

Изучение факторов риска развития остеопороза при ревматоидном артрите в реальной клинической практике

Е.В. Папичев✉, <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, E_papichev@mail.ru

Ю.Р. Ахвердян, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, doctor_2001@mail.ru

Ю.В. Полякова, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, jpolyakova@yandex.ru

Л.Е. Сивордова, <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>, seeword@mail.ru

Б.В. Заводовский, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, pebma@mail.ru

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 76

Резюме

Введение. Остеопороз (ОП) – одно из наиболее распространенных осложнений ревматоидного артрита (РА), развитие которого обусловлено как механизмами, лежащими в основе наличия и прогрессирования аутоиммунных воспалительных заболеваний, так и используемыми в терапии лекарственными препаратами. Изучение факторов риска ОП может способствовать уточнению отдельных звеньев его патогенеза, а также разработке новых методов профилактики, диагностики и лечения данного состояния.

Цель исследования. Изучить клинические, анамнестические и лабораторные факторы, которые могут быть ассоциированы с наличием ОП у пациенток с РА.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 102 женщины с РА. Критериями исключения были: наличие сахарного диабета 2-го типа, цирроз печени, гепатокарцинома, уровень аланинаминотрансферазы ≥ 3 верхних границ нормы. Путем сбора анамнеза оценивалась терапия глюкокортикоидами (ГК): кумулятивная доза, продолжительность лечения и доза на момент исследования. Всем пациенткам проводились общеклиническое, клиничко-лабораторное исследование, определение сывороточного уровня фетуина-А (ФА) и оценка показателей, ассоциированных с костным обменом (25-гидроксикальциферол, С-терминальный тепепептид коллагена I типа, N-терминальный пропептид проколлагена I типа). Также проводились рентгенография пораженных суставов и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA). Результаты приведены в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты. Шанс наличия ОП был выше при возрасте $\geq 58,5$ лет (ОШ 1,07 (1,02–1,12)), индексе массы тела (ИМТ) ≤ 27 кг/м² (ОШ 1,1 (1,01–1,20)), кумулятивной дозе ГК $\geq 7,6$ г (ОШ 1,09 (1,02–1,17)), сывороточном уровне ФА ≤ 660 мкг/мл (ОШ 1,05 (1,01–1,09)) и длительности приема ГК > 3 мес. (здесь и далее в дозе ≥ 5 мг в пересчете на преднизолон) (ОШ 12,3 (4,12–36,5)). После коррекции ОШ (корОШ) по сопутствующим факторам повышающими вероятность наличия ОП состояниями остались: более старший возраст (корОШ 1,08 (1,01–1,16)), меньший сывороточный уровень ФА (корОШ 1,08 (1,01–1,15)) и длительность приема ГК более 3 мес. (корОШ 12,1 (1,44–102,3)).

Заключение. Пациентки старшего возраста ($\geq 58,5$ лет) с длительностью приема ГК более 3 мес. и снижением сывороточного уровня ФА (≤ 660 мкг/мл) имеют повышенный шанс наличия ОП. Указанные показатели являются самостоятельными факторами наличия данного состояния и должны учитываться при определении тактики ведения пациенток.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеопороз, риск остеопороза, глюкокортикоиды, фетуин-А

Для цитирования: Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В. Изучение факторов риска развития остеопороза при ревматоидном артрите в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2021;(19):170–176. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-170-176>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Study of risk factors for the osteoporosis development in rheumatoid arthritis in real clinical practice

Eugene V. Papichev✉, <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, E_papichev@mail.ru

Yuriy R. Akhverdyan, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, doctor_2001@mail.ru

Yuliya V. Polyakova, <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, jpolyakova@yandex.ru

Larissa E. Sivordova, <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>, seeword@mail.ru

Boris V. Zavadovskii, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, pebma@mail.ru

Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia

Abstract

Introduction. Osteoporosis is a common complication of rheumatoid arthritis. Its development is associated with the mechanisms underlying in the progression of autoimmune inflammatory diseases and therapeutic approaches used for them. The study of risk factors for osteoporosis can contribute to the clarification of its pathogenesis components, as well as the development of new methods for prevention, diagnosis and treatment of this condition.

Aim. To study the role of anamnestic, clinical and laboratory factors for secondary osteoporosis in women with rheumatoid arthritis.

