

37. Tanaka H., Kanazawa M., Kawakami T. et al. Efficacy and safety of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis: prevalence and predictive factors of sustained remission. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (Suppl. 3): 453.
38. Koike T., Harigai M., Inokuma S., Ishiguro N., Ryu J., Takeuchi T., Takei S., Tanaka Y., Sano Y., Yaguramaki H., Yamanaka H. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J. Rheumatol.* 2014 Jan; 41 (1): 15–23. DOI: 10.3899/jrheum.130466.
39. Pers Y. M., Schaub R., Constant E., Lambert J., Godfrin-Valnet M., Fortunet C., Bourrichi W., Prades B. P., Wendling D., Gaudin P., Jorgensen C., Maillefert J. F., Marotte H. Efficacy and safety of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2015 Jan; 82 (1): 25–30.
40. Genovese M. C., Fleischmann R., Kivitz A. J., et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: Results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (6): 1424–37.
41. Raimondo M. G., Biggoggero M., Crotti C., Becciolini A., Favalli E. G. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2017; 24: 11: 1593–1603. DOI: 10.2147/DDDT.S100302.
42. Takeuchi T., Tanaka Y., Yamanaka H., Amano K., Nagamine R., Park W., Shiozawa K., Tsukano M., Wei J. C., Shao J., Togo O., Mashimo H. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. *Mod. Rheumatol.* 2016; 26 (1): 15–23.
43. Gottenberg J. E., Ravaut P., Cantagrel A., Combe B., Flipo R. M., Schaevebeke T. et al. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71: 1815–9.
44. Russell A., Emery P., Kafka S. P. et al. Abatacept improves clinical responses regardless of baseline physical functions: results from the AIM trial. *Arthr. Rheum.* 2005; 52 (Suppl.): 543.
45. Fujii T., Sekiguchi M., Matsui K. et al. Very high titer of anti-citrullinated protein antibodies is associated with the achievement of clinical remission by abatacept in biologic-naïve patients with rheumatoid arthritis (the ABROAD study). *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (suppl. 3): 889.
46. Simon T. A., Boers M., Hochberg M., Baker N., Skovron M. L., Ray N., Singhal S., Suissa S., Gomez-Camino A. Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: a multi-database real-world study. *Arthritis Res. Ther.* 2019; 21 (1): 228.

Статья поступила / Received 14.05.21
Получена после рецензирования / Revised 17.05.21
Принята к публикации / Accepted 20.05.21

Сведения об авторах

Шилова Людмила Николаевна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной, военно-полевой терапии¹. ORCID: 0000-0002-0438-8554

Спицина Светлана Сергеевна, м.н.с., ассистент кафедры госпитальной, военно-полевой терапии^{1,2}. ORCID: 0000-0001-5127-611X

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского», Волгоград

Автор для переписки: Шилова Людмила Николаевна. E-mail: ludshilova@mail.ru

About authors

Shilova Lyudmila N., DM Sci, associate professor, head of Dept of Hospital, Military and Field Therapy¹. ORCID: 0000-0002-0438-8554

Spitsina Svetlana S., research assistant, assistant at Dept of Hospital, Military and Field Therapy^{1,2}. ORCID: 0000-0001-5127-611X

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²A. B. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russia

Corresponding author: Shilova Lyudmila N. E-mail: ludshilova@mail.ru

Для цитирования: Шилова Л.Н., Спицина С.С. Возможности персонализированного подхода к генно-инженерной биологической терапии ревматоидного артрита. *Медицинский алфавит.* 2021; (16): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-35-40>

For citation: Shilova L. N., Spitsina S. S. Possibilities of personalized approach to genetically engineered biological therapy of rheumatoid arthritis. *Medical alphabet.* 2021; (16): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-35-40>



DOI: 10.33667/2078-5631-2021-16-40-46

Анализ факторов риска развития остеопороза у пациентов с ревматоидным артритом: данные реальной клинической практики



А. А. Ансарова



Е. В. Калинина



М. С. Звоноренко

А. А. Ансарова^{1,2}, Е. В. Калинина^{1,2}, М. С. Звоноренко^{1,2}, К. С. Солоденкова³, А. Р. Бабаева¹

¹Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

²ГУЗ «Поликлиника № 4», Волгоград

³Кафедра поликлинической терапии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Проблема остеопороза (ОП) и его последствий имеет важное медико-социальное значение. Ревматические заболевания, в том числе ревматоидный артрит (РА), рассматриваются как ключевой фактор развития вторичного ОП. При этом у пациентов с РА присутствуют и традиционные факторы риска (ФР) ОП, а также неблагоприятное воздействие лекарственных средств на метаболизм костной ткани. Учет всего спектра ФР у каждого пациента с РА играет важную роль в индивидуализированной оценке риска ОП и выборе рациональной тактики лечения.

Цель настоящей работы. Анализ наиболее значимых ФР ОП в когорте пациентов с верифицированным РА, наблюдаемых специалистами первичного звена.

Материалы и методы. Изучена медицинская документация 100 пациентов с достоверным РА (критерии ACR/EULAR), находящихся на диспансерном учете. Наряду с анализом клинических проявлений РА проведен учет ФР ОП – как традиционных, так и болезнь-обусловленных с анализом частоты регистрации указанных ФР в данной когорте.

Результаты. В исследуемой когорте РА преобладали пациенты с эрозивным артритом, длительностью заболевания более 5 лет, серопозитивным вариантом, умеренной активностью, функциональным классом II–III. На основании имеющихся инструментальных данных системный ОП был диагностирован у 40% пациентов, при этом рентгеновская денситометрия была выполнена лишь у 5% пациентов, имевших остеопоротические переломы. Из традиционных ФР наиболее значимыми оказались такие, как женский пол, возраст более 50 лет, ИМТ ниже 20 кг/м². Частота регистрации этих ФР была достоверно выше в подгруппе пациентов с подтвержденным ОП. Из болезнь-ассоциированных ФР наиболее часто присутствовали следующие: длительность РА более 5 лет, активность II–III степени, высокий титр РФ и АЦП, рентгенологическая стадия более II, гормонозависимость.

