

Преимущества золедроновой кислоты в терапии остеопороза в реальной клинической практике

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

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

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

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. Развитие остеопороза (ОП) повышает затраты на здравоохранение и нередко приводит к инвалидизации пациентов. В связи с этим поиск путей повышения эффективности лечения ОП весьма актуален. На сегодняшний день имеется широкий спектр лекарственных средств для эффективной коррекции костного обмена. Однако низкая комплаентность пациентов в реальной клинической практике значительно снижает эффективность терапии.

Цель. Изучить влияние комплаентности пациентов на эффективность золедроновой кислоты и деносумаба при ОП в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 300 больных ОП, которым в 2019 г. была назначена золедроновая кислота или деносумаб, с проспективным анализом приверженности терапии в течение трех лет.

Результаты. Выявлено, что 12% пациенток не начали патогенетическую терапию ОП (группа контроля), 88% (264 пациентки) – начали, из них 22,33% (67 пациенток) предпочли терапию деносумабом; 65,67% (197 пациенток) – золедроновой кислотой. Через 1 год прекратили терапию деносумабом 19,4%, золедроновой кислотой – 19,29%. Опаздывали с очередным введением препарата более чем на 1 мес.: деносумаба – 25,37%, золедроновой кислоты – 16,24% пациентов. Полностью соблюдали рекомендации лишь 55,22% получавших деносумаб и 64,47% – золедроновую кислоту. Чаще всего нарушение графика введения препаратов наблюдалось у пациенток старше 75 лет, одиноких, с нарушениями когнитивного статуса. Прекращение терапии деносумабом или нарушение графика его введения приводило к повышению уровня костной резорбции (С-телопептид коллагена I типа (СТХ-1)). На фоне терапии золедроновой кислотой повышения СТХ-1 не отмечалось. Кроме того, стоимость курсового лечения золедроновой кислотой в 2–3 раза ниже, чем деносумабом.

Выводы. В реальной клинической практике золедроновая кислота имеет клинические и фармакоэкономические преимущества, особенно у пациентов с ожидаемо низкой приверженностью терапии ОП.

Ключевые слова: костный обмен, С-телопептид коллагена I типа, СТХ-1, антирезорбтивная терапия, деносумаб

Для цитирования: Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В. Преимущества золедроновой кислоты в терапии остеопороза в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2023;17(3):136–145. <https://doi.org/10.21518/ms2023-066>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Advantages of zoledronic acid in the therapy of osteoporosis in real clinical practice

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

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

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

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

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

Abstract

Introduction. The development of osteoporosis (OP) increases healthcare costs and often leads to disability of patients. In this regard, the search for ways to improve the effectiveness of OP treatment is very relevant. Today, there is a wide range of drugs for the effective correction of bone metabolism. However, low patient compliance in real clinical practice significantly reduces the effectiveness of therapy.

Aim. To study the effect of patient compliance on the effectiveness of Zoledronic acid and Denosumab in OP in real clinical practice.

Materials and methods. Study design: a retrospective analysis of outpatient records of 300 patients with OP, who were prescribed Zoledronic acid or Denosumab in 2019, with a prospective analysis of adherence to therapy for 3 years.

Results. It was revealed that 12% of patients did not start pathogenetic therapy for OP (control group). 88% (264 patients) started pathogenetic therapy: of these, 22.33% (67 patients) preferred therapy with Denosumab; 65.67% (197 patients) – Zoledronic acid. After 1 year, therapy with Denosumab 19.4%, Zoledronic acid – 19.29% was discontinued. More than 1 month late with the next injection of the drug: Denosumab – 25.37%, Zoledronic acid – 16.24% of patients. Only 55.22% who received Denosumab and 64.47% who received Zoledronic acid fully complied with the recommendations. Most often, a violation of the schedule of drug administration was observed in patients over 75 years of age, alone, with impaired cognitive status. Discontinuation of therapy with Denosumab or violation of the schedule of its administration led to an increase in the level of bone resorption (C-telopeptide type I collagen (CTX-1)). During therapy with Zoledronic acid, there was no increase in CTX-1. In addition, the cost of course treatment with Zoledronic acid is 2–3 times less than with Denosumab.

Conclusion. In real clinical practice, zoledronic acid has clinical and pharmacoeconomic advantages, especially in patients with expected low adherence to OP therapy.

Keywords: bone metabolism, type I collagen C-telopeptide, CTX-1, antiresorptive therapy, denosumab

For citation: Sivordova L.E., Polyakova Yu.V., Papichev E.V., Akhverdyan Yu.R., Zavodovskii B.V. Advantages of zoledronic acid in the therapy of osteoporosis in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):136–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-066>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) является весьма распространенным заболеванием и представляет собой патологию костной ткани, характеризующуюся дисбалансом между процессами формирования и резорбции кости, сопровождающимся нарушением микроархитектоники костной ткани. В реальной клинической практике приходится учитывать, что развитие ОП значительно ухудшает качество жизни и серьезно угрожает здоровью не только самого пациента. Высокая распространенность тяжелых форм ОП с переломами, особенно тел позвонков и шейки бедра, оказывает большое социально-экономическое влияние и на семью пациента, и систему здравоохранения страны в целом [1]. В Европе риску развития ОП подвержены до 19% мужчин и до 30% женщин, а в США ежегодно регистрируется около 9 млн переломов, ассоциированных с ОП [2]. Низкоэнергетические переломы, связанные с ОП, приводят к росту инвалидизации пациентов, повышению смертности и затрат на здравоохранение [3, 4]. В связи с этим лечение и профилактика ОП-переломов имеют важное клиническое значение и для общественного здравоохранения.

В настоящее время на фармакологическом рынке представлен широкий спектр высокоэффективных лекарственных средств для лечения ОП. Современные методы лечения ОП можно разделить по механизму действия на антирезорбтивные и анаболические препараты. Антирезорбтивные средства уменьшают резорбцию костной ткани, вызывая апоптоз или ингибируя остеокласты. В то же время анаболические препараты усиливают процессы костеобразования. Наиболее часто назначаемыми препаратами для лечения ОП в мире являются антирезорбтивные средства. Этот класс препаратов включает бисфосфонаты (БФ): золедроновую кислоту, ибандронат, алендронат, ризедронат, этидронат; селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM): ралоксифен и ингибитор RANK-лиганда деносумаб [5]. В России в реальной клинической практике для лечения тяжелых форм ОП чаще всего применяются препараты золедроновой кислоты и деносумаб [6].

