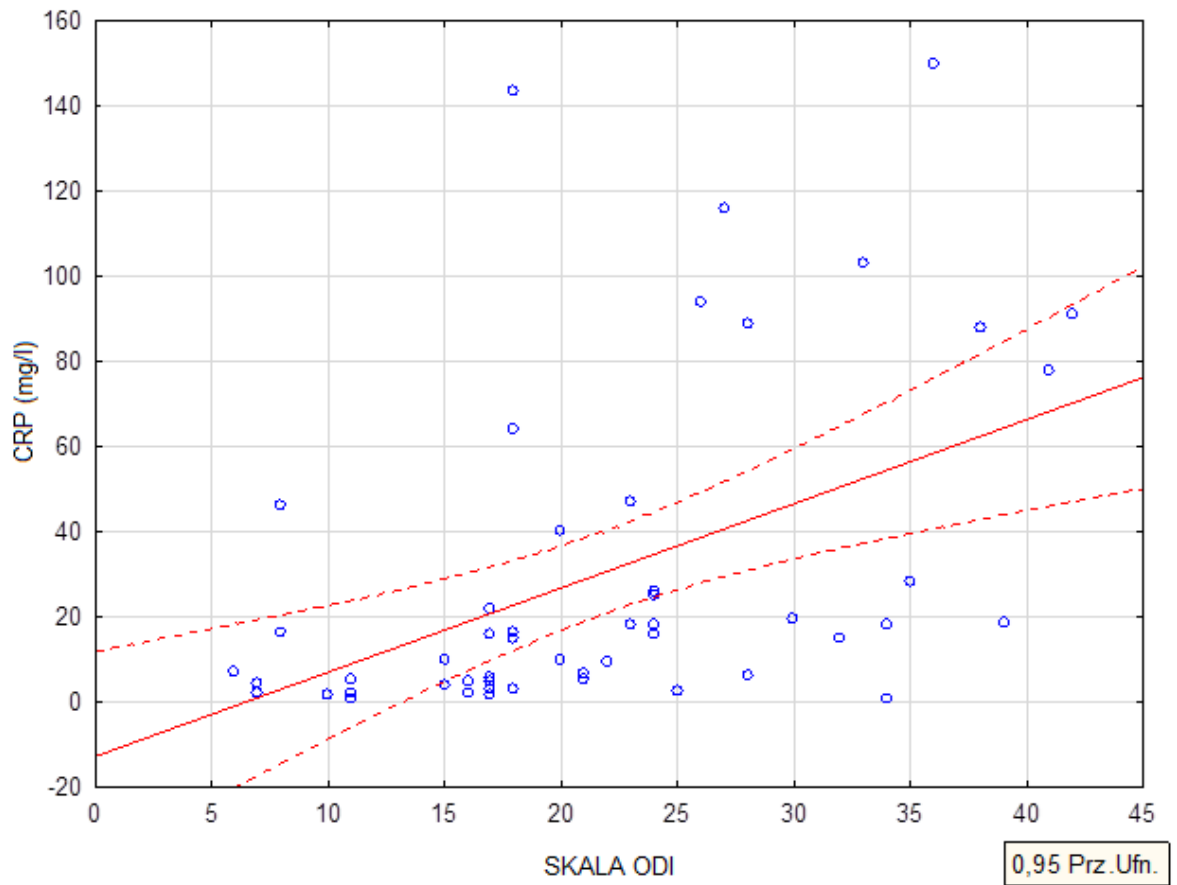
Rycina 9 Korelacja pomiędzy stężeniem IL-6 a natężeniem bólu w skali VAS ($r=-0,0556$; $p=0,699$).

Analogicznie porównano wyżej wymienione markery zapalne wraz z wpływem nasilenia dolegliwości bólowych kręgosłupa mierzonym kwestionariuszem ODI na codzienne funkcjonowanie pacjenta. W tym przypadku również zaobserwowano istotną statystycznie korelację między wartościami OB i CRP a wartością z kwestionariusza ODI (odpowiednio: $r=0,4104$; $p=0,003$ i $r=0,4763$; $p<0,001$). Nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy poziomem IL-6, a stopniem nasilenia dolegliwości bólowych ($r=0,1302$; $p=0,362$).

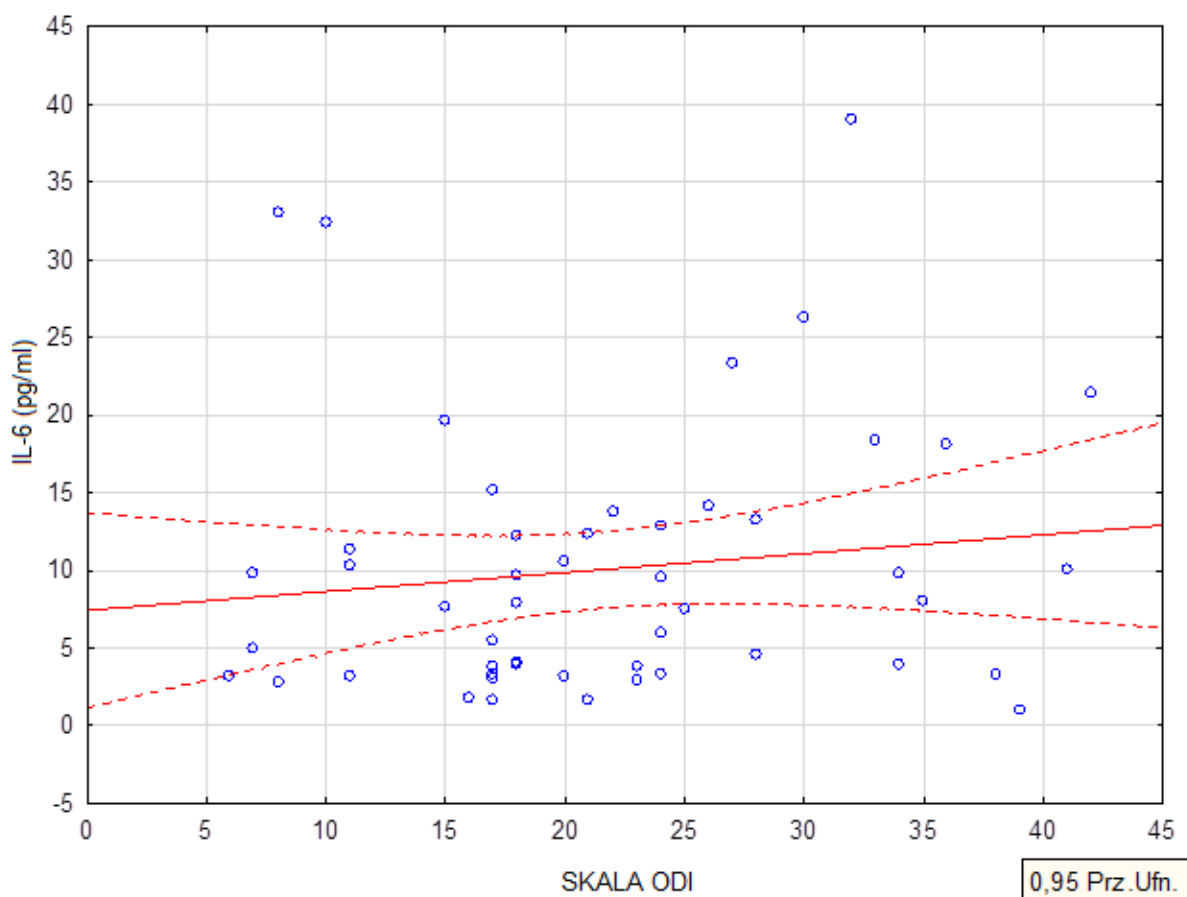
Na rycinach 10-12 przedstawione zostały zależności między wartością OB a ODI; między stężeniem CRP a ODI; między stężeniem IL-6 a ODI.



Rycina 10 Korelacja między wartością OB a wartością wyników kwestionariusza ODI ($r=0,4104$; $p=0,003$).



Rycina 11 Korelacja między stężeniem CRP a wartością wyników kwestionariusza ODI ($r=0,4763$; $p<0,001$).



Rycina 12 Korelacja między poziomem IL-6 a wynikami kwestionariusza ODI ($r=0,1302$; $p=0,362$)

4.2.2 Hipoteza badawcza 2

Czy istnieje zależność pomiędzy nasileniem bólu (VAS, ODI) a stopniem zaawansowania osteoporozy wyrażonej:

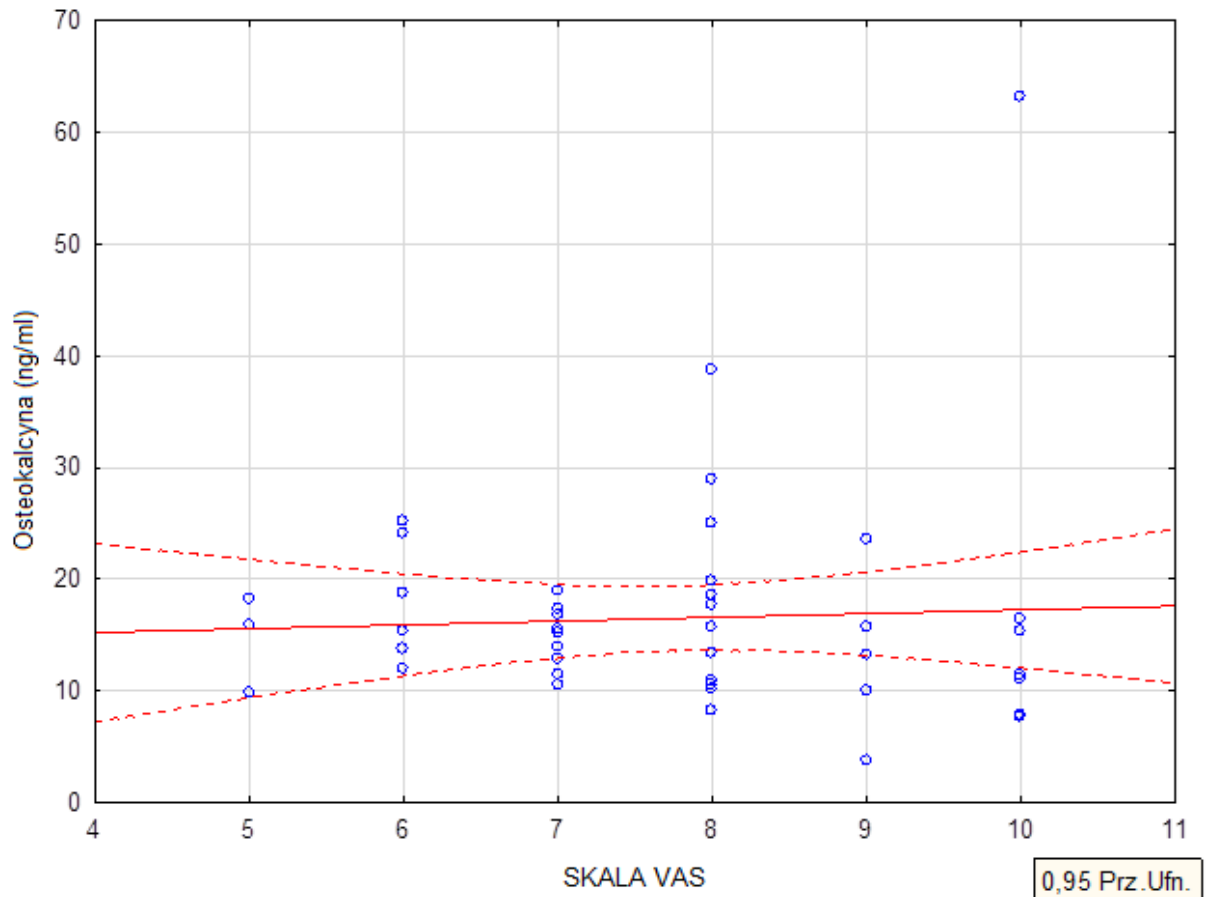
- a) markerami obrotu kostnego (osteokalcyna, dezoksyrydynolina)
- b) gęstością masy kostnej mierzonej metodą DEXA?

Hipoteza badawcza 2a

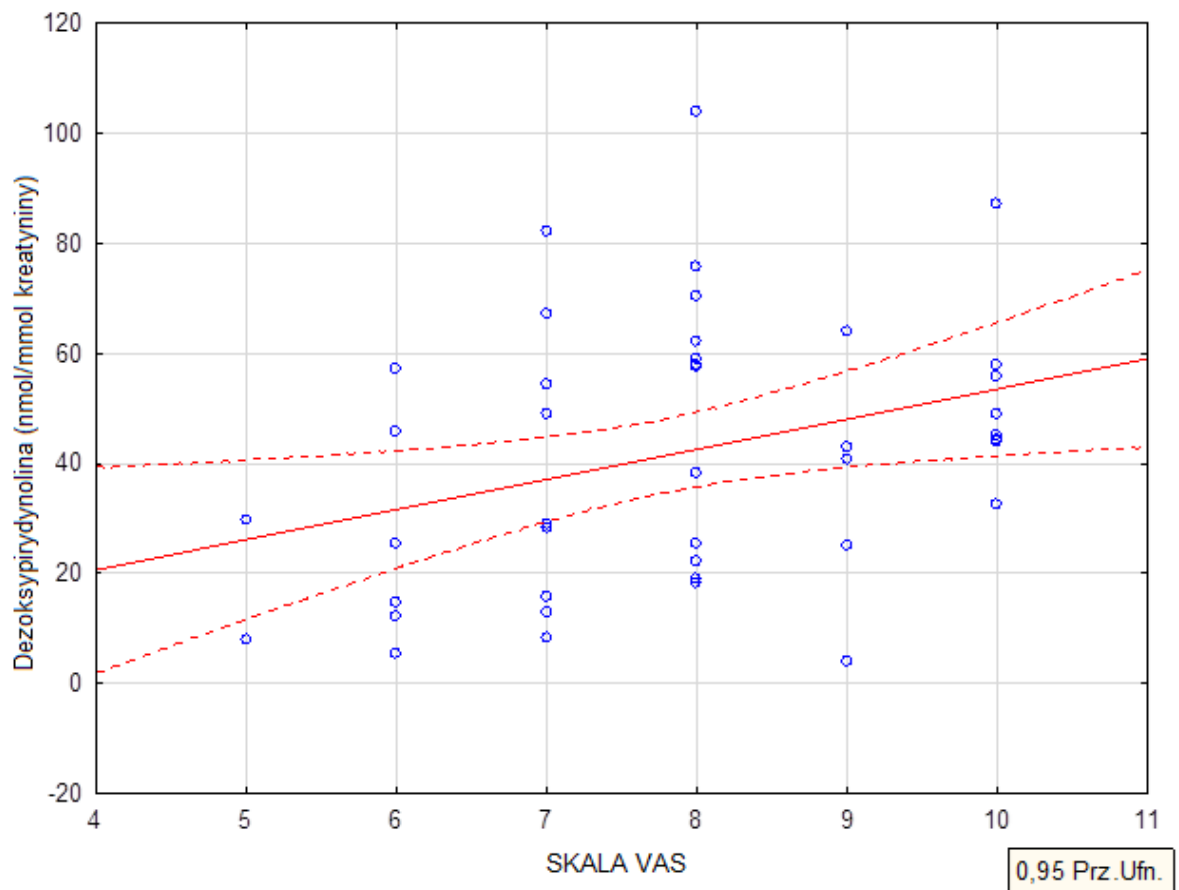
Analiza statystyczna nie wykazała zależności między markerem obrotu kostnego, osteokalcyną, a nasileniem bólu wyrażonego w skali VAS ($r=0,0525$; $p=0,732$). Wykazano zaś dodatnią korelację pomiędzy nasileniem bólu wyrażonego skalą VAS, a stopniem zaawansowania osteoporozy, wyrażonej poziomem dezoksyrydynoliny ($r=0,3429$; $p=0,021$). W przypadku analizy stopnia niepełnosprawności wyrażonego skalą ODI, a markerami obrotu kostnego zaobserwowano podobne zależności: dodatnią, istotnie statystycznie korelację

pomiędzy poziomem dezoksypirydynoliny a wynikiem kwestionariusza ODI ($r=0,4477$; $p=0,002$) oraz brak zależności między poziomem osteokalcyny i wskaźnikiem ODI ($r=-0,0156$; $p=0,919$).

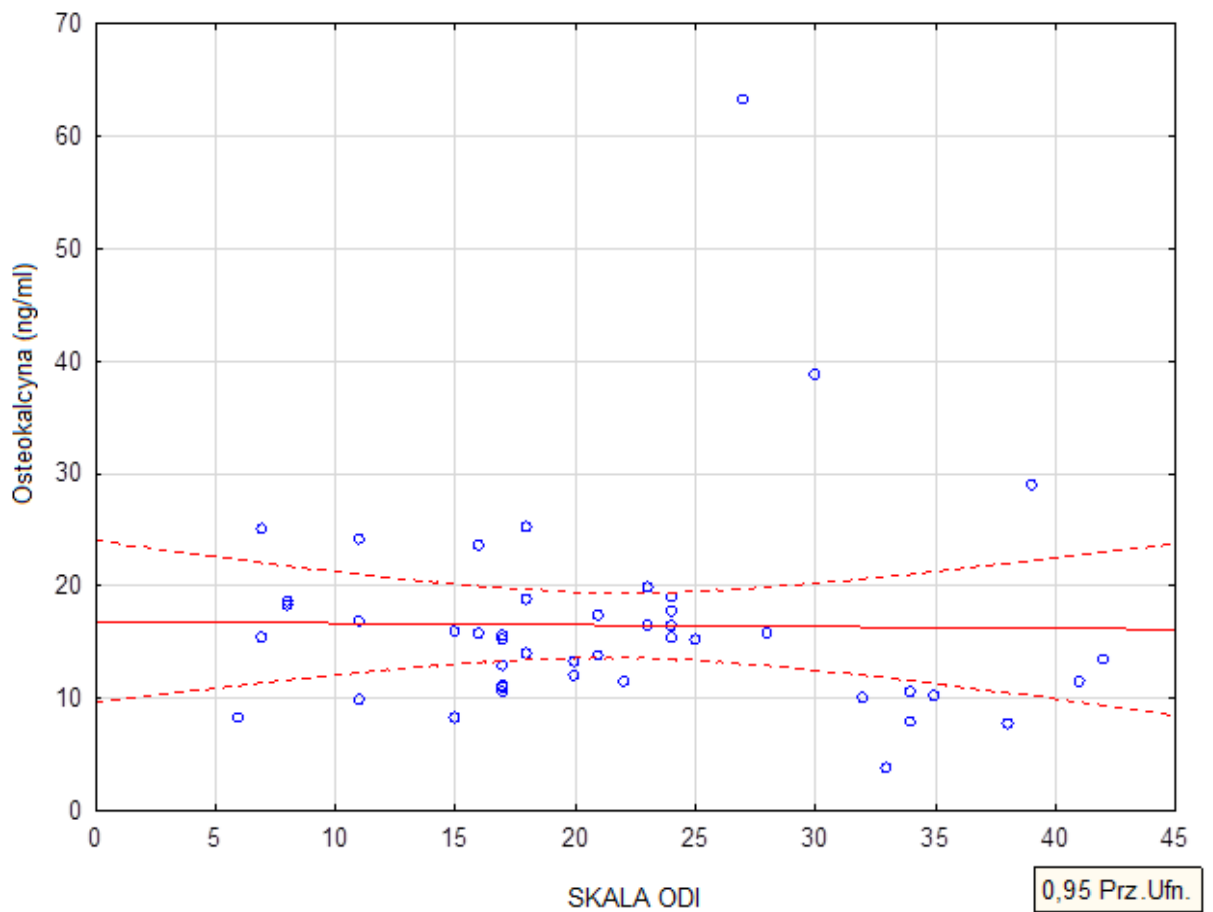
Na rycinach 13-16 zostały przedstawione odpowiednio następujące zależności: między poziomem osteokalcyny a VAS; między poziomem dezoksypirydynoliny a VAS; między poziomem osteokalcyny a ODI; między poziomem dezoksypirydynoliny a ODI.