Выводы. В реальной практике диагностика ОП в первичном звене у пациентов с РА основана на доступных инструментальных методах, прежде всего на стандартной рентгенографии костей и суставов, что ведет к гиподиагностике и (или) поздней диагностике ОП. У пациентов с РА имеет место широкий спектр традиционных и специфических ФР ОП, оценка которых важна для определения риска переломов и своевременной профилактики осложнений ОП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, остеопороз, факторы риска.

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Osteoporosis risk factors analysis in rheumatoid arthritis patients: data from real practice

A. A. Ansarova^{1,2}, E. V. Kalinina^{1,2}, M. S. Zvonorenko^{1,2}, K. S. Solodenkova³, A. R. Babaeva¹

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²Polyclinic No. 4, Volgograd, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia



К. С. Солоденкова



А. Р. Бабаева

SUMMARY

Background. Osteoporosis (OP) and its consequences is a pivotal medical and social problem. Rheumatic diseases especially rheumatoid arthritis (RA) is considered a key factor in the development of secondary OP. At the same time, patients with RA also have traditional risk factors (RF) for OP, as well as the adverse effects of drugs on bone metabolism. Consideration of the full spectrum in each patient with RA plays an important role in the individualized assessment of the risk of OP and the rational management.

The aim. To analyze the most significant RF of OP in a cohort of patients with verified RA observed by primary care specialists.

Materials and methods. Medical cards of 100 patients with determined RA (ACR / EULAR criteria) who were observed at out-patient clinics were studied. Along with the analysis of the clinical manifestations of RA, the registration of OP RF, both traditional and disease-related, was carried out with an analysis of the prevalence of RF in the investigated cohort.

Results. The RA cohort under study was dominated by patients with erosive arthritis, disease duration of more than 5 years, RF and/or ACCP positivity, moderate activity, functional class 2–3. Based on the available instrumental data, systemic OP was diagnosed in 33% of patients, while DXA-densitometry was performed only in 5% of patients with osteoporotic fractures. Among the traditional RF, the most significant were female sex, age higher than 50 years, BMI less than 20 kg/m². The frequency of registration of these RF was significantly higher in the subgroup of patients with confirmed OP. Of the disease-associated RF, the most common were the following: duration of RA more than 5 years, activity of 2–3 degrees, high titer of RF and ACCP, X-ray stage II and higher, long term systemic GC use.

Conclusions. In real practice, the diagnosis of OP in primary care in patients with RA is based on the available instrumental methods, preferably on standard radiography of bones and joints, which leads to underestimation and/or late diagnosis of OP. Patients with RA have a wide range of traditional and specific OP RFs, the assessment of which is important for determining the risk of fractures and timely prevention of OP complications.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis, osteoporosis, risk factors.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Современная медицина и здравоохранение уделяют растущее внимание чрезвычайно актуальной междисциплинарной проблеме остеопороза (ОП), распространенность которого в разных странах, в том числе в РФ, достигла эпидемического уровня, а медико-социальные последствия во многом определяют демографическую ситуацию и экономические потери [3]. По данным О. М. Лесняк, аудит состояния проблемы ОП, проведенный в 2010 году, показал, что в РФ ОП либо остеопения имели место у 24% населения [5]. Клиническое значение ОП в первую очередь обусловлено тяжестью осложнений, а именно высоким риском переломов костей скелета, что существенно снижает качество жизни и ухудшает прогноз у больных с иммуновоспалительными ревматическими процессами [1, 6]. Социальная значимость ОП заключается в больших финансовых потерях государства за счет высокого уровня нетрудоспособности, инвалидности и смертности [3, 10]. Ревматоидный артрит (РА) занимает особое место среди широкого спектра заболеваний, которые могут явиться причиной вторичного остеопороза (ОП). Развитие ОП и суставной деструкции при РА имеет общие патогенетические механизмы и связано с активацией системы иммунитета, гиперпродукцией «провоспалительных» и недостаточным синтезом «антивоспалительных» цитокинов, что ведет к активации остеокластогенеза и повышению костной резорбции [2, 12]. Кроме того, болевой синдром приводит к нарушению подвижности сустава, вынужденной гиподинамии, что также повышает риск развития ОП [1, 3]. Важную роль в развитии ОП играют и другие факторы

риска (ФР), непосредственно связанные с РА: степень активности заболевания, серопозитивность РА по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [6, 7]. Не следует недооценивать значимость и других ФР, не связанных с РА, таких как эндокринные нарушения (тиреотоксикоз, сахарный диабет, эндогенный гиперкортицизм, гипогонадные состояния), соматические заболевания, оказывающие влияние не только на процессы минерального обмена и утилизации компонентов, необходимых для построения костной ткани, но и на развитие системного воспаления, способствующего резорбции кости. Важную роль в этиопатогенезе ОП играют традиционные ФР, обусловленные образом жизни пациента, прежде всего привычной низкой физической активностью, характером питания (недостаточное потребление кальция и витамина D с пищей и [или] нарушение их усвоения и др.), резким снижением массы тела. Весьма значимыми традиционными ФР, как известно, являются немодифицируемые демографические и антропометрические характеристики, такие как пол (женщины в пери- и постменопаузальном периоде с тенденцией к эстрогенной недостаточности), возраст, генетическая предрасположенность, конституциональные особенности [5, 14].

