

Состояние минеральной плотности костной ткани и потребность в противоостеопоротической терапии у женщин в постменопаузе с системной склеродермией

О.В. ДОБРОВОЛЬСКАЯ, Н.В. ДЕМИН, А.В. СМИРНОВ, Н.В. ТОРОПЦОВА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»: 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Информация об авторах:

Добровольская Ольга Валерьевна – к.м.н., научный сотрудник лаборатории остеопороза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10 # 28-02; e-mail: epid@iramn.ru

Демин Николай Викторович – младший научный сотрудник лаборатории остеопороза Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10 # 28-02; e-mail: epid@iramn.ru

Смирнов Александр Викторович – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10 # 39-01; e-mail: epid@iramn.ru

Торопцова Наталья Владимировна – д.м.н., врач-ревматолог высшей квалификационной категории, зав. лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10 # 28-01; e-mail: torop@iramn.ru

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена изучению минеральной плотности костной ткани у больных системной склеродермией (ССД) и выявлению лиц, нуждающихся в противоостеопоротическом лечении. Проведено обследование 170 женщин в постменопаузе: 103 пациенток с ССД и 67 человек без воспалительных ревматических заболеваний. Остеопороз (ОП) выявлен у 49,5% в группе больных и у 31% в контроле ($p < 0,05$). Установлена прямая корреляционная связь между величиной минеральной плотности ткани (МПК) и индексом массы тела, обратная – между МПК и длительностью заболевания и кумулятивной дозой глюкокортикоидов. Концентрация витамина D (25(OH)D) в крови была значимо ниже среди больных по сравнению с контролем ($19,3 \pm 7,4$ нг/мл и $23,3 \pm 8,6$ нг/мл соответственно), а среди лиц с ССД – у больных с ОП по сравнению с пациентами без ОП ($p < 0,05$). Нуждались в назначении противоостеопоротической терапии 85% обследованных с ССД. Лечение дженерическим препаратом алендроната в виде шипучих таблеток для приготовления буферного раствора Биносто было эффективно и безопасно у больных ССД с гипотонией пищевода.

Ключевые слова: остеопороз, системная склеродермия, минеральная плотность костной ткани, факторы риска, витамин D, гипотония пищевода, бисфосфонаты, алендронат

Для цитирования: Добровольская О.В., Демин Н.В., Смирнов А.В., Торопцова Н.В. Состояние минеральной плотности костной ткани и потребность в противоостеопоротической терапии у женщин в постменопаузе с системной склеродермией. *Медицинский совет.* 2019; 9: 72-79. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-72-79>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bone mineral density status and the need for anti-osteoporotic therapy

IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH SYSTEMIC SCLERODERMA

Olga V. DOBROVOLSKAYA, Nikolai V. DEMIN, Alexander V. SMIRNOV, Natalia V. TOROPTSOVA

Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»: 115522, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 34a

Authors credentials:

Dobrovolskaya Olga Valerievna – Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Laboratory of Osteoporosis, Federal State Budgetary Scientific Institution «V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology»; tel.: +7(495) 109-29-02; e-mail: epid@iramn.ru

Demin Nikolai Viktorovich – Junior Researcher of the Laboratory of Osteoporosis, Federal State Budgetary

Scientific Institution «V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology»; tel.: +7 (495) 109-29-10 # 28-02; e-mail: epid@iramn.ru

Smirnov Alexander Viktorovich – Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Instrumental Examination, Federal State Budgetary Scientific Institution «V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology»; tel.: +7 (495) 109-29-

10 # 39-01; e-mail: epid@iramn.ru
Toroptsova Natalia Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med), rheumatologist of the highest qualification category, head of the osteoporosis laboratory of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; tel.: +7 (495) 109-29-10

The article is devoted to the study of bone mineral density in patients with systemic scleroderma (SSD) and the identification of persons, who needs the anti-osteoporotic treatment. A total of 170 postmenopausal women were examined: 103 patients with SSD and 67 patients without inflammatory rheumatic diseases. Osteoporosis (OP) was detected in 49.5% in the patient group and in 31% in the control group ($p < 0.05$). The correlation relation between the bone mineral density (BMD) and body mass index was found to be direct, and the one between BMD and the duration of the disease and the cumulative dose of glucocorticoids was found to be inverse. The blood vitamin D level (25(OH)D) was significantly lower in patients than in controls (19.3 ± 7.4 ng/ml and 23.3 ± 8.6 ng/ml, respectively), and among individuals with SSD it was significantly lower in patients with OP than in patients without OP ($p < 0.05$). 85% examined patients with SSD needed the anti-osteoporotic therapy. Treatment with the generic alendronate in the form of effervescent tablets to prepare Binosto buffer solution was effective and safe in patients with SSD with esophageal hypotension.