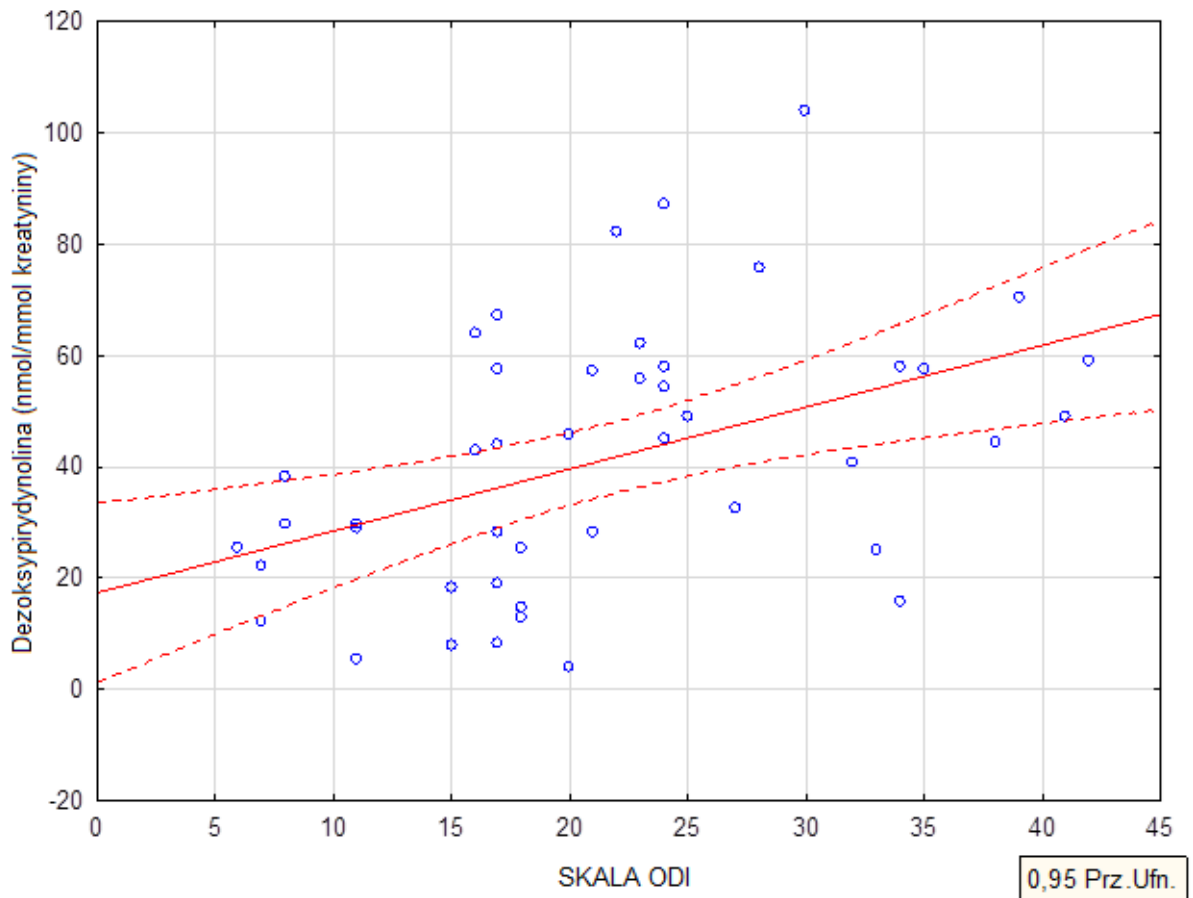
Rycina 13 Korelacja pomiędzy poziomem osteokalcyny a natężeniem bólu w skali VAS ($r=0,0525$; $p=0,732$).



Rycina 14 Korelacja pomiędzy poziomem dezoksypiridynoliny a oceną natężenia bólu w skali VAS ($r=0,3429$; $p=0,021$).



Rycina 15 Korelacja pomiędzy poziomem osteokalcyny a wskaźnikiem oceny niepełnosprawności ODI ($r=-0,0156$; $p=0,919$).



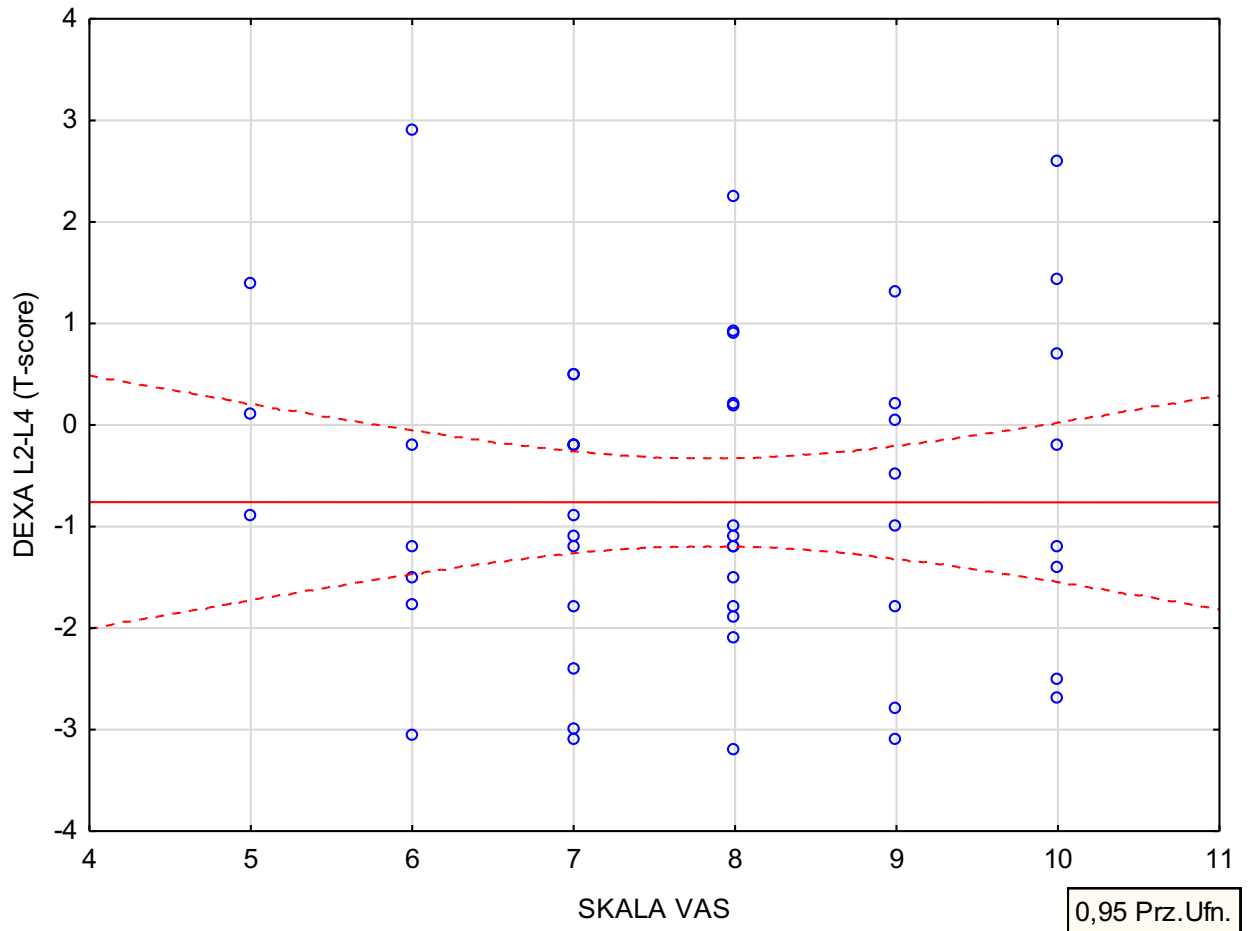
Rycina 16 Korelacja pomiędzy poziomem dezoksypirydynoliny a wskaźnikiem oceny niepełnosprawności ODI ($r=0,4477$; $p=0,002$).

Hipoteza 2b

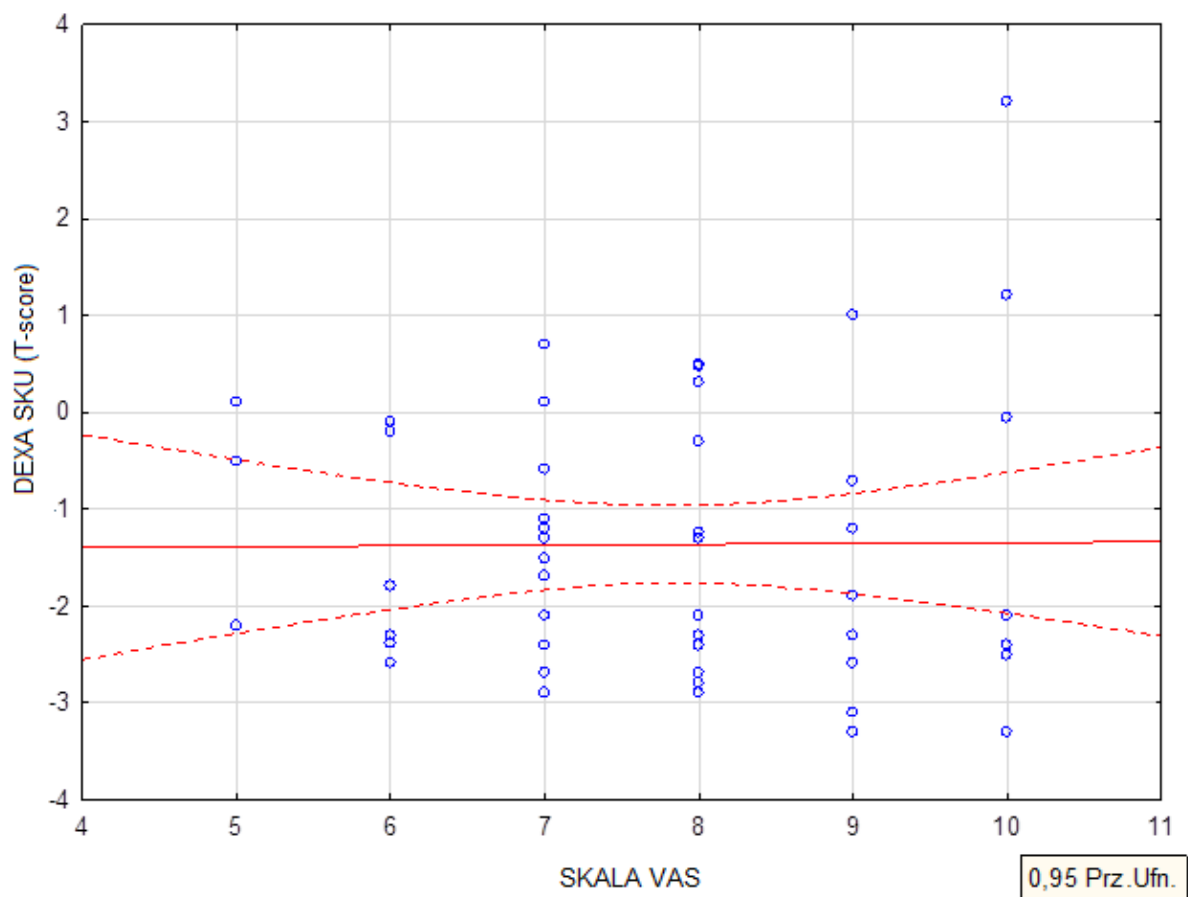
Ponadto badany był związek pomiędzy stopniem zaawansowania bólu wyrażonego skalą VAS i wynikami kwestionariusza ODI określającego stopień niepełnosprawności, a stopniem zaawansowania osteoporozy wyrażonej badaniem w metodzie DEXA, w dwóch miejscach pomiaru - kręgosłupa L2-L4 i szyjki kości udowej, czyli na podstawie odchylenia standardowego T-score (w odniesieniu do szczytowej masy kostnej u młodych dorosłych).

W badaniu nie stwierdzono związku między nasileniem bólu a stopniem zaawansowania osteoporozy wyrażonej metodą DEXA (wskaźnikiem T-score), zarówno dla odczytu z kręgosłupa L2-L4 jak i szyjki kości udowej (odpowiednio: $r=-0,0004$; $p=0,998$ i $r=0,0082$; $p=0,954$). Natomiast pomiędzy wartością T-score dla kręgosłupa L2-L4 oraz szyjki kości udowej a stopniem nasilenia niepełnosprawności w skali ODI zauważalny był trend ujemnej korelacji, jednak bez istotności statystycznej (odpowiednio: $r=-0,1327$; $p=0,353$ i $r=-0,1327$; $p=0,353$).

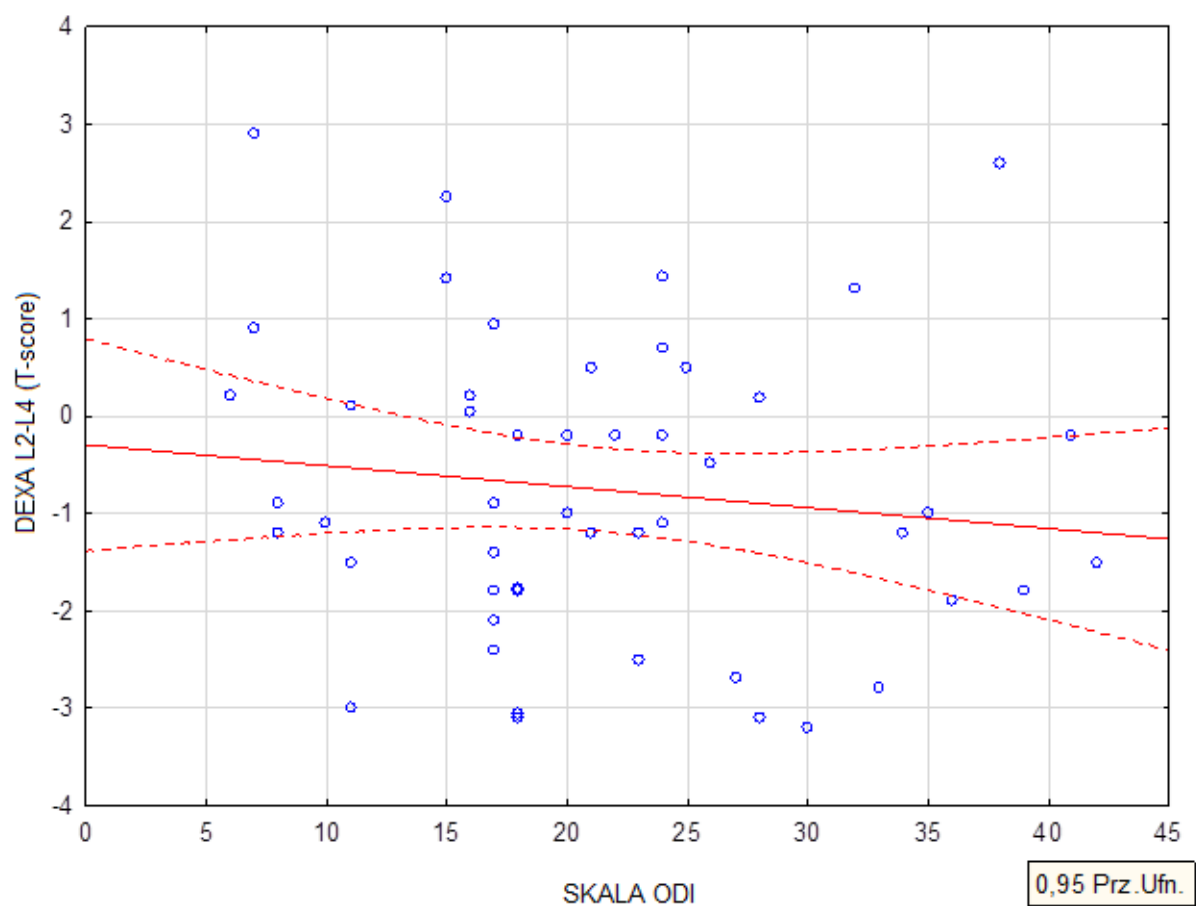
Na rycinach 17-20 zostały przedstawione odpowiednio następujące zależności: między wartością wskaźnika T-score (DEXA L2-L4) a VAS; między wartością wskaźnika T-score (DEXA SKU) a VAS; między wartością wskaźnika T-score (DEXA L2-L4) a ODI; między wartością wskaźnika T-score (DEXA SKU) a ODI.