Значительную потерю костной массы, происходящую в основном в зоне поврежденного сустава, вызывают часто назначаемые при РА глюкокортикоиды (ГК), которые вместе с тем способны оказывать протективный эффект за счет снижения активности воспалительного процесса [4]. На сегодняшний день имеются противоречи-

вые данные о влиянии малых доз ГК на метаболизм костной ткани [14]. Помимо ГК, способностью индуцировать костную резорбцию обладают следующие лекарственные препараты (ЛП): с-БПВП (метотрексат), антикоагулянты (гепарин), тиазидные диуретики (индапамид, гидрохлоротиазид), ингибиторы протонной помпы (ИПП) (омепразол), антиконвульсанты (вальпроат, карбамазепин), тиреоидные препараты (L-тироксин). Различные ФР в отдельности или в совокупности могут повлечь за собой снижение прочности кости, и как следствие, приводить к переломам при минимальных травмах [8, 11].

Важно отметить, что R-графия костей и суставов, являясь легко выполнимым и недорогим методом исследования, предоставляющим важную диагностическую информацию относительно поражения суставов, обнаруживает ОП только при внушительной потере костной массы. Вместе с тем проведение остеоденситометрии, оценивающей плотность костной ткани с точностью до 2–6 % на ранних стадиях ОП, в качестве скринингового метода в реальной практике ограничено в силу организационных и экономических причин [2, 13]. Кроме того, зачастую смешанный характер развития ОП приводит к затруднениям определения ведущего механизма костной резорбции, а значит, и в выборе правильного патогенетического воздействия, что обеспечивало бы эффективность лечения [14].

В связи с этим знание и учет факторов риска при диагностике и профилактике ОП приобретают особое значение. Таким образом, высокая и постоянно растущая распространенность ОП, значительная стоимость лечения как самого заболевания, так и его прямых осложнений – переломов, развитие болевого синдрома, деформаций и потери трудоспособности, способности к самообслуживанию, определяют научно-практическую значимость проблемы ОП при РА, а также необходимость учета широкого спектра ФР этого осложнения у пациентов с РА в повседневной клинической практике.

Целью настоящей работы явился анализ традиционных и болезнь-специфических ФР развития ОП при РА в исследуемой выборке.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели нами проанализированы материалы медицинской документации 100 больных с достоверным диагнозом РА согласно критериям EULAR (2010), Американской коллегии ревматологов (1987), наблюдающихся в различных учреждениях здравоохранения Волгоградского региона. Изменения состояния костной ткани оценивали по данным R-графии, денситометрии, КТ суставов, а также ультрасонографии (УЗИ). Предполагаемые ключевые ФР ОП, имевшиеся у пациентов данной выборки, подвергались тщательному анализу. Наряду с анализом традиционных ФР, таких как пол, возраст, низкая физическая активность, курение, дефицит веса, гиповариальный синдром у женщин и др., учитывали наличие так называемых болезнь-ассоциированных ФР. Из специфических ФР, ассоциированных с РА, определяли активность РА по индексу DAS 28 (Disease Activity Score), серопозитивность РА по РФ и АЦЦП,

длительность РА, рентгенологическую стадию, наличие эрозивного артрита. Дополнительно проводили анализ приема ЛП, способных индуцировать и (или) усугублять развившийся ОП (в частности, ГК, тиазидных диуретиков, тиреоидных препаратов, антиконвульсантов, антикоагулянтов, ИПП, с-БПВП).

Статистическую обработку результатов проводили с применением методов вариационного анализа, ввиду того что изученные количественные признаки соответствовали нормальному распределению по критерию согласия Колмогорова–Смирнова. Показатели количественных признаков были представлены в виде средней арифметической величины $M \pm \sigma$ (средне-квадратичное отклонение σ). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и (или) относительную величину в процентах. Для оценки значимости различий между группами по количественным показателям использовали критерий Стьюдента. Для выявления различий между группами по качественным признакам использовали двусторонний точный критерий Фишера или χ^2 Пирсона. Для оценки взаимосвязи изученных признаков использовался корреляционный анализ Спирмена. Нулевая гипотеза отбрасывалась при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ [9].

Результаты и обсуждение

Среди 100 пациентов с РА, включенных в исследование, было 70 (70 %) женщин и 30 (30 %) мужчин в возрасте от 24 до 75 лет, средний возраст составил $58,59 \pm 1,34$ года, продолжительность РА варьировала от 3 до 28 лет, средняя продолжительность заболевания составила $10,2 \pm 4,7$ года. В наблюдаемой нами группе больных РА преобладали лица старше 50 лет (82 % общего числа больных). При анализе распределения обследованных больных по полу обнаружено преобладание лиц женского пола (70 % общего числа больных). Следует отметить, что в исследуемой клинической группе 72 человека имели инвалидность по данному заболеванию, что составило 72 % общего числа больных. Среди лиц со стойкой утратой трудоспособности оказался высокий процент больных социально-активного возраста: 44 пациента (61 % в группе пациентов РА с инвалидностью) были моложе 60 лет.

У подавляющего большинства обследованных больных – 96 (96 % общего числа пациентов) человек заболевание протекало в виде полиартрита с преимущественным поражением суставов верхних конечностей, с типичной деформацией кистей, наличием симптомов утренней скованности, симметричностью поражения. При определении показателя активности заболевания по индексу DAS 28 низкая степень активности РА ($DAS\ 28 \leq 3,2$) выявлена у 38 %, умеренная ($3,2 < DAS\ 28 \leq 5,1$) – у 37 % и высокая ($DAS\ 28 > 5,1$) – у 25 % пациентов. На основании результатов качественного и количественного определения ревматоидного фактора с помощью теста латекс-агглютинации и ИФА у 60 (60 %) больных был выявлен серопозитивный РА, у 22 (22 %) больных – серонегативный РА, у 18 (18 %) пациентов серологический вариант не был идентифицирован ввиду отсутствия ре-

зультатов данного теста в представленных документах. Исследование такого иммунологического маркера РА, как АЦЦП, было проведено только у 42 пациентов, АЦЦП-позитивными оказались 36 пациентов, что составило 85,7% протестированных лиц. При этом в группе пациентов с доказанным ОП число АЦЦП – позитивных лиц оказалось существенно выше, чем в подгруппе пациентов без рентгенологических признаков ОП.

