

Минеральная плотность костной ткани и риск переломов у больных ревматическими заболеваниями

О.В. Добровольская✉, ORCID: 0000-0002-2809-0197, e-mail: olgavdobr@mail.ru

А.О. Ефремова, ORCID: 0000-0002-8155-6101, e-mail: epid@irramn.ru

Н.В. Демин, ORCID: 0000-0003-0961-9785, e-mail: epid@irramn.ru

Н.В. Торопцова, ORCID: 0000-0003-4739-4302, e-mail: torop@irramn.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Резюме

Введение: снижение минеральной плотности кости (МПК) и риск переломов при ревматических заболеваниях (РЗ) обусловлены патогенетическими механизмами, лежащими в основе РЗ, и воздействием лекарственных препаратов, применяемых для их лечения, на кость.

Цель исследования: оценить состояние МПК, частоту и риск переломов у женщин постменопаузального возраста с различными РЗ.

Материал и методы: в исследование включены 260 женщин в постменопаузе – медиана возраста 61 год (54; 68 лет) с системной склеродермией (ССД), ревматоидным артритом (РА) и остеоартритом (ОА). Пациентки проанкетированы и обследованы с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии; всем рассчитан 10-летний риск переломов с использованием алгоритма FRAX®.

Результаты: сниженная МПК обнаружена у 210 (81%) женщин с РЗ, при этом остеопороз (ОП) выявлен у 43% женщин с ССД, 31% – с РА и 17% – с ОА. При всех РЗ ОП чаще встречался в поясничном отделе позвоночника, чем в проксимальном отделе бедра. Частота низкоэнергетических переломов в анамнезе была 35, 29 и 20% у лиц с ССД, РА и ОА соответственно. Самыми частыми переломами среди женщин с ССД и РА были переломы позвонков, а у пациенток с ОА – предплечья. 10-летний риск новых переломов по FRAX® и потребность в противоостеопоротическом лечении у женщин с ОА были меньше, чем у пациенток с ССД и РА ($p < 0,0001$). Среди всех обследованных лиц 44% пациенток нуждались в патогенетической противоостеопоротической терапии, а в реальной практике ее получали 25% женщин. Чаще всего пациентки с РЗ лечились золедроновой кислотой, алендронатом и парентеральной формой ибандроната.

Заключение: частота ОП и 10-летний риск переломов при аутоиммунных РЗ были значимо больше, чем при ОА. Структура низкоэнергетических переломов при РЗ различна: при аутоиммунных процессах и приеме глюкокортикоидов (ГК) значимо чаще происходили компрессионные переломы позвонков. Патогенетическая терапия ОП женщинам в постменопаузе с РЗ проводится недостаточно часто, что может быть причиной повторных низкоэнергетических переломов.

Ключевые слова: минеральная плотность кости, ревматоидный артрит, системная склеродермия, остеоартрит, FRAX®, риск переломов, потребность в противоостеопоротической терапии

Для цитирования: Добровольская О.В., Ефремова А.О., Демин Н.В., Торопцова Н.В. Минеральная плотность костной ткани и риск переломов у больных ревматическими заболеваниями. *Медицинский совет*. 2020;(8):120–127. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-120-127.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bone mineral density and fracture risk in patients with rheumatic diseases

Olga V. Dobrovolskaya✉, ORCID: 0000-0002-2809-0197, e-mail: olgavdobr@mail.ru

Arina O. Efremova, ORCID: 0000-0002-8155-6101, e-mail: epid@irramn.ru

Nikolay V. Demin, ORCID: 0000-0003-0961-9785, e-mail: epid@irramn.ru

Natalia V. Toroptsova, ORCID: 0000-0003-4739-4302, e-mail: torop@irramn.ru

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Introduction: Decrease in bone mineral density (BMD) and risk of fractures in rheumatic diseases (RD) is caused by the pathogenic mechanisms underlying RD and the effects of drugs used to treat them on bone.

Aim of the study: to assess the condition of BMD, frequency and risk of fractures in postmenopausal women with different RD.

Material and methods: The study enrolled 260 women in postmenopause (median age 61 years) (54; 68 year) with systemic scleroderma (SS), rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA). Patients were sanitized and examined using dual energy X-ray absorptiometry; a 10-year risk of fractures was calculated using the FRAX® algorithm.

Results: A reduced BMD was observed in 210 (81%) women with RD, while osteoporosis (OP) was found in 43% of women with SS, 31% of women with RA and 17% of women with OA. In all RD, osteoporosis was more common in the lumbar spine than in the proximal femur. The frequency of low-energy fractures in the anamnesis was 35, 29 and 20 percent for those with SS, RA and OA, respectively. The most frequent fractures among women with SS and RA were vertebral fractures, and in patients with OA - forearm fractures. The 10-year risk of new fractures according to FRAX® and the need for antiosteoporotic treatment in women with OA

was less than in patients with SS and RA ($p < 0.0001$). Of all patients examined, 44% needed pathogenetic antiosteoporotic therapy, and in actual practice 25% of women received it. Patients with RA were most often treated with zoledronic acid, alendronate and parenteral form of ibandronate.