Однако даже современные фармакологические средства не всегда позволяют решить клинические проблемы пациента. Кроме того, все существующие на сегодня методы лечения ОП имеют побочные эффекты. Так, например, прекращение введения деносумаба (независимо от длительности курса терапии) связано с быстрой потерей набранной костной массы, высока вероятность развития множественных переломов позвонков [7]. Над повышением эффективности и безопасности антирезорбтивной терапии ОП и усовершенствованием методов фармакологической коррекции нарушений костного обмена при ОП работают ведущие научные школы как в России, так и за рубежом. В последние годы были открыты и проходят клинические испытания несколько новых молекул и методов лечения ОП, об эффективности и безопасности которых говорить пока рано [8–13]. Кроме того, накапливаются данные о клинических особенностях и отдаленных результатах применения давно известных препаратов при длительном ведении больных ОП [14, 15]. Эффективность лечения ОП в значительной степени зависит от степени комплаентности пациента и выполнения им врачебных рекомендаций. По литературным данным, при лечении ОП приверженность пациентов терапии инъекционными препаратами выше, чем пероральными средствами [16, 17]. Однако, к сожалению, в реальной клинической практике больные ОП, получающие патогенетическую терапию даже в инъекционной форме, нередко сообщают о нарушении графика применения лекарственных средств. В связи с этим было запланировано и проведено настоящее исследование для изучения влияния комплаентности пациентов на эффективность наиболее часто применяемых для лечения ОП инъекционных антирезорбтивных препаратов.

Цель исследования – изучение приверженности терапии больных ОП и оценка влияния нарушения графика введения препаратов на клиническую эффективность золедроновой кислоты и ингибитора RANK-лиганда деносумаба при лечении постменопаузального и сенильного ОП в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и одобрено локальным этическим комитетом.

Дизайн исследования: ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов двух медицинских центров г. Волгограда: Центра профилактики вторичных переломов на базе Городской клинической больницы №25 и Волгоградского центра диагностики и лечения остеопороза на базе Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского за 2019 г. с проспективным анализом приверженности терапии пациентов в течение трех лет (2020, 2021, 2022).

I этап (0-й визит): ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов за 2019 г. с целью отбора 300 пациенток, которым был впервые установлен диагноз ОП или остеопении с высоким риском переломов по индексу FRAX (Fracture Risk Assessment Tool – инструмент оценки риска переломов) и была рекомендована патогенетическая терапия золедроновой кислотой или деносумабом.

II этап (0-й визит): оценка приверженности терапии через 1, 2 и 3 года от назначения патогенетической терапии методом ретроспективного анализа данных амбулаторных карт с регистрацией данных о повторном обследовании. Учитывались следующие данные:

- явка на повторное амбулаторное обследование;
- соблюдение рекомендаций по лечению (учитывали факт введения препаратов, регистрировали график введения, с целью контроля безопасности терапии учитывали наличие и степень тяжести нежелательных явлений);
- наличие новых переломов в течение года;
- проведение остеоденситометрии;
- выполнение лабораторного контроля.

III этап: телефонный опрос (1-й визит) с приглашением на амбулаторный прием **(2-й визит)**. Учитывались следующие данные:

- ответ на телефонный звонок, согласие на участие в опросе;
- явка на повторное амбулаторное обследование;
- соблюдение рекомендаций по лечению;
- наличие новых переломов в течение года;
- проведение остеоденситометрии;
- выполнение лабораторного контроля с исследованием костного метаболизма.

- **1-я конечная точка** – наличие/отсутствие новых низкоэнергетических переломов за период исследования;
- **2-я конечная точка** – динамика минеральной плотности костной ткани (МПК);
- **3-я конечная точка** – динамика показателей костного метаболизма.

IV этап: статистическая обработка данных.

V этап: фармакоэкономический анализ курсовой стоимости терапии ОП.

VI этап: анализ полученных результатов.

Критерии включения в исследование:

- женщины в менопаузе в возрасте 40 лет и старше;
- впервые установленный ОП по результатам рентгенологической двухэнергетической остеоденситометрии;
- высокий риск развития переломов по FRAX;
- впервые назначенная антирезорбтивная терапия в течение 2019 г.: золедроновая кислота (Остеостатикс®) 5 мг внутривенно капельно 1 раз в год или деносумаб (Пролиа®) 60 мг подкожно 1 раз в 6 мес.;
- способность и желание пациентки участвовать в исследовании;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- возраст менее 40 лет;
- мужской пол;
- заместительная менопаузальная гормональная терапия;
- вторичный ОП (прием глюкокортикоидов, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1-го, 2-го типа, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 30, некомпенсированная патология щитовидной железы, целиакия);
- применение антирезорбтивных препаратов до исследования;
- неспособность и (или) нежелание пациента участвовать в исследовании.

Диагностика ОП осуществлялась методом рентгенологической двухэнергетической остеоденситометрии на аппарате Lunar DPX Pro (GE, США). 10-летний риск развития новых переломов оценивали с помощью программы (инструмента) FRAX. Уровень маркеров костного обмена определяли методом ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) с помощью коммерческих наборов.