При проведении рентгенологического исследования определяли стадию РА в соответствии с критериями Steinbroker. Стадия I заболевания установлена у 17 (17%) больных, II – у 24 (24%), III – у 28 (28%) и IV – у 31 (31%). Длительность заболевания от 1 до 5 лет имела место у 14 (14%) больных, свыше 5 лет – у 86 (86%). Взаимосвязь стадии РА по Steinbroker и продолжительности заболевания была нами оценена с помощью корреляционного анализа, на основании которого подтверждена прямая связь средней силы между показателем длительности и стадией РА ($r = 0,46$; $p < 0,05$), что является отражением характерного для РА хронического, неуклонно прогрессирующего течения. В анализируемой нами выборке пациентов у подавляющего большинства имели место нарушения функции суставов – в 87% случаев. При определении функционального класса заболевания согласно критериям ACR получены следующие данные: у 13 (13%) больных выявлен ФК I, у 40 (40%) – ФК II, у 47 (47%) – ФК III класс заболевания. Пациенты с ФК IV в исследование не были включены.

По данным стандартной рентгенографии, рентгеновской денситометрии (DXA), УЗИ, КТ, ОП был подтвержден у 40 пациентов (рис. 1). При этом, если рентгенография костей и суставов продемонстрировала признаки ОП менее чем у четверти пациентов, такие методы, как КТ и УЗИ, проведенные не более чем у десятой части пациентов, были информативны в 44–38% случаях соответственно, тогда как DXA, выполненная только у 5 пациентов, подтвердила наличие ОП у всех обследованных лиц. Как известно, R-диагностика не является основным методом подтверждения ОП, однако ввиду отсутствия в рутинной практике необходимых количественных методов исследования в большинстве случаев была проведена именно стандартная R-графия костей, важным преимуществом которой являлась доступность.

Общепризнанно, что использование сочетания рентгенографии и DXA-денситометрии костной ткани дает значительно больше объективной информации при оценке ОП и его осложнений, чем каждый из этих методов по отдельности. Кроме того, достоверно поставить диагноз ОП при помощи R-графического исследования одной какой-либо локализации можно лишь при потере около 20–40% костной массы, а это далеко не ранняя диагностика [5].

С учетом распространенности традиционных ФР ОП в общей популяции мы считали необходимым проанализировать их присутствие в наблюдаемой когорте пациентов с РА. Результаты анализа представлены на рисунке 2, из которого видно, что преобладающими традиционными ФР были женский пол, возраст старше 50 лет у женщин, гиподинамия, ИМТ ниже 20 кг/м², у мужчин – возраст старше 65 лет. Другие значимые ФР ОП встречались в данной выборке значительной реже – курение, склонность

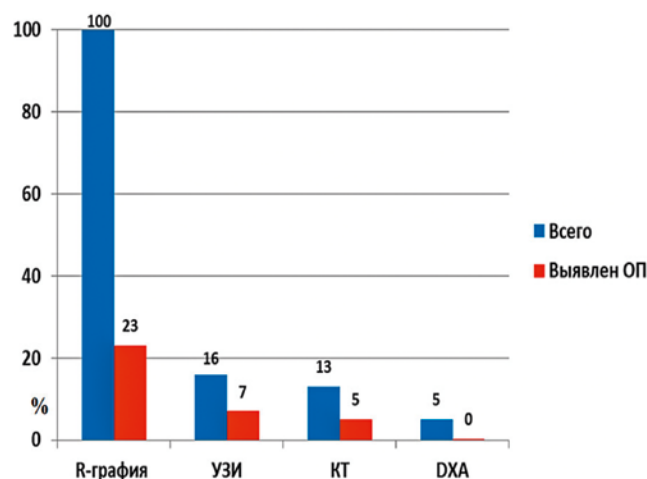


Рисунок 1. Частота применения методов визуализации и выявляемость ОП у пациентов с РА (%)

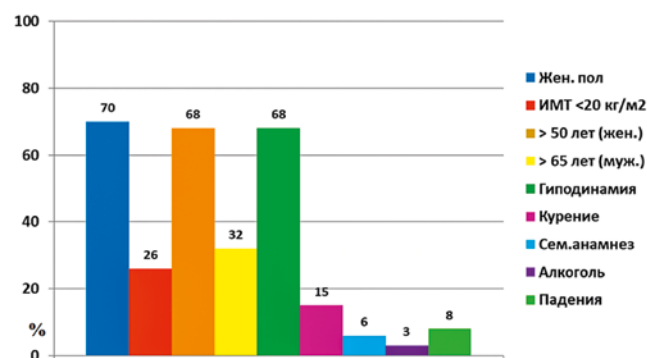


Рисунок 2. Анализ частоты традиционных ФР ОП в общей группе больных РА (%)

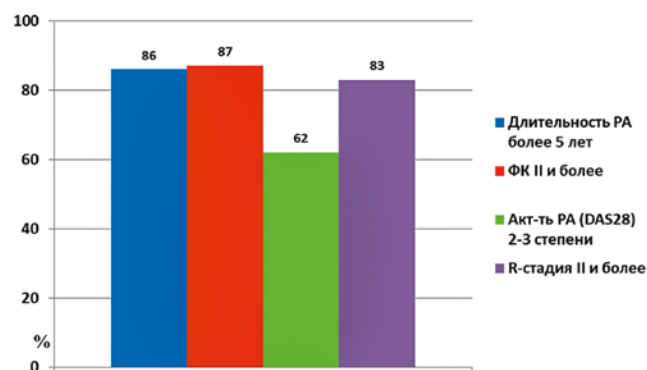


Рисунок 3. Анализ частоты РА-ассоциированных (специфических) ФР ОП в общей группе больных РА (%)

к падениям, ОП у родственников, регулярное употребление алкоголя отмечены соответственно у 15, 8, 6 и 3 пациентов из 100.