Conclusions: The frequency of OPs and the 10-year risk of fractures in autoimmune RD was significantly higher than in OA. The structure of low-energy fractures in RD is different: in autoimmune processes and glucocorticoids (GC) intake, spinal compression fractures were significantly more common. Pathogenetic treatment for OP in women in post-menopause with RD is not performed frequently enough, which may cause repeated low-energy fractures

Keywords: bone mineral density, rheumatoid arthritis, systemic scleroderma, osteoarthritis, FRAX®, fracture risk, need for anti-osteoporotic therapy

For citation: Dobrovolskaya O.V., Efremova A.O., Demin N.V., Toroptsova N.V. Bone mineral density and fracture risk in patients with rheumatic diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):120–127. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-120-127.

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

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, ревматические заболевания (РЗ) – это группа болезней, протекающих преимущественно с системным или локальным поражением соединительной ткани. В основе патогенеза многих РЗ лежат нарушения различных звеньев аутоиммунитета, а одним из общих и широко применяемых методов терапии является использование ГК. Наиболее часто поражаемыми структурами при РЗ являются суставы, что может приводить к значительным функциональным ограничениям пациентов вплоть до выраженной длительной иммобилизации. Хронический воспалительный процесс, низкая физическая активность и терапия ГК – общепризнанные механизмы снижения минеральной плотности кости (МПК) [1, 2]. Кроме того, для некоторых РЗ характерны нарушения микроциркуляции, различные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), приводящие к мальабсорбции, а также поражение кожных покровов, ухудшающее синтез витамина D, что тоже может влиять на качество костной ткани. Таким образом, снижение МПК, характерное для ОП, может быть патогенетически связано с различными РЗ и рассцениваться как осложнение основного заболевания. В то же время при любом РЗ возможно развитие и первичного ОП, участвующего в формировании неблагоприятного коморбидного фона для основного заболевания. Лечение ОП при РЗ может быть затруднено в связи с полипрагматией, характерной для большинства пациентов, а также с некоторыми факторами, неблагоприятно влияющими на приверженность терапии, например, с нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Последние весьма актуальны для пациентов с системной склеродермией (ССД), среди которых, по нашим данным, частота поражений пищевода может достигать 80% [3], а также для больных, принимающих лекарственные средства, способные вызывать эрозивно-язвенные поражения ЖКТ. Поскольку к таким препаратам относятся и ГК, и нестероидные противовоспалительные средства, лечение ОП может быть связано с определенными затруднениями практически у всех пациентов с РЗ.

Цель исследования: оценить состояние МПК, частоту и риск переломов у женщин постменопаузального возраста с различными РЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 260 женщин в постменопаузальном периоде – медиана возраста 61 год (54; 68 лет) с РЗ, в том числе 100 пациенток – с ССД, 100 – с ревматоидным артритом (РА) и 60 – с остеоартритом (ОА). Группы были сопоставимы по возрасту, длительности РЗ и количеству сопутствующих заболеваний (табл. 1).

Не включались лица, имевшие тяжелые сопутствующие заболевания с выраженной органной недостаточностью, с психическими и когнитивными расстройствами. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. До набора материала было получено одобрение Этического комитета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Работа проводилась в рамках научной темы «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» (Пер. № НИОКТР АААА-А19-119021190150-6).

Участники исследования были опрошены по унифицированной оригинальной анкете. Для определения состояния МПК всем пациенткам выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-ray absorptiometry – DXA, «Hologic» Discovery A, США) в стандартных областях аксиального скелета – поясничном отделе позвоночника, шейке бедра и проксимальном отделе бедра в целом. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) анализ проводился по Т-критерию, который представляет собой количество стандартных отклонений (СО) от среднего показателя пика костной массы молодых женщин. Состояние МПК при Т-критерии $\leq -2,5$ СО рассценивалось как ОП, при Т-критерии от -1 до $-2,5$ СО – остеопения, Т-критерий $> -1,0$ СО – норма.

С учетом результатов МПК шейки бедра был рассчитан 10-летний риск переломов по алгоритму FRAX®¹.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения STATISTICA for Windows версия 10.0 (StatSoft Inc., USA). Данные проверялись на соответствие закону нормального распределения по критериям Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [25; 75 перцентиль]). При

¹ <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13> (ссылка активна на 23.04.2020 г.).