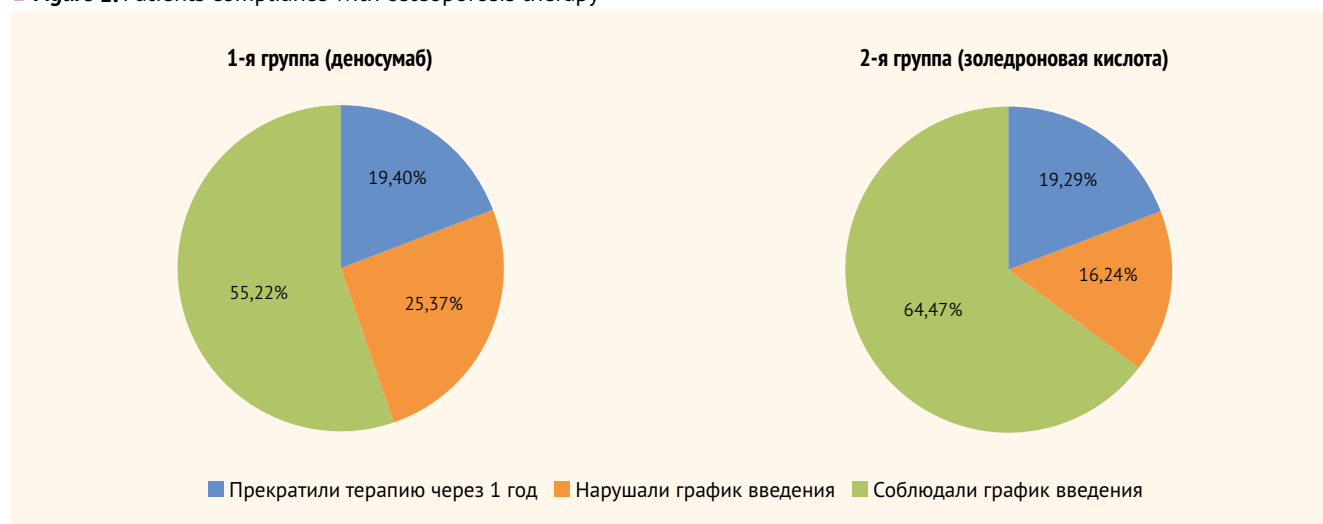
Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета STATISTICA 10.0 для Windows. В ходе исследования для выбора метода статистического анализа проводилась оценка нормальности распределения показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 300 пациенток Волгоградского центра диагностики и лечения остеопороза или Центра профилактики вторичных переломов, прошедших обследование в 2019 г., которым впервые был установлен диагноз ОП ($T \leq -2,5$ SD и ниже или T-критерий $\geq -2,4$ SD, но с наличием переломов в анамнезе) и была рекомендована патогенетическая терапия золедроновой кислотой или деносумабом. Окончательное решение о выборе препарата патогенетической терапии было предоставлено на усмотрение пациента. Средний возраст пациенток составил $64,7 \pm 12,4$ года ($M \pm m$).

При анализе амбулаторных карт было выявлено, что после установления диагноза и назначения терапии 12% (36) пациенток проигнорировали рекомендации врачей: не начали патогенетическую терапию и отказались от дальнейшего наблюдения, несмотря на предупреждение о высоком риске прогрессирования ОП и развития новых переломов. Эти пациентки составили группу

● **Рисунок 1.** Приверженность пациентов терапии остеопороза
 ● **Figure 1.** Patients compliance with osteoporosis therapy



контроля. 88% (264) пациенток начали патогенетическую терапию. Из них 22,33% (от всех включенных в исследование, 67 пациенток) предпочли терапию деносумабом, они составили 1-ю группу наблюдения. 65,67% (197 пациенток) выбрали терапию золедроновой кислотой, эти пациентки составили 2-ю группу исследования.

Сравнение групп по полу, возрасту, исходному уровню Т-критерия поясничного отдела позвоночника, шейки бедра, бедренной кости в целом, а также количеству переломов в анамнезе на момент назначения терапии и включения в исследование статистически значимых отличий не выявило ($p \geq 0,05$).

Дальнейший анализ показал, что 51 пациентка прекратила терапию антирезорбтивными препаратами через 1 год и не планировала продолжение терапии: 13 пациенток (19,4% от всех, получавших деносумаб) и 38 (19,29% от всех, получавших золедроновую кислоту). Таким образом, почти 20% пациенток, начавших терапию, не поняли или не учли рекомендации по длительности терапии и ежегодному обследованию в Волгоградском центре диагностики и лечения остеопороза.

Необходимо отметить, что даже из тех, кто продолжил терапию, многие (49 пациенток) нарушали график введения и опаздывали с очередным введением препарата более чем на 1 мес.: 17 пациенток 1-й группы (25,37% от всех получавших деносумаб) и 32 пациентки 2-й группы (16,24% от всех получавших золедроновую кислоту). Данные представлены на диаграмме (рис. 1).

Таким образом, полностью соблюдали рекомендации Волгоградского центра диагностики и лечения остеопороза лишь немногим более половины пациенток, получавших деносумаб, – 55,22% (37 пациенток), и 64,47% от всех получавших золедроновую кислоту (127 пациенток).

Между тем стоит отметить более позитивную картину по соблюдению врачебных рекомендаций по образу жизни и питанию. Так, 88% (264) пациенток прошли обучение в школе для больных ОП. Они принимали препараты или пищевые добавки с витамином D и кальцием на регулярной основе с незначительными отклонениями

от рекомендаций, 92% (276) пациенток соблюдали рекомендации по питанию. Многие следовали рекомендациям по образу жизни и физической активности: 71% (213) пациенток начали заниматься лечебной физкультурой, зарядкой или фитнесом, 82% (246) – регулярно гулять, а 94% (282) – стараться избегать травм.

Анализ влияния нарушений графика введения препаратов патогенетической терапии остеопороза на костный обмен

Процессы образования и разрушения костной ткани продолжают в живом организме непрерывно, в норме эти процессы сбалансированы с незначительным увеличением доли резорбции над синтезом во второй половине жизни. При ОП процессы резорбции (разрушения) костной ткани избыточно активны. Современные возможности лабораторной диагностики позволяют оценить степень нарушения костного метаболизма у пациента. В норме более 90% органического матрикса костной ткани составляет коллаген I типа. И одним из наиболее специфичных маркеров резорбции кости является продукт деградации коллагена I типа C-терминальный телопептид (CTX-1) (синонимы – b-Cross Laps, C-Telopeptide, Beta-Cross-Linked, Carboxyterminal Cross-linking Telopeptide of Bone Collagen, Collagen Cross-linked C-Telopeptide type I Collagen). Коллаген I типа синтезируется остеобластами в виде предшественника – проколлагена I типа. Это большая молекула, C- и N-концы которой отделяются после выброса проколлагена из клетки с помощью специфических пептидаз. В состав C-терминального пептида входит альфа-форма аспарагиновой кислоты, которая превращается в бета-форму (Бета-CrossLaps). Тест на определение уровня CTX-1 обладает высокой специфичностью, так как в сосудистое русло телопептиды попадают исключительно в процессе резорбции костной ткани. В клинической практике тест используется в диагностических целях и для контроля эффективности терапии патологии костной ткани. При физиологически или патологически увеличенной костной резорбции (в том числе при ОП) скорость деградации коллагена I типа возрастает и, соответственно, увеличивается содержание его

фрагментов в сыворотке. При эффективной патогенетической терапии ОП должно наблюдаться снижение уровня СТХ-1 через 3–6 мес. от ее начала.