Keywords: osteoporosis, systemic scleroderma, bone mineral density, risk factors, vitamin D, esophageal hypotension, bisphosphonates, alendronate

For citing: Dobrovol'skaya O.V., Demin N.V., Smirnov A.V., Toroptsova N.V. Bone mineral density status and the need for anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women with systemic scleroderma. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 9: 72-79. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-72-79>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Ревматические заболевания (РЗ) занимают одно из первых мест среди факторов риска развития вторичного остеопороза (ОП), что может быть связано с хроническим воспалительным процессом и тяжелым поражением суставов, влекущим за собой значительное ограничение двигательной активности пациентов. Кроме того, в терапии РЗ важное место занимают глюкокортикоиды (ГК), которые влияют на костный обмен, приводя к подавлению костеобразования и усилению костеразрушения [1].

В классификацию вторичных причин остеопороза в настоящее время входят три РЗ: ревматоидный артрит, системная красная волчанка и анкилозирующий спондилит [2]. Влияние других РЗ на костный метаболизм исследовано недостаточно полно, чтобы делать глобальный вывод об их связи с развитием ОП.

Системная склеродермия (ССД) – аутоиммунное заболевание соединительной ткани, в основе клинической картины которого лежат распространенные нарушения микроциркуляции и фиброз кожи и внутренних органов. Заболевание преобладает среди женщин, встречаясь в 5–7 раз чаще, чем у мужчин, и обычно начинается в возрасте 30–60 лет [3]. В схемы лечения ССД часто включаются ГК. По данным исследования ГЛЮКОСТ, проведенного в 640 населенных пунктах России, более 76% пациентов с ССД длительно использовали пероральные ГК [4]. Известно, что при одной и той же величине минеральной плотности кости (МПК) пациенты, принимавшие ГК, имеют в два раза больший риск перелома по сравнению с лицами, их не получавшими [5]. Кроме того, у больных ССД часто выявляется поражение желудочно-кишечного тракта, что может приводить к синдрому мальабсорбции, негативно влияя на всасываемость кальция, а поражение кожи – к снижению синтеза витамина D, что также, вероятно, способствует увеличению риска развития ОП при данном заболевании. Однако в реальной клинической практике

двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-ray absorptiometry – DXA) при ССД не входит в стандартное обследование, следовательно, ОП и остеопения не выявляются вовремя, что приводит к позднему началу лечения. Также редко проводится оценка других факторов риска и определение вероятности остеопоротических переломов по алгоритму FRAX®, на основании чего могла бы быть назначена противоosteoporотическая терапия.

Представленные ранее в литературе исследования по изучению ОП и переломов у больных ССД проводились на небольших группах и различались методологией оценки МПК. Их результаты варьировали от 3,3% до 50% для частоты ОП и от 2% до 38% – для переломов [6]. Таким образом, можно предположить, что противоosteoporотическое лечение у пациентов с ССД должно проводиться значительно чаще, чем это происходит в реальной клинической практике. При этом терапия ОП может быть затруднена в связи с частым поражением желудочно-кишечного тракта у этих больных. Врач может столкнуться с недостаточной эффективностью проводимого лечения вследствие процессов мальабсорбции, а также низкой приверженности лечению из-за затруднений при глотании при поражениях пищевода, характерных для ССД.

Цель исследования: изучить МПК и выявить факторы, влияющие на ее состояние, оценить потребность в противоosteoporотической терапии и особенности применения пероральных препаратов у женщин в постменопаузе с ССД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 170 женщин в постменопаузе: 103 человека с достоверным диагнозом ССД, в том числе 40 (39%) пациенток с диффузной формой и 63 (61%) – с лимитированной формой. Критерием исключе-

- **Таблица 1.** Общая характеристика основной и контрольной групп
- **Table 1.** General characteristics of the active treatment group and control group

Показатель	ССД N = 103	Контроль N = 67
Возраст, лет, Ме (Q25-Q75)*	60 [54; 63]	62 [57; 65]
Длительность ССД, лет, Ме [Q25-Q75]	9 [6; 14]	-
Возраст наступления менопаузы, лет, Ме [Q25-Q75]	48 [44; 50]	50 [47; 52]
Длительность постменопаузы, лет, Ме [Q25-Q75]	12 [7; 17,5]	14 [9,5; 18]
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q25-Q75]	24,5 [22,2; 28,6]	25,0 [21,8; 28,0]
Курение в настоящее время, п (%)	4 (5%)**	8 (12%)
Прием ГК, п (%)	85 (83%)	-
Низкоэнергетические переломы в анамнезе, п (%)	28 (36%)	28 (42%)

* Ме [Q25; Q75] – медиана (25-й и 75-й перцентиль)
** $p = 0,0457$

ния была ССД в рамках смешанного заболевания соединительной ткани и с перекрестными синдромами. Контрольную группу составили 67 женщин постменопаузального возраста без воспалительных РЗ. Все лица, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие и обработку обезличенных данных. Группы были сопоставимы по основным возрастным и антропометрическим показателям (табл. 1).