Materials and methods. 102 women with rheumatoid arthritis were enrolled in our study. Exclusion criterias were type 2 diabetes mellitus, hepatic cirrhosis, hepatocarcinoma and level of alanine aminotransferase \geq than 3 upper limit of normal. The cumulative dose, duration and daily dose of glucocorticoids (GC) were determined by patient intake. All patients undergone standard clinical and immunological examination. Serum fetuin-A, 25-hydroxycalciferol, C-telopeptide of collagen I type, N-terminal propeptide of collagen I type levels were determined using ELISA. X-ray of afflicted joints and dual-energy x-ray absorptiometry were performed. Statistical analysis was performed using conventional methods. Forced data entry was used to perform multiple logistic regression. Hereinafter data is presented as odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI).

Results. OR for osteoporosis were higher in women of age \geq 58.5 years (OR 1.07 (1.02–1.12)), body mass index (BMI) \leq 27 kg/m² (OR 1.1 (1.01–1.2)), cumulative dose of GC \geq 7.6 g (OR 1.09 (1.02–1.17)), serum fetuin-A levels \leq 660 μ g/ml (OR 1.05 (1.01–1.09)) and if the duration of GC intake is more than 3 months (hereinafter if dose of glucocorticoids is \geq 5 mg for prednisolone daily) (OR 12.3 (4.12–36.5)). Adjusted OR for osteoporosis were higher in women of age \geq 58.5 years old (adjOR 1.08 (1.01–1.16)), serum fetuin-A levels \leq 660 μ g/ml (adjOR 1.08 (1.01–1.15)) and if the duration of GC intake is \geq than 3 months (adjOR 12.1 (1.44–102.3)).

Conclusions. Women with RA of \geq than 58.5 years old, duration of GCs intake more than 3 months and serum fetuin-A levels \leq than 660 μ g/ml had higher odds for osteoporosis. These are independent factors for osteoporosis in women with rheumatoid arthritis, which should be used in patient's management.

Keywords: rheumatoid arthritis, osteoporosis, osteoporosis risk, glucocorticoids, fetuin-A

For citation: Papichev E.V., Akhverdyan Yu.R., Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Zavadovskii B.V. Study of risk factors for the osteoporosis development in rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):170–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-170-176>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное системное ревматологическое заболевание, характеризующееся эрозивным артритом и поражением внутренних органов. Оно ассоциируется с ранним развитием инвалидности и значимым снижением качества жизни пациентов [1]. Одним из наиболее распространенных проявлений данного заболевания является снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [2], что приводит к развитию вторичного остеопороза (ОП) с прогрессивно возрастающим риском патологических переломов. Выделяют ряд причин снижения МПКТ при РА: хронический воспалительный процесс, прием лекарственных препаратов, ограничения физической активности по причине болей и деформаций суставов и др. [3–5]. Среди лекарственных препаратов, используемых в лечении РА, наибольшее влияние на изменение костного обмена оказывают глюкокортикоиды (ГК) [6]. Данная группа препаратов известна ревматологам около 70 лет, за определение их патофизиологического значения при РА ученые Ф. Хенч, Э. Кендал и Т. Рейхштейн стали лауреатами Нобелевской премии [7]. Однако уже с 1955 г. стали появляться работы, которые указывали на наличие выраженных побочных эффектов стероидной терапии [8]. В частности, активно изучалось их влияние на костный метаболизм, и в настоящее время мы можем говорить, что ГК снижают репликацию остеобластов, угнетают экспрессию генов колла-

гена I типа, снижают синтез инсулиноподобного фактора роста I типа, ингибируют экспрессию рецептора к инсулиноподобному фактору роста II типа, усиливают апоптоз остеоцитов и т. д. [9–12]. Наличие же аутоиммунных воспалительных заболеваний как причина для назначения ГК потенцирует данные побочные эффекты [13], что требует профилактики и своевременной терапии снижения костной массы. В настоящее время доказана роль кумулятивной дозы и длительности терапии ГК в развитии ОП [14].

Отдельным направлением в изучении ревматологических заболеваний является поиск новых цитокинов, которые могут быть ассоциированы с их развитием и (или) прогрессированием. Так, большой интерес вызывают тканевые цитокины – белки, синтезируемые клетками, не относящимися к иммунной системе, однако оказывающие разнообразные биологические эффекты [15]. Одним из них является фетuin-A (ФА) – гепатокин, доказанными биологическими эффектами которого являются контроль сывороточного уровня кальция крови, адекватный остеогенез, углеводный обмен и др. [16–18]. Несмотря на то что синтез и секреция данного гликопротеина происходят в печени, его основная концентрация в организме определяется в костной ткани [19]. Известно, что пониженный уровень гликопротеина характерен для пациентов с ОП, и предполагается, что его определение может использоваться в качестве дополнительного маркера диагностики данного состояния [20, 21].

Таким образом, изучение роли глюкокортикоидов и ФА в развитии вторичного ОП представляет научный и клинический интерес. Для выполнения данной цели были использованы методы многофакторной статистики.