В нашем исследовании был проведен анализ динамики уровня СТХ-1 в течение трех лет (36 мес.) в зависимости от степени приверженности терапии. В группе контроля (без терапии) уровень СТХ-1 в течение всего периода исследования оставался практически неизменным: на этапе включения – $1,11 \pm 0,0588$ (СТХ-1 = $M \pm m$, где M – средний уровень СТХ-1, m – ошибка среднего) и к 36-му месяцу – $1,13 \pm 0,0575$.

В группе пациентов, прекративших лечение деносуомом, исходное значение после введения препарата падает с $1,19 \pm 0,0779$ до $0,6 \pm 0,0408$ (т.е. почти в 2 раза) и достаточно быстро нарастает при отмене терапии, достигая практически исходных значений к 36-му месяцу наблюдения – $1,0 \pm 0,106$ ($p \leq 0,01$). В случае нарушений графика введения деносуома весь период наблюдения отмечаются колебания уровня СТХ-1: $1,18 \pm 0,0674$; $0,518 \pm 0,0597$; $0,952 \pm 0,0691$; $0,79 \pm 0,0905$ ($p \leq 0,05$), что подтверждает не только эффективность деносуома при повторном назначении, но и продолжающиеся нарушения приверженности терапии у одних и тех же пациентов. В группе соблюдающих режим терапии деносуомом отмечается резкое снижение значений СТХ-1 после первого года терапии с дальнейшим незначительным снижением маркера резорбции на фоне продолжающейся терапии: $1,127 \pm 0,0567$; $0,715 \pm 0,0229$; $0,519 \pm 0,021$; $0,408 \pm 0,0235$ ($p \leq 0,01$).

Показатель СТХ-1 у пациентов на терапии золедроновой кислотой резко снижается во всех группах после 1-го года лечения: с $1,086 \pm 0,057$; $1,113 \pm 0,0624$; $1,121 \pm 0,03$ до $0,556 \pm 0,0323$; $0,688 \pm 0,0281$; $0,623 \pm 0,0141$ ($p \leq 0,01$). При этом в группе прекративших терапию после одного введения и у нарушавших режим лечения уровень СТХ-1 к 3-му году практически не меняется: $0,584 \pm 0,0237$ и $0,58 \pm 0,0251$ ($p \geq 0,05$), а в группе соблюдающих режим лечения максимально снижен к 36-му месяцу терапии: $0,373 \pm 0,009$ ($p \leq 0,01$).

Графики динамики СТХ-1 представлены на рис. 2. Из полученных результатов видно, что прекращение введения или отклонение от графика введения деносуома приводило к активации процессов костной резорбции и способствовало статистически значимому повышению уровня СТХ-1. В то же время отклонения от графика введения золедроновой кислоты не вызывали значимых изменений СТХ-1. Кроме того, сравнительный анализ показателей костной резорбции у пациентов, получавших оригинальный препарат золедроновой кислоты и отечественного производства, не выявил статистически значимых отличий, т.е. препараты продемонстрировали сопоставимую антирезорбтивную активность.

Фармакоэкономический анализ стоимости курса патогенетической терапии остеопороза

При назначении патогенетической терапии ОП нужно учитывать, что комплаентность пациентов зависит не только от эффективности лекарственных средств, но и их доступности. Применение золедроновой кислоты или

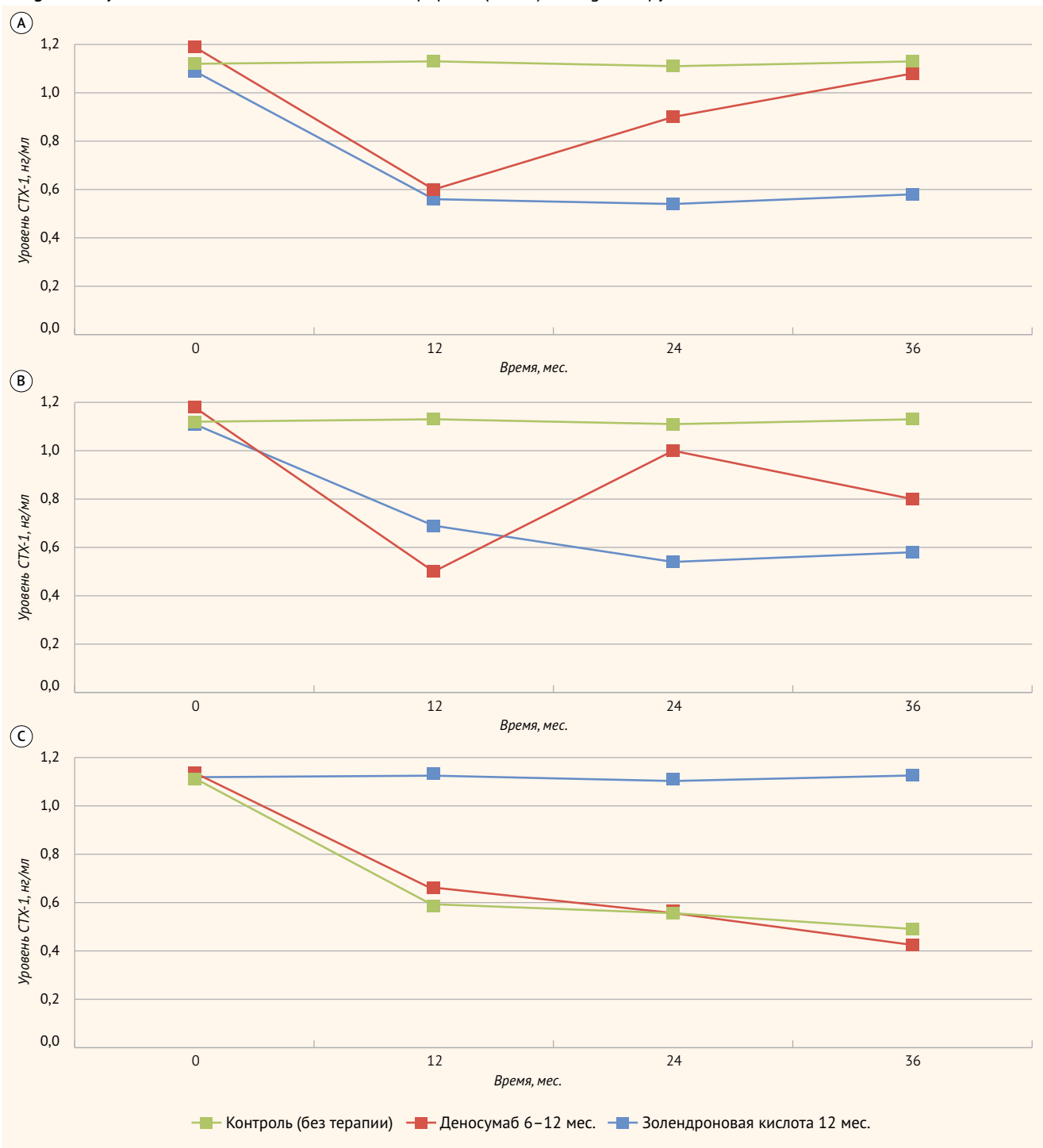
деносуома для лечения ОП сопряжено с довольно высокими затратами для пациента или системы здравоохранения. Государственная программа импортозамещения зарубежных лекарственных средств позволяет уменьшить затраты на терапию ОП при сохранении эффективности.