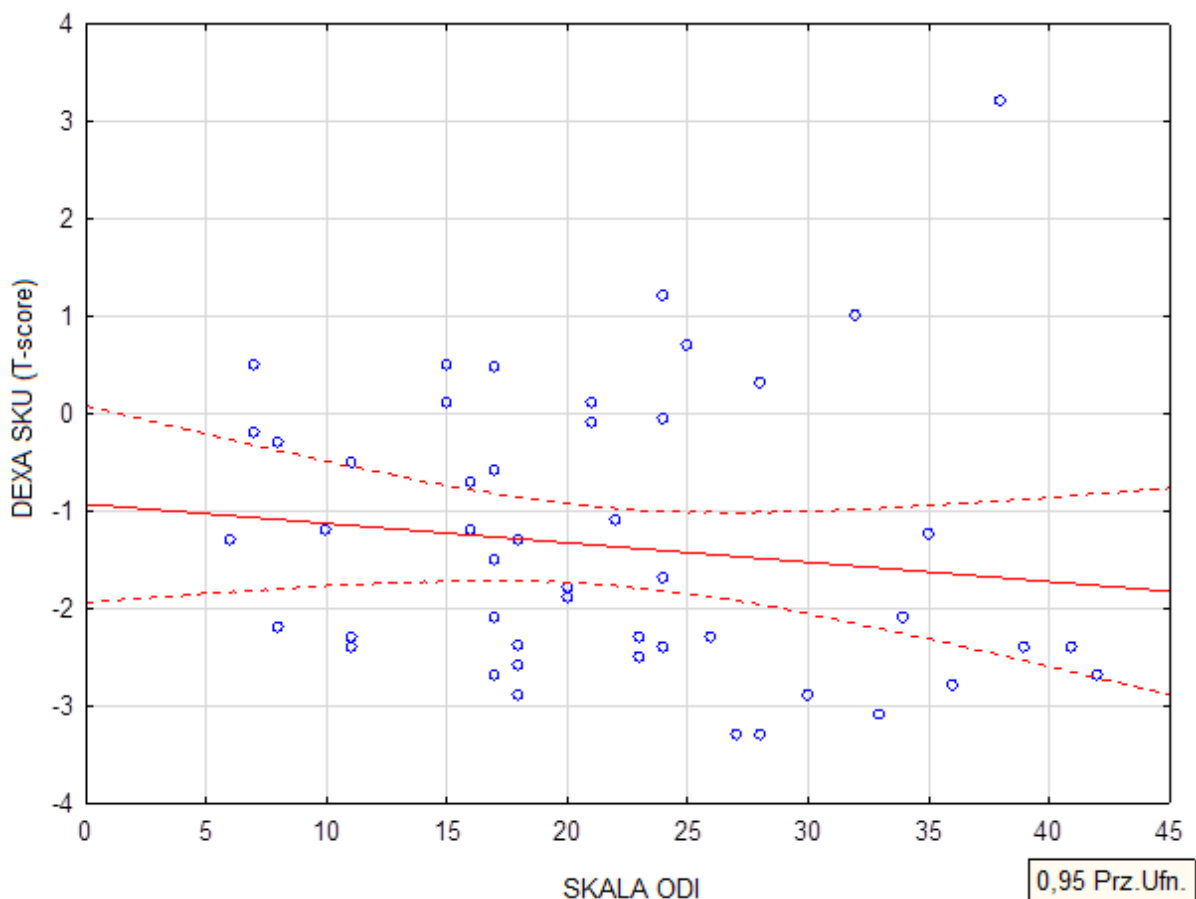
Rycina 17 Korelacja między wartością wskaźnika T-score (DEXA L2-L4) a natężeniem bólu w skali VAS ($r=-0,0004$; $p=0,998$).



Rycina 18 Korelacja między wartością wskaźnika T-score (DEXA SKU) a natężeniem bólu w skali VAS ($r=0,0082$; $p=0,954$).



Rycina 19 Korelacja między wartością wskaźnika T-score (DEXA L2-L4) a wskaźnikiem niepełnosprawności ODI ($r=-0,1327$; $p=0,353$).



Rycina 20 Korelacja między wartością wskaźnika T-score (Dexa SKU) a wskaźnikiem niepełnosprawności ODI ($r=-0,1327$; $p=0,353$).

4.2.3 Hipoteza badawcza 3

Czy istnieje związek pomiędzy markerami zapalnymi będącymi wyrazem zaawansowania RZS i gęstością masy kostnej mierzonej metodą DEXA?

W trakcie weryfikacji trzeciej hipotezy badano zależność między markerami zapalnymi i markerami obrotu kostnego będącymi wykładnikiem zaawansowania RZS a gęstością masy kostnej mierzonej metodą DEXA w dwóch miejscach pomiaru: kręgosłup i szyjka kości udowej (na podstawie wartości wskaźnika T-score). Stwierdzono zależność pomiędzy wartością CRP a wskaźnikiem T-score. Wraz ze wzrostem wartości CRP obserwowano mniejsze wartości T-score dla kręgosłupa i szyjki kości udowej. Nie udowodniono natomiast istotności statystycznej tej korelacji (odpowiednio: $r=-0,2068$; $p=0,173$ i $r=-0,2743$; $p=0,068$). W przypadku drugiego markera zapalnego, jakim jest OB nie stwierdzono podobnego trendu.

Istnieje zależność statystyczna pomiędzy wartością T-score dla szyjki kości udowej oraz kręgosłupa LS, a stopniem zaawansowania osteoporozy wyrażonej poziomem osteokalcyny, będącej markerem obrotu kostnego. Brak jest istotnej statystycznie zależności pomiędzy wartością T-score dla kręgosłupa i szyjki kości udowej a stopniem zaawansowania osteoporozy wyrażonej poziomem dezoksyrydynoliny będącej markerem obrotu kostnego.

W tabeli 10. przedstawiono zależność między wartością wskaźnika T-score (DEXA L2-L4 oraz DEXA SKU) a stężeniem IL-6, wartością OB oraz stężeniem CRP, poziomem osteokalcyny i dezoksyrydynoliny.

Tabela 10. Zależność między wartością wskaźnika T-score (DEXA L2-L4 oraz DEXA SKU) a poziomem IL-6, OB, CRP, osteokalcyny i dezoksyrydynoliny.

Parametr	DEXA L2-L4 (T-score)		DEXA SKU (T-score)	
	Współczynnik korelacji	p	Współczynnik korelacji	p
IL-6 (pg/ml) (R)	-0,0083	0,957	-0,0836	0,585
OB (mm/h)	-0,0429	0,780	-0,0912	0,552
CRP	-0,2068	0,173	-0,2743	0,068
Osteokalcyna	-0,3435	0,021	-0,3233	0,030
Dezoksyrydynolina	-0,1715	0,260	-0,0479	0,755

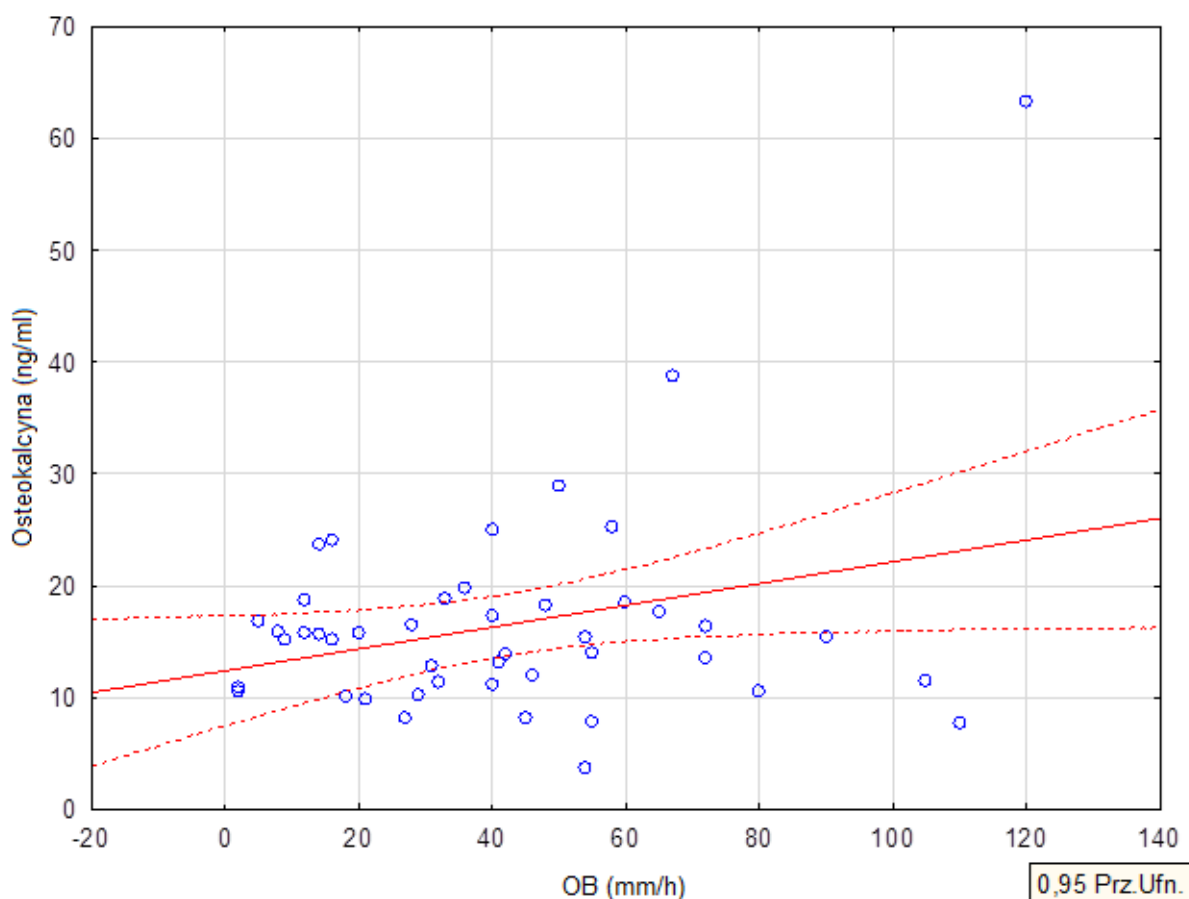
4.2.4 Hipoteza badawcza 4

Czy istnieje związek pomiędzy markerami zapalnymi a markerami obrotu kostnego u pacjentów z RZS?

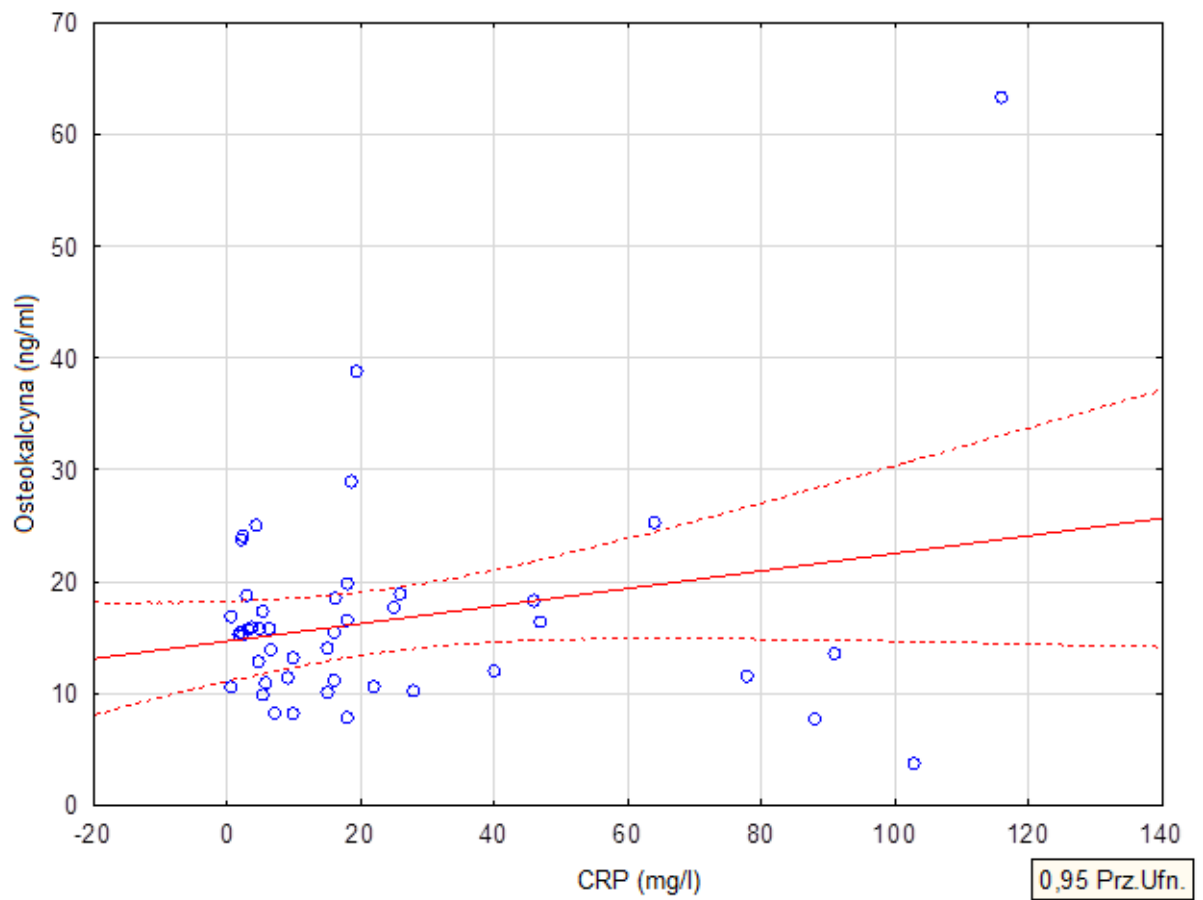
Odpowiadając na zadany problem badawczy przeanalizowano zależność pomiędzy nasileniem procesu zapalnego wyrażonego markerami zapalnymi (CRP, OB i IL-6) a stopniem zaawansowania osteoporozy wyrażonej markerami obrotu kostnego, a więc markerem kościotworzenia jakim jest osteokalcyna i markerem resorpcji jakim jest dezoksyrydynolina. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy OB a poziomem osteokalcyny ($r=0,2963$; $p=0,048$). W przypadku markerów CRP i IL-6 zaobserwowano podobny trend jednak bez istotności statystycznej (odpowiednio: $r=0,2430$; $p=0,108$ i $r=0,1958$; $p=0,197$). Analizując marker procesu resorpcyjnego kości, dezoksyrydynolinę, wraz z parametrem OB nie stwierdzono istotnej statystycznie dodatniej korelacji ($r=0,1928$; $p=0,204$). W przypadku pozostałych markerów zapalnych (CRP i IL-6),

a dezoksyperydynolą analiza wykazała brak zależności (odpowiednio: $r=0,0894$; $p=0,559$ i $r=0,0023$; $p=0,988$).

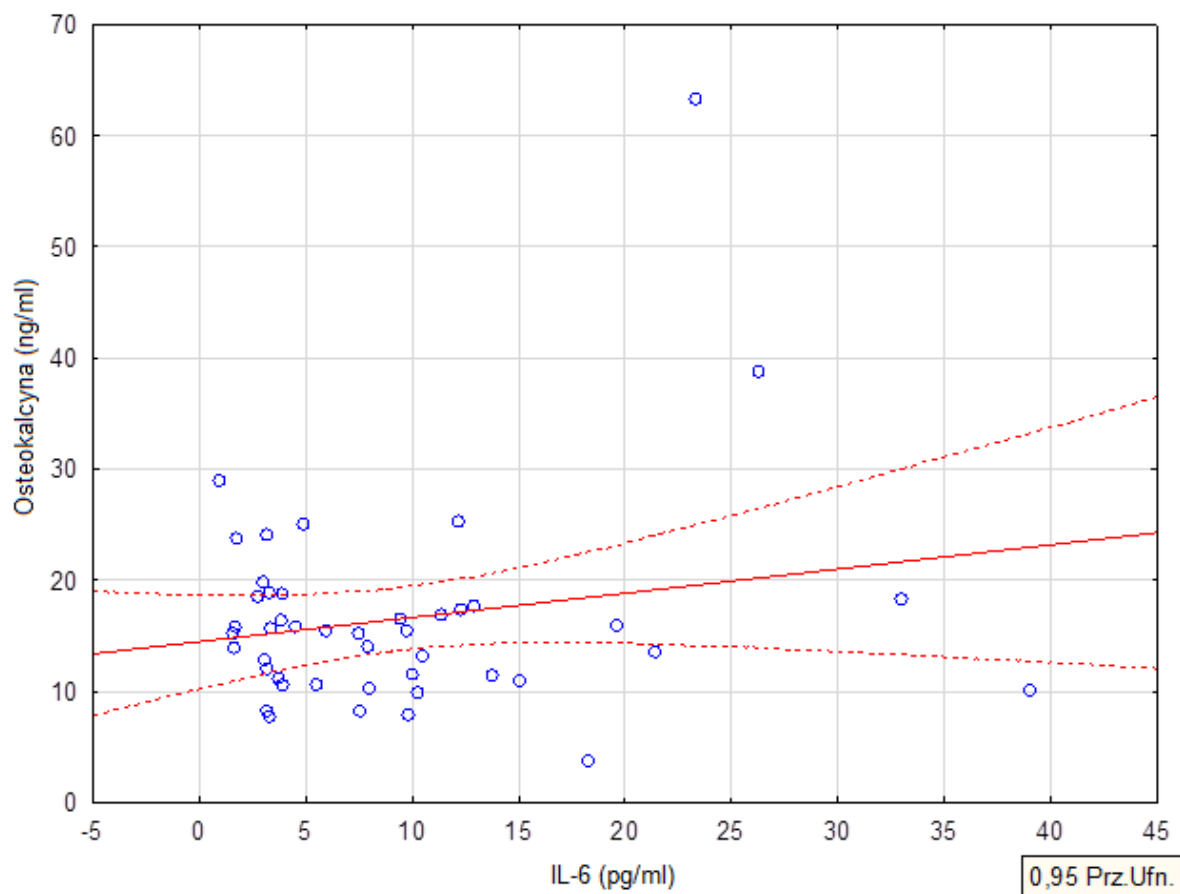
Na rycinach 21-26 zostały przedstawione odpowiednio następujące zależności: między poziomem osteokalcyny a wartością OB; między poziomem osteokalcyny a stężeniem CRP; między poziomem osteokalcyny a stężeniem IL-6; między poziomem dezoksyperydynoliny a wartością OB; między poziomem dezoksyperydynoliny a stężeniem CRP; między w poziomem dezoksyperydynoliny a stężeniem IL-6.



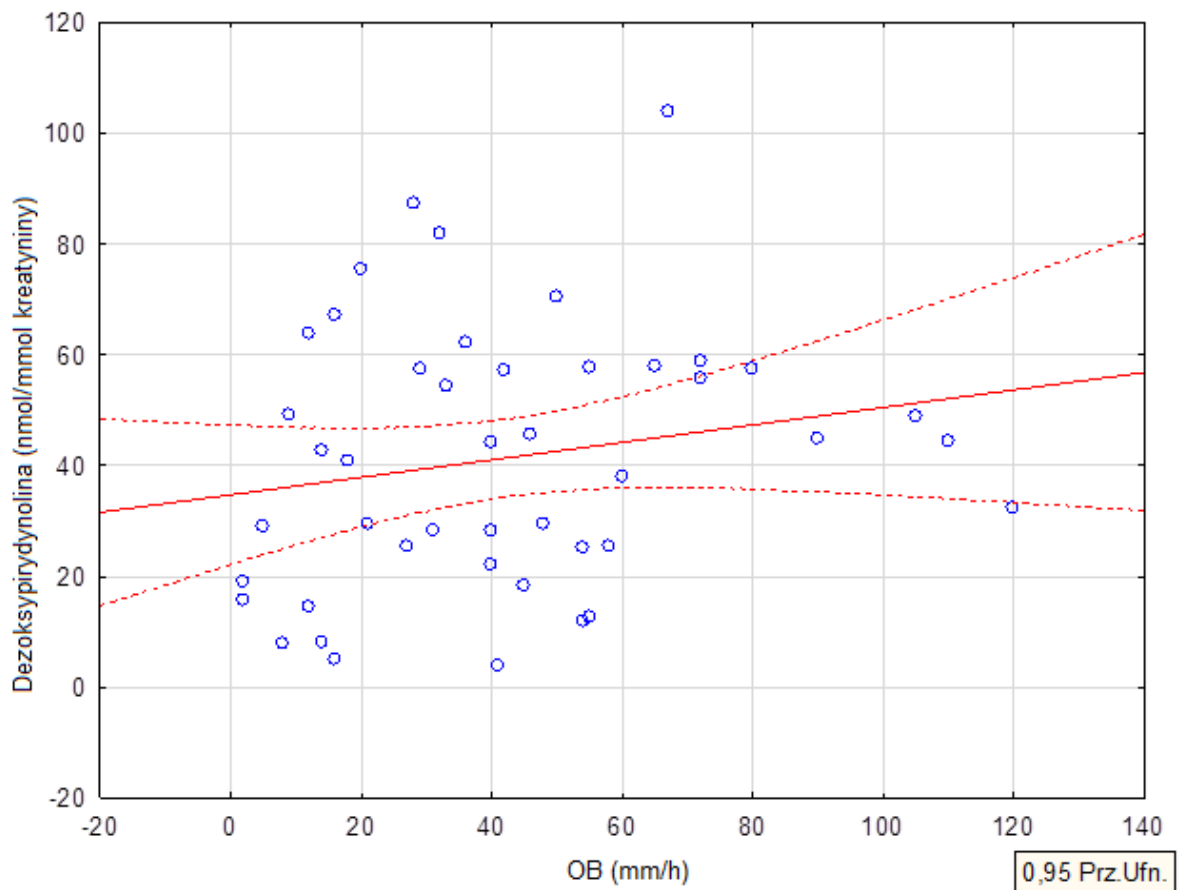
Rycina 21 Korelacja między poziomem osteokalcyny a wartością OB. ($r=0,2963$; $p=0,048$).