● **Таблица 1.** Характеристика пациенток, включенных в исследование

● **Table 1.** Characteristics of patients included in the study

Показатель	ССД (1) n = 100	РА (2) n = 100	ОА (3) n = 60	p
Возраст, Ме [25; 75 перцентиль], лет	59 [54; 63]	61 [55; 65]	62 [55; 69]	>0,05
Рост, Ме [25; 75 перцентиль], см	160 [155; 164]	160 [156; 164]	162 [156; 167]	>0,05
Индекс массы тела, Ме [25; 75 перцентиль], кг/м ²	24,3 [22,1; 28,0]	26,8 [24,1; 30,4]	28,7 [24,8; 32,0]	<0,0001
Возраст наступления менопаузы, Ме [25; 75 перцентиль], лет	48 [44; 50]	49 [46; 52]	50 [48; 52]	0,0023
Длительность постменопаузы, Ме [25; 75 перцентиль], лет	12 [6; 17]	11 [5; 17]	12 [4; 19]	>0,05
Длительность РЗ, Ме [25; 75 перцентиль], лет	8 [6; 13]	7 [4; 14]	9 [5; 11]	>0,05
Прием пероральных ГК > 3 мес., n (%)	83 (83)	56 (56)	-	0,0001
Кумулятивная доза ГК, Ме [25; 75 перцентиль], мг (в преднизолоновом эквиваленте)	17436 [8700; 31650]	7675 [3650; 12875]	-	0,0005
Количество сопутствующих заболеваний, Ме [25; 75 перцентиль]	2 [1; 4]	3 [1; 4]	3 [2; 4]	>0,05
Низкоэнергетические переломы (общее количество)	69	66	14	>0,05, p ₁₋₃ = 0,0498 >0,05
Количество пациентов с переломами в анамнезе, n (%)	35 (35)	29 (29)	12 (20)	
• пациенты, имевшие 1 перелом, n (%)	24 (24)	16 (16)	10 (17)	
• пациенты, имевшие 2 перелома, n (%)	5 (5)	7 (7)	2 (3)	
• пациенты, имевшие ≥ 3 переломов, n (%)	6 (6)	6 (6)	0	
Курение в настоящее время, n (%)	5 (5)	0	0	0,017
Суточное потребление кальция, Ме [25; 75 перцентиль], мг	642 [534; 859]	676 [508; 919]	713 [549; 864]	>0,05

сравнении количественных результатов применялись критерии Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса, качественных показателей – критерий Фишера и метод хи-квадрат (χ^2). Статистически значимыми различия при парных сравнениях считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сниженная МПК обнаружена у 210 (81%) женщин с РЗ. МПК во всех областях измерения у пациенток с ССД и РА была значимо меньше, чем у женщин с ОА. В то же время больные РА имели в среднем более высокие зна-

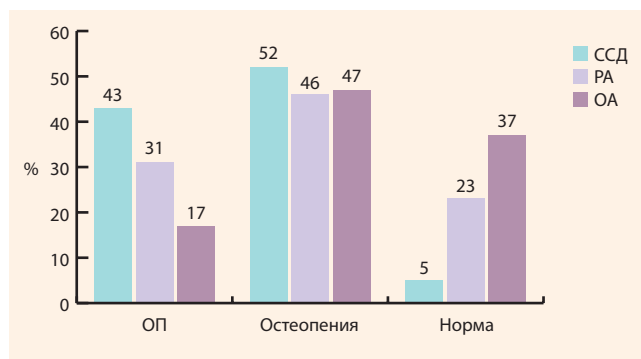
● **Таблица 2.** Значения МПК в различных отделах скелета у пациенток с РЗ (г/см², Ме [25; 75 перцентиль])

● **Table 2.** BMD values in various skeletal sections of patients with RD (g/cm², Ме [25; 75 percentiles])

Область измерения	ССД (1)	РА (2)	ОА (3)	p
Поясничный отдел позвоночника	0,840 [0,758; 0,920]	0,905 [0,765; 1,030]	0,971 [0,823; 1,079]	0,0006 p ₁₋₂ = 0,0085 p ₁₋₃ < 0,0001 p ₂₋₃ = 0,043
Шейка бедра	0,630 [0,571; 0,689]	0,689 [0,604; 0,780]	0,743 [0,618; 0,822]	<0,0001 p ₁₋₂ = 0,0002 p ₁₋₃ < 0,0001 p ₂₋₃ = 0,041
Проксимальный отдел бедра в целом	0,740 [0,678; 0,840]	0,788 [0,709; 0,902]	0,887 [0,791; 0,967]	<0,0001 p ₁₋₂ = 0,0043 p ₁₋₃ < 0,0001 p ₂₋₃ = 0,0013

● **Рисунок 1.** Состояние МПК у женщин с РЗ

● **Figure 1.** BMD condition of women with RD



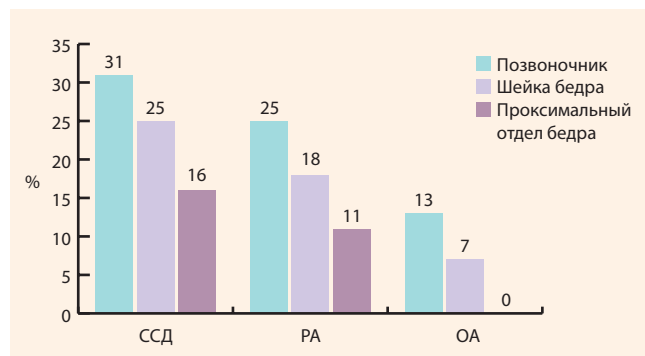
чения МПК как в позвоночнике, так и в проксимальном отделе бедра по сравнению с лицами, страдающими ССД (табл. 2).