В рамках нашего исследования был проведен фармакоэкономический анализ стоимости курсовой терапии ОП. В анализ были включены дополнительные затраты – стоимость введения препарата. Затраты на приобретение препаратов кальция и витамина D не включались, так как независимо от выбора патогенетического препарата у большинства пациентов эта терапия была идентичной. Стоимость курса патогенетической терапии рассчитывали в рублях по ценам в аптеках города и интернет-аптеках на 15.02.2023 г. на минимальный курс в течение трех лет. Данные представлены в таблице. Как видно из представленных расчетов, стоимость лечения золедроновой кислотой отечественного производства (Остеостатикс) почти в 3 раза ниже, чем деносуомом.

ОБСУЖДЕНИЕ

В большинстве клинических исследований деносуом имеет неоспоримое преимущество по положительному влиянию на МПК по сравнению с БФ, особенно в долгосрочной перспективе [14, 17]. В 2015 г. группой международных экспертов в рамках исследования FREEDOM было показано, что МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости неуклонно повышается в течение всего периода терапии. Частота вертебральных и невертебральных переломов оставалась низкой во время терапии. Высокая эффективность и низкая частота побочных эффектов способствовали широкому внедрению препарата в клиническую практику. Основные опасения при исследовании деносуома были связаны с увеличением риска инфекций, развитием остеонекроза челюсти, которые в результате наблюдения за пациентами оказались менее значимыми, чем представлялось ранее. Учитывая знание об обратимости эффекта деносуома на костную ткань, было рекомендовано назначать его на длительный период или пожизненно. О возможности предотвращения потери эффекта и необходимости назначения БФ после отмены деносуома начали активно говорить с 2017 г. [18]. В результате исследований было выявлено, что при отмене препарата через 2 года лечения маркеры костного обмена и МПК возвращались к исходному состоянию за 12 мес. Возобновление терапии приводило к подавлению маркеров костного обмена и повторной прибавке МПК [19, 20]. Минусом проводимых исследований являлся непродолжительный период наблюдения за пациентами после отмены препарата, активный мониторинг за соблюдением рекомендаций лечащего врача. Повторные визиты на обследование способствовали высокой приверженности терапии ОП в исследованиях. По мере увеличения частоты назначений деносуома в реальной клинической практике эйфория по поводу положительных эффектов этого препарата начала уменьшаться в связи с повышением частоты переломов позвонков после отмены деносуома по разным причинам.

Рисунок 2. Динамика уровня С-терминального телопептида (СТХ-1) на фоне терапии
 Figure 2. Dynamics of the level of C-terminal telopeptide (CTX-1) during therapy



А – прекратившие терапию в течение 12 месяцев; В – нарушавшие график введения препаратов; С – соблюдавшие график введения препаратов.

По нашему опыту, чаще всего пациенты просто прекращали лечение через 1–2 года терапии самостоятельно, посчитав, что чувствуют себя хорошо, кальций крови в норме и терапия им больше не требуется. Иногда лечение отменяли специалисты первичного звена, посчитав срок терапии достаточным. Учитывая стоимость терапии деносумабом, к 2017 г. количество пациентов на терапии им в г. Волгограде было относительно небольшим. Тем не менее в последние годы на консультацию в Волгоградский центр

диагностики и лечения остеопороза стали обращаться пациенты с компрессионными переломами тел позвонков после 1–2-годичного перерыва в лечении деносумабом. Доказано, что через 1–3 года регулярной терапии деносумабом (2–6 введений) и через 12 мес. после его отмены (что равносильно пропуску всего 1 введения) маркеры костного обмена и МПК возвращаются к исходному состоянию. При возобновлении терапии данные показатели начинают восстанавливаться [21], что подтвердило и наше исследование.