Цель – изучить клинические, анамнестические и лабораторные факторы, которые могут быть ассоциированы с наличием ОП у пациенток с РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 102 женщины с диагнозом РА, верифицированным на основании критериев ACR/EULAR 2010 (American College of Rheumatology – Американский колледж ревматологии, European League Against Rheumatism – Европейская лига против ревматизма). Критериями исключения были: сахарный диабет 2-го типа, цирроз печени, гепатокарцинома, повышение уровня аланинаминотрансферазы ≥ 3 верхних границ нормы. Все пациентки прошли осмотр врачом-ревматологом в клинко-диагностическом отделении Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского или в ревматологическом отделении больницы № 25 Волгограда и подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Путем сбора анамнеза оценивалась терапия ГК: кумулятивная доза, продолжительность лечения и доза на момент исследования. Всем пациенткам проводилось клинко-лабораторное исследование, включавшее стандартные общеклинические анализы и оценку показателей, ассоциированных с костным обменом (25-гидроксикальциферол (25(OH)D), С-терминальный телопептид коллагена I типа (CTX-I), N-терминальный пропептид проколлагена I типа (P1NP)). Из инструментальных исследований проводились: рентгенография пораженных суставов с разделением на стадии по Штейнброкеру и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-energy X-ray absorptiometry – DXA, GE Lunar DPX Pro (США)).

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского от 3 октября 2017 г., протокол № 2.

Статистическая обработка данных клинического обследования проводилась с использованием программы SPSS Statistics 22.0. Нормальность распределения количественных показателей оценивалась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова и оценки коэффициента вариации. Показатели, подверженные нормальному распределению, представлены в формате $M \pm SD$ (95%-й доверительный интервал (95% ДИ)), ненормальному – $Me (Q1-Q3)$. Для анализа достоверности различия качественных межгрупповых показателей производилась кросстабуляция с коррекцией по точному критерию Фишера. Проведен анализ множественной логистической регрессии методом форсированного ввода. Результаты приведены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ.

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients enrolled in the study

Показатель	Значение
Возраст, Ме (Q1–Q3), лет	56,8 (46,4–61,7)
ИМТ, Ме (Q1–Q3), кг/м ²	27,9 (23,0–32,0)
Наличие менопаузы более 6 месяцев, n (%)	72 (70,6%)
Наличие РФ, n (%)	78 (76,5%)
Наличие АЦЦП, n (%)	69 (67,6%)
Стадия РА, n (%): – очень ранняя, – ранняя, – развернутая, – поздняя	0 15 (14,7%) 37 (36,3%) 50 (49,0%)
Активность болезни по DAS 28, Ме (Q1–Q3)	3,71 (2,87–4,40)
Рентгеновская стадия, n (%): – I, – II, – III, – IV	9 (8,82%) 35 (34,3%) 49 (48,0%) 9 (8,82%)
Наличие суставных эрозий, n (%)	80 (78,4%)
Функциональный класс, n (%): – I, – II, – III, – IV	23 (22,5%) 59 (57,8%) 17 (16,7%) 3 (2,94%)
Наличие внесуставных проявлений, n (%): – ревматоидные узелки, – генерализованная амиотрофия, – лимфаденопатия, – кожный васкулит, – интерстициальное поражение легких	13 (12,7%) 10 (9,80%) 8 (7,84%) 2 (1,96%) 1 (0,9%)
Наличие осложнений РА, n (%): – ОП, – вторичный ОП, – анемия хронического воспалительного заболевания, – аваскулярный некроз головки одной из бедренных костей	50 (49,0%) 18 (17,6%) 21 (20,6%) 1 (0,98%)
Сывороточный уровень ФА, $M \pm SD$ (95% ДИ)	764,7 \pm 121,9 (740,7–788,6)
МПКТ L1–L4, г/см ² , $M \pm SD$ (95% ДИ)	1,02 \pm 0,16 (0,98–1,05)
МПКТ Neck, г/см ² , $M \pm SD$ (95% ДИ)	0,85 \pm 0,14 (0,83–0,88)
МПКТ Total, г/см ² , $M \pm SD$ (95% ДИ)	0,87 \pm 0,15 (0,85–0,91)
Кумулятивная доза ГК, Ме (Q1–Q3), г	6,9 (3,7–13,5)
Продолжительность терапии ГК, Ме (Q1–Q3), мес.	32 (12–70)
Число пациенток, принимающих ГК в настоящий момент, n (%)	73 (71,6%)
Доза ГК в настоящий момент, Ме (Q1–Q3), мг	8 (5–10)

Примечание. АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам; ГК – глюкокортикоиды; ИМТ – индекс массы тела; МПКТ – минеральная плотность костной ткани; ОП – остеопороз; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; L1 – L4 – поясничные позвонки; DAS 28 – счет активности болезни (Disease Activity Score) для 28 суставов; Neck – анатомическая шейка бедренной кости; Total – проксимальный отдел бедренной кости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в *табл. 1*.