Опрос лиц проводился по унифицированной анкете, включавшей вопросы для оценки факторов риска ОП, падений и переломов. Исследование МПК делалось на двухэнергетическом рентгеновском денситометре («Hologic» Discovery A, США) в стандартных по рекомендациям ВОЗ областях: поясничном отделе позвоночника (L1-4), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра в целом (ПОБ). Для анализа использовался Т-критерий, представляющий собой количество стандартных отклонений (СО) от среднего показателя пика костной массы у молодых женщин (ОП $\leq -2,5$ СО, остеопения – от -1 до $-2,5$ СО, нормальная МПК > -1 СО). Определение уровня витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови проводилось иммунохемилюминесцентным методом. 10-летняя вероятность остеопоротических переломов рассчитывалась по российской версии алгоритма FRAX[®], доступного на официальном сайте (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>). Градация риска переломов и определение показаний к назначению противоостеопоротического лечения основывалась на возрастзависимой кривой порога терапевтического вмешательства [7]. Все пациентки с ССД прошли эзофагогастродуоденоскопическое обследование, во время которого оценивалось состояние пищевода.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ для статистического анализа STATISTICA for Windows версия 10.0

(StatSoft Inc., USA). Все количественные данные были проанализированы на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. В зависимости от полученного результата данные представлены как среднее значение (М) \pm стандартное отклонение (СО) или медиана (Ме) [интерквартильный размах (Q25; Q75)]. Для сравнения между группами количественных показателей применялся тест Манна – Уитни. Оценка различий качественных признаков проводилась с использованием метода хи-квадрат (χ^2) или Фишера. Корреляционный анализ проводился с использованием метода Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

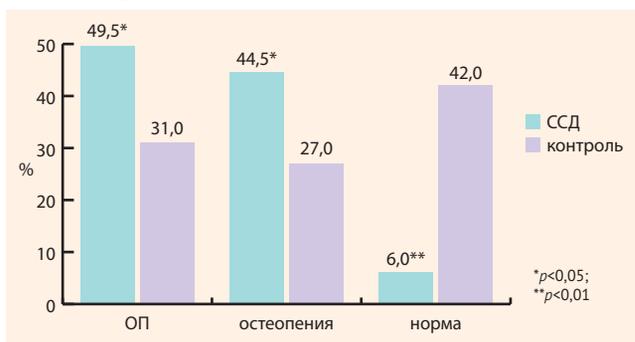
У женщин с ССД ОП и остеопения хотя бы в одной области измерения выявлены у 51 (49,5%) и 46 (44,5%) пациенток соответственно. МПК в пределах нормальных значений во всех областях была только у 6 (6%) человек. В контрольной группе значимо реже выявлялись ОП – у 21 (31%) и остеопения – у 18 (27%), а нормальная МПК встречалась чаще – у 28 (42%) человек (рис. 1).

Наиболее часто ОП у женщин с ССД встречался в области позвонков L1-4, где его частота составила 34%, а в ШБ и ПОБ – 26% и 19% соответственно. ОП одновременно в L1-4 и проксимальном отделе бедра выявлен у 18 (35%), а только в одной области измерения – у 33 (65%) пациенток. При диффузной форме ССД ОП в любом из обследованных отделов скелета обнаружен у 27 (67,5%), а при лимитированной – у 24 (38%) пациенток ($p < 0,05$).

Анализ МПК в различных областях измерения выявил, что у пациенток с ССД по сравнению с контрольной группой МПК была значимо меньше в областях L1-4 и ШБ. Сравнение МПК в зависимости от формы ССД показало, что в L1-4 костная плотность значимо меньше при диффузной ССД, чем при лимитированной; в то же время показатели МПК в проксимальном отделе бедра (ШБ и ПОБ) не различались ($p > 0,05$) (табл. 2).

- **Рисунок 1.** Частота ОП и остеопении у пациентов с ССД и в контрольной группе

● **Figure 1.** OP and osteopenia rate in patients with SSD and in the control group



- **Таблица 2.** МПК (в г/см²) в различных отделах скелета у пациентов с ССД и контрольной группе
- **Table 2.** BMD (in g/cm²) in different parts of the skeleton in patients with SSD and the control group

Группа	Область измерения МПК		
	L1-4	ШБ	ПОБ
Вся группа ССД, М ± СО* Контроль, М ± СО	0,834 ± 0,123** 0,877 ± 0,151	0,627 ± 0,105** 0,661 ± 0,115	0,750 ± 0,127 0,776 ± 0,133
лимитированная ССД, М ± СО диффузная ССД, М ± СО	0,856 ± 0,095** 0,796 ± 0,140	0,646 ± 0,103 0,628 ± 0,100	0,770 ± 0,128 0,745 ± 0,110