● **Таблица.** Анализ стоимости трехлетнего курса патогенетической терапии остеопороза

● **Table.** Analysis of the cost of a three-year course of pathogenetic therapy of osteoporosis

Показатель	Деносумаб, раствор для подкожного введения, преднаполненный шприц	Золедроновая кислота, раствор для инфузий, флакон
Лекарственное средство	Пролиа 60 мг/мл – 1 мл	Остеостатикс 5 мг / 100 мл
Фирма-производитель	Амджен Европа, Нидерланды / Амджен Мэньофэкчуринг, США	Фарм-Синтез / ДЕКО, Россия
Кратность введения	1 раз в 6 мес.	1 раз в 12 мес.
Способ введения	Подкожная инъекция	Внутривенная инфузия
Стоимость 1-го введения препарата, руб.	170–250	490–520
Цена 1 упаковки, руб.	13 463–15 080	9282–10 400
Стоимость курса на 3 года лечения, руб.	81 798–91 980	29 316–32 760

В рамках исследования FREEDOM также оценивалась частота переломов у пациентов, не получавших патогенетическую терапию вообще или после отмены деносумаба. После прекращения приема деносумаба у одинакового числа пациентов в обеих группах был новый перелом (9% – плацебо, 7% – деносумаб), в результате чего частота переломов на 100 испытуемых-лет составила 13,5 для плацебо и 9,7 – для деносумаба (относительный риск 0,82 (95%-й доверительный интервал 0,49–1,38)), скорректированная с учетом возраста и общего Т-балла МПК тазобедренного сустава на исходном уровне. Не было явной разницы в характере возникновения переломов между группами в течение периода отсутствия лечения. Исходя из полученных данных сначала был сделан вывод о том, что риск переломов после прекращения лечения деносумабом по сравнению с плацебо в течение 24 мес. без лечения, вероятно, не увеличивается [22, 23]. Позже интерпретация данных исследования несколько изменилась на формулировку «риск множественных переломов позвонков может быть увеличен при прекращении приема деносумаба из-за увеличения отдачи» [14], и эксперты Европейского общества кальцификации тканей рекомендовали принять решение о назначении альтернативной терапии после лечения деносумабом во избежание быстрой потери МПК и потенциального эффекта отмены в отношении риска переломов тел позвонков.

С 2017 г. при назначении деносумаба в рекомендациях по лечению мы обязательно указываем, что прекращение терапии данным препаратом без обязательного введения золедроновой кислоты в конце курса лечения может привести к потере эффекта лечения и повышению риска переломов. Несмотря на наличие данной фразы в заключении и длительную беседу с пациентами на этапе назначения терапии, в нашей практике регулярно встре-

чаются пациенты, нарушающие режим введения деносумаба. Особенно часто данные нарушения режима терапии стали отмечаться с 2020 г., когда впервые в нашей стране был введен режим изоляции из-за эпидемии новой коронавирусной инфекции. В связи с накапливающимися данными по потере костной массы после отмены деносумаба 24 мая 2018 г. на Экспертном совете Российской ассоциации по остеопорозу в Санкт-Петербурге была принята резолюция с рекомендацией назначения таблетированных БФ или золедроновой кислоты после прекращения лечения деносумабом [15]. С 2021 г. в клинических рекомендациях по ОП, утвержденных Минздравом России, уже рекомендовано назначение таблетированных БФ сразу через 6 мес. после последней инъекции деносумаба, а введение золедроновой кислоты – примерно через 8 мес. после последней инъекции деносумаба [24].

Врач при выборе лекарственного средства для лечения ОП прежде всего ориентируется на клинические особенности течения заболевания у конкретного пациента: степень снижения МПК, наличие и количество переломов, сопутствующая патология. Пациента же в первую очередь интересует стоимость лечения, удобство способа и кратность введения препарата. Известно, что назначение патогенетической терапии ОП с применением золедроновой кислоты или деносумаба сопряжено с относительно высокими единовременными затратами для пациента на приобретение препарата. Теоретически деносумаб и золедроновая кислота могут быть получены пациентом в рамках льготного лекарственного обеспечения или по программе обеспечения лекарственными средствами в стационаре по клинко-статистической группе. Однако в реальной клинической практике, к сожалению, в настоящее время основная масса пациентов с ОП приобретают лекарственные средства за свой счет. В этих условиях особое значение приобрела Государственная программа импортозамещения зарубежных лекарственных средств, позволяющая снизить затраты на лечение как для конкретного пациента, так и для системы здравоохранения страны в целом.

В рамках нашего исследования был проведен фармакоэкономический анализ стоимости патогенетического лечения ОП. При проведении этого анализа учитывали, что сопутствующая базисная терапия ОП препаратами кальция и витамина D независимо от выбора патогенетического препарата у большинства пациентов идентична. Отличия здесь определяются лишь индивидуальной потребностью и предпочтениями конкретного пациента в дозе и форме препаратов кальция с учетом его потребления с пищей и поддерживающих дозировок холекальциферола в зависимости от исходных значений уровня 25(ОН) витамина D и индекса массы тела. В связи с этим в фармакоэкономический анализ данного исследования не включались затраты на приобретение препаратов кальция и витамина D. Расчет стоимости производился в рублях по ценам в аптеках г. Волгограда и интернет-аптеках на 15.02.2023 г. на 1 и 3 года терапии. Из представленных расчетов видно, что стоимость схемы лечения ОП оригинальной золедроновой кислотой в 2 раза ниже, чем деносумабом. При

применении препарата золедроновой кислоты отечественного производства (Остеостатикс®) – почти в 3 раза дешевле, чем деносунабом.

Однако выбор лекарственного средства пациентом и по нашим данным, и по данным опросов пациентов, представленных в литературе, определяется не только стоимостью лечения. Большое значение при выборе препарата имеет и способ введения. Так, для некоторых пациентов и (или) их родственников решающее значение имеет то, что для подкожной инъекции не требуется госпитализация и обращение в дневной стационар. Такие пациенты предпочитают деносунаб, несмотря на большую стоимость препарата и более частое введение в течение года. Особенно актуальным такой вид введения лекарственных препаратов стал в период эпидемии новой коронавирусной инфекции. Однако в то же время в связи с режимом изоляции наблюдалось резкое увеличение случаев нарушений режима лечения (несвоевременное проведение инъекции/инфузии, пропуск инъекции/инфузии, полный отказ от продолжения терапии). Так, наше исследование доказало, что лишь около 55% пациентов полностью соблюдают врачебные рекомендации.