Как видно из *табл. 1*, большая часть пациенток были работоспособного возраста, в менопаузальном периоде, с умеренной степенью активности и II классом нарушения функции суставов. Из осложнений чаще всего определялся ОП (практически у половины пациенток).

Все пациентки получали медикаментозную терапию по поводу РА. 95 пациенток (93,1%) получали базисную терапию: 57 – метотрексат, 9 – лефлуномид, 8 – сульфасалазин, 21 – гидроксихлорохин, 4 – генно-инженерную биологическую терапию (2 получали ритуксимаб, 2 –

инфликсимаб). 84 пациентки (82,3%) получали ГК в анамнезе, 67 из них – более 3 мес. (здесь и далее в дозе ≥ 5 мг в пересчете на преднизолон в сутки). 77 пациенток периодически принимали нестероидные противовоспалительные препараты.

Из сопутствующих заболеваний преобладали гипертоническая болезнь – 24 пациентки, ишемическая болезнь сердца – 12, бронхиальная астма – 6, хроническая обструктивная болезнь легких – 2, желчекаменная болезнь – 9, жировой гепатоз – 4, мочекаменная болезнь – 3, хроническая болезнь почек С3а – 20, С3b – 6, заболевания щитовидной железы – 37, из которых у 29 пациенток был эутиреоидный узловой зоб, у 4 – диффузное увеличение размеров щитовидной железы, у 3 – хронический тиреоидит.

● **Таблица 2.** Отношение шансов наличия остеопороза в зависимости от клинко-иммунологических показателей пациенток с ревматоидным артритом

● **Table 2.** Odds ratio of osteoporosis according to clinical and immunological parameters of patients with rheumatoid arthritis

Показатель	Наличие ОП (n = 49)	Отсутствие ОП (n = 35)	ОШ (95% ДИ)	p	корОШ (95% ДИ)	p
Возраст, Ме (Q1–Q3), лет	58,5 (51,7–65,9)	49,9 (44,7–58,3)	1,07 (1,02–1,12)	0,004	1,08 (1,01–1,16)	0,033
ИМТ, Ме (Q1–Q3), кг/м ²	27,0 (22,7–30,8)	30,5 (25,7–32,9)	1,10 (1,01–1,20)	0,027	0,91 (0,80–1,02)	0,116
Кумулятивная доза ГК, Ме (Q1–Q3), г	7,60 (5,50–16,2)	5,40 (0,60–8,74)	1,09 (1,02–1,17)	0,011	1,01 (0,92–1,11)	0,842
Ежедневная доза ГК на момент исследования, Ме (Q1–Q3), мг	8,0 (4,0–8,0)	8,0 (4,0–10,0)	0,98 (0,90–1,08)	0,705	0,95 (0,81–1,12)	0,543
Прием ГК более 3 мес., n (%)	45 (91,8%)	20 (57,1%)	12,3 (4,12–36,5)	< 0,0001	12,1 (1,44–102,3)	0,022
Сывороточный уровень ФА, Ме (Q1–Q3), мкг/мл	660,3 (603,2–839,2)	769,3 (733,3–843,4)	1,05 (1,01–1,09)	0,020	1,08 (1,01–1,15)	0,031
Наличие РФ, n (%)	41 (83,7%)	28 (80%)	1,25 (0,39–3,91)	0,697	2,42 (0,36–16,3)	0,363
Наличие АЦЦП, n (%)	40 (81,6%)	23 (65,7%)	2,61 (0,91–7,43)	0,068	3,18 (0,63–16,1)	0,162
DAS28 _{CRP} , Ме (Q1–Q3), баллы	3,34 (2,66–4,27)	3,83 (3,61–4,41)	0,73 (0,48–1,10)	0,123	0,62 (0,27–1,42)	0,258
Длительность РА, Ме (Q1–Q3), лет	10,0 (4,0–16,0)	7,0 (2,0–18,0)	1,02 (0,97–1,08)	0,347	0,97 (0,89–1,06)	0,500
Рентгеновая стадия по Штейнберку, n (%): – I, – II, – III, – IV	5 (10,2%) 17 (34,7%) 21 (42,9%) 6 (12,2%)	3 (8,6%) 12 (34,3%) 17 (48,6%) 3 (8,6%)	1 (0,58–1,73)	1	5,47 (0,07–426,5) 1,10 (0,04–28,6) 0,41 (0,02–8,85)	0,445 0,952 0,568
Функциональный класс, n (%): – I, – II, – III, – IV	8 (16,3%) 27 (55,1%) 9 (18,4%) 1 (2,0%)	10 (28,6%) 19 (54,3%) 4 (11,4%) 2 (5,7%)	1,27 (0,67–2,37)	0,456	4,10 (0,02–834,8) 7,37 (0,06–940,0) 13,5 (0,10–1751,9)	0,603 0,419 0,295
25(ОН)D, нг/мл	18,3 ± 7,11 (16,3–20,4)	20,7 ± 6,79 (18,4–23,0)	0,95 (0,89–1,02)	0,132	0,95 (0,85–1,06)	0,362
CTX-I, Ме (Q1–Q3), нг/мл	0,51 (0,39–0,78)	0,71 (0,48–0,93)	0,50 (0,17–1,43)	0,191	0,22 (0,03–1,71)	0,148
P1NP, Ме (Q1–Q3), нг/мл	55,4 (45,0–67,4)	46,2 (41,6–61,9)	1,00 (0,99–1,02)	0,588	1,01 (0,98–1,03)	0,641