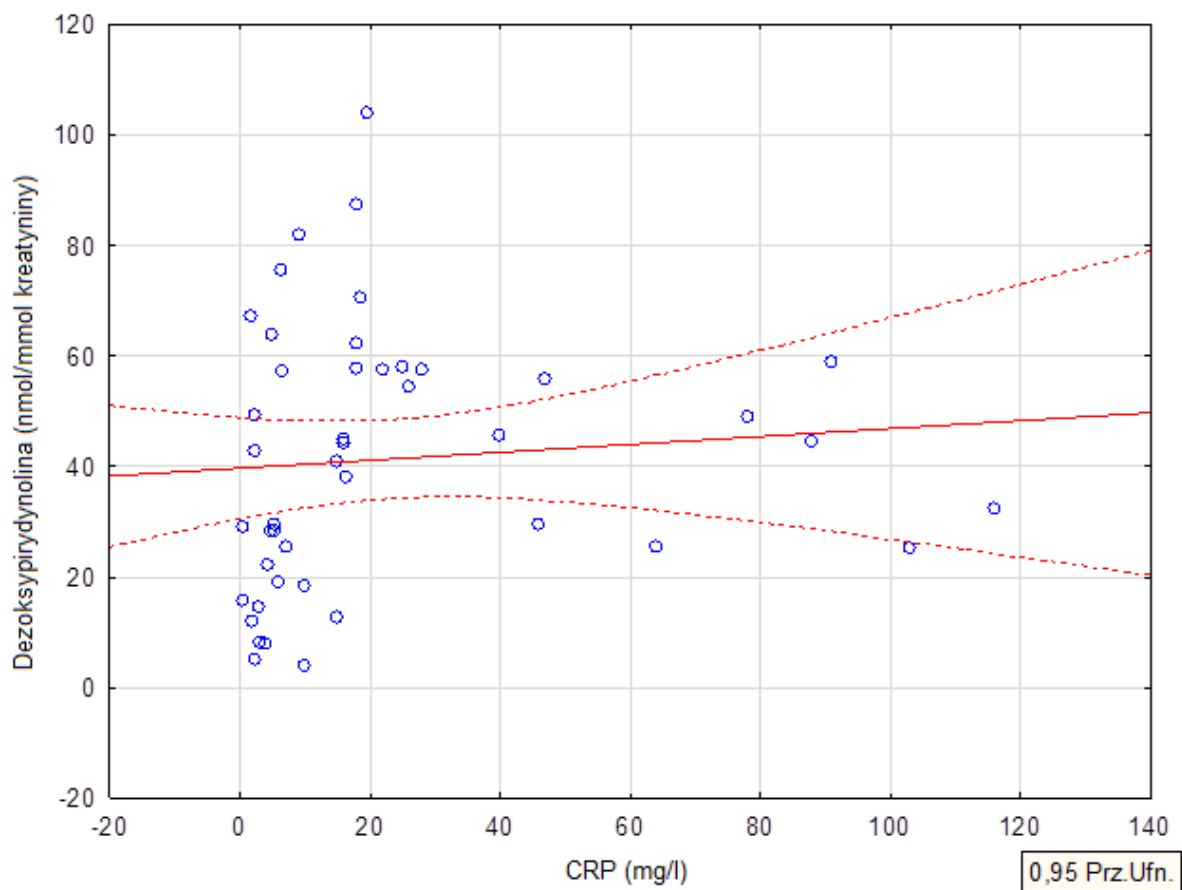
Rycina 22 Korelacja między poziomem osteokalcyny a stężeniem CRP ($r=0,2430$; $p=0,108$).



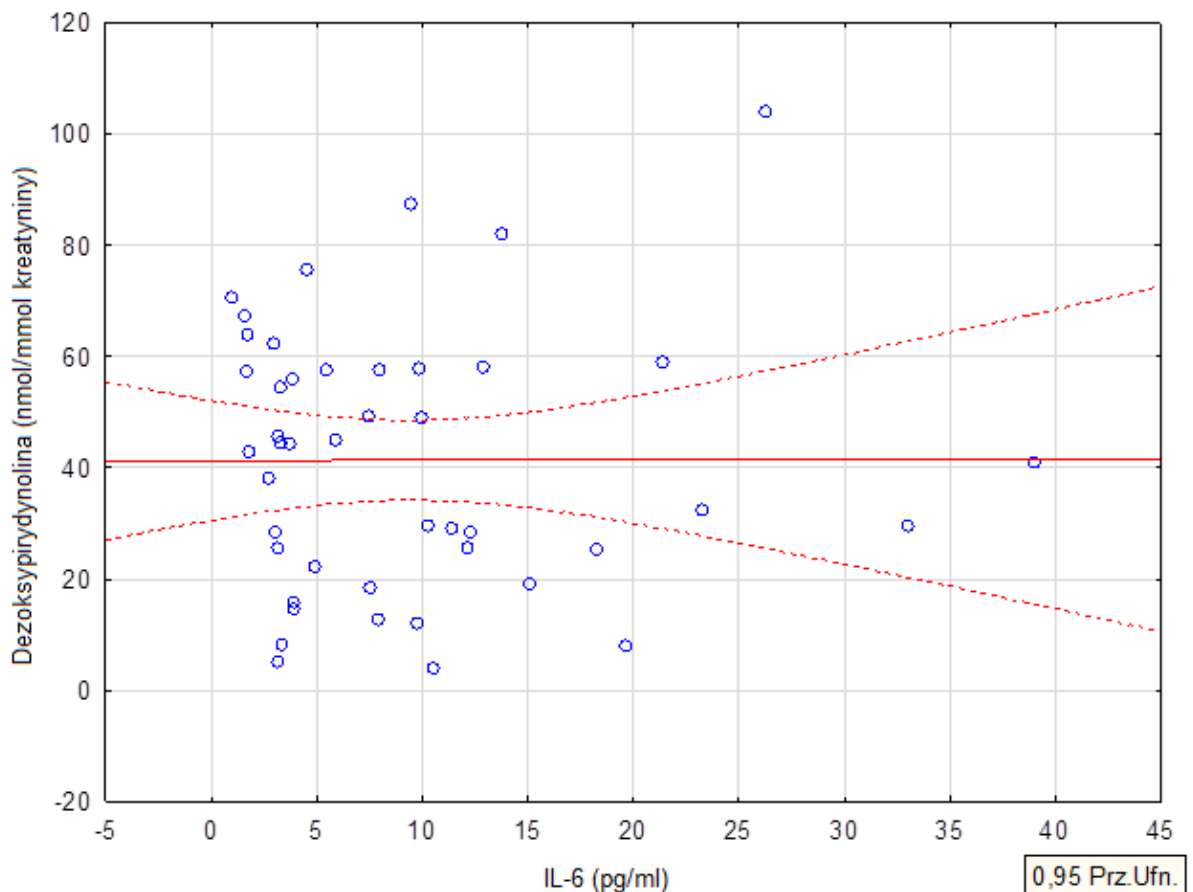
Rycina 23 Korelacja między poziomem osteokalcyny a stężeniem IL-6 ($r=0,1958$; $p=0,197$).



Rycina 24 Korelacja między poziomem dezoksyperydynoliny a wartością OB. ($r=0,1928$; $p=0,204$)



Rycina 25 Korelacja między poziomem dezoksyperydynoliny a stężeniem CRP ($r=0,0894$; $p=0,559$).



Rycina 26 Korelacja między poziomem dezoksypirydynoliny a stężeniem IL-6 ($r=0,0023$; $p=0,988$).

Wyniki końcowe

1. Istnieje dodatnia korelacja pomiędzy poziomem markerów zapalnych w tym OB oraz CRP a stopniem nasilenia bólu określonym przy pomocy skali VAS oraz wskaźnika niepełnosprawności ODI.
2. Istnieje dodatnia korelacja pomiędzy poziomem dezoksypirydynoliny a stopniem nasilenia bólu określonym przy pomocy skali VAS oraz wskaźnika niepełnosprawności ODI.
3. Brak istotnej statystycznie korelacji pomiędzy markerami zapalnymi będącymi wyrazem zaawansowania RZS i gęstością masy kostnej mierzonej metodą DEXA.
4. Istnieje dodatnia korelacja pomiędzy wartością OB a poziomem osteokalcyny.
5. Istnieje ujemna korelacja pomiędzy poziomem osteokalcyny a gęstością masy kostnej mierzonej metodą DEXA.

5. Dyskusja

Przedmiotem zainteresowania w naszym badaniu były pacjentki z reumatoidalnym zapaleniem stawów i towarzyszącą osteoporozą lub osteopenią a także współistniejącymi dolegliwościami bólowymi kręgosłupa odcinka L-S. Dane literaturowe sugerują współistnienie nasilonej resorpcji tkanki kostnej u chorych z RZS, i wtórnych zaburzeń w jej odnowie. Doniesienia literaturowe potwierdzają zwiększone ryzyko złamań zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn w przebiegu tej choroby [185]. Kręgi, bliższy koniec kości udowej i dalsza część kości promieniowej to najczęstsze lokalizacje złamań osteoporotycznych [186]. Do złamań tych najczęściej prowadzą upadki, a do najważniejszych czynników sprzyjających zwiększonemu ryzyku upadków zalicza się ograniczoną ruchomość stawów, małą stabilność postawy i osłabienie mięśni [187]. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym Jamison i wsp. stwierdzili, iż 35% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 59 ± 12 lat doświadczyło incydentu upadku w okresie ostatniego roku [188]. Według H. Kaz i wsp. kobiety, które chorowały na RZS mają zwiększone ryzyko upadków [189]. W badaniach Loddera i wsp. stwierdzono zależność istotną statystycznie między obniżeniem BMD a stopniem zaawansowania RZS [190].

W przebiegu RZS występuje osteoporoza uogólniona, która ma charakter wtórny o wieloczynnikowym mechanizmie etiopatogenetycznym i osteoporoza miejscowa mająca charakter przystawowy i związany z procesem zapalnym [191].

Osteoporoza mająca charakter wtórny jest wynikiem nie tylko samej choroby, ale także stosowania niektórych leków, szczególnie glikokorykosteroidów. Z drugiej strony zastosowanie glikokortykosteroidów wraz z MTX jako terapii inicjującej, zwiększa szansę chorego na uzyskanie remisji i z tego względu jest rekomendowane. Osteoporoza jako choroba współistniejąca z RZS występuje u około 2% pacjentów [192].

W ciągu pierwszych sześciu miesięcy kortykosteroidoterapii obserwuje się gwałtowne zmniejszenie BMD oraz wzrost ryzyka złamań nawet o 30% [193]. Jak podaje Arai i wsp. częstość złamań kręgosłupa u chorych z RZS leczonych glikokortykoidami wynosi ok. 21 % w porównaniu z 5% występującym w grupie kontrolnej [194]. Wyższa częstość złamań u chorych z RZS ma istotne implikacje kliniczne, biorąc pod uwagę wpływ złamań szyjki kości udowej na ryzyko zgonu pacjentów [195].

Mechanizm patogenezy osteoporozy wtórnej jest niezwykle złożony. Glikokortykosteroidy mają zarówno bezpośredni, jak i pośredni wpływ na metabolizm kości

[196]. Blokując wchłanianie witaminy D mogą powodować zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy i niewielki wzrost stężenia parathormonu. W okresie początkowej ekspozycji na glikokortykosteroidy następuje wzrost resorpcji kości, co najprawdopodobniej odpowiada za szybki spadek BMD i początkowy wzrost ryzyka złamań. Mechanizmem, za pomocą którego glikokortykosteroidy zwiększają resorpcję kości jest indukcja ligandu RANKL dla receptora NF- κ B i czynnika stymulującego makrofagi (ang. *Macrophage Stimulating Factor*, MCSF). Obydwa te czynniki są wymagane do osteoklastogenezy. W miarę przedłużającej się ekspozycji na glikokortykosteroidy, następuje hamowanie tworzenia i przebudowy kości. Mechanizm ten obejmuje bezpośredni wpływ glikokortykosteroidów na komórki linii osteoblastów. Ich liczba zmniejsza się z powodu zahamowania replikacji i różnicowania komórek prekursorowych dla osteoblastów oraz ze względu na zwiększoną aktywność procesów apoptozy osteoblastów. W obecności glikokortykosteroidów komórki mezenchymalne są skierowane na komórki linii adipocytowej zamiast na osteoblasty. Mechanizm, dzięki któremu glikokortykosteroidy hamują różnicowanie osteoblastów polega na blokowaniu szlaku Wnt/ β -katenina, a Wnt jest istotnym regulatorem osteoblastogenezy, a także inhibitorem resorpcji kości [197].

Proces zapalny toczący się aktywnie w przebiegu RZS związany jest bezpośrednio z podwyższonym poziomem cytokin prozapalnych szczególnie TNF- α oraz IL-1. TNF- α i IL-1 mogą z kolei stymulować produkcję innych cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 [198]. TNF- α stymuluje różnicowanie osteoklastów w metodzie bezpośredniej, jak i pośredniej przez ligand RANK, prowadząc do systematycznej utraty masy kostnej [199]. Utrata masy kostnej jest wprost proporcjonalna do aktywności choroby, a także upośledzenia sprawności funkcjonalnej chorych oraz do stopnia zaawansowania zmian radiologicznych w RZS. Miało to odzwierciedlenie w badaniach prezentowanych w niniejszej pracy. Należy także podkreślić niebagatelną rolę stosowanych leków, a szczególnie glikokortykoidów prowadzących do rozwoju osteoporozy posterydowej w przebiegu RZS, co również znalazło odzwierciedlenie w omawianych badaniach. W patogenezie osteoporozy należy rozpatrywać czynniki związane z procesem chorobowym jak i z nim niezwiązane bezpośrednio [200]. Czynniki związane z RZS obejmują aktywność procesu zapalnego, ograniczoną sprawność ruchową chorych i stosowanie glikokortykoidów w trakcie leczenia. Istotnymi dla rozwoju osteoporozy mogą być niezależne bądź częściowo zależne od RZS czynniki takie jak: wiek, płeć, niska szczytowa masa kostna, niedoborowa dieta, obniżona ekspozycja na światło, zaburzony metabolizm witaminy D, poziom parathormonu, polimorfizm genów receptorowych dla witaminy D, metabolizm wapnia, a także deficyt hormonów płciowych, niewydolność nerek, inne

schorzenia i leki wywierające negatywny wpływ na gęstość mineralną kości oraz ryzyko złamań [201, 202].

W etiopatogenezie osteoporozy przystawowej bardzo istotną funkcję pełnią również cytokiny prozapalne takie jak TNF- α , IL-1 oraz IL-6. TNF- α aktywuje osteoklasty oraz zwiększa wytwarzanie IL-1 i wspólnie z IL-1 wzmacnia ekspresję genów dla kolagenazy i stromelizyny, czyli enzymów działających degradująco na tkankę łączną [203]. IL-1 aktywując osteoklasty, hamuje jednocześnie syntezę kolagenu w osteoblaście.

Badania *in vitro* pokazują, że IL-6 aktywuje osteoklastogenezę poprzez zwiększenie ekspresji RANKL w osteoblastach. Efekt ten jest zależny od szlaku sygnałowego JAK/STAT-3. Wykazano również, że IL-6 może hamować proliferację komórek prekursorowych osteoblastów oraz indukować procesy apoptozy. Modele zwierzęce potwierdzają szkodliwy efekt IL-6 wywierany na kości. Transgeniczne myszy z nadekspresją IL-6 wykazują zwiększony obrót kostny przy zmniejszonej ilości osteoblastów i zwiększonej liczbie osteoklastów, powodujące osteopenię [204]. Znalazło to potwierdzenie w niniejszych badaniach, u pacjentów z oznaczoną IL-6.

Należy przyjąć za badaniami EPIDOS [205] i OFFLEY [206], które wykazały dwukrotny wzrost ryzyka złamań u kobiet po okresie menopauzy, iż istnieje ścisła korelacja pomiędzy ryzykiem złamań a wzrostem obrotu kostnego. Procesem o dominującym znaczeniu w utracie masy kostnej w RZS jest aktywacja osteoklastów. Wykazano, że kluczową rolę odgrywa tutaj osteoprotegeryna (ang. *Osteoprotegerin*, OPG) której stężenie wrasta w stanach zapalnych. OPG jest receptorem dla RANKL, wykazano jej korelację z ryzykiem złamań osteoprotycznych szyjki kości udowej i spadkiem BMD. U chorych na RZS obserwuje się wysokie stężenie OPG i RANK [207, 208]. Dias i wsp. stwierdzili większe stężenie osteokalcyny u kobiet z RZS w porównaniu z grupą kontrolą zdrowych kobiet [209], co zostało potwierdzone w prowadzonych badaniach. Jak dowodzi Cortet i wsp., u kobiet z RZS stwierdza się zwiększoną zawartość markerów obrotu kostnego takich jak propeptyd C-końcowy prokolagenu typu I (ang. *Procollagen Type I Carboxyterminal Propeptide*, PICP) oraz propeptyd N-końcowy prokolagenu typu I (ang. *Procollagen Type I Aminoterminal Propeptide*, PINP) w surowicy. PICP oraz PINP są białkami uwalnianymi podczas syntezy kolagenu. Ilość tych markerów w surowicy krwi odzwierciedla dynamikę i proces produkcji kolagenu. Zarówno poziom PINP, jak i PICP są skorelowane z gęstością mineralną szyjki kości udowej oraz poziomem osteokalcyny [210]. Gough i wsp. wykazali, że średnie stężenia PICP i PCNP są podwyższone u pacjentów z aktywną chorobą RZS i ściśle korelują ze zmianą BMD oraz

stężeniem CRP [211]. Znalazło to potwierdzenie w przeprowadzonych badaniach. Może to tłumaczyć zwiększony obrót kostny u pacjentów chorych na RZS. Co więcej, stwierdzono istotną korelację między stężeniem CRP u pacjentów z RZS z poziomami IL-6, ale nie z poziomem RANKL. Jednakże wiadomo, że CRP stymuluje produkcję RANKL i indukuje różnicowanie osteoklastów z monocytów oraz resorpcję kości przy braku RANKL [212]. Momohara i wsp. wykazali ujemną korelację między wskaźnikiem T-score dla szyjki kości udowej a czasem trwania RZS. Dodatkowo markery funkcji osteoblastów były ujemnie powiązane z wartością OB oraz stężeniem CRP oraz wykazano dodatnią korelację między wskaźnikami zapalnymi a markerem resorpcji, co wskazuje na nasilenie resorpcji kości wraz ze wzrostem nasilenia zapalenia [213].