ОП хотя бы в одной области измерения выявлен у 43 (43%) пациенток с ССД, у 31 (31%) – с РА и у 10 (17%) – с ОА ($p = 0,002$). Частота нормальной МПК во всех трех отделах составила 5% у женщин с ССД, 23% – с РА и у 37% – с ОА ($p < 0,0001$) (рис. 1). ОП в двух областях измерения выявлен у 19 (19%) пациенток с ССД, у 16 (16%) – с РА, у 2 (3%) – с ОА ($p = 0,018$). 9 (9%) женщин с ССД и 7 (7%) с РА имели показатели МПК, соответствующие ОП во всех трех отделах, а среди лиц с ОА таковых не было.

У пациенток всех трех групп ОП значимо чаще встречался в поясничном отделе позвоночника по сравнению с проксимальным отделом бедра в целом ($p = 0,019$, $p = 0,016$ и $p = 0,006$ для ССД, РА и ОА соответственно).

● **Рисунок 2.** Частота ОП в различных областях измерения у женщин с РЗ

● **Figure 2.** OA frequency in different measurement areas in women with RD



Различий по частоте ОП в шейке бедра и других областях измерения получено не было, хотя в этой области он выявлялся реже, чем в позвоночнике, и чаще, чем в бедре в целом (рис. 2).

Число больных с переломами в анамнезе было значительно больше среди пациентов с ССД, чем с ОА, – 35 (35%) и 12 (20%) соответственно (табл. 1). Самыми частыми по локализации были переломы тел позвонков и предплечья. У женщин с ОА переломы позвонков происходили значительно реже, а предплечья значительно чаще, чем у пациенток с ССД и РА (табл. 3).

● **Таблица 3.** Структура низкоэнергетических переломов у женщин с РЗ

● **Table 3.** Structure of low-energy fractures in women from RD

Локализация перелома	ССД	РА	ОА	p
Дистальный отдел предплечья	14 (20%)	12 (18%)	9 (64%)	0,0008
Шейка плеча	5 (7%)	4 (6%)	1(7%)	>0,05
Позвонок	35 (51%)	41 (62%)	2 (14%)	0,0047
Другие	15 (22%)	9 (14%)	2 (14%)	>0,05

● **Таблица 4.** 10-летний риск остеопоротических переломов у женщин с РЗ

● **Table 4.** 10-year risk of osteoporotic fractures in women with RD

	ССД n = 98*	РА n = 100	ОА n = 60	p
10-летний риск основных остеопоротических переломов, Ме [25; 75 перцентиль], %	17 [12; 25]	17 [12; 26]	9 [7; 13]	<0,0001
10-летний риск остеопоротических переломов бедра, Ме [25; 75 перцентиль], %	2,2 [0,9; 4,9]	1,8 [0,6; 4,4]	0,6 [0,2; 1,7]	<0,0001
Показатель FRAX® выше ПТВ**, n (%)	60 (61)	49 (49)	5 (8)	<0,0001

* Риск переломов рассчитан для 98 пациенток, так как две женщины были моложе 40 лет.

** ПТВ – порог терапевтического вмешательства.

10-летний риск новых остеопоротических переломов для основных локализаций и отдельно для переломов проксимального отдела бедра был значимо выше как у пациенток с ССД, так и у женщин с РА по сравнению с больными ОА (табл. 4). При парных сравнениях статистических различий по показателям 10-летнего риска переломов между пациентками с ССД и РА не обнаружено.

При сравнении результатов, полученных при расчете 10-летней вероятности переломов, с возраст-зависимой кривой порога терапевтического вмешательства (ПТВ) оказалось, что 114 пациенток (44%) нуждались в патогенетической противоостеопоротической терапии. Высокий риск переломов был выявлен значимо чаще у женщин с ССД и РА по сравнению с пациентками с ОА (табл. 4).

Мы оценили количество лекарственных препаратов и таблеток, принимаемых участницами нашего исследования, которое по всей группе составило 5 (4; 7) и 8 (6; 10) соответственно. Различий между пациентами с разными нозологиями по этим показателям не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 5).

● **Таблица 5.** Количество пероральных препаратов, принимаемых женщинами с РЗ

● **Table 5.** Number of oral drugs used by women with RD

	ССД	РА	ОА
Количество лекарственных препаратов, Ме [25; 75 перцентиль]	5 [4; 7]	5 [4; 6]	7 [5; 10]
Количество таблеток, Ме [25; 75 перцентиль]	10 [7; 13]	9 [6; 13]	11 [8; 14]

При анкетировании задавались вопросы, касаемые «идеального» режима назначения и пути введения препаратов. Оказалось, что 176 пациенток (68%) предпочли более редкий прием лекарственного средства, а 84 (32%) человек – ежедневный. Различия в предпочитаемом режиме приема лекарственных средств между пациентками с ССД и ОА были статистически значимыми ($p = 0,034$) (рис. 3).