Примечание. 25(ОН)D – 25-гидроксикальциферол; АЦЦП – антитела к циклическим цитрулинированным пептидам; ГК – глюкокортикоиды; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; корОШ – скорректированное отношение шансов; ОП – остеопороз; ОШ – отношение шансов; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; ФА – фетuin-A; CTX-I – С-терминальный телопептид коллагена I типа; DAS 28 – счет активности болезни (Disease Activity Score) для 28 суставов; p – уровень достоверности; P1NP – N-терминальный пропептид проколлагена I типа.

Частота ОП среди пациенток, принимавших ГК более 3 мес., была существенно выше, составляя 90% ($n = 45$), по сравнению с пациентками без данного фактора риска – 10% ($n = 5$) (точный критерий Фишера, $p = 0,0002$).

Для определения роли приема ГК и сывороточного уровня ФА в развитии ОП нами был проведен анализ множественной логистической регрессии с определением отношения шансов. Данные представлены в *табл. 2*.

Как видно из *табл. 2*, возраст $\geq 58,5$ лет ($1 : 1,07$), индекс массы тела (ИМТ) ≤ 27 кг/м² ($1 : 1,1$), кумулятивная доза ГК $\geq 7,6$ г ($1 : 1,09$), сывороточный уровень ФА ≤ 660 мкг/мл ($1 : 1,05$) и длительность приема ГК > 3 мес. ($1 : 12,3$) являются факторами, повышающими шанс выявления у пациента ОП. Близко к статистически значимому для наличия ОП является позитивность по антителам к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) (в 2,6 раза). После коррекции ОШ по сопутствующим факторам состояниями, повышающими вероятность наличия ОП, остались: более старший возраст ($1 : 1,08$), меньший сывороточный уровень ФА ($1 : 1,08$) и длительность приема ГК более 3 мес. ($1 : 12,1$). Таким образом, данные факторы являются независимыми состояниями, ассоциированными с наличием ОП, и должны учитываться врачом при ведении пациентов с РА.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез снижения МПКТ и развития ОП при РА имеет сложный механизм с большим количеством переменных, которые обладают как синергизмом, так и антагонизмом в данном процессе. Кроме того, наличие неспецифических факторов развития ОП (включая пол, возраст, ИМТ, физическую активность и др.) [22] также обуславливает как высокую скорость развития, так и сложность диагностики и терапии данного состояния. Клинический интерес представляют данные о большей роли именно длительного приема ГК [23]. Несмотря на короткий период полувыведения преднизолона (от 2 до 4 ч), регулярный прием препарата приводит к накоплению побочных эффектов, в частности изменению метаболизма костной ткани [24]. Имеются данные, что использование пульс-терапии ГК приводит к меньшей частоте побочных эффектов при сопоставимой кумулятивной дозе препаратов [25]. Стимуляция остеокластогенеза, угнетение антиостеокластогенных и остеомоделирующих механизмов являются доказанными осложнениями терапии ГК, однако в реальной клинической практике настороженность врачей к будущей потере МПКТ

со значительным повышением риска развития ОП и остеопоротических переломов при назначении данных препаратов крайне мала по причине высокой эффективности, быстрого наступления эффекта и удовлетворенности пациентов терапией [26]. Несмотря на положительный клинический эффект, врач обязан информировать пациентов о возможных рисках терапии данной группой препаратов и обговаривать необходимость последующей отмены или достижения минимально эффективной дозы, что указано в российских и международных клинических рекомендациях [27, 28].