В связи с тем, что вторичный ОП при РА зависит от клинических особенностей основного заболевания, мы провели анализ болезнь-ассоциированных ФР ОП в наблюдаемой когорте пациентов с РА, результаты которого представлены на рисунке 3.

Как следует из статистических данных, наиболее частыми ФР ОП оказались длительность РА более 5 лет, высокая либо умеренная активность РА (индекс DAS28 > 3,2), эрозивный артрит (рентгенологическая стадия выше II

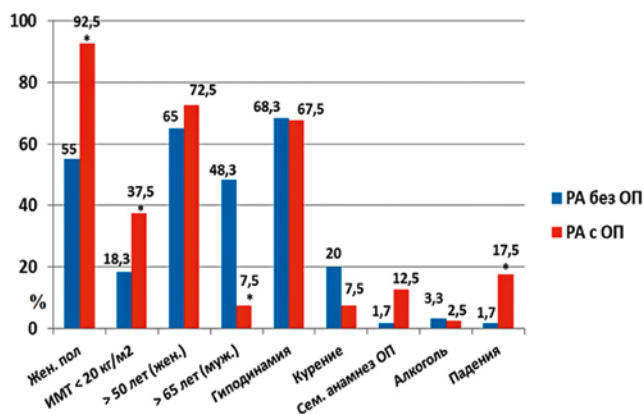


Рисунок 4. Сравнительный анализ частоты традиционных ФР ОП у лиц с подтвержденным и неподтвержденным ОП (%).
Примечание: * – различия между группами лиц с РА без ОП и РА с ОП достоверны в соответствии с критерием χ^2

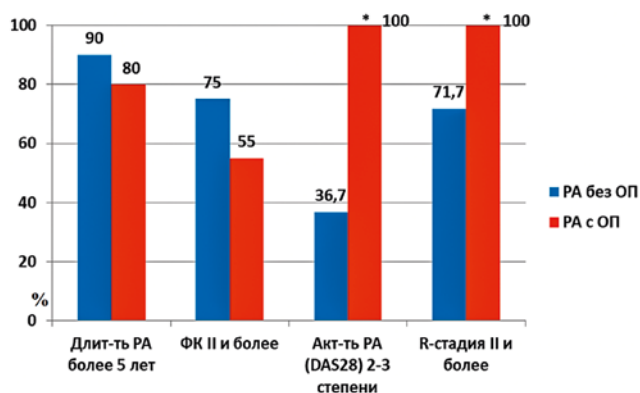


Рисунок 5. Сравнительный анализ частоты РА-ассоциированных (специфических) ФР ОП у лиц с подтвержденным и неподтвержденным ОП.
Примечание: * – различия между группами лиц с РА без ОП и РА с ОП достоверны в соответствии с критерием χ^2

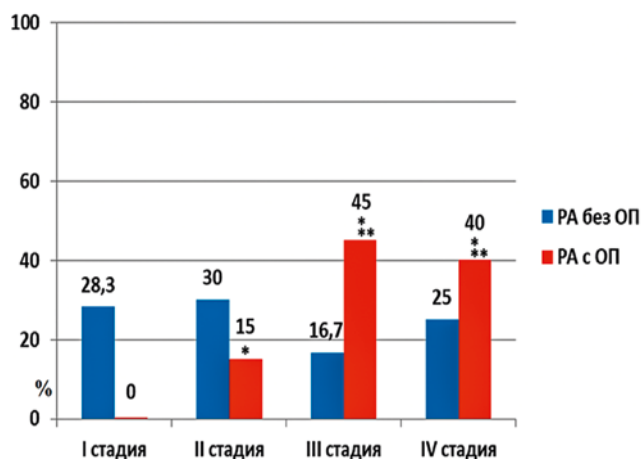


Рисунок 6. Сравнительный анализ R-стадии РА у лиц с подтвержденным и неподтвержденным ОП (%).
Примечание: * – различия между группами лиц с РА без ОП и РА с ОП достоверны в соответствии с критерием χ^2 . ** – различия между R-стадиями II и III–IV у лиц с подтвержденным ОП достоверны в соответствии с критерием χ^2

по Штейнброкеру, нарушения функции суставов с ФК II–III. Полученные нами результаты в полной мере согласуются с работами отечественных и зарубежных ревматологов, которые доказывали зависимость развития ОП от тяжести и продолжительности РА [1, 7, 8, 13].

Для более точной оценки связи традиционных и специфических ФР с развитием ОП у лиц с РА мы сопоставили частоту их выявления в подгруппах пациентов с доказанным ОП в сравнении с подгруппой без подтвержденного ОП. Результаты представлены в виде диаграмм на рисунках 4 и 5.

Как следует из приведенных данных, частота обнаружения традиционных ФР ОП в подгруппах пациентов РА, в зависимости от наличия подтвержденного ОП, различалась по таким показателям, как женский пол, ИМТ ниже 20 кг/м², склонность к падениям – в подгруппе с доказанным ОП эти ФР регистрировались достоверно чаще по критерию χ^2 (рис. 4). При этом количество пациентов мужского пола в возрасте старше 65 лет в подгруппе РА с ОП оказалось ниже, чем в подгруппе без подтвержденного ОП. Что касается специфических ФР, таких как активность РА и рентгенологическая стадия РА, обнаружено достоверное преобладание этих признаков в группе пациентов с подтвержденным ОП (рис. 5).