В качестве предпочитаемого пути введения 171 женщина (66%) выбрала парентеральный, а 89 (34%) – пероральный. Парентеральный путь введения препаратов значимо реже выбирали пациентки с ОА по сравнению с больными ССД и РА ($p = 0,01$ и $p = 0,04$ соответственно) (рис. 4).

Комплексная противоостеопоротическая терапия проводилась у 64 (25%) пациенток (у 38 женщин с ССД, у 19 – с РА и 7 – с ОА), в том числе 22 (34%) получали золедроновую кислоту; 19 (30%) – алендронат, 12 (19%) – ибандронат внутривенно, 7 (11%) – ибандронат перорально и 4 (6%) – деносуаб. Длительность лечения в среднем составила 27 месяцев для золедроновой кислоты, 14 месяцев – для ибандроната и 17 месяцев – для алендроната, 9 месяцев – для деносуаба. Только кальций и витамин D принимали 72 (28%) женщины. Из 139 пациенток, лечившихся ГК, 45 (32%) женщин получа-

● **Рисунок 3.** Предпочтительный режим дозирования лекарственного средства

● **Figure 3.** Preferable drug dosing regimen



ли противоостеопоротическую патогенетическую терапию, а 44 (30%) – принимали только препараты кальция и витамина D.

Основными факторами отказа от лечения вообще и плохой приверженности уже начатой терапии пероральными противоостеопоротическими препаратами были в первую очередь заболевания желудочно-кишечного тракта, которые имели 119 (46%) пациенток: различные поражения пищевода – 87 (33%), язвенная болезнь желудка – 9 (4%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – 16 (6%) и сочетанные поражения – 7 (3%) человек.

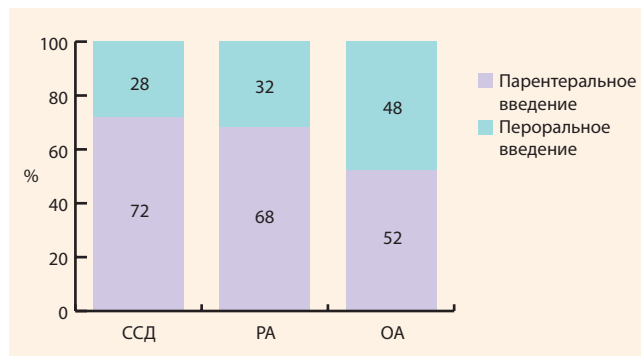
ОБСУЖДЕНИЕ

В наше исследование были включены пациентки с заболеваниями, в значительной мере отличающимися друг от друга, несмотря на принадлежность к одному классу по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: 1) ССД – аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани, для которого характерна выраженная полиорганность; 2) РА – аутоиммунное заболевание, поражающее в первую очередь суставной аппарат, при котором могут развиваться и системные проявления; 3) ОА, состояние, относящееся к возраст-зависимой патологии, в основе которой лежит воспаление, патологически изменяющее исключительно суставы и околосуставные структуры. Можно предположить, что при участии в исследованиях лиц 50–75 лет в так называемых «здоровых контролях» в достаточно большом количестве присутствуют лица с ОА, и, следовательно, результаты, полученные нами у пациентов с ОА, близки к полученным другими авторами для контрольных групп.

Частота ОП в нашем исследовании составила 43% у женщин с ССД, 31% – с РА и 17% – с ОА, а абсолютные значения МПК во всех областях измерения были значимо меньше у пациенток с ССД и РА по сравнению с лицами с ОА. В работе E. Koumakis et al. отобранные для обследования женщины с ССД, РА и «здоровый контроль» практически совпали с нашими пациентами по возрасту, при этом длительность РЗ и кумулятивная доза ГК были достоверно больше у женщин с РА по сравнению с ССД,

● **Рисунок 4.** Предпочтительный путь введения лекарственного средства

● **Figure 4.** Preferable route of administration of the drug



при этом величина МПК во всех областях измерения не различалась у пациенток с ССД и РА и была значимо меньше по сравнению с контрольной группой [4]. Частота ОП у женщин с ССД и в контроле совпала с нашими результатами и составляла 41,5% и 17,1% соответственно. У пациенток с РА частота ОП была 42,7%, что было несколько выше, чем в нашей когорте. По частоте переломов также результаты были сходными: 29% в группе пациенток с ССД, 33,3% – с РА и 10,6% – в контроле.

В более раннем исследовании, проведенном J. Avouac et al., у пациентов с ССД и РА МПК была значимо меньше, чем в контрольной группе, а между женщинами с ССД и РА различий получено не было: частота ОП составляла 30% у пациенток с ССД, 32% – с РА и 11% – в контрольной группе [5]. Так же как и в предыдущей цитируемой работе, пациентки с РА имели большую длительность заболевания и более высокую кумулятивную дозу ГК. В нашей выборке МПК у женщин с ССД была значимо меньше по сравнению с пациентками с РА, видимо, это связано с тем, что, хотя длительность заболевания у пациенток с ССД и РА не различалась, но кумулятивная доза ГК у больных ССД была значимо выше, чем у женщин с РА. В то же время частота переломов в исследовании J. Avouac et al. [5] была близка к нашим результатам и составила 35, 33 и 10% у лиц с ССД, РА и в контрольной группе соответственно.