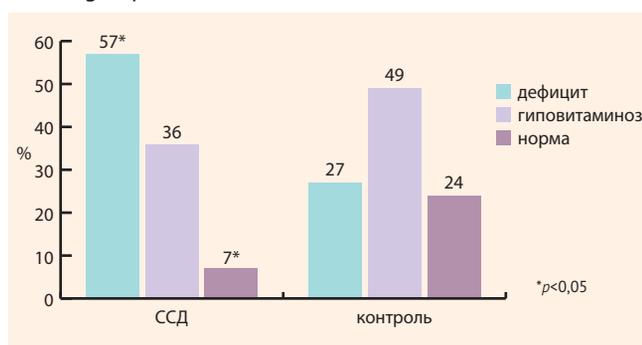
*М ± СО – среднее и стандартное отклонение
**p<0,05

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая связь МПК с индексом массы тела (ИМТ) во всех областях измерения: коэффициент корреляции R для L1-4, ШБ и ПОБ составил 0,298 ($p = 0,0039$), 0,584 ($p < 0,00001$) и 0,608 ($p < 0,00001$) соответственно. Обратная корреляция выявлена между МПК в ШБ и длительностью ССД ($R = -0,3$, $p = 0,0038$), а также с кумулятивной дозой ГК ($R = -0,27$, $p = 0,024$).

Результаты определения витамина D в крови показали, что у женщин с ССД средняя концентрация 25(ОН)D составила $19,3 \pm 7,4$ нг/мл, что было значимо меньше, чем у лиц контрольной группы, – $23,3 \pm 8,6$ нг/мл ($p < 0,05$). В целом обе группы обследованных характеризовались недостаточным уровнем витамина D (рис. 2). Среди пациенток с ССД только у 7% обследованных лиц концентрация 25(ОН)D соответствовала норме, а в контрольной группе – у 24% женщин ($p < 0,05$). Гиповитаминоз D отмечен у 36% лиц с ССД и у 49% – в группе контроля. Дефицит витамина D обнаружен у 57% больных ССД, в том числе у 12% лиц концентрация 25(ОН)D была ниже 10 нг/мл. У женщин без РЗ уровень витамина D соответствовал дефициту у 27% обследованных ($p < 0,05$), при этом показателей ниже 10 нг/мл среди них выявлено не было.

Для оценки факторов риска пациентки с ССД были распределены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ОП в любой области измерения. Между

- **Рисунок 2.** Статус витамина D у женщин с ССД и в контрольной группе
- **Figure 2.** Vitamin D status in women with SSD and in the control group



ними были выявлены статистически значимые различия по ИМТ, длительности заболевания и концентрации витамина D в сыворотке крови: у женщин с ОП концентрация витамина D и ИМТ оказались ниже, а длительность заболевания – больше, чем у лиц без ОП. Не выявлено значимых различий по таким факторам, как курение на момент обследования, прием ГК, а также по суточному потреблению кальция с пищей (табл. 3).

- **Таблица 3.** Анализ факторов риска ОП в группах женщин с ССД
- **Table 3.** Analysis of risk factors for OP in the groups of women with SSD

Показатель	Есть ОП n = 51	Нет ОП n = 52	p
Возраст, лет, М ± СО Me [Q25; Q75]	59,4 ± 8,4 60,5 [55; 63]	58,5 ± 8,2 59 [54; 64]	>0,05
Длительность ССД, лет, М ± СО Me [Q25; Q75]	12,4 ± 7,4 11 [7; 17]	10,2 ± 7,7 9,5 [5; 17]	0,024
ИМТ, кг/м ² , М ± СО Me [Q25; Q75]	23,3 ± 3,5 22,7 [21,1; 25,7]	27,4 ± 5,4 27,4 [23,8; 29,6]	0,000014
Постменопауза, лет, М ± СО Me [Q25; Q75]	13,3 ± 7,2 13 [8; 18]	11,2 ± 7,7 10 [5; 17]	>0,05
Суточное потребление кальция, мг, М ± СО	687,2 ± 215,31	731,24 ± 324,33	>0,05
Курение в настоящее время, %	6%	2%	>0,05
Прием ГК, %	86%	77%	>0,05
25(ОН)D, нг/мл, М ± СО Me [Q25; Q75]	17,9 ± 7,3 18,1 [12,5; 20,7]	21,0 ± 7,1 22,4 [14,8; 27,1]	0,0306

По результатам DXA у 51 (49,5%) женщины диагностирован ОП по критериям ВОЗ, следовательно, они имели показания для назначения противоостеопоротической терапии. Из числа пациентов с ССД, принимавших пероральные ГК, у которых была выявлена остеопения, были выделены лица с Т-критерием в любой из анализируемых областей измерения менее $-1,5$ СО, так как эта величина является пороговой для назначения противоостеопоротической терапии у лиц, принимающих ГК [8], в результате чего еще 33 (32%) женщины имели показания для лечения ОП. Следовательно, по результатам денситометрии 81% больных ССД нуждались в назначении противоостеопоротической терапии. 4 (4%) пациентки из числа лиц, принимавших ГК, имели МПК по Т-критерию $> -1,5$ СО, однако в анамнезе у них были низкоэнергетические переломы в течение последних 5 лет, что также является показанием к назначению терапии [8]. Таким образом, общее количество пациенток с ССД, которым показаны вторичная профилактика и лечение ОП, составило 85% (88 человек).