Следует отметить, что, по данным нашей работы, уровни СТХ-1 и P1NP не ассоциированы с наличием ОП, и их определение не рекомендуется для диагностики данного состояния. Однако динамический контроль этих показателей, по данным литературы, может использоваться для своевременной коррекции и большей персонализации проводимой терапии.

В нашем исследовании было установлено, что наличие сниженного уровня ФА чаще наблюдается у пациенток с ОП, что может использоваться как дополнительный фактор диагностики данного состояния. Будучи патогенетически связанным с костным обменом, снижение уровня ФА может приводить к снижению числа остеоцитов, что препятствует формированию костной стромы [29]. Более того, ФА участвует в кальцинировании коллагеновых волокон, так как способствует проникновению в них ионов кальция [30]. Однако в условиях системного воспаления, наблюдаемого, в частности, при РА, ожидается наличие пониженного сывороточного уровня ФА, что приводит к нарушению костного обмена. В настоящий момент имеются различные теории о взаимосвязи ФА и воспалительных заболеваний [31], поэтому его дальнейшее изучение может способствовать совершенствованию методов как диагностики, так и терапии воспалительных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты старшего возраста (58,5 лет и старше) с длительностью приема ГК более 3 мес. и снижением сывороточного уровня ФА (660 мкг/мл и меньше) имеют повышенный шанс развития ОП. Эти показатели являются самостоятельными факторами наличия данного состояния и должны учитываться при определении тактики ведения пациенток.



Поступила / Received 19.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2021
Принята в печать / Accepted 20.09.2021

Список литературы

- Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30173-8).
- Hafez E.A., Mansour H.E., Hamza S.H., Moftah S.G., Younes T.B., Ismail M.A. Bone mineral density changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2011;4:87–94. <https://doi.org/10.4137/CMAMD.S7773>.
- Fardellone P., Salawati E., Le Monnier L., Goëb V. Bone Loss, Osteoporosis, and Fractures in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review. *J Clin Med*. 2020;9(10):3361. <https://doi.org/10.3390/jcm9103361>.
- Adami G., Saag K.G. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(7):34. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0836-7>.
- Heinlen L., Humphrey M.B. Skeletal complications of rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):2801–2812. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4170-5>.
- Wang Y., Zhao R., Gu Z., Dong C., Guo G., Li L. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2020;31(8):1401–1409. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05360-w>.

7. Hench P.S., Kendall E.C., Slocumb C.H., Polley H.F. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis.* 1949;8(2):97–104. <https://doi.org/10.1136/ard.8.2.97>.
8. Bollet A.J., Black R., Bunim J.J. Major undesirable side-effects resulting from prednisolone and prednisone. *J Am Med Assoc.* 1955;158(6):459–63. <https://doi.org/10.1001/jama.1955.02960060017005>.
9. Whittier X., Saag K.G. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(1):177–189. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.005>.
10. Adler R.A., Hochberg M.C. Glucocorticoid-induced osteoporosis in men. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(6):481–484. <https://doi.org/10.1007/BF03346716>.
11. Blavnsfeldt A.G., de Thurah A., Thomsen M. D, Tarp S., Langdahl B., Hauge E.M. The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Bone.* 2018;114:172–180. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.06.008>.
12. Chotiyarnwong P., McCloskey E.V. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(8):437–447. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0341-0>.
13. Von Scheven E., Corbin K.J., Stagi S., Cimaz R. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(3):289–299. <https://doi.org/10.1007/s11914-014-0228-x>.
14. Buckley L., Guyatt G., Fink H.A., Cannon M., Grossman J., Hansen K.E. et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1521–1537. <https://doi.org/10.1002/art.40137>.
15. Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Папичев Е.В. Взаимосвязь между иммунологическими и традиционными маркерами воспаления у пациентов с ревматоидным артритом. *Вятский медицинский вестник.* 2018;60(4):4–7. Режим доступа: https://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv/issue/view/30/no4_60_2018.
16. Binkert C., Demetriou M., Sukhu B., Szweras M., Tenenbaum H.C., Dennis J.W. Regulation of osteogenesis by fetuin. *J Biol Chem.* 1999;274(40):28514–28520. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.40.28514>.
17. Heiss A., DuChesne A., Denecke B., Grötzing J., Yamamoto K., Renné T., Jähnen-Dechent W. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem.* 2003;278(15):13333–13341. <https://doi.org/10.1074/jbc.M210868200>.
18. Dasgupta S., Bhattacharya S., Biswas A., Majumdar S.S., Mukhopadhyay S., Ray S., Bhattacharya S. NF-kappaB mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance. *Biochem J.* 2010;429(3):451–462. <https://doi.org/10.1042/BJ20100330>.
19. Herrmann M., Kinkeldey A., Jähnen-Dechent W. Fetuin-A function in systemic mineral metabolism. *Trends Cardiovasc Med.* 2012;22(8):197–201. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.07.020>.
20. Özkan E., Özkan H., Bilgiç S., Odabaşı E., Can N., Akgül E.Ö. et al. Serum fetuin-A levels in postmenopausal women with osteoporosis. *Türk J Med Sci.* 2014;44(6):985–988. <https://doi.org/10.3906/sag-1308-28>.
21. Sari A., Uslu T. The relationship between fetuin-A and bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Türk J Med Sci.* 2013;28(3):195–201. <https://doi.org/10.5606/tjr.2013.2468>.
22. Дыдыкина И.С., Алексеева Л.И. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(5):13–17. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/1286>.
23. Подворотова М.М., Дыдыкина И.С., Таскина Е.А., Раскина Т.А., Королева М.А., Мурадянц А.А. и др. Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(2):154–158. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/781>.
24. Oray M., Abu Samra K., Ebrahimiadib N., Meese H., Foster C.S. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):457–465. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1140743>.
25. Van de Vlekkert J., Hoogendijk J.E., de Haan R.J., Algra A., van der Tweel I., van der Pol W.L. et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromuscul Disord.* 2010;20(6):382–389. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.03.011>.
26. De Wit M.P., Smolen J.S., Gossec L., van der Heijde D.M. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):891–895. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.146662>.
27. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R., Bykerk V., Dougados M., Emery P. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3–15. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207524>.
28. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(5):557–571. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2302>.
29. Bourebaba L., Marycz K. Pathophysiological Implication of Fetuin-A Glycoprotein in the Development of Metabolic Disorders: A Concise Review. *J Clin Med.* 2019;8(12):2033. <https://doi.org/10.3390/jcm8122033>.
30. Price P.A., Toroian D., Lim J.E. Mineralization by inhibitor exclusion: the calcification of collagen with fetuin. *J Biol Chem.* 2009;284(25):17092–17101. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.007013>.
31. Wang H., Sama A.E. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med.* 2012;12(5):625–633. <https://doi.org/10.2174/156652412800620039>.