G. Kilic et al. провели сравнительный анализ по величине МПК между женщинами с ССД и РА. В этой работе пациентки не различались по длительности заболевания, но были моложе (средний возраст больных с ССД $50,3 \pm 11,4$ лет, с РА – $50,4 \pm 9,5$ лет). Авторами не получено различий в величине МПК у больных ССД и РА в поясничном отделе позвоночника, а в проксимальном отделе бедра в целом и в шейке бедра МПК у пациенток с ССД была значимо меньше [6].

Оценка риска остеопоротических переломов с использованием алгоритма FRAX® неоднократно демонстрировала, что пациенты с воспалительными РЗ имеют более высокий риск остеопоротических переломов по сравнению с лицами без РЗ. Чаще всего эти исследования включали пациентов с РА. Так, в рамках эпидемио-

логического исследования «Остеоскрининг Россия» был оценен риск основных остеопоротических переломов у 261 женщины с РА, который в среднем составил $18,4 \pm 10\%$, а количество превысивших порог терапевтического вмешательства оказалось равным 48%, что было значительно больше, чем у лиц без РА [7].

В нашем исследовании результаты расчета риска остеопоротических переломов по алгоритму FRAX® и сопоставление их с возраст-зависимой кривой порога терапевтического вмешательства показали, что 49% пациенток с РА нуждались в противоопоротической терапии. Эти данные согласуются с работой S. Choi et al., в которой риск переломов у женщин в постменопаузе с РА также рассчитывался с использованием алгоритма FRAX®. Согласно выводам авторов, 55,7% пациенток данной группы нуждались в лечении ОП [8].

Необходимость назначения противоопоротической терапии лицам, страдающим РЗ, определяется как патогенезом ОП, развивающимся на фоне хронических воспалительных заболеваний, так и частым применением у таких пациентов ГК, стоящих в первом ряду лекарственных средств, отрицательно воздействующих на кость. В нашем исследовании 53% обследованных лиц принимали пероральные ГК более 3 месяцев и, следовательно, нуждались в профилактике или лечении ОП [9]. Препаратами первого выбора в зависимости от исходной клинической ситуации являются пероральные или парентеральные бисфосфонаты согласно как международным, так и отечественным рекомендациям [10–13].

Несмотря на длительную 50-летнюю историю применения бисфосфонатов при различных формах ОП, вопросы, связанные с этим вариантом патогенетического лечения, сохраняются и в настоящее время. Так, остается нерешенной проблема приверженности противоопоротическому лечению, которая по своей значимости поставлена ВОЗ при хронических заболеваниях в один ряд с терапией гипертонической болезни и сахарного диабета. Поражение органов ЖКТ в рамках основного заболевания (что в первую очередь характерно для ССД) или как коморбидный фон снижает приверженность и, следовательно, эффективность терапии ОП при РЗ [14]. Кроме того, большое количество принимаемых пероральных лекарственных форм пациентами с РЗ также может приводить к отказу от терапии ОП вследствие возрастающей частоты возможных фармакокинетических взаимодействий, развития побочных явлений и снижения эффективности. Этим фактом можно объяснить то, что при опросе большинство пациентов предпочитали не ежедневный, а более редкий режим дозирования и парентеральный путь введения препаратов. И если по данным исследования 2014 г., проведенного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, парентеральный путь введения предпочли 47% пациентов [15], то в настоящей работе 66% опрошенных лиц заявили о желании лечиться парентеральными препаратами, причем их было больше среди лиц с ССД и РА (72% и 68%) по сравнению с пациентами с ОА (52%), что во многом связано с наличием у них патологии ЖКТ и потребностью в длительном приеме ульцеро-

генных лекарственных средств (ГК, нестероидные противовоспалительные препараты).

В настоящее время врачи имеют в арсенале противоопоротических средств практически «идеальный» по частоте применения препарат – золедроновую кислоту, которую для лечения ОП необходимо вводить всего один раз в 12 месяцев. По данным О.А. Никитинской с соавт., 16% врачей шести специальностей, которые в повседневной практике принимают пациентов с ОП, назначали именно этот противоопоротический препарат [16].

Золедроновая кислота по механизму противоопоротического действия относится к антирезорбтивным препаратам, по химической структуре представляет собой азотсодержащий бисфосфонат, обладает высоким сродством к минерализованной костной ткани, чем обусловлена селективность ее воздействия на кость. Препарат доказал свою эффективность в профилактике переломов и повышении МПК при постменопаузальном остеопорозе и остеопорозе у мужчин, а также является препаратом выбора при глюкокортикоидном остеопорозе [17–19].

Золедроновая кислота в дозе 5 мг 1 раз в год может применяться как при денситометрически подтвержденном ОП, так и для его профилактики при наличии остеопении и отсутствии низкоэнергетических переломов. По данным M. McClung et al., она предохраняет от потери МПК у постменопаузальных женщин при введении 1 раз в 2 года [20], а в исследовании I.R. Reid et al. было продемонстрировано еще и снижение риска периферических переломов на 34%, переломов позвонков на 55% и любых клинических переломов на 27% у пожилых женщин с остеопенией при введении препарата 1 раз в 18 месяцев [21].