В этих условиях (в случае нарушений приверженности терапии) на первый план выходят фармакодинамические преимущества золедроновой кислоты перед деносунабом. Известно, что за счет высокого сродства к минерализованной костной ткани после внутривенного введения препарат быстро встраивается в кость, преимущественно в зоны активного ремоделирования и может оставаться там годами, что подтверждается результатами многих исследований [25–28]. Происходит это благодаря высокой аффинности золедроновой кислоты к активному центру фермента остеокластов фанезилпирофосфат-синтетазы, что определяет сродство препарата с костной тканью, его устойчивость к изменениям, стабильность и длительный период действия препарата [29–31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании у пациентов, получавших золедроновую кислоту (как в виде оригинального препарата, так и дженерика отечественного производства) не было отмечено значимых отрицатель-

ных изменений МПК и (или) роста показателей костной резорбции, несмотря на нарушения графика введения препарата. В то же время у пациентов, инициировавших терапию деносунабом, ситуация с отрицательной динамикой этих показателей была объективно хуже. Даже при незначительном отклонении на 1–2 мес. от графика введения деносунаба наблюдалось увеличение показателей костной резорбции (в первую очередь продуктов деградации коллагена I типа – С-терминального телопептида). Как показали результаты нашего исследования, повторная разъяснительная работа среди пациентов по рискам нарушения режима введения деносунаба повышает приверженность терапии только у части пациентов, нарушения режима введения препарата или пропуски сохраняются. БФ отличаются длительным периодом нахождения в костном матриксе, за счет чего сохраняется определенный период последствия золедроновой кислоты. Антирезорбтивная активность оригинального препарата золедроновой кислоты и препарата отечественного производства Остеостатикс® была сопоставимой, а отличия – статистически незначимыми ($p \geq 0,5$). Однократное введение золедроновой кислоты в течение года способствует большей приверженности терапии не только за счет кратности. Большинству пациентов импонирует привязка введения препарата к ежегодному инструментальному и лабораторному обследованию в Волгоградском центре диагностики и лечения остеопороза. Кроме того, стоимость курсового лечения золедроновой кислотой в 2–3 раза ниже, чем деносунабом. Учитывая низкую приверженность терапии ОП в реальной клинической практике, мы считаем, что при выборе патогенетического препарата, особенно при нарушениях когнитивного статуса у одиноких пациентов (или при отсутствии заинтересованного в результатах терапии родственника/помощника) наиболее правильно делать выбор в пользу золедроновой кислоты. Также мы считаем, что даже при однократном нарушении режима введения деносунаба при отсутствии противопоказаний целесообразно рекомендовать больному ОП продолжить лечение золедроновой кислотой.



Поступила / Received 09.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2023

Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

1. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):155–168. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168>.
2. Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu., Gladkova E.N., Evstigneeva L.P., Ershova O.B. et al. Osteoporosis in Russian Federation: epidemiology, socio-medical and economical aspects (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(1):155–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168>.
3. Compston J.E., McClung M.R., Leslie W.D. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393(10169):364–376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3).
4. Belova K., Akhatov A., Bublik E., Gladkova E., Gordzeladze K., Dudinskaia E. et al. P753 Assessment of quality of life in patients with low-energy fractures using the Russian national registry for the patients enrolled into fracture liaison services. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(Suppl. 1):S360–S361. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02147-3>.
5. Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Гурьянова Е.А., Заводовский Б.В., Шамитова Е.Н. Мужской остеопороз – медицинская или социальная проблема? *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(1). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28556>.
6. Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Guryanova E.A., Zavadovsky B.V., Shamitova E.N. Is male osteoporosis a medical or social problem? *Modern Problems of Science and Education*. 2019;(1). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28556>.
7. Migliorini F., Maffulli N., Colarossi G., Eschweiler J., Tingart M., Betsch M. Effect of drugs on bone mineral density in postmenopausal osteoporosis: a Bayesian network meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):533. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02678-x>.
8. Gladkova E., Lesnyak O., Ershova O., Skripnikova I., Anoshenkova O., Akhverdyan Yu.R. et al. Comparative assessment of the clinical and cost-effectiveness of two approaches to identify patients at high risk of fractures. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34(Suppl. 1):S317–S318. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02147-3>.