Оценка 10-летней вероятности возникновения основных остеопоротических переломов с использованием алгоритма FRAX® проведена лишь у женщин в постмено-

● **Таблица 4.** 10-летняя вероятность перелома вследствие остеопороза и потребность в лечении у больных ССД

● **Table 4.** 10-year probability of fracture due to osteoporosis and the need for treatment in patients with SSD

Параметр	МПК-	МПК+
10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов, %, Ме [Q25; Q75]	15 [11; 25]	17 [12; 25]
10-летняя вероятность остеопоротических переломов бедра, %, Ме [Q25; Q75]	2 [1; 4,9]	2,2 [0,9; 4,9]
Показатель FRAX® выше ПТВ*, N (%)	38 (38,4)	60 (60,6)
Показатель FRAX® ниже ПТВ*, N (%)	61 (61,6)	39 (39,4)

*ПТВ – порог терапевтического вмешательства

паузе с ССД в возрасте 40 лет и старше. Расчет делался как без использования показателя МПК в ШБ (МПК-), так и с использованием данного параметра (МПК+). Затем с учетом возрастзависимой кривой пациентки были разделены на группы с показателем FRAX® выше и ниже порога терапевтического вмешательства (табл. 4).

Оказалось, что превышение порога терапевтического вмешательства было у 38 пациенток при расчете 10-летней вероятности переломов без учета МПК, а с учетом результатов DXA – уже у 60 женщин с ССД. Включение в алгоритм FRAX® показателя МПК ШБ привело к тому, что выявлены еще 22 женщины, нуждавшиеся в назначении противоостеопоротической терапии, среди них 14 (64%) пациенток были в возрасте до 60 лет, 6 (27%) – 60–69 лет, 2 (9%) – 70 лет и старше.

Потребность в противоостеопоротической терапии, рассчитанная с использованием инструмента FRAX®, оказалась существенно ниже, чем рассчитанная по данным DXA (38,4%/60,6% и 81% соответственно). Это может быть связано с тем, что в алгоритме не учитываются показатели МПК L1-4 и ПОБ, поэтому при наличии DXA необходимо направлять больных ССД на остеоденситометрию.

Терапия ОП у лиц с ССД может быть затруднена в связи с поражениями пищевода. В исследуемой когорте поражения пищевода выявлены у 82 (80%) человек, в том числе гипотония пищевода у 81 (99%) пациентки, эзофагит – у 14 (17%), пищевод Баретта – у 2 (2%); 15 (18%) пациенток имели сочетанное поражение пищевода. 49 (60%) женщин из группы с поражением пищевода предъявляли жалобы на затруднения при глотании, в том числе лекарственных препаратов в твердых формах (таблетки, капсулы и т. д.). Эти факторы необходимо учитывать при назначении противоостеопоротической терапии.

Всем пациентам с ССД, у которых был выявлен ОП, было рекомендовано антиостеопоротическое лечение. Семь пациенток без признаков обострения эзофагита или гастрита с гипотонией пищевода и жалобами на затруднения при проглатывании таблетированных лекарственных форм начали терапию дженерическим препаратом алендроновой кислоты Биносто (шипучие таблетки 70 мг,

производитель «СвиссКо Сервисез АГ», Швейцария). В течение года они принимали препарат в виде буферного раствора, полученного при полном растворении шипучих таблеток в половине стакана обычной воды, 1 раз в неделю натощак за 30–60 мин до еды.

При контрольной DXA через 12 месяцев положительная динамика отмечена у 4, стабильное состояние МПК – у 2 женщин (табл. 5). Препарат продолжали принимать все пациентки, однако одна из них повторную DXA выполнила в другом медицинском учреждении на остеоденситометре другой фирмы-производителя, поэтому ее результаты не учитывались при расчете динамики МПК.