При анализе активности РА на основании выраженности суставного синдрома и лабораторных признаков воспаления, в том числе с применением индекса DAS 28, было установлено, что в анализируемой выборке подавляющее большинство пациентов имели умеренную или высокую степень активности заболевания. К сожалению, как показывает реальная практика, достижение ремиссии либо низкой активности остается трудной задачей, в связи с чем значительная часть пациентов имеют персистирующую активность РА в течение всей жизни. Несомненно, такое течение РА играет важную роль в процессе потери минеральной плотности костной ткани. По данным целого ряда отечественных и зарубежных авторов, активность РА коррелирует с темпом развития и тяжестью остеопенического синдрома [1, 7, 8]. Полученные нами результаты согласуются с современной концепцией роли системного иммунного воспаления в патогенезе ОП [12].

Достоверные отличия по критерию χ^2 также были выявлены в подгруппах пациентов с РА III и IV рентгенологической стадией по сравнению с подгруппами I и II стадии, кроме того, рентгенологическая стадия III достоверно чаще регистрировалась у лиц с доказанным ОП. Как следует из полученных данных, в исследуемой выборке не обнаружено пациентов с подтвержденным ОП на I рентгенологической стадии РА, несмотря на то что на этой стадии уже можно проследить околосуставные кистовидные просветления. Однако по мере утяжеления структурных нарушений при РА, характеризующихся появлением множественных кист, число пациентов с ОП, у которых имела место системная потеря костной ткани, существенно возрастало (рис. 6).

Выявленная нами взаимосвязь свидетельствует о том, что рентгенологическое прогрессирование РА достоверно увеличивает риск развития ОП.

При анализе роли иммунологических маркеров РА, как факторов риска ОП, установлено следующее. Несмотря на то что в анализируемой когорте РА тесты на РФ и (или) АЦЦП были проведены не у всех больных, повышенные титры РФ и (или) АЦЦП были ассоциированы не только с прогрессирующим эрозивным артритом, по данным

визуализационных методов, но и с большей частотой обнаружения системного ОП. Как следует из представленных данных (рис. 7), в подгруппе пациентов РА с подтвержденным ОП положительные результаты РФ и АЦЦП регистрировались у большинства пациентов, серопозитивность по РФ и АЦЦП оказалась достоверно выше у лиц с подтвержденным ОП по критерию согласия Фишера.

Особое внимание нами было уделено анализу влияния лекарственной терапии как значимого ФР ОП (рис. 8, 9). Большая часть пациентов с ОП получала болезнь-модифицирующую терапию, включавшую стандартный базисный препарат, чаще – метотрексат (61%). Реже из базисных средств применялись лефлуномид и сульфасалазин. В общей группе РА частота использования пациентами НПВП в альтернирующем либо постоянном режиме достигала 82%. При этом обращал на себя внимание тот факт, что постоянный прием ингибиторов протоновой помпы отметили только 24% общей группы пациентов РА. Обращает на себя внимание высокая частота использования системных ГК в анализируемой когорте – 67%.

Что касается подгруппы пациентов с доказанным ОП (рис. 9), то длительная противовоспалительная терапия ГК отмечена у всех 40 (100%) пациентов, тогда как НПВП (в том числе «по требованию» применяли лишь 60,0% пациентов против 96,6% в подгруппе без доказанного ОП).

Такая высокая частота использования противовоспалительных средств пациентами РА является типичной для реальной практики клинической ситуацией, которая наглядно демонстрирует недостаточный ответ на стандартную базисную терапию. Потребность в ГК была выявлена у 67% наблюдаемых нами пациентов амбулаторного звена, принимавших метилпреднизолон в дозах от 4 до 12 мг в сутки. Следует подчеркнуть, что в подгруппе пациентов с РА и ОП частота применения ГК достоверно превышала этот показатель в подгруппе РА без доказанного ОП (рис. 9).

В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о патогенетической роли ГК в развитии ОП. Общеизвестно, что ГК в высоких и умеренных дозах способствуют возникновению и прогрессии остеопенического синдрома. Многие эксперты указывают, что определяющим фактором в развитии ОП является высокая кумулятивная доза ГК. По поводу малых доз ГК существует точка зрения, что противовоспалительный эффект ГК обеспечивает остеопroteкцию при РА. Однако полученные нами результаты говорят о том, что прием ГК даже в малых дозировках (2–4 мг в сутки) может негативно повлиять на развитие вторичного ОП при РА, поскольку у лиц с подтвержденным рентгенологически ОП присутствовал данный ФР. Аргументом в пользу этой концепции могут быть данные литературы, подтверждающие неблагоприятное воздействие минимальных доз ГК на костную ткань [3].

Таким образом, в ходе нашего исследования мы пришли к заключению, что ГК, несмотря на доказанную эффективность в подавлении хронического воспаления, могут оказывать супрессивное воздействие на минеральную плотность кости даже в низких дозах, а наличие дополнительных факторов риска (высокая активность РА, поздняя R-стадия, позитивность РА по РФ, АЦЦП) может усиливать негативное влияние ГК на костный метаболизм.