7. Tutaworn T., Nieves J.W., Wang Z., Levin J.E., Yoo J.E., Lane J.M. Bone loss after denosumab discontinuation is prevented by alendronate and zoledronic acid but not risendronate: a retrospective study. *Osteoporos Int.* 2023;34(3):573–584. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06648-9>.
8. Zheng K., Bai J., Yang H., Xu Y., Pan G., Wang H., Geng D. Nanomaterial-assisted theranosis of bone diseases. *Bioact Mater.* 2022;24:263–312. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.10.014>.
9. Zhang P., Ye J., Dai J., Wang Y., Chen G., Hu J. et al. Gallic acid inhibits osteoclastogenesis and prevents ovariectomy-induced bone loss. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:963237. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.963237>.
10. Zhang H., Wu S., Chen W., Hu Y., Geng Z., Su J. Bone/cartilage targeted hydrogel: Strategies and applications. *Bioact Mater.* 2022;23:156–169. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.10.028>.
11. Guo J., Wang F., Hu Y., Luo Y., Wei Y., Xu K. et al. Exosome-based bone-targeting drug delivery alleviates impaired osteoblastic bone formation and bone loss in inflammatory bowel diseases. *Cell Rep Med.* 2023;4(1):100881. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100881>.
12. Wang J., Shang P. Static magnetic field: A potential tool of controlling stem cells fates for stem cell therapy in osteoporosis. *Prog Biophys Mol Biol.* 2023;178:91–102. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2022.12.007>.
13. Zhang W., Luo Y., Xu J., Guo C., Shi J., Li L. et al. The Possible Role of Electrical Stimulation in Osteoporosis: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(1):121. <https://doi.org/10.3390/medicina59010121>.
14. Tsourdi E., Langdahl B., Cohen-Solal M., Aubry-Rozier B., Eriksen E.F., Guafabens N. et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017;105:11–17. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003>.
15. Беляя Ж.Е., Билезикян Л.Р., Ершова О.Б., Лесняк О.М., Марченкова Л.А., Родионова С.С. и др. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов клинических исследований деносуиба и резолюция совета экспертов Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП). *Остеопороз и остеопатии.* 2018;21(1):17–22. <https://doi.org/10.14341/osteo9760>.
Belaya Zh.E., Bilezikian J.P., Ershova O.B., Lesnyak O.M., Marchenkova L.A., Rodionova S.S. et al. Long-term treatment options for postmenopausal osteoporosis: results of recent clinical studies of Denosumab. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2018;21(1):17–22. <https://doi.org/10.14341/osteo9760>.
16. Торопцова Н.В. Лечение больных остеопорозом: вопросы длительности, приверженности и замены терапии. *Современная ревматология.* 2018;12(4):59–64. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-4-59-64>.
Tropotsova N.V. Treatment of patients with osteoporosis: issues of therapy duration, adherence, and replacement. *Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(4):59–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-4-59-64>.
17. Компания «Амджен». Современные возможности терапии остеопороза. VIII Национальный конгресс эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». Сателлитный симпозиум компании «Амджен». *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(25):58–66. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/sovmennyye_vozmozhnosti_terapii_osteoporoza_viii_natsionalnyy_kongress_endokrinologov_personaliziro.html.
Amgen Company. Modern possibilities of osteoporosis therapy. 8th National Congress of Endocrinologists "Personalized Medicine and Practical Health Care". Amgen satellite symposium. *Effective Pharmacotherapy.* 2019;15(25):58–66. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/sovmennyye_vozmozhnosti_terapii_osteoporoza_viii_natsionalnyy_kongress_endokrinologov_personaliziro.html.
18. Tsourdi E., Langdahl B., Cohen-Solal M., Aubry-Rozier B., Eriksen E.F., Guafabens N. et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017;105:11–17. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003>.
19. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза – применение моноклональных человеческих антител к RANKL (Деносуиба). *Остеопороз и остеопатии.* 2011;14(2):23–26. <https://doi.org/10.14341/osteo2011223-26>.
Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. New directions in the treatment of osteoporosis – the use of monoclonal human antibodies to RANKL (denosumab). *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2011;14(2):23–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo2011223-26>.
20. Лесняк О.М. (ред.). *Остеопороз: руководство для врачей.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 464 с.
Lesnyak O.M. (ed.). *Osteoporosis: a guide for physicians.* Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 464 p. (In Russ.)
21. Bone H.G., Bolognese M.A., Yuen C.K., Kendler D.L., Miller P.D., Yang Y.C. et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):972–980. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1502>.
22. Brown J.P., Roux C., Törring O., Ho P.R., Beck Jensen J.E., Gilchrist N. et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res.* 2013;28(4):746–752. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1808>.
23. Bone H.G., Chapurlat R., Brandi M.L., Brown J.P., Czerwinski E., Krieg M.A. et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4483–4492. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1597>.
24. Беляя Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.Б., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М. и др. *Остеопороз: клинические рекомендации.* М.; 2021. 105 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/87_4.
Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V., Dedov I.I., Dzeranova L.K., Drapkina O.M. et al. *Osteoporosis: clinical guidelines.* Moscow; 2021. 105 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/87_4.
25. Якушевская О.В. Протективный эффект золедроновой кислоты при переходе от длительной терапии остеопороза деносуиба. *Медицинский совет.* 2020;(21):185–191. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-185-191>.
Yakushevskaya O.V. Potential protective effect of zoledronic acid when switching from long-term therapy of osteoporosis with denosumab. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(21):185–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-185-191>.
26. Кит О.И., Шлык О.С., Гуськова Н.К., Максимова Н.А., Ващенко Л.Н., Дашкова И.Р. и др. Оценка эффективности остеомоделирующей терапии у больных с гормонально-зависимым раком молочной железы. *Современные проблемы науки и образования.* 2021;(3). <https://doi.org/10.17513/spno.30695>.
Kit O.I., Shlyk O.S., Guskova N.K., Maksimova N.A., Vashchenko L.N., Dashkova I.R. et al. Evaluation of the effectiveness of osteomodeling therapy in patients with hormone-dependent breast cancer. *Modern Problems of Science and Education.* 2021;(3). (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.30695>.
27. Bone H.G., Wagman R.B., Brandi M.L., Brown J.P., Chapurlat R., Cummings S.R. et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513–523. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9).
28. Anagnostis P., Paschou S.A., Mintzioti G., Ceausu I., Depypere H., Lambrinoudaki I. et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas.* 2017;101:23–30. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.008>.
29. Popp A.W., Zysset P.K., Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab-from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int.* 2016;27(5):1917–1921. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3458-6>.
30. Tsourdi E., Zillikens M.C., Meier C., Body J.J., Gonzalez Rodriguez E., Anastasilakis A.D. et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):264–281. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa756>.
31. Koldkjær Sølling A.S., Harsløf T., Kaal A., Reinmark L., Langdahl B. Hypercalcemia after discontinuation of long-term denosumab treatment. *Osteoporos Int.* 2016;27(7):2383–2386. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3535-5>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Сивордова Л.Е.

Написание текста – Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В.

Сбор и обработка материала – Папичев Е.В.

Обзор литературы – Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р.

Статистическая обработка – Полякова Ю.В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Larissa E. Sivordova

Text development – Larissa E. Sivordova, Yuliya V. Polyakova

Collection and processing of material – Eugene V. Papichev

Literature review – Larissa E. Sivordova, Yuriy R. Akhverdyan

Statistical processing – Yuliya V. Polyakova

Approval of the final version of the article – Larissa E. Sivordova, Yuliya V. Polyakova, Eugene V. Papichev, Yuriy R. Akhverdyan, Boris V. Zavadovskii

Информация об авторах:

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; Author ID: 367822, Resercher ID: E-4103-2016; seeword@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; Author ID: 367822, Resercher ID: J-6669-2017; jpolyakova@yandex.ru

Папичев Евгений Васильевич, 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; Researcher ID: E-4103-2016; 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

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:

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; Author ID: 367822, Resercher ID: E-4103-2016; seeword@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; Author ID: 367822, Resercher ID: J-6669-2017; jpolyakova@yandex.ru

Eugene V. Papichev, Researcher, Laboratory of Treatment and Prevention of Joint Diseases, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; 76, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; Researcher ID: E-4103-2016; 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

Boris V. Zavodovskii, 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