Wnioski płynące z analizy cytowanej powyżej literatury pozostają w zgodzie z uzyskanymi przeze mnie wynikami badań, w których zaobserwowałem aktywność procesu zapalnego wyrażoną zwiększeniem stężenia markerów zapalnych u pacjentów z RZS, a także wzrost poziomu osteokalcyny i dezoksyperydynoliny, co wyraża zwiększony metabolizm związany z aktywacją osteoklastów i wtórną osteoblastów [214]. Zaobserwowałem pozytywną korelację między poziomem osteokalcyny a wartością OB. Jednocześnie uważam, że brak istotnego związku między poziomem dezoksyperydynoliny a stężeniem markerów zapalnych może wynikać z uprzedniego leczenia chorych z powodu współistniejącej osteoporozy, co wpłynęło na spadek poziomu dezoksyperydynoliny. Pacjentki w grupie badanej otrzymywały leczenie antyresorpcyjne bisfonianami doustnymi i dożylnymi, przeciwciałem ludzkim (Denosumab), a także substytuowane były preparatami wapnia i witaminy D. Zdaniem autora, należy domniemywać, iż doszło do aktywacji wtórnej osteoblastów z jednoczesnym większym uwalnianiem markerów obrotu kostnego. Podobnie, wykazany brak istotnego statystycznie związku z IL-6 może wskazywać na fakt, iż pacjentki znajdowały się na różnym etapie terapii, zostały uprzednio przeleczone lekami z grupy DMARDs i NLPZ.

Należy przyjąć, iż proces zapalny nasila powstanie osteoporozy miejscowej i uogólnionej manifestującej się wskaźnikiem T-score, a więc odniesieniem do szczytowej masy kostnej młodych dorosłych. W przebiegu procesu zapalnego dochodzi do utraty masy kostnej i obniżenia gęstości mineralnej kości co wyraża się wynikiem badania T-score. Badanie densytometryczne jest wizualizacją osteoporozy prawdopodobnie związanej z toczącym się procesem zapalnym. Dla charakterystyki tych miejsc dokonuje się pomiaru w zakresie kręgosłupa LS, bliższego odcinka kości udowej, a także dystalnej części przedramienia. Istotną rolę ma identyfikacja pacjentów pod względem wieku, płci i innych czynników ryzyka rozwoju osteoporozy [215]. Badania wskazują, że wśród pacjentów z RZS najczęstszym miejscem

pojawienia się osteoporozy jest kręgosłup w odcinku LS, następnie kość udowa i przedramię. U pacjentów z RZS oraz osteoporozą stwierdzono wyższą aktywność, choroby mierzony wskaźnikiem DAS28, w porównaniu z chorymi na RZS z prawidłową BMD lub osteopenią [216]. Mediana utraty BMD u pacjentów z RZS wynosi odpowiednio 0,8% w kręgosłupie i 1% szyjce kości udowej [217]. Analiza uzyskanych przeze mnie wyników badań wskazuje, że istnieje związek pomiędzy poziomem osteokalcyny a gęstością masy kostnej mierzonej metodą DEXA. Nie stwierdziłem natomiast istotnej zależności pomiędzy nasileniem bólu w skali VAS a stopniem zaawansowania osteoporozy wyrażonej metodą DEXA w dwóch miejscach pomiaru, a więc w kręgosłupie i szyjce kości udowej. Brak istotności statystycznej związany był prawdopodobnie z obecnością dużej liczby osteofitów i wyrostki kostnych, które zwiększając gęstość masy kostnej uniemożliwiały jednoznaczną ocenę osteoporozy w zakresie odcinka LS kręgosłupa, co znamienne zaburzało wynik T-score z tego miejsca pomiaru. Zmiany zwyrodnieniowe, podnosząc gęstość masy kostnej, uniemożliwiają obiektywną ocenę stopnia zaawansowania osteoporozy [218].

Ból oceniany skalą VAS w RZS związany jest z aktywnością procesu zapalnego, a więc poziomem cytokin prozapalnych, a tym samym także obecnością wysokich wskaźników obrotu kostnego. Zahamowanie procesu zapalnego poprzez stosowanie leków innowacyjnych, wpływa wyraźnie na zahamowanie aktywności metabolicznej markerów obrotu kostnego i miejscowe zmniejszenie aktywności metabolicznej osteoklastów w przebiegu RZS. Leki biologiczne nowej generacji działają także ogólnoustrojowo, prowadząc do zahamowania kaskady prozapalnej, a tym samym poprawiają subiektywne poczucie pacjenta i wpływają na zmniejszenie odczuwalnego bólu mierzonego skalą VAS. Współistnienie zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa wpływa na obniżenie jakości życia i prowadzi do niepełnosprawności. Powoduje także uczucie zwiększonego odczuwania bólu związanego nie tylko z procesem zapalnym w przebiegu RZS, ale także z drażnieniem zakończeń nerwowych przez osteofity i narośla kostne znajdujące się w kręgosłupie, zwłaszcza w odcinku LS. Skala ODI, będąca miernikiem niepełnosprawności w przebiegu obecności zmian zwyrodnieniowych, koreluje ze skalą VAS w sposób pośredni [219].

W przeprowadzonych przeze mnie badaniach istnieje istotna statystycznie zależność między natężeniem bólu w skali VAS oraz stopniem niepełnosprawności w skali ODI a nasileniem procesu zapalnego wyrażonego parametrami laboratoryjnymi takimi jak OB i CRP. Podobną zależność stwierdziłem w przypadku pacjentek z RZS z wysoką aktywnością choroby oraz niepełnosprawnością, gdzie wykazałem istnienie korelacji między poziomem niepełnosprawności i nasileniem bólu w skali VAS a stężeniem CRP [220].

W przypadku zależności pomiędzy nasileniem bólu wyrażonym skalą VAS lub stopniem niepełnosprawności w skali ODI brak było znamienności statystycznej dla stopnia zaawansowania osteoporozy wyrażonej markerem obrotu kostnego jakim jest osteokalcyna. Sytuacja odwrotna miała miejsce w przypadku dezoksyperydynoliny.

Jak podaje Altawil i wsp. aż 58% pacjentów we wczesnym stadium RZS ma utrzymujący się ból po pierwszych trzech miesiącach agresywnej farmakoterapii, co zwraca uwagę na ograniczenia obecnych strategii leczenia farmakologicznego. Badania Altawila i wsp. [221] potwierdzają i poszerzają wcześniejsze dane Taylora i wsp., który w 2010 r. wykazał, iż większość pacjentów z RZS badanych w Europie (60%) i Stanach Zjednoczonych (65%) zgłaszała niezadowolenie z poziomu dolegliwości bólowych [222].

W swoich badaniach Lee YC i wsp. sugerował, iż rozwój uogólnionego i rozległego bólu w RZS może być w dużej mierze związany z wpływem stanu zapalnego na nerwy obwodowe [223]. Zatem wpływ stanu zapalnego na zakończenia nerwowe, w tym na włókna nocyceptywne, może przyczyniać się do przewlekłych stanów bólowych. Moreland i wsp. oraz Nishimoto i wsp. stwierdzili, iż cytokiny prozapalne, takie jak TNF- α i IL-6, mają szczególne znaczenie w patogenezie RZS, a swoista blokada cytokin okazała się znacznie zmniejszać dolegliwości bólowe [224, 225]. Zarówno TNF- α jak i IL-6 mają wpływ na próg bólu w zapaleniu stawów, a także długotrwałe pobudzanie receptorów bólowych [226], co zostało potwierdzone przeze mnie w prowadzonych badaniach. Edwards i wsp. opisali hiperalgezę na bodźce mechaniczne i termiczne u pacjentów z RZS [227].

Leki stosowane w RZS wpływają w znamienny sposób na aktywność procesu zapalnego. W chwili obecnej ciągle zwiększa się pula leków mających wpływ na powstanie nadżerek i zmian w zakresie chrząstki i kości u pacjentów z RZS. MTX i leflunomid ograniczają stan zapalny stawów, ale zwykle nie doprowadzają do odbudowy nadżerek kostnych [228]. Liczne doniesienia pokazują, że infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab i golimumab – blokery TNF- α oraz tocilizumab – bloker IL-6 spowalniają lub przyczyniają się do zatrzymania resorpcji kości, a także hamują utratę tkanki kostnej i działają ogólnoustrojowo [229]. Hamowanie osteoklastogenezy, wynikające z blokowania odpowiednich cytokin, jest także związane z ograniczeniem procesu zapalnego. Tocilizumab zmniejsza resorpcję kości, zmniejsza poziom CTx i katepsyny [230]. Leczenie biologiczne może prowadzić do naprawy nadżerek kostnych [231]. Tocilizumab blokując IL-6, hamuje proces zapalny i inaktywuje osteoklast, co odblokowuje procesy naprawcze [232]. Finzel i wsp. potwierdzili przewagę monoterapii tocilizumabem nad połączeniem adalimumabu z methotrexatem w procesie

odbudowy nadżerek kostnych [231]. Ze względu na uzyskane wyniki i przebieg procesu chorobowego pięciu chorych z badanej grupy wprowadzono do leczenia biologicznego.

W znacznym stopniu na procesy kościotworzenia i kościoresorpcji u pacjentów z RZS wpływa więc farmakoterapia. Jak podaje Matuszewska i wsp. cyklosporyna hamuje aktywne komórkowe i humoralne reakcje immunologiczne oraz modyfikuje reakcję zapalną. Wpływa na aktywację limfocytów T [233]. Farraccioli i wsp. zaobserwowali, że dołączenie do terapii cyklosporyną, MTXu powoduje zmniejszenie aktywności procesu zapalnego i wzrost BMD [234]. Także w badaniu przeprowadzonym przez Mazzantiniego i wsp. nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między średnimi wartościami T-score w badaniu densytometrycznym szyjki kości udowej i kręgosłupa, między osobami leczonymi cyklosporyną, a innymi lekami stosowanymi w terapii [235]. Podobnie Wijbrandts i i wsp. (po roku leczenia adalimumabem) nie obserwowali zmian średniej wartości T-score dla kręgosłupa i szyjki kości udowej [236].

W wyniku przebudowy tkanki kostnej dochodzi do uwalniania markerów obrotu kostnego, których stężenie może stać się czynnikiem prognostycznym szybkiej progresji choroby oraz służyć może do monitorowania efektów zastosowanego leczenia.

Rozpoczęte przeze mnie badania będą kontynuowane po 6,12 i 24 miesiącach celem porównania efektu terapeutycznego w RZS wyrażonego markerami zapalnymi, markerami obrotu kostnego i technikami obrazowymi.

Badanie to ma ponadto duże znaczenie społeczne, gdyż wszystkie omawiane jednostki chorobowe prowadzą do dużej absencji, kosztochłonnych procedur medycznych i wymagają dużych nakładów finansowych. Odpowiednio prowadzony proces diagnostyczno-terapeutyczny i wdrożone leczenie mają na celu zmniejszenie dolegliwości u chorych a tym samym poprawę jakości życia chorych.

Wykazanie korelacji między wymienionymi jednostkami chorobowymi, stanowi pewne novum wnoszące konieczność integralnego podejścia do omówionych schorzeń. Uzyskane wyniki badań mogą być wykorzystane w planowaniu procedur diagnostycznych i terapeutycznych.

6. Wnioski

1. W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów istnieje ścisły związek pomiędzy nasileniem procesu zapalnego a stopniem nasilenia bólu, wraz ze wzrostem nasileniem procesu zapalnego narastają dolegliwości bólowe.
2. W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów z towarzyszącą osteoporozą istnieje ścisły związek pomiędzy stopniem zaawansowania osteoporozy a nasileniem bólu, wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania osteoporozy narastają dolegliwości bólowe.
3. Brak jednoznacznych danych mówiących o istnieniu zależności pomiędzy nasileniem procesu zapalnego u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, a gęstością masy kostnej mierzonej metodą DEXA.
4. W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów istnieje ścisły związek pomiędzy nasileniem procesu zapalnego a nasileniem osteoporozy mierzonej markerami obrotu kostnego, wraz z nasileniem procesu zapalnego, dochodzi do nasilenia osteoporozy mierzonej markerami obrotu kostnego.
5. W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów z towarzyszącą osteoporozą istnieje ścisły związek pomiędzy poziomem markerów obrotu kostnego a stopniem zaawansowania osteoporozy wyrażonej metodą DEXA.

Wniosek końcowy

Związek pomiędzy aktywnością procesu zapalnego i poziomem markerów obrotu kostnego a stopniem nasilenia dolegliwości bólowych i zmian organicznych kręgosłupa u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów z towarzyszącą osteoporozą lub osteopenią może być niezwykle przydatny do celów diagnostycznych, monitorowania pacjentów oraz efektywnego leczenia.

7. Streszczenie

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą manifestującą się procesem zapalnym głównie w obrębie drobnych stawów rąk i stóp, prowadzącą do deformacji i trwałych uszkodzeń stawów, a także do jednoczesnych zmian wielonarządowych. Etiopatogeneza osteoporozy jest wieloczynnikowa, przyczyną jej są zaburzenia metabolizmu kostnego, czyli postępująca z wiekiem przewaga procesów resorpcji kostnej nad kościotworzeniem. Efektem tego jest zmniejszenie gęstości mineralnej kości i zaburzenie jakości ich mikroarchitektury, a w konsekwencji podwyższenie wartości markerów obrotu kostnego i wzrost ryzyka złamań osteoporotycznych. Czynnikiem mającymi związek z osteoporozą są: proces zapalny, ograniczona sprawność chorych, stosowana farmakoterapia, czyli głównie glikokortykosteroidy. W patogenezie RZS ze współistniejącą osteoporozą, istotną rolę pełnią cytokiny prozapalne, których poziom jest znacznie podwyższony. Odpowiedzialne są one między innymi za aktywację osteoklastów. Chorym na RZS towarzyszą dolegliwości bólowe i inne objawy kliniczne. Dodatkowo stwierdza się znamienne korelacje między postępem choroby ocenianym stopniem zaawansowania zmian, a obniżeniem gęstości mineralnej kości (BMD) w badaniu DEXA. Jednocześnie istnieją doniesienia mówiące o związku między stopniem niepełnosprawności a aktywnością choroby.

Celem moich badań była ocena związku pomiędzy aktywnością procesu zapalnego i poziomem markerów obrotu kostnego, a stopniem nasilenia dolegliwości bólowych i zmian organicznych kręgosłupa u pacjentów z RZS, ze współistniejącą osteoporozą bądź osteopenią.

Grupę kontrolną stanowiło 25 zdrowych kobiet. Grupę badaną stanowiło 50 kobiet z RZS z towarzyszącą osteoporozą lub osteopenią oraz z bólami odcinka lędźwiowego kręgosłupa. U pacjentów oceniano wartości średnie markerów procesu zapalnego, w tym szybkość sedymentacji erytrocytów (OB), stężenia białka C-reaktywnego (CRP) oraz interleukiny 6 (IL-6), a także wartości średnie markerów obrotu kostnego, w tym osteokalcyny i dezoksyperydynoliny. BMD oceniano za pomocą dwuwiązkowej absorbcjometrii rentgenowskiej kręgosłupa lędźwiowego (DEXA L2-L4) oraz szyjki kości udowej (DEXA SKU). Poziom bólu oraz stopień niepełnosprawności oceniano przy pomocy skali VAS oraz kwestionariusza ODI.

Przeprowadzone analizy wykazały, że istnieje związek pomiędzy poziomem markerów zapalnych, w tym wartością OB oraz stężenia CRP a poziomem markera obrotu kostnego - czyli dezoksyperydynoliny, ze stopniem nasilenia bólu oraz stopniem niepełnosprawności. Wykazano również zależność między poziomem osteokalcyny a BMD oraz wartością OB.

Istnieje związek pomiędzy aktywnością procesu zapalnego i poziomem markerów obrotu kostnego, a stopniem nasilenia dolegliwości bólowych i zmian organicznych kręgosłupa u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów z towarzyszącą osteoporozą lub osteopenią.

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, autoimmune disease manifested by an inflammatory process mainly in the small joints of the hands and feet, leading to deformity and permanent joint damage, as well as concomitant multi-organ changes. One of the important systemic complications of RA is osteoporosis. Osteoporosis is caused by disturbances in bone metabolism, i.e. the predominance of bone resorption over bone formation, progressing with age. It results in reduction of bone mineral density and quality of its microarchitecture and, consequently, in increased values of bone turnover markers and increased risk of osteoporotic fractures. Inflammation, reduced patient fitness and pharmacotherapy, mainly glucocorticosteroids, are disease-related factors. Pro-inflammatory cytokines play an important role in the pathogenesis of RA with coexisting osteoporosis, with significantly elevated levels. Among other things, they are responsible for the activation of osteoclasts. Patients with RA are accompanied by pain. In addition, there is a significant correlation between the progression of the disease, as measured by the degree of disease progression, and the decrease in bone mineral density (BMD) as measured by DEXA. At the same time, there are reports of a relationship between the degree of disability and disease activity.

The aim of this study was to evaluate the relationship between inflammatory activity and the level of bone turnover markers and the degree of pain and organic changes of the spine in RA patients with coexisting osteoporosis or osteopenia.

The control group consisted of 25 healthy women. The study group consisted of 50 women with RA and concomitant osteoporosis or osteopenia. Mean values of inflammatory markers, including erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and interleukin 6 (IL-6), and mean values of bone turnover markers, including osteocalcin and deoxypyridinoline, were assessed in patients. BMD and T-score (the ratio of the subject's BMD to the mean bone density of the young person) were assessed by dual-beam X-ray absorptiometry of the lumbar spine (DEXA L2-L4) and femoral neck (DEXA SKU). Pain level and degree of disability were assessed using the VAS scale and the ODI questionnaire.

The analysis showed an association between the level of inflammatory markers, including ESR and CRP, and the level of the bone turnover marker deoxypyridinoline, and the level of pain and disability. There was also a correlation between osteocalcin levels and BMD and ESR.