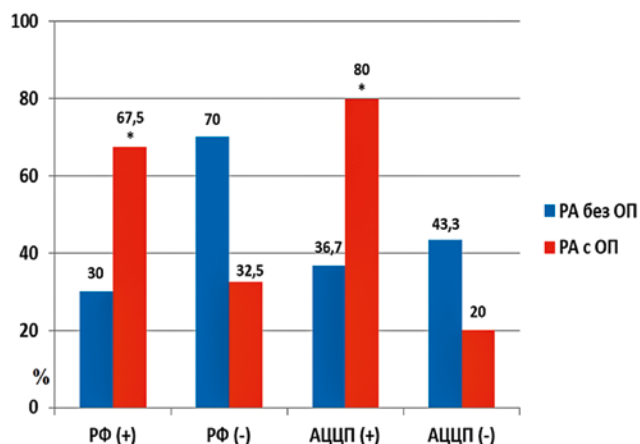


Рисунок 7 Анализ иммунологических маркеров при РА у лиц с подтвержденным и неподтвержденным ОП (%).

Примечание: * различия между группами лиц с РА без ОП и РА с ОП достоверны в соответствии с критерием χ^2 .

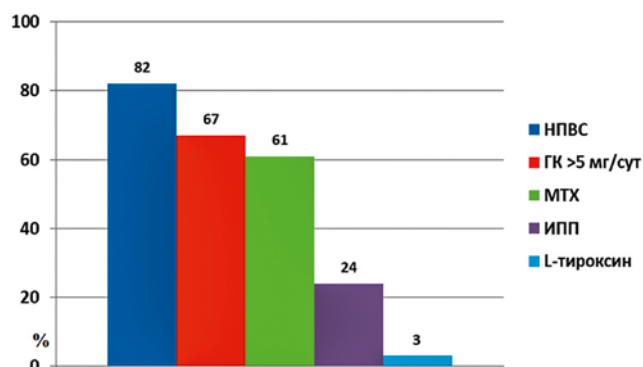


Рисунок 8. Анализ частоты применения ЛП, способных индуцировать ОП (%)

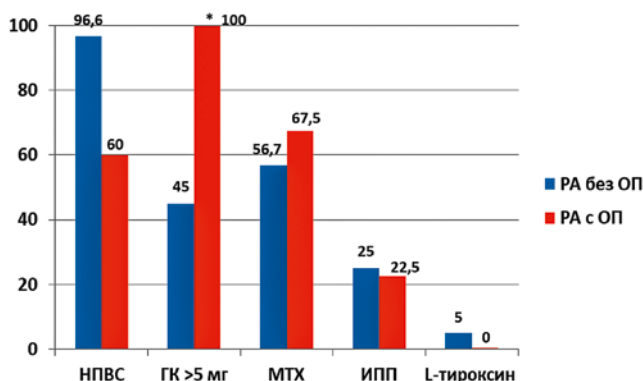


Рисунок 9. Сравнительный анализ частоты применения ЛП, способных индуцировать ОП у лиц с подтвержденным и неподтвержденным ОП (%).

Примечание: * – различия между группами лиц с РА без ОП и РА с ОП достоверны в соответствии с критерием χ^2 .

Заключение

Подводя итог приведенному выше анализу, необходимо отметить следующее. Как показывает реальная клиническая практика, адекватный мониторинг пациентов с РА с целью своевременного выявления факторов неблагоприятного прогноза, риска развития вторичного ОП, других осложнений РА остается чрезвычайно важной практической задачей [6, 14]. По-прежнему актуальна проблема достижения цели лечения – клинической ремиссии либо минимальной активности заболевания, поскольку прогноз

во многом определяется сохраняющейся активностью ревматоидного воспаления. ОП, как следствие неблагоприятного течения РА, был подтвержден менее чем у трети пациентов амбулаторного звена только на основании стандартного обследования – рентгенографии либо КТ костей и суставов. Вполне возможно, что в случае скрининга на ОП с применением высокоинформативных методов диагностики этого заболевания, таких как двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – ДХА, частота выявления ОП у лиц с РА оказалась бы существенно выше.

Что касается факторов, влияющих на риск развития ОП, то из традиционных ФР наиболее частыми у пациентов с РА оказались женский пол, возраст старше 50 лет у женщин, низкая физическая активность, а при сравнении частоты присутствия различных ФР у лиц с доказанным ОП оказалось, что наряду с этими ФР имеет место ассоциация ОП с показателем ИМТ менее 20 кг/м². Особое значение в развитии ОП при РА имеют болезнь-обусловленные ФР ОП. Анализ взаимосвязи между клиническими особенностями РА и наличием рентгенологически подтвержденного ОП показал, что высокая и умеренная активность заболевания, рентгенологическая прогрессия, серопозитивность по РФ и АЦЦП чаще сочетаются с системным ОП. Наряду с этим следует подчеркнуть и вклад противоревматической терапии в развитие остеопенического синдрома у пациентов с РА. Как следует из полученных нами результатов, у всех пациентов с доказанным ОП имела место гормонозависимость, обусловленная длительным приемом ГК в средних и малых дозах.

Таким образом, приведенные данные подтверждают тот факт, что механизм развития ОП при РА является многокомпонентным, он включает в себя комбинированное воздействие традиционных и болезнь-ассоциированных факторов, в том числе применение системных ГК в связи с сохраняющейся активностью РА. При ведении пациентов в амбулаторном звене целесообразно учитывать риск развития ОП у этой категории больных, основываясь на достаточно простом и доступном анализе ключевых традиционных и специфических для РА ФР.