Необходимо отметить, что ни у одной пациентки, принимавшей Биносто, в течение года не возникло нежелательных реакций, повлекших необходимость отмены препарата. Данный факт, наряду с наблюдением в специализированном центре, объясняет высокую приверженность терапии (94%).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании частота ОП и остеопении среди пациенток в постменопаузе с ССД составила 49,5% и 44,5% соответственно, что оказалось значимо выше, чем в контрольной группе женщин соответствующего возраста без воспалительных РЗ. По литературным данным, представленным в системе PubMed, большинство исследований состояния костной ткани при ССД проводилось именно в выборках женщин в постменопаузе, чаще весьма немногочисленных, при этом колебания результатов по частоте ОП составляли от 3% до 50% [9, 10]. В исследовании Avoias с соавт. [11] было продемонстрировано, что частота ОП среди больных ССД была значимо выше, чем в здоровом контроле, что согласуется с нашими данными.

Мы обнаружили, что МПК в поясничном отделе позвоночника у пациенток с диффузной формой ССД была значимо меньше, чем при лимитированной, а МПК обеих областей проксимального отдела бедра не различалась. Аналогичные данные представлены Corrado A. с соавт., которые также выявили более низкую МПК при диффузной ССД по сравнению с лимитированной формой [12]. В то же время имеются работы, не показавшие различий в величине МПК в зависимости от формы ССД [13].

● **Таблица 5.** МПК у женщин с ССД на фоне одногодичной терапии Биносто

● **Table 5.** BMD in women with SSD against the background of one-year Binosto therapy

МПК, М ± СО	Исходно n = 7	Через 1 год n = 6	p
L1-L4	0,778 ± 0,132	0,808 ± 0,14	<0,05
ШБ	0,557 ± 0,09	0,575 ± 0,09	>0,05
ПОБ	0,688 ± 0,102	0,690 ± 0,144	>0,05

Инновации в лечении ОСТЕОПОРОЗА

Биносто

Алендроновая кислота 70 мг
В форме шипучей таблетки

**ПЕРВЫЙ
и ЕДИНСТВЕННЫЙ⁴**
шипучий буферный
раствор для лечения
остеопороза,
зарегистрированный
в мире

**Доказанное снижение риска
переломов шейки бедра и позвонков¹**
**Решение проблемы непереносимости
со стороны ЖКТ^{2,3}**
**Повышение приверженности
пациентов к терапии³**



1. Инструкция по медицинскому применению Биносто
2. Хаджес Л.А. и соавт. Изменение pH желудка буферным раствором, полученным из шипучих таблеток: возможное значение в улучшении переносимости алендроната со стороны желудка. Международный фармакологический журнал 2012;432:57-62.
3. Инверницци М. и соавт. Потенциальное воздействие новых шипучих таблеток алендроната на приверженность и постоянство лечения остеопороза. Клиническое и экспериментальное исследование старения 2015;27:107-113
4. По данным баз IMS, ГРПС, дата обращения 01.04.2019

Производитель: СвиссКо Сервизес, Швейцария

Владелец РУ: ООО «Полифарм», Россия, 117461, г. Москва,
ул. Каховка, д. 16, стр 1, офис 68, тел.: +7 (926) 626-72-44

Эксклюзивное продвижение: ООО «Натива», Россия, 143402,
Московская обл., Красногорский район, г. Красногорск,
ул. Октябрьская, д. 13, тел.: +7 (495) 644-00-59

Email: info@nativa.pro, www.binosto.info

Per. №ЛП-003886
Реклама

Для ССД характерна высокая частота применения пероральных ГК. В нашем исследовании 83% пациентов принимали ГК. Причем не было различий в частоте их использования у лиц с выявленным ОП и без него (86% и 77% соответственно). В ряде работ зарубежных авторов также не было обнаружено различий в МПК в зависимости от приема ГК и их кумулятивной дозы [14, 15]. В то же время нами установлена обратная корреляция между величиной МПК в ШБ и кумулятивной дозой ГК ($R = -0,27$, $p = 0,024$). На основании отсутствия выраженных различий в состоянии костной ткани у пациентов с ССД, принимавших и не принимавших ГК, можно говорить о факте влияния собственно заболевания на снижение МПК. Так, Souza R. и соавт., проведя пошаговый многофакторный регрессионный анализ, выявили связь МПК в позвоночнике с весом, величиной тощей мышечной массы и наличием ССД, а для шейки бедра с продолжительностью постменопаузы, величиной тощей мышечной массы и наличием ССД, сделав вывод, что данное заболевание является самостоятельным фактором риска ОП [16]. Обнаруженные нами значимые различия в длительности ССД у пациентов с ОП и без него при отсутствии отличий в продолжительности постменопаузы также свидетельствуют в пользу этого предположения.

Нами выявлено, что пациенты с ССД имели достоверно чаще дефицит витамина D, чем женщины контрольной группы. В то же время у больных ССД и ОП были статистически значимо более низкие показатели уровня витамина D, чем у пациенток без ОП. В работе Yasoub с соавт. также было продемонстрировано, что больные с ССД имеют значимо более низкую концентрацию витамина D по сравнению со здоровым контролем. Кроме того, авторы выявили позитивные ассоциации между его уровнем и МПК как в позвоночнике, так и в шейке бедра [13].