There is a relationship between the activity of the inflammatory process and the level of bone turnover markers and the severity of pain and organic changes of the spine in patients with rheumatoid arthritis accompanied by osteoporosis or osteopenia.

8. Spis tabel

Tabela 1 Kryteria klasyfikacyjne RZS wg ACR /EULAR z 2010.....	8
Tabela 2 Klasyfikacja zmian radiologicznych wg. Steinbrockera.	17
Tabela 3. Kryteria densytometryczne rozpoznania osteoporozy [83].....	31
Tabela 4. Skuteczność leków stosowanych w leczeniu osteoporozy [99].	35
Tabela 5. Kryteria rozpoznania łuszczykowego zapalenia stawów (ang. <i>CLASsification criteria for Psoriatic ARthritis</i> , CASPAR) [146].....	50
Tabela 6. Możliwości terapeutyczne z uwzględnieniem czasu trwania choroby [155].	53
Tabela 7. Interpretacja wyników kwestionariusza ODI [183].	66
Tabela 8. Charakterystyka grupy badanej.	68
Tabela 9 Wartości pomiarów DEXA w zakresie kręgosłupa i szyjki kości udowej, skali analogowej VAS i kwestionariusza ODI w grupie badanej.	69
Tabela 10. Zależność między wartością wskaźnika T-score (DEXA L2-L4 oraz DEXA SKU) a poziomem IL-6, OB, CRP, osteokalcyny i dezoksyperydynoliny.....	85

9. Spis rycin

Rycina 1. Przebieg reumatoidalnego zapalenia w błonie maziowej [1].	10
Rycina 2 Algorytm postępowania leczniczego w zespołach bólowych kręgosłupa [126]	44
Rycina 3 Ułożenie pacjenta do badania densytometrycznego kręgosłupa. Pacjent leży na plecach, z piankowym blokiem umieszczonym pod kończynami dolnymi.	65
Rycina 4 Ułożenie pacjenta do badania densytometrycznego szyjki kości udowej. Pacjent leży na plecach, kończyny dolne znajdują się w niewielkiej rotacji wewnętrznej	65
Rycina 5 Wizualna analogowa skala VAS.....	65
Rycina 6 Ocena skuteczności leczenia pacjentek włączonych do badania.	70
Rycina 7 Korelacja między wartością OB a natężeniem bólu w skali VAS ($r=0,4716$; $p<0,001$)	71
Rycina 8 Korelacja pomiędzy stężeniem CRP a natężeniem bólu w skali VAS ($r=0,3748$; $p=0,007$)	72
Rycina 9 Korelacja pomiędzy stężeniem IL-6 a natężeniem bólu w skali VAS ($r=-0,0556$; $p=0,699$).	73
Rycina 10 Korelacja między wartością OB a wartością wyników kwestionariusza ODI ($r=0,4104$; $p=0,003$).	74

Rycina 11 Korelacja między stężeniem CRP a wartością wyników kwestionariusza ODI (r=0,4763; p<0,001).	75
Rycina 12 Korelacja między poziomem IL-6 a wynikami kwestionariusza ODI (r=0,1302; p=0,362)	76
Rycina 13 Korelacja pomiędzy poziomem osteokalcyny a natężeniem bólu w skali VAS (r=0,0525; p=0,732).	77
Rycina 14 Korelacja pomiędzy poziomem dezoksypirydynoliny a oceną natężenia bólu w skali VAS (r=0,3429; p=0,021).	78
Rycina 15 Korleacja pomiędzy poziomem osteokalcyny a wskaźnikiem oceny niepełnosprawności ODI (r=-0,0156; p=0,919).	79
Rycina 16 Korelacja pomiędzy poziomem dezopsypirydynoliny a wskaźnikiem oceny niepełnosprawności ODI (r=0,4477; p=0,002).	80
Rycina 17 Korelacja między wartością wskaźnika T-score (DEXA L2-L4) a natężeniem bólu w skali VAS (r=-0,0004; p=0,998).	81
Rycina 18 Korelacja między wartością wskaźnika T-score (DEXA SKU) a natężeniem bólu w skali VAS (r=0,0082; p=0,954).	82
Rycina 19 Korelacja między wartością wskaźnika T-score (DEXA L2-L4) a wskaźnikiem niepełnosprawności ODI (r=-0,1327; p=0,353).	83
Rycina 20 Korelacja między wartością wskaźnika T-score (Dexa SKU) a wskaźnikiem niepełnosprawności ODI (r=-0,1327; p=0,353).	84
Rycina 21 Korelacja między poziomem osteokalcyny a wartością OB. (r=0,2963; p=0,048).	86
Rycina 22 Korelacja między poziomem osteokalcyny a stężeniem CRP (r=0,2430; p=0,108).	87
Rycina 23 Korelacja między poziomem osteokalcyny a stężeniem IL-6 (r=0,1958; p=0,197).	88
Rycina 24 Korelacja między poziomem dezoksypirydynoliny a wartością OB. (r=0,1928; p=0,204)	89
Rycina 25 Korelacja między poziomem dezoksypirydynoliny a stężeniem CRP (r=0,0894; p=0,559).	90
Rycina 26 Korelacja między poziomem dezoksypirydynoliny a stężeniem IL-6 (r=0,0023; p=0,988).	91

10. Wykaz skrótów

ACPA	Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Autoantibodies. Przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi
AhR	Aryl Hydrocarbon Receptor
ALAT	Aminotransferaza alaninowa
Anty-CCP	Przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi
AST	Aminotransferaza asparaginowa
bLMPCCh	Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BMD	Bone Mineral Density- Gęstość mineralna kości
BMI	Body Mass Index
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CHNS	Choroba niedokrwienna serca
CQ	Chlorochina
csLMPCCh	Celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
CTx	C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I
DAS	Disease Active Score.
DBP	Vitamin D Binding Protein
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
DPyr	Dezoksypirydynolina
DXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry
EBV	Wirus Epstein-Barr'a
EMG	Elektromiografia
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
GnRH	Hormon Gonadoliberyna
HAQ	Heath Assessment Questionnaire
HCQ	Hydroksychlorochina
HTZ	Hormonalna terapia zastępcza
ICTP	Telopeptyd kolagenu typu I
IFN	Interferon
IgG	Immunoglobulina G

IgM	Immunoglobulina M
IL	Interleukina
ksLMPCh	Konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
LEF	Leflunomid
ŁZS	Łuszczycowe zapalenie stawów
MTX	Methotreksat
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
Ntx	N-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I
OB.	Odczyn Biernackiego
OC	Osteokalcyna
ODI	Oswertry Disability Index
OPG	Osteoprotegeryna
PFN	Proprioceptive Neuromuscular Facilitation
PICP	C-końcowy protopeptyd prokolagenu typu I
PINP	N-końcowy protopeptyd prokolagenu typu I
Pyr	Pirydynolina
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor-kappa B
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor-kappa B Ligand
RF	Reumatoid Factor
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SD	Standard Deviation
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulators
SF-36	Short Form Health Survey
SSA	Sulfasalazyna
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TENS	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation
TNF α	Tumor Necrosis Factor α
VAS	Visual Analogue Scale
ZZSK	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

11. Piśmiennictwo

1. A. Fauci i C. Langford, Harrison. Reumatologia, Lublin: Czelej, 2012.
2. K. Løppenthin, B. Esbensen, M. Østergaard, R. Ibsen, J. Kjellberg i P. Jennum, „Morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis compared with an age- and sex-matched control population: A nationwide register study,” *J Comorb.*, p. 2235042X19853484, 9 2019.
3. A. Pfeil, P. Oelzner, J. J. C. Böttcher i G. Wolf, Reumatologia, Wrocław: Edra Urban & Partner, 2019.
4. D. Aletaha, T. Neogi, A. Silman, J. Funovits, D. Felson, C. Bingham, N. Birnbaum, G. Burmester, V. Bykerk, M. Cohen, B. Combe, K. Costenbader, M. Dougados, P. Emery, G. Ferraccioli, J. Hazes, K. Hobbs, T. Huizinga, A. Kavanaugh, J. Kay i T. Kvien, „Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative,” *Arthritis Rheum*, pp. 2569-2581, 62 2010.
5. M. Puszczewicz i B. Grygiel-Górniak, „Diagnostyka reumatoidalnego zapalenia stawów,” *Przegląd Reumatologiczny*, 2018.
6. H. Scherer, T. Häupl i G. Burmester, „The etiology of rheumatoid arthritis,” *J Autoimmun*, p. 102400, 110 2020.
7. G. Firestein i I. McInnes, „Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis,” *Immunity*, pp. 183-196, 46 2017.
8. J. Smolen, D. Aletaha i I. McInnes, „Rheumatoid arthritis,” *Lancet*, pp. 2023-2038, 388 2016.
9. Q. Guo, Y. Wang, D. Xu, J. Nossent, N. Pavlos i J. Xu, „Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies,” *Bone Res*, p. 15, 6 2018.
10. V. Rothhammer i F. Quintana, „The aryl hydrocarbon receptor: an environmental sensor integrating immune responses in health and disease,” *Nat Rev Immunol*, pp. 184-197, 19 2019.
11. L. Zhou, J. Wang i J. Gao, „Aromatic hydrocarbon receptor provides a link between smoking and rheumatoid arthritis in peripheral blood mononuclear cells: a commentary,” *Clin Exp Rheumatol*, p. 172, 38 2020.
12. W. Hui i Y. Dai, „Therapeutic potential of aryl hydrocarbon receptor ligands derived from natural products in rheumatoid arthritis,” *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, pp. 469-474, 126 2020.
13. N. Nguyen, T. Nakahama, C. Nguyen, T. Tran, V. Le, H. Chu i T. Kishimoto, „Aryl hydrocarbon receptor antagonism and its role in rheumatoid arthritis,” *J Exp Pharmacol*, pp. 29-35, 7 2015.
14. Y. Zhou i M. Sun, „A meta-analysis of the relationship between body mass index and risk of rheumatoid arthritis,” *EXCLI J*, pp. 1079-1089, 17 2018.

15. R. MacLaren, W. Cui i K. Cianflone, „Adipokines and the immune system: an adipocentric view,” *Adv Exp Med Biol*, pp. 1-21, 632 2008.
16. M. Wang, J. Wei, H. Li, X. Ouyang, X. Sun, Y. Tang, H. Chen, B. Wang i X. Li, „Leptin Upregulates Peripheral CD4+CXCR5+ICOS+ T Cells via Increased IL-6 in Rheumatoid Arthritis Patients,” *J Interferon Cytokine Res*, pp. 86-92, 38 2018.
17. J. Qian, L. Xu, X. Sun, Y. Wang, W. Xuan, Q. Zhang, P. Zhao, Q. Wu, R. Liu, N. Che, F. Wang, W. Tan i M. Zhang, „Adiponectin aggravates bone erosion by promoting osteopontin production in synovial tissue of rheumatoid arthritis,” *Arthritis Res Ther*, p. 26, 20 2018.
18. L. Bärebring, A. Winkvist, I. Gjertsson i H. Lindqvist, „Poor Dietary Quality Is Associated with Increased Inflammation in Swedish Patients with Rheumatoid Arthritis,” *Nutrients*, p. 1535, 10 2018.
19. A. Enginar, H. Nur, E. Gilgil i C. Kaçar, „Accelerated Nodulosis in a Patient With Rheumatoid Arthritis,” *Arch Rheumatol*, pp. 225-228, 34 2018.
20. E. Patatianian i D. Thompson, „A review of methotrexate-induced accelerated nodulosis,” *Pharmacotherapy*, pp. 1157-1162, 9 22 2002.
21. I. Zimmerman-Górska, „Reumatologia - postepy 2019/2020,” *Med Prakt*, pp. 106-114, 7 2020.
22. M. Owlia, K. Newman i M. Akhtari, „Felty's Syndrome, Insights and Updates,” *Open Rheumatol J*, pp. 129-136, 8 2014.
23. F. Wolfe, „Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis,” *J Rheumatol*, pp. 1477-1485, 24 1997.
24. Y. Lin, M. Anzaghe i S. Schülke, „Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis,” *Cells*, p. 880, 9 2020.
25. F. Pandolfi, L. Franza, V. Carusi, S. Altamura, G. Andriollo i E. Nucera, „Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis,” *Int J Mol Sci*, p. 5238, 21 2020.
26. C. Gabay, „Interleukin-6 and chronic inflammation,” *Arthritis Res Ther*, p. S3, 8 2006.
27. T. Tanaka, M. Narazaki i T. Kishimoto, „IL-6 in inflammation, immunity, and disease,” *Cold Spring Harb Perspect Biol*, p. a016295, 6 2014.
28. T. Muskardin i T. Niewold, „Type I interferon in rheumatic diseases,” *Nat Rev Rheumatol*, pp. 214-228, 14 2018.
29. N. Kopitar-Jerala, „The Role of Interferons in Inflammation and Inflammasome Activation,” *Front Immunol*, p. 873, 8 2017.
30. S. Kerlan-Candon, B. Combe, R. Vincent, J. Clot, V. Pinet i J. Eliaou, „HLA-DRB1 gene transcripts in rheumatoid arthritis,” *Clin Exp Immunol*, pp. 142-149, 124 2001.
31. K. Kgoebane, M. Ally, M. Duim-Beytell i F. Suleman, „The role of imaging in rheumatoid arthritis,” *SA J Radiol*, p. 1316, 22 2018.
32. O. Steinbrocker, C. Traeger i R. Batterman, „Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis,” *J Am Med Assoc*, pp. 659-662, 140 1949.

33. I. Sudoł-Szopińska, E. Kontny, W. Maśliński, M. Prochorec-Sobieszek, B. Kwiatkowska, K. Zaniewicz-Kaniewska i A. Warczyńska, „The pathogenesis of rheumatoid arthritis in radiological studies. Part I: Formation of inflammatory infiltrates within the synovial membrane,” *J Ultrason*, pp. 202-213, 12 2012.
34. A. do Prado, H. Staub, M. Bisi, I. da Silveira, J. Mendonça, J. Polido-Pereira i J. Fonseca, „Ultrasound and its clinical use in rheumatoid arthritis: where do we stand?,” *Adv Rheumatol*, p. 19, 58 2018.
35. G. Majewski, A. Marcol-Majewska i P. Kotyla, „Badanie obrazowe we wczesnym reumatoidalnym zapaleniu stawów,” *Rheumatology Forum*, pp. 45-51, 4 2018.
36. M. Korkosz, W. Wojciechowski, K. Kapuścińska, M. Sobczyk, J. Sulicka, Z. Guła, D. Telesińska-Jasiówka i A. Urbanik, „Niskopolowy rezonans magnetyczny i ultrasonografia wysokiej rozdzielczości nadgarstka, stawów śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych rąk oraz przeciwciała antycytrulinowe i czynniki reumatoidalne w rozpoznawaniu wczesnego reumatoidalnego z,” *Reumatologia*, pp. 51-59, 47 2009.
37. A. Jura-Półtorak i K. Olczyk, „Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów,” *Diagnostyka Laboratoryjna*, pp. 431-438, 47 2011.
38. S. Cohen, H. Potter, A. Deodhar, P. Emery, P. Conaghan i M. Ostergaard, „Extremity magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis: Updated literature review,” *Arthritis Care Res*, pp. 660-665, 63 2011.
39. J. Kim, Y. Choi, C. Kim, Y. Sung i D. Yoo, „Bone Scintigraphy in the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis: Is There Additional Value of Bone Scintigraphy with Blood Pool Phase over Conventional Bone Scintigraphy?,” *J Korean Med Sci*, pp. 502-509, 31 2016.
40. P. van Riel i L. Renskers, „The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis,” *Clin Exp Rheumatol*, pp. S40-S44, 34 2016.
41. G. Futó, A. Somogyi i Z. Szekanecz, „Visualization of DAS28, SDAI, and CDAI: the magic carpets of rheumatoid arthritis,” *Clin Rheumatol*, pp. 623-629, 33 2014.
42. N. Massy-Westropp, M. Ahern i J. Krishnan, „A visual analogue scale for assessment of the impact of rheumatoid arthritis in the hand: validity and repeatability,” *J Hand Ther*, pp. 30-33, 18 2005.
43. J. Bullock, S. Rizvi, A. Saleh, S. Ahmed, D. Do, R. Ansari i J. Ahmed, „Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment,” *Med Princ Pract*, pp. 501-507, 27 2018.
44. I. Adcock i S. Mumby, „Glucocorticoids,” *Handb Exp Pharmacol.*, pp. 171-196, 237 2017.
45. B. Friedman i B. Cronstein, „Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis,” *Joint Bone Spine*, pp. 301-307, 86 2019.
46. K. Chauhan, J. Jandu, A. Goyal, P. Bansal i M. Al-Dhahir, „Rheumatoid Arthritis. 2021 Oct 7. In: StatPearls [Internet],” Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2021.

47. A. Morris, „Gold salts in the treatment of rheumatoid arthritis,” *Arthritis Rheum*, pp. 615-616, 23 1980.
48. E. Haładyj, M. Sikora, A. Felis-Giemza i M. Olesińska, „Antimalarials - are they effective and safe in rheumatic diseases?,” *Reumatologia*, pp. 164-173, 56 2018.
49. I. Zimmermann-Górska, *Terapia w chorobach reumatycznych*, Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2018.
50. P. Wiland i E. Morgiel, „Inhibitory JAK – spojrzenie w przyszłość farmakoterapii chorób reumatycznych,” *Przegląd Reumatologiczny*, 2 2018.
51. T. Dörner, V. Strand, P. Cornes, J. Gonçalves, L. Gulácsi, J. Kay, T. Kvien, J. Smolen, Y. Tanaka i G. Burmester, „The changing landscape of biosimilars in rheumatology,” *Ann Rheum Dis*, pp. 974-982, 75 2016.
52. A. Hammond, „Rehabilitation in rheumatoid arthritis: a critical review,” *Musculoskeletal Care*, pp. 135-151, 2 2004.
53. P. Wiland, „Monitorowanie reumatoidalnego,” *Przegląd Reumatologiczny*, p. 11, 2 2008.
54. M. Sokalska-Jurkiewicz, „Kwestionariusze i inne narzędzia oceny zdrowia w reumatologii,” *Przegląd Reumatologiczny*, pp. 6-7, 5 2008.
55. B. Żuk i K. Księżopolska-Orłowska, „Ochrona stawów w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Prawidłowe pozycje i sposoby ich zmiany,” *Reumatologia*, pp. 116-122, 47 2009.
56. K. Księżopolska-Orłowska, „Postępowanie rehabilitacyjne w reumatologii,” *Reumatologia*, pp. 181-184, 50 2012.
57. I. Llorente, N. García-Castañeda, C. Valero, I. González-Álvaro i S. Castañeda, „Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: Dangerous Liaisons,” *Front Med (Lausanne)*, pp. 601-618, 7 2020.
58. V. Kavuncu i D. Evcik, „Physiotherapy in rheumatoid arthritis,” *MedGenMed*, p. 3, 6 2004.
59. B. Żuk i K. Księżopolska-Orłowska, „Ochrona stawów w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Czynności dnia codziennego,” *Reumatologia*, pp. 193-201, 47 2009.
60. K. Trieb i S. Hofstaetter, „Treatment strategies in surgery for rheumatoid arthritis,” *Eur J Radiol*, pp. 204-210, 71 2009.
61. WHO, „Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis : report of a WHO study group,” WHO, Genewa, 1994.
62. „Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis,” *Am J Med*, pp. 646-650, 94 1993.
63. D. a. T. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, „Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy,” *JAMA*, pp. 785-795, 285 2001.
64. Rajska-Neumann A, „Osteoporoza – definicja, epidemiologia, rozpoznawanie,” *Farmacja Współczesna*, pp. 47-53, 1 2008.