References

1. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023–2038. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30173-8).
2. Hafez E.A., Mansour H.E., Hamza S.H., Mofthah S.G., Younes T.B., Ismail M.A. Bone mineral density changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2011;4:87–94. <https://doi.org/10.4137/CMAMD.S7773>.
3. Fardellone P., Salawati E., Le Monnier L., Goëb V. Bone Loss, Osteoporosis, and Fractures in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review. *J Clin Med.* 2020;9(10):3361. <https://doi.org/10.3390/jcm9103361>.
4. Adami G., Saag K.G. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(7):34. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0836-7>.
5. Heinlen L., Humphrey M.B. Skeletal complications of rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 2017;28(10):2801–2812. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4170-5>.
6. Wang Y., Zhao R., Gu Z., Dong C., Guo G., Li L. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2020;31(8):1401–1409. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05360-w>.
7. Hench P.S., Kendall E.C., Slocumb C.H., Polley H.F. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis.* 1949;8(2):97–104. <https://doi.org/10.1136/ard.8.2.97>.
8. Bollet A.J., Black R., Bunim J.J. Major undesirable side-effects resulting from prednisolone and prednisone. *J Am Med Assoc.* 1955;158(6):459–63. <https://doi.org/10.1001/jama.1955.02960060017005>.
9. Whittier X., Saag K.G. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(1):177–189. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.005>.
10. Adler R.A., Hochberg M.C. Glucocorticoid-induced osteoporosis in men. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(6):481–484. <https://doi.org/10.1007/BF03346716>.
11. Blavnsfeldt A.G., de Thurah A., Thomsen M. D, Tarp S., Langdahl B., Hauge E.M. The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Bone.* 2018;114:172–180. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.06.008>.
12. Chotiyarnwong P., McCloskey E.V. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(8):437–447. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0341-0>.
13. Von Scheven E., Corbin K.J., Stagi S., Cimaz R. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(3):289–299. <https://doi.org/10.1007/s11914-014-0228-x>.
14. Buckley L., Guyatt G., Fink H.A., Cannon M., Grossman J., Hansen K.E. et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1521–1537. <https://doi.org/10.1002/art.40137>.
15. Akhverdyan Yu.R., Zavadovsky B.V., Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Papichev E.V. The relationship between immunological and traditional markers of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Vyatka Medical Bulletin.* 2018;60(4):4–7. (In Russ.) Available at: https://vyatmedvestnik.ru/index.php/vmv/issue/view/30/no4_60_2018.
16. Binkert C., Demetriou M., Sukhu B., Szweras M., Tenenbaum H.C., Dennis J.W. Regulation of osteogenesis by fetuin. *J Biol Chem.* 1999;274(40):28514–28520. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.40.28514>.
17. Heiss A., DuChesne A., Denecke B., Grötzing J., Yamamoto K., Renné T., Jähnen-Dechent W. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem.* 2003;278(15):13333–13341. <https://doi.org/10.1074/jbc.M210868200>.
18. Dasgupta S., Bhattacharya S., Biswas A., Majumdar S.S., Mukhopadhyay S., Ray S., Bhattacharya S. NF-kappaB mediates lipid-induced fetuin-A

- expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance. *Biochem J.* 2010;429(3):451–462. <https://doi.org/10.1042/BJ20100330>.
19. Herrmann M., Kinkeldey A., Jahnke-Dechent W. Fetuin-A function in systemic mineral metabolism. *Trends Cardiovasc Med.* 2012;22(8):197–201. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.07.020>.
 20. Özkan E., Özkan H., Bilgiç S., Odabaşı E., Can N., Akgül E.Ö. et al. Serum fetuin-A levels in postmenopausal women with osteoporosis. *Türk J Med Sci.* 2014;44(6):985–988. <https://doi.org/10.3906/sag-1308-28>.
 21. Sari A., Uslu T. The relationship between fetuin-A and bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Türk J Med Sci.* 2013;28(3):195–201. <https://doi.org/10.5606/tjr.2013.2468>.
 22. Dydykina I.S., Alekseeva L.I. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: diagnosis, risk factors, fractures, treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(5):13–17. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/1286>.
 23. Podvorotova M.M., Dydykina I.S., Taskina E.A., Raskina T.A., Koroleva M.A., Muradyants A.A. et al. Risk factors for fractures in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results of the multicenter program "Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment"). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):154–158. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/781>.
 24. Oray M., Abu Samra K., Ebrahimiadib N., Meese H., Foster C.S. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):457–465. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1140743>.
 25. Van de Vlekkert J., Hoogendijk J.E., de Haan R.J., Algra A., van der Tweel I., van der Pol W.L. et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromuscul Disord.* 2010;20(6):382–389. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.03.011>.
 26. De Wit M.P., Smolen J.S., Gossec L., van der Heijde D.M. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):891–895. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.146662>.
 27. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R., Bykerk V., Dougados M., Emery P. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3–15. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207524>.
 28. Nasonov E.L. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and international guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(5):557–571. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2302>.
 29. Bourebaba L., Marycz K. Pathophysiological Implication of Fetuin-A Glycoprotein in the Development of Metabolic Disorders: A Concise Review. *J Clin Med.* 2019;8(12):2033. <https://doi.org/10.3390/jcm8122033>.
 30. Price P.A., Toroian D., Lim J.E. Mineralization by inhibitor exclusion: the calcification of collagen with fetuin. *J Biol Chem.* 2009;284(25):17092–17101. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.007013>.
 31. Wang H., Sama A.E. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med.* 2012;12(5):625–633. <https://doi.org/10.2174/156652412800620039>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Папичев Е.В., Заводовский Б.В., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В.

Написание текста – Папичев Е.В.

Сбор и обработка материала – Папичев Е.В.

Анализ материала – Папичев Е.В., Полякова Ю.В.

Статистическая обработка – Ахвердян Ю.Р.

Редактирование – Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е.

Contribution of authors:

Study concept and design – Eugene V. Papichev, Boris V. Zavadovskii, Yuriy R. Akhverdyan, Yuliya V. Polyakova

Text development – Eugene V. Papichev

Collection and processing of material – Eugene V. Papichev

Material analysis – Eugene V. Papichev, Yuliya V. Polyakova

Statistical processing – Yuriy R. Akhverdyan

Editing – Boris V. Zavadovskii, Larissa E. Sivordova

Информация об авторах:

Папичев Евгений Васильевич, младший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 76; E_papichev@mail.ru

Ахвердян Юрий Рубенович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 76; doctor_2001@mail.ru

Полякова Юлия Васильевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 76; jpolyakova@yandex.ru

Сивордова Лариса Евгеньевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 76; seeword@mail.ru

Заводовский Борис Валерьевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 76; pebma@mail.ru

Information about the authors:

Eugene V. Papichev, Junior Researcher, Laboratory of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; E_papichev@mail.ru

Yuriy R. Akhverdyan, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; doctor_2001@mail.ru

Yuliya V. Polyakova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; jpolyakova@yandex.ru

Larissa E. Sivordova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; seeword@mail.ru

Boris V. Zavadovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory for Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; pebma@mail.ru