Как известно, длительный прием ГК влечет за собой необходимость более раннего назначения противоостеопоротической терапии. Одним из факторов, осложняющих профилактику и лечение ОП при ССД, является частое вовлечение в патологический процесс пищевода. В нашем исследовании различные поражения пищевода выявлены у 80% пациенток. В работе Tau T. с соавт. говорилось о 90% обследованных лиц с ССД, у которых были обнаружены патологические изменения в пищеводе [17]. При этом Messerli M. с соавт. указали на поражения пищевода как важный фактор снижения приверженности терапии [18]. Наличие поражения пищевода ограничивает назначение пероральных бисфосфонатов (БФ) в связи с тем, что таблетированные БФ напрямую негативно влияют на его слизистую оболочку. В то же время пероральные БФ признаны препаратами первого выбора для терапии ОП у пациентов, длительно принимающих ГК. Так, в рекомендациях Американской коллегии ревматологов по профилактике глюкокортикоидного ОП отмечено, что

прием пероральных бисфосфонатов предпочтительнее профилактики с использованием только препаратов кальция и нативного витамина D, а также других патогенетических противоостеопоротических средств, что связано с их безопасностью, относительно низкой стоимостью и отсутствием доказанного преимущества других препаратов по предотвращению остеопоротических переломов [19].

Альтернативой для пациентов с ССД являются БФ с внутривенным путем введения. Однако в реальной клинической практике введение парентеральных БФ, особенно внутривенно капельное, не всегда доступно, что ограничивает их применение. В таких ситуациях может оказаться полезным дженерик алендроната Биносто, выпускаемый в виде шипучих таблеток для приготовления буферного раствора. Для регистрации данного препарата были проведены исследования на добровольцах, в которых Биносто продемонстрировал свою биоэквивалентность с оригинальным алендронатом, продемонстрировав меньшую межиндивидуальную вариацию таких фармакокинетических параметров, как показатель общего выведения с мочой в течение 48 часов после приема однократной дозы (Ae_{0-48}) и максимальной скорости экскреции (E_{max}), чем у оригинального алендроната. Препарат был одобрен Food and Drug Administration (FDA) в 2012 году, а к настоящему времени зарегистрирован более чем в 60 странах. В инструкции по применению Биносто указано, что он может назначаться пациентам, которые «не могут или не хотят глотать таблетки». По данным клинических исследований и регистрации нежелательных явлений в ходе пострегистрационного применения Биносто, осложнения со стороны пищевода отнесены к редким нежелательным реакциям с частотой 1/10000 человек [20]. Особую осторожность при назначении этой формы алендроната следует соблюдать при диагностированном пищеводе Барретта. В группе обследованных лиц с ССД в ходе нашей работы этот синдром был выявлен у двоих (2%) пациенток, которым данный препарат не назначался. В течение года в нашей работе 7 человек с ССД принимали данный препарат, при этом не было ни одного случая пропуска препарата из-за нежелательной реакции.

Таким образом, низкая МПК выявлена у 94% женщин в постменопаузе с ССД, в том числе ОП – у 49,5%. Величина МПК коррелировала позитивно с ИМТ и негативно – с длительностью заболевания и кумулятивной дозой ГК. Выявлено, что пациентки с ССД и ОП имели более низкую концентрацию витамина D в сыворотке крови, чем лица без ОП. Всего нуждались в назначении противоостеопоротической терапии 85% обследованных с ССД. Лечение дженерическим препаратом алендроната в виде шипучих таблеток для приготовления буферного раствора эффективно и безопасно у больных ССД с гипотонией пищевода.