В 2020 г. в России появился новый отечественный воспроизведенный препарат золедроновой кислоты (раствор 5 мг/100 мл для внутривенных инфузий, не требующий дополнительного разведения) – Остеостатикс (регистрационное удостоверение №ЛП-005585), который может применяться так же, как и оригинальный препарат, для профилактики и лечения постменопаузального ОП, ОП у мужчин, профилактики новых остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости, профилактики и лечения глюкокортикоидного ОП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОП при аутоиммунных РЗ встречается значительно чаще, чем при ОА, при котором его частота сравнима с популяционной. Структура низкоэнергетических переломов при РЗ различна: при аутоиммунных процессах чаще происходят компрессионные переломы позвонков. Патогенетическая терапия ОП женщинам в постменопаузе с РЗ проводится недостаточно часто, что может быть причиной повторных низкоэнергетических переломов.



Поступила / Received 02.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2020
Принята в печать / Accepted 19.06.2020

- Braun T, Schett G. Pathways for Bone Loss in Inflammatory Disease. *Current Osteoporosis Reports*. 2012;10(2):101–108. doi: 10.1007/s11914-012-0104-5.
- Güler-Yüksel M, Hoes J, Bultink I, Lems W. Glucocorticoids, Inflammation and Bone. *Calcified Tissue International*. 2018;102(5):592–606. doi: 10.1007/s00223-017-0335-7.
- 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: 10.21518/2079-701X-2019-9-72-79.
- Koumakis E, Avouac J, Winzenrieth R, Toth E, Payet J, Kahan A. et al. Trabecular Bone Score in Female Patients with Systemic Sclerosis: Comparison with Rheumatoid Arthritis and Influence of Glucocorticoid Exposure. *The Journal of Rheumatology*. 2014;42(2):228–235. doi: 10.3899/jrheum.140752.
- Avouac J, Koumakis E, Toth E, Meunier M, Maury E, Kahan A. et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: A comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(12):1871–1878. doi: 10.1002/acr.21761.
- 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(4):405–411. doi: 10.1111/1756-185x.12242.
- Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Демин Н.В., Феклистов А.Ю., Насонов Е.Л. Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результаты программы «Остеоскрининг Россия». *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):310–315. doi: 10.14412/1995-4484-2018-310-315.
- Choi S, Kwon S, Jung J, Kim H, Kim S, Kim J. et al. Prevalence and Fracture Risk of Osteoporosis in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multicenter Comparative Study of the FRAX and WHO Criteria. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(12):507. doi: 10.3390/jcm7120507.
- 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 остеопатия*. 2014;17(3):34–37. doi: 10.14341/osteo2014334-37.
- Buckley L, Guyatt G, Fink H, Cannon M, Grossman J, Hansen K. et al. American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(8):1521–1537. doi: 10.1002/art.40137.
- Торопцова Н.В. Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):144–151. doi: 10.14412/1995-4484-2018-144-151.
- Kanis J, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2018;30(1):3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
- Мазуров В.И., Лесняк О.М., Белова К.Ю., Ершова О.Б., Зоткин Е.Г., Марченкова Л.А. и др. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция экспертного совета российской ассоциации по остеопорозу. *Профилактическая медицина*. 2019;22(1):57–65. doi: 10.17116/profmed20192201157.
- Messerli M, Aschwanden R, Buslau M, Hersberger K, Arnet I. 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., Никитинская О.А. Приверженность лечению остеопороза у больных ревматоидным артритом. *ПМЖ*. 2014;22(7):491–494. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/upload/iblock/553/5530c652912857ca104525fbd3b46076.pdf>.
- Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Феклистов А.Ю., Демин Н.В. Лечение больных остеопорозом в реальной клинической практике: вопросы диагностики и лечения. *Лечащий врач*. 2016;(12):31–35. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/12/15436616>.
- Sambrook P, Roux C, Devogelaer J, Saag K, Lau C, Reginster J. et al. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone*. 2012;50(1):289–295. doi: 10.1016/j.bone.2011.10.024.
- Zhou J, Ma X, Wang T, Zhai S. Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses. *Osteoporosis International*. 2016;27(11):3289–3300. doi: 10.1007/s00198-016-3654-z.
- Roux C, Reid D, Devogelaer J, Saag K, Lau C, Reginster J. et al. Post hoc analysis of a single IV infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate on lumbar spine bone mineral density in different subgroups with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2011;23(5):1083–1090. doi: 10.1007/s00198-011-1800-1.
- McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou C. Zoledronic Acid for the Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;114(5):999–1007. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181bdce0a.
- Reid I.R., Horne A.M., Mihov B., Stewart A., Garratt E., Wong S. et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(25):2407–2416. doi: 10.1056/nejma01808082.