Список литературы / References

1. Дыдыкина И. С., Алексеева Л. И. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, фактор риска, переломы, лечение. Научно-практическая ревматология. 2011. № 5. С. 13–17.
2. Dydykina I. S., Alekseeva L. I. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: diagnosis, risk factor, fractures, treatment. Scientific and practical rheumatology. 2011. No. 5. P. 13–17.
3. Дыдыкина И. С., Петрова Е. В., Дыдыкина И. С. и др. Динамика клинико-рентгенологических показателей на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды: предварительные результаты. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (4): 397–402.
4. Dydykina PS, Petrova EV, Dydykina IS and others. Dynamics of clinical and radiological parameters during therapy with denosumab in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoids: preliminary results. Scientific and practical rheumatology. 2015; 53 (4): 397–402.
5. Насонов Е. Л., Скрипникова И. А., Насонова В. А. Проблема остеопороза в ревматологии. М., Стин, 1997. 429 с.
6. Nasonov E. L., Skripnikova I. A., Nasonova V. A. The problem of osteoporosis in rheumatology. M., Steen, 1997. 429 p.
7. Насонов Е. Л. Глюкокортикоидный остеопороз: современные рекомендации. Consilium medicum, 2002. 4, 8.
8. Nasonov E. L. Glucocorticoid osteoporosis: current guidelines. Consilium medicum, 2002. 4, 8.
9. Остеопороз: руководство для врачей. Под ред. О. М. Лесняк. М. ГЭОТАР-Медиа, 2016. 464 с.
10. Osteoporosis: A Guide for Physicians. Ed. O. M. Lesnyak. M. GEOTAR-Media, 2016. 464 p.
11. Никитинская О. А., Торопцова Н. В., Демин Н. В. и др. Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результат программы «Остеоскрининг Россия». Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (3): 310–315.
12. Nikitinskaya O. A., Toroptsova N. V., Demin N. V. et al. The risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: the result of the Osteoscreening Russia program. Scientific and Practical Rheumatology. 2018; 56 (3): 310–315.
13. Островский А. Б., Оттева Э. Н., Тарнавская Т. С. Остеопороз при ревматоидном артрите. Дальневосточный медицинский журнал. 2012. № 4. С. 142–145.
14. Ostrovsky A. B., Otteva E. N., Tarnavskaya T. S. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. Far Eastern Medical Journal. 2012. No. 4, pp. 142–145.
15. Подворотова М. М., Дыдыкина И. С., Петрова Е. В., Раскина Т. А., Сороцкая В. Н., Дыдыкина И. С., Смирнов А. В., Алексеева Л. И. Остеопороз при ревматоидном артрите: факторы риска развития остеопороза. Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51. № 5. С. 121.
16. Podvorotova M. M., Dydykina PS, Petrova E. V., Raskina T. A., Sorotskaya V. N., Dydykina I. S., Smirnov A. V., Alekseeva L. I. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: risk factors for the development of osteoporosis. Scientific and practical rheumatology. 2013. V. 51. No. 5. P. 121.
17. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica 2020.
18. Rebrova O. Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica 2020 application package.
19. Российские клинические рекомендации. Ревматология под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. 464 с.
20. Russian clinical guidelines. Rheumatology Ed. E. L. Nasonova. M.: GEOTAR-Media. 2017. 464 p.
21. Таскина Е. А., Алексеева Л. И. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014. 52 (5): 562–571.
22. Taskina E. A., Alekseeva L. I. Risk factors for the development of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. Scientific and practical rheumatology. 2014. 52 (5): 562–571.
23. Brosch S, Redlich K, Pietschmann P. Pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis. Acta Med Austriaca. 2003; 30 (1): 1–5.
24. Forsblad d'Elia H, Larsen A, Waltbrand E. et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalized osteoporosis Annals of the Rheumatic Diseases 2003; 62: 617–623.
25. Hauberg G, Ostavik RE, Uhlig JA et al Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo RA Register. Ann Rheum Dis 2002; 61: 1085–1089.

Статья поступила / Received 07.06.21

Получена после рецензирования / Revised 08.06.21

Принята к публикации / Accepted 09.06.21

Сведения об авторах

Ансарова Анна Амирановна, аспирант кафедры¹, врач-терапевт².
ORCID: 0000-0001-8580-8305

Калинина Елена Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры¹, врач-терапевт².
ORCID: 0000-0002-8837-3674

Звоноренко Максим Сергеевич, аспирант кафедры¹, врач-терапевт².
ORCID: 0000-0002-5335-9151

Солоденкова Карина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры³.
ORCID: 0000-0003-3131-5737

Бабеева Аида Руфатовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹.
ORCID: 0000-0002-7588-8089

¹Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград
²ГУЗ «Поликлиника № 4», Волгоград

³Кафедра поликлинической терапии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Ансарова Анна Амирановна. E-mail: dr.ansarov@mail.ru

About authors

Ansarova Anna A., resident of Internal Disease Dept¹, therapist².
ORCID: 0000-0001-8580-8305

Kalinina Elena V., PhD Med, associated professor at Internal Disease Dept¹, therapist². ORCID: 0000-0002-8837-3674

Zvonorenko Maxim S., resident of Internal Disease Dept¹, therapist².
ORCID: 0000-0002-5335-9151

Solodenkova Karina S., PhD Med, associated professor at Out-Patient Internal Disease Dept³. ORCID: 0000-0003-3131-5737

Babaeva Aida R., DM Sci, professor, head of Internal Disease Dept¹.
ORCID: 0000-0002-7588-8089

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²Polyclinic No. 4, Volgograd, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Ansarov Anna A. E-mail: dr.ansarov@mail.ru

Для цитирования: Ансарова А. А., Калинина Е. В., Звоноренко М. С., Солоденкова К. С., Бабеева А. Р. Анализ факторов риска развития остеопороза у пациентов с ревматоидным артритом: данные реальной клинической практики. Медицинский алфавит. 2021; (16): 40–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-40-46>

For citation: Ansarov A. A., Kalinina E. V., Zvonorenko M. S., Solodenkova K. S., Babaeva A. R. Osteoporosis risk factors analysis in rheumatoid arthritis patients: data from real practice. Medical alphabet. 2021; (16): 40–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-40-46>