Поступила/Received 12.04.2019

- Lane N.E., Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27(2):465-83.
- Евстигнеева Л.П., Солодовников А.Г., Ершова О.Б., Белова К.Ю., Зоткин Е.Г., Чернова Т.О. и др. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. М., 2010. Сер. Клинические рекомендации (2-е изд., перераб. и доп.). [Evstigneeva L.P., Solodovnikov A.G., Ershova O.B., Belova K.Yu., Zotkin E.G., Chernova T.O., et al. Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment. Moscow, 2010. Ser. Clinical guidelines (second edition, revised and updated).] (In Russ).
- Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 464 с. [Russian clinical guidelines. Rheumatology. Under the editorship of E.L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media, 2017, 464 p.] (In Russ).
- Ершова О.Б., Анаев Э.Х., Анохина Т.Н., Аношенкова О.Н., Батын С.З. и др. Оценка частоты и факторов риска низкоэнергетических переломов скелета по данным опроса больных хроническими воспалительными заболеваниями. Результаты многоцентрового исследования российской ассоциации по остеопорозу ГЛЮКОСТ. *Остеопороз и остеопатии.* 2014;17(3):9-14. [Ershova O.B., Anaev E.Kh., Anokhina T.N., Anoshenkova O.N., Batyn S.Z., et al. Assessment of the frequency and risk factors for low-energy skeletal fractures according to a survey of patients with chronic inflammatory diseases. Results of a multicenter study GLUCOST of the Russian Association on Osteoporosis. *Osteoporoz i Osteopatii.* 2014;17(3):9-14.] (In Russ).
- Leib E.S., Saag K.G., Adachi J.D., Geusens P.P., Binkley N., McCloskey E.V., et al. Official Positions for FRAX® clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX® of the 10 year risk of fracture. *J Clin Densitom.* 2011;14(3):212-9. doi:10.1016/j.jocd.2011.05.014.
- Omar M.A., Pagnoux C., McDonald-Blumer H., Johnson S.R. Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2013;40(11):1881-90. doi: 10.3899/jrheum.130032.
- Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии.* 2017;63(6):392-426. doi: 10.14341/probl2017636392-426. [Melnichenko G.A., Belaya J.E., Rozhinskaya L.Ya., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V., et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Problemy Endokrinologii.* 2017;63(6):392-426.] (In Russ).
- Баранова И.А., Торопцова Н.В., Лесняк О.М. Основные положения клинических рекомендаций «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше». *Остеопороз и остеопатии.* 2014;17(3):34-37. [Baranova I.A., Toroptsova N.V., Lesnyak O.M. The main provisions of the clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis in men and women aged 18 and older. *Osteoporoz i Osteopatii.* 2014;17(3):34-37.] (In Russ).
- Neumann K., Wallace D.J., Metzger A.L. Osteoporosis – less than expected in patients with scleroderma? *J Rheumatol.* 2000;27:1822-3.
- Kilic G., Kilic E., Akgul O., Ozgocmen S. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2016;19:405-411. doi: 10.1111/1756-185X.12242.
- Avouc J., Koumakis E., Toth E., Meunier M. et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(12):1871-1878. doi:10.1002/acr.21761.
- Corrado A., Colia R., Mele A., Di Bello V., Trotta A., Neve A., Cantatore F.P. Relationship between Body Mass Composition, Bone Mineral Density, Skin Fibrosis and 25(OH) Vitamin D Serum Levels in Systemic Sclerosis. *PLoS ONE.* 10(9): e0137912. doi:10.1371/journal.pone.0137912.
- Ibn Yacoub Y., Amine B., Laatiris A., Wafki F., Znat F., Hajjaj-Hassouni N. Bone density in Moroccan women with systemic scleroderma and its relationships with disease-related parameters and vitamin D status. *Rheumatol Int.* 2012;32:3143-3148. doi: 10.1007/s00296-011-2150-1.
- Atteritano M., Sorbara S., Bagnato G., Miceli G., Sangari D., Morgante S., et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: a case control study. *PLoS One.* 2013;8(6):e66991. doi: 10.1371/journal.pone.0066991.
- Sampaio-Barros P.D., Costa-Paiva L., Filardi S., Sachetto Z., Samara A.M., Marques-Neto J.F. Prognostic factors of low bone mineral density in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(2):180-4.
- Souza R.B., Borges C.T., Takayama L., Aldrighi J.M., Pereira R.M. Systemic sclerosis and bone loss: the role of the disease and body composition. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(5):384-7. doi: 10.1080/03009740600704296.
- Tay T., Ferdowsi N., Baron M., et al. Measures of disease status in systemic sclerosis: a systematic review. *Semin Arthr Rheum.* 2017;46:473-87. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.010.
- Messerli M., Aschwanden R, Burslau M, et al. Swallowing difficulties with medication intake assessed with a novel self-report questionnaire in patients with systemic sclerosis – a cross-sectional population study. *Patient Preference and Adherence.* 2017;11:1687-1699. doi: 10.2147/PPA.S142653.
- Торопцова Н.В. Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(2):144-151. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-144-151>. [Toroptsova N.V. Review of the clinical guidelines of the American College of Rheumatology (ACR) for the prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia.* 2018;56(2):144-151. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-144-151>.] (In Russ).
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Инструкция по применению лекарственного препарата «Биносто». http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_mView_v2.aspx?routingGuid=0cb40ac2-8e10-49af-a761-0b86a19f5449&t=c056dcb6-a659-45ca-ba25-4b0d7033eaac. [Ministry of Health of the Russian Federation. Patient Information Leaflet for Binosto. [http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_mView_v2.aspx?routingGuid=0cb40ac2-8e10-49af-a761-0b86a19f5449 & t = c056dcb6-a659-45ca-ba25-4b07070Eaac](http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_mView_v2.aspx?routingGuid=0cb40ac2-8e10-49af-a761-0b86a19f5449&t=c056dcb6-a659-45ca-ba25-4b07070Eaac).] (In Russ).