References

- Braun T, Schett G. Pathways for Bone Loss in Inflammatory Disease. *Current Osteoporosis Reports*. 2012;10(2):101–108. doi: 10.1007/s11914-012-0104-5.
- Güler-Yüksel M, Hoes J, Bultink I, Lems W. Glucocorticoids, Inflammation and Bone. *Calcified Tissue International*. 2018;102(5):592–606. doi: 10.1007/s00223-017-0335-7.
- Dobrovolskaya 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. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(9):72–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-72-79.
- Koumakis E, Avouac J, Winzenrieth R, Toth E, Payet J, Kahan A. et al. Trabecular Bone Score in Female Patients with Systemic Sclerosis: Comparison with Rheumatoid Arthritis and Influence of Glucocorticoid Exposure. *The Journal of Rheumatology*. 2014;42(2):228–235. doi: 10.3899/jrheum.140752.
- Avouac J, Koumakis E, Toth E, Meunier M, Maury E, Kahan A. et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: A comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(12):1871–1878. doi: 10.1002/acr.21761.
- 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(4):405–411. doi: 10.1111/1756-185x.12242.
- Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Demin N.V., Feklistov A.Yu., Nasonov E.L. The risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: results of the program «Osteoscreening Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):310–315. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-310-315.
- Choi S, Kwon S, Jung J, Kim H, Kim S, Kim J. et al. Prevalence and Fracture Risk of Osteoporosis in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multicenter Comparative Study of the FRAX and WHO Criteria. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(12):507. doi: 10.3390/jcm7120507.
- Baranova I.A., Toroptsova N.V., Lesnyak O.M. Basic concept of clinical guidelines «Diagnosis, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis in men and women 18 years and older». *Osteoporosis i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2014;17(3):34–37. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo2014334-37.
- Buckley L, Guyatt G, Fink H, Cannon M, Grossman J, Hansen K. et al. American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(8):1521–1537. doi: 10.1002/art.40137.
- Toroptsova N.V. Review of American college of rheumatology (ACR) clinical guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):144–151. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-144-151.
- Kanis J, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2018;30(1):3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
- Mazurov V.I., Lesnyak O.M., Belova K.YU., Ershova O.B., Zotkin E.G., Marchenkova L.A. et al. Algorithm for selection of drug for osteoporosis treatment in primary care and in organization of provision with medicinal products of citizens eligible for state social assistance. Review of the literature and position of Russian Association on Osteoporosis Expert Council. *Profilakticheskaya medicina = The Russian journal of preventive medicine*. 2019;22(1):57–65. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20192201157.
- Messerli M, Aschwanden R, Buslau M, Hersberger K, Arnet I. 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.

15. Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A. Adherence to treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *RMGH = RMJ*. 2014;22(7):491–494. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/upload/iblock/553/5530c652912857ca104525fdb3b46076.pdf>.
16. Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Feklistov A.Yu., Demin N.V. Treatment of patients with osteoporosis in clinical practice: the issues of diagnostics and treatment. *Lechashchij vrach = Attending doctor*. 2016;(12):31–35. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/12/15436616>.
17. Sambrook P., Roux C., Devogelaer J., Saag K., Lau C., Reginster J. et al. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone*. 2012;50(1):289–295. doi: 10.1016/j.bone.2011.10.024.
18. Zhou J., Ma X., Wang T., Zhai S. Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses. *Osteoporosis International*. 2016;27(11):3289–3300. doi: 10.1007/s00198-016-3654-z.
19. Roux C., Reid D., Devogelaer J., Saag K., Lau C., Reginster J. et al. Post hoc analysis of a single IV infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate on lumbar spine bone mineral density in different subgroups with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2011;23(3):1083–1090. doi: 10.1007/s00198-011-1800-1.
20. McClung M., Miller P., Recknor C., Mesenbrink P., Bucci-Rechtweg C., Benhamou C. Zoledronic Acid for the Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;114(5):999–1007. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181bdce0a.
21. Reid I.R., Horne A.M., Mihov B., Stewart A., Garratt E., Wong S. et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(25):2407–2416. doi: 10.1056/nejmoa1808082.

Информация об авторах:

Добровольская Ольга Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории остеопороза, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: epid@irramn.ru; e-mail: olgavdobr@mail.ru

Ефремова Арина Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории остеопороза, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: epid@irramn.ru

Демин Николай Викторович, младший научный сотрудник лаборатории остеопороза, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: epid@irramn.ru

Торопцова Наталья Владимировна, д.м.н., заведующая лабораторией остеопороза, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: torop@irramn.ru

Information about the authors:

Olga V. Dobrovolskaya, Cand. of Sci. (Med.), researcher of the Laboratory for Osteoporosis, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: epid@irramn.ru; e-mail: olgavdobr@mail.ru

Arina O. Efremova, junior researcher of the Laboratory for Osteoporosis, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: epid@irramn.ru

Nikolay V. Demin, junior researcher of the Laboratory for Osteoporosis, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: epid@irramn.ru

Natalia V. Toroptsova, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Osteoporosis, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: torop@irramn.ru