65. N. Wright, A. Looker, K. Saag, J. Curtis, E. Delzell, S. Randall i B. Dawson-Hughes, „The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine,” *J Bone Miner Res*, pp. 2520-2526, 29 2014.
66. M. Clynes, N. Harvey, E. Curtis, N. Fuggle, E. Dennison i C. C., „The epidemiology of osteoporosis,” *Br Med Bull*, pp. 105-117, 133 2020.
67. NFZ, „Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia,” Departament Analiz i Strategii NFZ o zdrowiu, Warszawa, 2019.
68. E. Czerwiński, K. Boczoń i A. Kumorek, „Epidemiologia złamań osteoporotycznych,” *Post Nauk Med*, pp. 206-212, 3 2012.
69. M. Kmieciak, G. Rubersz-Adamska i G. Surkont, „Osteoporoza,” Fundacja im. Prof. Wacława Deca, Polska Fundacja Osteoporozy, Oddział w Łodzi, Warszawa, 2001.
70. T. Sözen, L. Özişik i N. Başaran, „An overview and management of osteoporosis,” *Eur J Rheumatol*, pp. 46-56, 4 2017.
71. E. Czerwiński, P. Borowy, A. Milert i I. Czerwińska, „Osteoporoza – nierozpoznana, nieleczona,” *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*, pp. 119-120, 9 2007.
72. J. Kanis, C. Cooper, R. Rizzoli i J. Reginster, „Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diag,” *Osteoporos Int*, pp. 3-44, 30 2019.
73. J. Cauley, „Estrogen and bone health in men and women,” *Steroids*, pp. 11-15, 99 2015.
74. R. Cannarella, F. Barbagallo, R. Condorelli, A. Aversa, S. La Vignera i A. Calogero, „Osteoporosis from an Endocrine Perspective: The Role of Hormonal Changes in the Elderly,” *J Clin Med*, p. 1564, 8 2019.
75. F. Kokot i E. Franek, „Postępy w badaniach nad gospodarką wapniowo-fosforanową – część I,” *Postępy Nauk Medycznych*, pp. 168-174, 5 2007.
76. L. Colangelo, F. Biamonte, J. Pepe, C. Cipriani i S. Minisola, „Understanding and managing secondary osteoporosis,” *Expert Rev Endocrinol Metab*, pp. 111-122, 14 2019.
77. E. Marcinkowska-Suchowierska, E. Czerwiński, J. Badurski, M. Walicka i M. Tałataj, „Osteoporoza – diagnostyka i terapia u osób starszych,” *Postępy Nauk Medycznych*, pp. 410-423, 5 2011.
78. E. Czerwiński i M. Berwecka, „Osteoporosis – the forgotten disease of a million fractures,” *Lekarz POZ*, pp. 175-179, 6 2020.
79. C. Cooper i L. Melton, „Epidemiology of osteoporosis,” *trends Endocrinol Metab*, pp. 224-229, 3 1992.
80. WHO, „Assessment of osteoporosis at the primary health care level,” WHO, Belgium, 2004.

81. J. Kanis, E. McCloskey, H. Johansson, A. Oden, O. Ström i F. Borgström, „Development and use of FRAX in osteoporosis,” *Osteoporos Int*, pp. S407-S413, 21 2010.
82. WHO, „Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary Report of a WHO Scientific Group,” WHO, Geneva, 2007.
83. E. Czerwiński, R. Lorenc, E. Marcinowska-Suchowierska i A. Milewicz, „Stanowisko Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego w sprawie standardów diagnostyki i leczenia osteoporozy w Polsce,” *Medycyna po Dyplomie*, pp. 47-53, 4 2006.
84. K. Ryder, S. Tanner, L. Carbone, J. Williams, H. Taylor, A. Bush, V. Pinteá i M. Watsky, „Teriparatide is safe and effectively increases bone biomarkers in institutionalized individuals with osteoporosis.,” *J Bone Miner Metab*, pp. 233-239, 28 2010.
85. S. Singh, D. Kumar i A. Lal, „Serum Osteocalcin as a Diagnostic Biomarker for Primary Osteoporosis in Women,” *J Clin Diagn Res*, pp. RC04-RC07, 9 2015.
86. A. Krabben, R. Knevel, T. Huizinga, G. Cavet i A. van der Helm-van Mil, „Serum pyridinoline levels and prediction of severity of joint destruction in rheumatoid arthritis,” *J Rheumatol*, pp. 1303-1306, 40 2013.
87. S. Ralston i J. Fraser, „Diagnosis and management of osteoporosis,” *Practitioner*, pp. 15-19, 259 2015.
88. W. Kuliński, „Medycyna fizykalna w profilaktyce i leczeniu osteoporozy u osób w wieku podeszłym,” *Gerontologia Polska*, pp. 214-218, 24 2016.
89. E. Marcinowska-Suchowierska, E. Czerwiński, J. Badurski, M. Walicka i M. Tałałaj, „Osteoporoza – diagnostyka i terapia u osób starszych,” *Postępy Nauk Medycznych*, pp. 410-423, 24 2011.
90. P. Lips i N. van Schoor, „The effect of vitamin D on bone and osteoporosis,” *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, pp. 585-591, 25 2011.
91. S. Tella i J. Gallagher, „Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis,” *J Steroid Biochem Mol Biol*, pp. 155-170, 142 2014.
92. E. Lewiecki, „Bisphosphonates for the treatment of osteoporosis: insights for clinicians.,” *Ther Adv Chronic Dis*, pp. 115-128, 1 2010.
93. S. Zaheer, M. LeBoff i E. Lewiecki, „Denosumab for the treatment of osteoporosis,” *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*, pp. 461-470, 11 2015.
94. D. Bodenner, C. Redman i A. Riggs, „Teriparatide in the management of osteoporosis,” *Clin Interv Aging*, pp. 499-507, 2 2007.
95. I. Fogelman i G. Blake, „Strontium ranelate for the treatment of osteoporosis.,” *BMJ*, pp. 1400-1401, 330 2005.
96. P. D'Amelio i G. Isaia, „The use of raloxifene in osteoporosis treatment.,” *Expert Opin Pharmacother*, pp. 949-956, 14 2013.

97. M. Gambacciani i M. Levancini, „Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis,” *Prz Menopauzalny*, pp. 213-220, 13 2014.
98. M. Muñoz-Torres, G. Alonso i M. Raya, „Calcitonin therapy in osteoporosis.,” *Treat Endocrinol*, pp. 117-132, 3 2004.
99. P. Małydyk, A. Górecki i E. Czerwiński, „Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości,” *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja MEDSPORTPRESS*, pp. 95-101, 1 2012.
100. W. Kuliński, „Medycyna fizykalna w profilaktyce i leczeniu osteoporozy u osób w wieku podeszłym,” *Gerontologia Polska*, pp. 214-218, 24 2016.
101. H. Hoshino, K. Kushida, K. Yamazaki, M. Takahashi, H. Ogihara, K. Naitoh, O. Toyoyama, S. Doi, H. Tamai i T. Inoue, „Effect of physical activity as a caddie on ultrasound measurements of the Os calcis: a cross-sectional comparison,” *J Bone Miner Res*, pp. 412-418, 11 1996.
102. W. Kuliński, „Znaczenie medycyny fizykalnej w profilaktyce niepełnosprawności u osób w wieku podeszłym,” *Acta Balneol*, pp. 201-202, 3 53 2011.
103. G. Posa, E. Roka, E. Sziver, R. Finta, L. Szilágyi, K. Koncsek i E. Nagy, „Osteoporosis and the Role of Physical Therapy in the Different Domains,” *J Osteopor Phys Act*, p. 1, 5 2017.
104. S. Vijay i V. Raj, „Osteoporosis: Physiotherapy Role In Management And Prevention,” *Int J Physiotherapy*, pp. 258-262, 3 2016.
105. A. Rajska-Neumann, „Osteoporoza – definicja, epidemiologia, rozpoznawanie, leczenie i profilaktyka,” *Farmacja Współczesna*, pp. 47-53, 1 2008.
106. C. Sherrington, Z. Michaleff, N. Fairhall, S. Paul, A. Tiedemann, J. Whitney, R. Cumming, R. Herbert, J. Close i S. Lord, „Exercise to prevent falls in older adults: an updated systematic review and meta-analysis,” *Br J Sports Med*, pp. 1750-1758, 51 2017.
107. T. Howe, L. Rochester, F. Neil, D. Skelton i C. Ballinger, „Exercise for improving balance in older people,” *Cochrane Database Syst Rev*, p. CD004963, 9 2011.
108. D. Hoy, E. Smith, M. Cross, L. Sanchez-Riera, F. Blyth, R. Buchbinder, A. Woolf, T. Driscoll, P. Brooks i L. March, „Reflecting on the global burden of musculoskeletal conditions: lessons learnt from the global burden of disease 2010 study and the next steps forward,” *Ann Rheum Dis*, pp. 4-7, 74 2015.
109. R. Shiri, K. Falah-Hassani, M. Heliövaara, S. Solovieva, S. Amiri, T. Lallukka, A. Burdorf, K. Husgafvel-Pursiainen i E. Viikari-Juntura, „Risk Factors for Low Back Pain: A Population-Based Longitudinal Study,” *Arthritis Care Res*, pp. 290-299, 71 2019.
110. B. Walker, „The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998,” *J Spinal Disord*, pp. 205-217, 13 2000.
111. C. Lynders, „The Critical Role of Development of the Transversus Abdominis in the Prevention and Treatment of Low Back Pain,” *HSS J*, pp. 214-220, 15 2019.

112. A. Dobrzeniecka i A. Pogorzała, „Wybrane zagadnienia profilaktyki i postępowania w zespołach bólowych odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa,” w *Horyzonty współczesnej fizjoterapii*, Poznań, WSEiT, 2016.
113. J. Hartvigsen, M. Hancock, A. Kongsted, Q. Louw, M. Ferreira, S. Genevay, D. Hoy, J. Karppinen, G. Pransky, J. Sieper, R. Smeets i M. Underwood, „Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention,” *Lancet*, pp. 2356-2367, 391 2018.
114. V. Casiano, A. Dydyk i M. Varacallo, *Back Pain*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
115. T. Domżał, „Przewlekłe nieswoiste bóle krzyża - stara dolegliwość czy nowa choroba neurologiczna?,” *Wybrane Problemy Kliniczne*, pp. 146-161, 2 2007.
116. M. Zawadka, A. Fijewski i P. Gawda, „Bóle odcinka lędźwiowego kręgosłupa a zmiany zwyrodnieniowe,” *Geriatrics*, pp. 56-65, 11 2017.
117. A. Beynon, J. Hebert, C. Lebouef-Yde i B. Walker, „Potential risk factors and triggers for back pain in children and young adults,” *Chiropr Man Therap*, p. 58, 27 2019.
118. A. Wong, J. Karppinen i D. Samartzis, „Low back pain in older adults: risk factors, management options and future directions,” *Scoliosis Spinal Disord.*, p. 14, 12 2017.
119. J. Lurie, „What diagnostic tests are useful for low back pain?,” *Best Pract Res Clin Rheumatol*, pp. 557-575, 19 2005.
120. E. Carragee i M. Hannibal, „Diagnostic evaluation of low back pain.,” *Orthop Clin North Am*, pp. 7-16, 35 2004.
121. A. Fields, A. Ballatori, E. Liebenberg i J. Lotz, „Contribution of the endplates to disc degeneration,” *Curr Mol Biol Rep*, pp. 151-160, 4 2018.
122. N. Kos, L. Gradisnik i T. Velnar, „A Brief Review of the Degenerative Intervertebral Disc Disease,” *Med Arch*, pp. 421-424, 73 2019.
123. P. Wu, H. Kim i I. Jang, „Intervertebral Disc Diseases PART 2: A Review of the Current Diagnostic and Treatment Strategies for Intervertebral Disc Disease,” *Int J Mol Sci.*, p. 2135, 21 2020.
124. A. Keller, J. Hayden, C. Bombardier i M. van Tulder, „Effect sizes of non-surgical treatments of non-specific low-back pain,” *Eur Spine J*, pp. 1776-1788, 16 2007.
125. I. Wróblewska, K. Bieszcz-Płostkonka, J. Błaszczuk i D. Donata Kurpas, „Effectiveness of rehabilitation in the degenerative spinal diseases,” *Family Medicine & Primary Care Review*, pp. 35-38, 16 2014.
126. J. Grzegorzczak i A. Kwolek, „Współczesne poglądy na temat rehabilitacji w bólach krzyża,” *Prz Med Uniw Rzesz*, pp. 194-200, 2 2005.
127. J. Stodolny i H. Chmielewski, „Propozycja systemu klasyfikacji zespołów bólowych kręgosłupa w przebiegu choroby przeciążeniowej,” *Kwart Ortoped*, pp. 81-87, 2 2002.
128. T. Domżał, „Przewlekłe nieswoiste bóle krzyża - stara dolegliwość czy nowa choroba neurologiczna?,” *Pol Przegl Neurol*, pp. 216-227, 3 2007.

129. Z. Bartkowiak, A. Łuczak-Piechowiak i M. Zgorzalewicz-Stachowiak, „Zespoły bólowe kręgosłupa,” w *Higiena pracy w pielęgniarstwie. Wybrane zagadnienia.*, Poznań, 2009, pp. 141-156.
130. J. Reveille i F. Arnett, „Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management,” *Am J Med*, pp. 592-603, 118 2005.
131. M. Ehrenfeld, „Spondyloarthropathies,” *est Pract Res Clin Rheumatol*, pp. 135-145, 26 2012.
132. A. Kadi, B. Izac, R. Said-Nahal, A. Leboime, L. Van Praet, K. de Vlam, D. Elewaut, G. Chiochia i M. Breban, „Investigating the genetic association between ERAP1 and spondyloarthritis,” *Ann Rheum Dis*, pp. 608-613, 72 2013.
133. M. A. M. I. Siebert S, „The IL-23/IL-17A axis in spondyloarthritis: therapeutics informing pathogenesis?,” *Curr Opin Rheumatol*, pp. 349-356, 4 32 2020.
134. S. Siebert, A. McGucken i I. McInnes, „The IL-23/IL-17A axis in spondyloarthritis: therapeutics informing pathogenesis?,” *Curr Opin Rheumatol*, pp. 349-356, 32 2020.
135. C. McVeigh i A. Cairns, „Diagnosis and management of ankylosing spondylitis,” *BMJ*, pp. 581-585, 333 2006.
136. P. Wiland, „Czy jesteśmy w stanie wcześniej rozpoznawać zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa?,” *Postępy Nauk Medycznych*, pp. 115-119, 2 2012.
137. V. H. C. A. van der Linden S, „Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria,” *Arthritis Rheum*, pp. 361-368, 4 27 1984.
138. A. Molto, L. Gossec, B. Meghathi, R. Landewé, D. van der Heijde, P. Atagunduz, B. Elzorkany, N. Akkoc, U. Kiltz, J. Gu, J. Wei, M. Dougados i A.-F. s. group, „An Assessment in SpondyloArthritis International Society (ASAS)-endorsed definition of clinically important worsening in axial spondyloarthritis based on ASDAS,” *Ann Rheum Dis*, pp. 124-127, 77 2018.
139. J. Braun, R. van den Berg, X. Baraliakos, H. Boehm, R. Burgos-Vargas, E. Collantes-Estevez, H. Dagfinrud, B. Dijkmans, M. Dougados, P. Emery, P. Geher, M. Hammoudeh, R. Inman, M. Jongkees, M. Khan, U. Kiltz, T. Kvien, M. Leirisalo-Repo i W. Maksymowych, „2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis,” *Ann Rheum Dis*, pp. 896-904, 70 2011.
140. B. Vander Cruyssen, E. Muñoz-Gomariz, P. Font, J. Mulero, K. de Vlam, A. Boonen, J. Vazquez-Mellado, D. Flores, N. Vastesaeger, E. Collantes i A.-R.-R. w. group, „Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery,” *Rheumatology*, pp. 73-81, 49 2010.
141. W. Zhu, X. He, K. Cheng, L. Zhang, D. Chen, X. Wang, G. Qiu, X. Cao i X. Weng, „Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments,” *Bone Res*, p. 22, 7 2019.
142. Z. Guła i M. Korkosz, „Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS),” *Przegląd Reumatologiczny*, 2 2018.

143. L. Frischknecht, M. Vecellio i C. Selmi, „The role of epigenetics and immunological imbalance in the etiopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis,” *Ther Adv Musculoskelet*, p. 1759720X19886505, 11 2019.
144. A. Blauvelt i A. Chiricozzi, „The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis,” *Clin Rev Allergy Immunol*, pp. 379-390, 55 2018.
145. I. Zimmermann-Górska, *Terapia w chorobach reumatycznych*, Warszawa: PZWL, 2018.
146. W. Taylor, D. Gladman, P. Helliwell, A. Marchesoni, P. Mease i H. Mielants, „CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study,” *Arthritis Rheum*, pp. 2665-2673, 54 2006.
147. P. Mease, „Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesit,” *Arthritis Care Res (Hoboken)*, pp. S64-S85, 63 2011.
148. A. Ogdie, L. Coates i D. Gladman, „Treatment guidelines in psoriatic arthritis,” *Rheumatology (Oxford)*, pp. i37-i46, 59 2020.
149. A. Cheeti, R. Chakraborty i K. Ramphul, *Reactive Arthritis*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
150. B. Kwiatkowska i A. Filipowicz-Sosnowska, „Reactive arthritis,” *Pol Arch Med Wewn*, pp. 60-65, 119 2009.
151. I. Bentaleb, K. Abdelghani, S. Rostom, B. Amine, A. Laatar i R. Bahiri, „Reactive Arthritis: Update,” *Curr Clin Microbiol Rep*, pp. 1-9, 26 2020.
152. M. Fakhoury, R. Negrulj, A. Mooranian i H. Al-Salami, „Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments,” *J Inflamm Res*, pp. 113-120, 7 2014.
153. R. Peluso, M. Di Minno, S. Iervolino, F. Manguso, G. Tramontano, P. Ambrosino, C. Esposito, A. Scalera, F. Castiglione i R. Scarpa, „Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment,” *Clin Dev Immunol*, p. 631408, 2013 2013.
154. F. Fenollar, J. Lagier i D. Raoult, „*Tropheryma whipplei* and Whipple's disease.” *J Infect*, pp. 103-112, 69 2014.
155. A. Kawolka, *Rehabilitacja medyczna*, wydanie drugie red., Wrocław: Elsevier Urban&Partner, 2003.
156. A. Malfliet, K. Ickmans, E. Huysmans, I. Coppieters, W. Willaert, W. Bogaert, E. Rheel, T. Bilterys, P. Wilgen i J. Nijs, „Best Evidence Rehabilitation for Chronic Pain Part 3: Low Back Pain.” *J Clin Med*, p. 1063, 8 2019.
157. I. Wróblewska, K. Bieszcz-Płostkonka, J. Błaszczuk i D. Kurpas, „Effectiveness of rehabilitation in the degenerative spinal diseases,” *Family Medicine and Primary Care Review*, pp. 35-38, 1 2014.
158. A. Kostrzewa-Itrych i B. Itrych, „Znaczenie postaci leku w leczeniu bólu przewlekłego i przebijającego na przykładzie preparatów morfiny, fentanylu i buprenorfiny,” *Farmacja Współczesna*, pp. 14-25, 4 2011.

159. M. Szpala, A. Skorupińska i K. Kostorz, „Occurrence of back pain – causes and treatment,” *Pomeranian J Life Sci*, 63 2017.
160. B. Saragiotto, G. Machado, M. Ferreira, M. Pinheiro, C. Abdel Shaheed i C. Maher, „Paracetamol for low back pain,” *Cochrane Database Syst Rev*, p. CD012230, 2016 2016.
161. C. Maher, M. Underwood i R. Buchbinder, „Non-specific low back pain,” *Lancet.*, pp. 736-747, 389 2017.
162. M. van Tulder, T. Touray, A. Furlan, S. Solway i L. Bouter, „Muscle relaxants for non-specific low back pain,” *Cochrane Database Syst Rev*, p. CD004252, 2003 2003.
163. G. Machado, C. Maher, P. Ferreira, M. Pinheiro, C. Lin, R. Day, A. McLachlan i M. Ferreira, „Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials,” *BMJ*, p. h1225, 350 2015.
164. C. Itz, P. Willems, D. Zeilstra, F. Huygen, D. S. o. Anesthesiologists, D. O. Association i D. N. Society, „Dutch Multidisciplinary Guideline for Invasive Treatment of Pain Syndromes of the Lumbosacral Spine,” *Pain Pract.*, pp. 90-110, 16 2016.
165. P. Jellema, M. van Tulder, M. van Poppel, A. Nachemson i L. Bouter, „Lumbar supports for prevention and treatment of low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Back Review Group,” *Spine*, pp. 377-386, 26 2001.
166. T. Amundsen, H. Weber, H. Nordal, B. Magnaes, M. Abdelnoor i F. Lilleås, „Lumbar spinal stenosis: conservative or surgical management?: A prospective 10-year study,” *Spine*, pp. 1424-1435, 25 2000.
167. Y. Kawaguchi, R. Gejo, M. Kanamori i T. Kimura, „Quantitative analysis of the effect of lumbar orthosis on trunk muscle strength and muscle activity in normal subjects,” *J Orthop Sci*, pp. 483-489, 7 2002.
168. E. Holmström i U. Moritz, „Effects of lumbar belts on trunk muscle strength and endurance: a follow-up study of construction workers,” *J Spinal Disord*, pp. 260-266, 5 1992.
169. D. Eisinger, R. Kumar i R. Woodrow, „Effect of lumbar orthotics on trunk muscle strength,” *Am J Phys Med Rehabil*, pp. 194-197, 75 1996.
170. N. Walsh i R. Schwartz, „The influence of prophylactic orthoses on abdominal strength and low back injury in the workplace,” *Am J Phys Med Rehabil.*, pp. 245-250, 69 1990.
171. C. Schott, S. Zirke, J. Schmelzle, C. Kaiser i L. Fernández, „Effectiveness of lumbar orthoses in low back pain: Review of the literature and our results.,” *Orthop Rev*, p. 7791, 10 2018.
172. M. Adams, N. Bogduk, K. Burton i P. Dolan, *Biomechanika bólu kręgosłupa*, Warszawa: DB Publishing, 2010.
173. T. Stengert i K. Milanowska, „Biomechaniczna diagnostyka funkcjonalna metodą McKenziego,” *Post Rehab*, pp. 59-65, 12 1998.
174. K. de Walden-Gałuszko, „Psychologiczne aspekty bólu i jego leczenia,” *Palliative Medicine in Practice*, pp. 66-70, 1 2007.

175. T. Budlewski, E. Pomorska i J. Makowska, „Proces zapalny w reumatoidalnym zapaleniu stawów a markery obrotu kostnego,” *Alergia Astma Immunologia*, pp. 154-165, 25 2020.
176. A. Wardzyńska i M. Kowalski, „Starzenie się układu odpornościowego a alergia u osób w podeszłym wieku,” *Alergia Astma Immunologia*, pp. 239-247, 14 2009.
177. W. Ershler, „Interleukin-6: a cytokine for gerontologists.,” *J Am Geriatr Soc.*, pp. 176-181, 41 1993.
178. M. Jabłońska, „Subliminal Chronic Inflammation—Cause or Consequence of Disease and Aging?,” *Nursing and Public Health*, pp. 73-79, 5 2015.
179. M. Byrska i A. Stańczak, „Białko C-reaktywne jako marker procesów zapalnych,” *Diagnostyka*, pp. 26-33, 27 2017.
180. A. Grzybowski i J. Sak, „Edmund Biernacki (1866-1911): Discoverer of the erythrocyte sedimentation rate. On the 100th anniversary of his death.,” *Clin Dermatol*, pp. 697-703, 29 2011.
181. K. Ivaska, T. Hentunen, J. Vääräniemi, H. Ylipahkala, K. Pettersson i H. Väänänen, „Release of intact and fragmented osteocalcin molecules from bone matrix during bone resorption in vitro,” *J Biol Chem*, pp. 18361-18369, 279 2004.
182. O. Kameyama, Y. Nakahigashi, H. Nakao, D. Uejima i H. Tsuji, „Activity of rheumatoid arthritis and urinary pyridinoline and deoxypyridinoline,” *J Orthop Sci*, pp. 385-389, 5 2000.
183. J. Fairbank i P. Pynsent, „The Oswestry Disability Index,” *Spine*, pp. 2940-2952, 25 2000.
184. W. Boyle, W. Simonet i D. Lacey, „Osteoclast differentiation and activation,” *Nature*, pp. 337-342, 423 2003.
185. P. Marie, „Transcription factors controlling osteoblastogenesis,” *Arch Biochem Biophys*, pp. 98-105, 473 2008.
186. A. El Maghraoui, A. Rezqi, A. Mounach, L. Achemlal, A. Bezza i I. Ghozlani, „Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment.,” *Rheumatology*, pp. 1303-1310, 49 2010.
187. T. Hirayama, L. Danks, A. Sabokbar i N. Athanasou, „Osteoclast formation and activity in the pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis,” *Rheumatology*, pp. 1232-1239, 41 2002.
188. M. Jamison, G. Neuberger i P. Miller, „Correlates of falls and fear of falling among adults with rheumatoid arthritis,” *Arthritis Rheum*, pp. 673-680, 49 2003.
189. H. Kaz Kaz, D. Johnson, S. Kerry, U. Chinappen, K. Tweed i S. Patel, „Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis.,” *Rheumatology*, pp. 1267-1271, 43 2004.
190. M. Lodder, Z. de Jong, P. Kostense, E. Molenaar, K. Staal, A. Voskuyl, J. Hazes, B. Dijkmans i W. Lems, „Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density,” *Ann Rheum Dis*, pp. 1576-1580, 63 2004.

191. G. Schett, „Erosive arthritis,” *Arthritis Res Ther*, p. S2, 9 2007.
192. T. Sobierajski, Codziennosc z reumatoidalnym zapaleniem stawow, RZS nie rezygnuj.
193. W. Foltyn, B. Kos-Kudła, B. Marek, D. Kajdaniuk, J. Głogowska-Szeląg, L. Siemińska, J. Strzelczyk i M. Borkowska, „Osteoporoza posteroïdowa,” *Endokrynologia Polska*, pp. 170-175, 58 2007.
194. K. Arai, T. Hanyu, H. Sugitani, T. Murai, J. Fujisawa, K. Nakazono, N. Kondo i N. Endo, „Risk factors for vertebral fracture in menopausal or postmenopausal Japanese women with rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study.,” *J Bone Miner Metab*, pp. 118-124, 24 2006.
195. R. Hasserijs, M. Karlsson, B. Jónsson, I. Redlund-Johnell i O. Johnell, „Long-term morbidity and mortality after a clinically diagnosed vertebral fracture in the elderly--a 12- and 22-year follow-up of 257 patients,” *Calcif Tissue Int*, pp. 235-242, 76 2005.
196. E. Canalis, G. Mazziotti, A. Giustina i J. Bilezikian, „Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy,” *Osteoporos Int*, pp. 1319-1328, 18 2007.
197. F. Mirza i E. Canalis, „Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management.,” *Eur J Endocrinol*, pp. R131-R151, 173 2015.
198. W. Maśliński, A. Koc i M. Ziółkowska, „Cytokiny w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawow (r.z.s.) ? nadzieja na leki nowej generacji,” *Nowa Medycyna*, 12 1999.
199. J. Kanis, F. Borgstrom, C. De Laet, H. Johansson, O. Johnell, B. Jonsson, A. Oden, N. Zethraeus, B. Pflieger i N. Khaltayev, „Assessment of fracture risk.,” *Osteoporos Int*, pp. 581-589, 16 2005.
200. E. Czerwiński, „Zasady rozpoznawania osteoporozy,” *Medycyna po Dyplomie*, 14 2005.
201. P. Oelzner, F. Buttgerit, W. Demary, H. Franck, P. Kern i G. Hein, „Mechanismen des Knochenmasseverlustes bei rheumatoider Arthritis. Darstellung anhand einer Kasuistik [The mechanism of bone loss in rheumatoid arthritis. Description based on a case report],” *Z Rheumatol*, pp. 337-340, 66 2007.
202. M. Rell-Bakalarska, „Rheumatoid arthritis–osteoporosis,” *Postępy Nauk Medycznych*, pp. 381-388, 6 2008.
203. N. Walsh, T. Crotti, S. Goldring i E. Gravallese, „Rheumatic diseases: the effects of inflammation on bone,” *Immunol Rev*, pp. 228-251, 208 2005.
204. B. Le Goff, E. Romas i N. Walsh, „IL-6 is a critical cytokine for inflammatory bone loss in rheumatoid arthritis,” *International Journal of Clinical Rheumatology*, pp. 609-612, 5 2010.
205. R. Chapurlat, P. Garnero, G. Bréart, P. Meunier i P. Delmas, „Serum type I collagen breakdown product (serum CTX) predicts hip fracture risk in elderly women: the EPIDOS study,” *Bone*, pp. 283-286, 27 2000.
206. P. Garnero, E. Sornay-Rendu, B. Claustrat i P. Delmas, „Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study,” *J Bone Miner Res*, pp. 1526-1536, 15 2000.

207. M. Ziolkowska, M. Kurowska, A. Radzikowska, G. Luszczkiewicz, P. Wiland, W. Dziewczopolski, A. Filipowicz-Sosnowska, J. Pazdur, J. Szechinski, J. Kowalczewski, M. Rell-Bakalarska i W. Maslinski, „High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in serum of rheumatoid arthritis patients and their normalization after anti-tumor necrosis factor alpha treatment.,” *Arthritis Rheum*, pp. 1744-1753, 46 2002.
208. Ł. Krzych i M. Wybraniec, „Rola osteoprotegeryny w modulowaniu powstawania miażdżycy i możliwość wykorzystania jej oznaczenia w celu stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego,” *Folia Cardiologica Excerpta*, pp. 201-212, 7 2012.
209. A. Aroso Dias, A. Lopes Vaz, M. Hargreaves, C. Afonso, D. Araújo i T. Bravo, „Biomarkers in secondary osteoporosis.,” *Clin Rheumatol*, pp. 89-94, 8 1989.
210. B. Cortet, R. Flipo, P. Pigny, B. Duquesnoy, A. Boersma, X. Marchandise i B. Delcambre, „Is bone turnover a determinant of bone mass in rheumatoid arthritis?,” *J Rheumatol*, pp. 2339-2344, 25 1998.
211. A. Gough, P. Sambrook, J. Devlin, A. Huissoon, C. Njeh, S. Robbins, T. Nguyen i P. Emery, „Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis,” *J Rheumatol*, pp. 1282-1289, 25 1998.
212. K. Kim, B. Kim, H. Moon, S. Lee i H. Kim, „Role of C-reactive protein in osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis,” *Arthritis Res Ther*, p. 41, 17 2015.
213. S. Momohara, H. Okamoto, T. Yago, T. Furuya, Y. Nanke, S. Kotake, M. Soejima, T. Mizumura, K. Ikari i T. Tomatsu, „The study of bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with active rheumatoid arthritis,” *Mod Rheumatol*, pp. 410-414, 15 2005.
214. L. Sinigaglia, A. Nervetti, Q. Mela, G. Bianchi, A. Del Puente, O. Di Munno, B. Frediani, F. Cantatore, R. Pellerito, S. Bartolone, G. La Montagna i S. Adami, „A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis,” *J Rheumatol*, pp. 2582-2589, 27 2000.
215. M. Bolanowski, A. Jawiarczyk-Przybyłowska i J. Halupczok-Żyła, „Osteoporosis in pituitary diseases: lessons for the clinic,” *xpert Rev Endocrinol Metab*, pp. 169-176, 10 2015.
216. M. Węgierska, M. Dura, E. Blumfield, P. Żuchowski, M. Waszczak i S. Jeka, „Osteoporosis diagnostics in patients with rheumatoid arthritis,” *Reumatologia*, pp. 29-34, 54 2016.
217. M. Güler-Yüksel, J. Bijsterbosch, Y. Goekoop-Ruiterman, J. de Vries-Bouwstra, H. Hulsmans, W. de Beus, K. Han, F. Breedveld, B. Dijkmans, C. Allaart i W. Lems, „Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis,” *Ann Rheum Dis*, pp. 823-828, 67 2008.
218. P. Miller, „Guidelines for the diagnosis of osteoporosis: T-scores vs fractures,” *Rev Endocr Metab Disord*, pp. 75-89, 7 2006.

219. T. French, S. Hewlett, J. Kirwan i T. Sanderson, „Different wording of the Patient Global Visual Analogue Scale (PG-VAS) affects rheumatoid arthritis patients' scoring and the overall Disease Activity Score (DAS28): a cross-sectional study.,” *Musculoskeletal Care*, pp. 229-237, 11 2013.
220. R. Rupiński i A. Filipowicz-Sosnowska, „Aktywność choroby a niepełnosprawność u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów,” *Reumatologia*, pp. 129-137, 43 2005.
221. R. Altawil, S. Saevarsdottir, S. Wedrén, L. Alfredsson, L. Klareskog i J. Lampa, „Remaining Pain in Early Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Methotrexate,” *Arthritis Care Res*, pp. 1061-1068, 68 2016.
222. P. Taylor, B. Manger, J. Alvaro-Gracia, R. Johnstone, J. Gomez-Reino, E. Eberhardt, F. Wolfe, S. Schwartzman, N. Furfaro i A. Kavanaugh, „Patient perceptions concerning pain management in the treatment of rheumatoid arthritis,” *J Int Med Res*, pp. 1213-1224, 38 2010.
223. Y. Lee, L. Chibnik, B. Lu, A. Wasan, R. Edwards, A. Fossel, S. Helfgott, D. Solomon, D. Clauw i E. Karlson, „The relationship between disease activity, sleep, psychiatric distress and pain sensitivity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study,” *Arthritis Res Ther*, p. R160, 11 2009.
224. L. Moreland, S. Baumgartner, M. Schiff, E. Tindall, R. Fleischmann, A. Weaver, R. Ettliger, S. Cohen, W. Koopman, K. Mohler, M. Widmer i C. Blosch, „Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein,” *N Engl J Med*, pp. 141-147, 337 1997.
225. N. Nishimoto, K. Yoshizaki, N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai, T. Takeuchi, J. Hashimoto, J. Azuma i T. Kishimoto, „Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial,” *Arthritis Rheum*, pp. 1761-1769, 50 2004.
226. H. Schaible, G. von Banchet, M. Boettger, R. Bräuer, M. Gajda, F. Richter, S. Hensellek, D. Brenn i G. Natura, „The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of joint pain,” *Ann N Y Acad Sci*, pp. 60-69, 1193 2010.
227. R. Edwards, A. Wasan, C. Bingham, J. Bathon, J. Haythornthwaite, M. Smith i G. Page, „Enhanced reactivity to pain in patients with rheumatoid arthritis,” *Arthritis Res Ther*, p. R61, 11 2009.
228. G. Schett, C. Stach, J. Zwerina, R. Voll i B. Manger, „How antirheumatic drugs protect joints from damage in rheumatoid arthritis,” *Arthritis Rheum*, pp. 2936-2948, 58 2008.
229. E. Rich, L. Moreland i G. Alarcón, „Paucity of radiographic progression in rheumatoid arthritis treated with methotrexate as the first disease modifying antirheumatic drug,” *J Rheumatol*, pp. 259-261, 26 1999.
230. P. Garnero, E. Thompson, T. Woodworth i J. Smolen, „Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of th,” *Arthritis Rheum*, pp. 33-43, 62 2010.

231. S. Finzel, S. Kraus, C. Figueiredo, A. Regensburger, R. Kocijan, J. Rech i G. Schett, „Comparison of the effects of tocilizumab monotherapy and adalimumab in combination with methotrexate on bone erosion repair in rheumatoid arthritis,” *Ann Rheum Dis*, pp. 1186-1191, 78 2019.
232. R. Chapurlat i C. Confavreux, „Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology,” *Rheumatology*, pp. 1714-1725, 55 2016.
233. A. Matuszewska i J. Szechiński, „Mechanizmy powstawania osteoporozy u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów,” *Postepy Hig Med Dosw*, pp. 145-152, 68 2014.
234. G. Ferraccioli, L. Casatta i E. Bartoli, „Increase of bone mineral density and anabolic variables in patients with rheumatoid arthritis resistant to methotrexate after cyclosporin A therapy,” *J Rheumatol*, pp. 1539-1542, 23 1996.
235. M. Mazzantini, O. Di Munno, L. Sinigaglia, G. Bianchi, M. Rossini, Q. Mela, A. Del Puente, B. Frediani, F. Cantatore i S. Adami, „Effect of cyclosporine A on bone density in female rheumatoid arthritis patients: results from a multicenter, cross-sectional study,” *Clin Exp Rheumatol*, pp. 709-715, 25 2007.
236. C. Wijbrandts, R. Klaasen, M. Dijkgraaf, D. Gerlag, B. van Eck-Smit i P. Tak, „Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss,” *Ann Rheum Dis*, pp. 373-376, 68 2009.