

Остеопороз при ревматических заболеваниях



А. П. Евстигнеева

А. П. Евстигнеева

ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор исследований, в которых изучался остеопороз при ревматических заболеваниях, включая ревматоидный артрит, спондилоартрит, псориатический артрит, системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты. В обзоре освещены вопросы патогенеза, диагностики и лечения остеопороза при данных заболеваниях, представлены результаты эпидемиологических исследований, оценивающих факторы риска и распространенность остеопороза при ревматических заболеваниях. Отмечена высокая распространенность остеопороза и переломов при ревматических заболеваниях, превышающая популяционную, связанная прежде всего с системным и локальным воспалением, а также с приемом глюкокортикоидов. Указано, что существующие стратегии лечения ревматических заболеваний, направленные на подавление воспаления, в какой-то степени тормозят резорбцию костной ткани, но длительный прием глюкокортикоидов, напротив, усиливает ее. В обзоре представлены данные об основных препаратах для лечения остеопороза и подходы к лечению глюкокортикоидного остеопороза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз, переломы, минеральная плотность костной ткани, ревматоидный артрит, спондилоартрит, псориатический артрит, системные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты.

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Osteoporosis in rheumatic diseases

L. P. Evstigneeva

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

SUMMARY

The article presents a review of studies that have examined osteoporosis in rheumatic diseases, including rheumatoid arthritis, spondylarthritis, psoriatic arthritis, systemic connective tissue diseases, and systemic vasculitis. The review discusses the pathogenesis, diagnosis and treatment of osteoporosis in these diseases, presents the results of epidemiological studies assessing the risk factors and the prevalence of osteoporosis in rheumatic diseases. There was a high prevalence of osteoporosis and fractures in rheumatic diseases, exceeding the population, associated primarily with systemic and local inflammation, as well as with the intake of glucocorticoids. It is indicated that the existing strategies for the treatment of rheumatic diseases may partially reduce bone loss, but long-term administration of glucocorticoids, on the contrary, increase bone resorption. The review presents data on the medications for the treatment of osteoporosis and approaches to the treatment of glucocorticoid osteoporosis.

KEY WORDS: osteoporosis, fractures, bone mineral density, rheumatoid arthritis, spondylarthritis, psoriatic arthritis, systemic connective tissue diseases, systemic vasculitis.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

1. Введение

Ревматические заболевания занимают значительное место в структуре общей заболеваемости населения [1]. Остеопороз (ОП) является одним из наиболее частых коморбидных состояний при ревматических заболеваниях [2, 3]. Его распространенность будет расти в ближайшие годы, учитывая старение ревматологических пациентов [4]. Переломы, связанные с ОП, приводят к инвалидизации и значительному снижению качества жизни, утяжеляя течение основного заболевания.

В патогенезе ОП при ревматических заболеваниях лежат те же механизмы, что и при развитии первичного ОП, но воспаление, иммобилизация и препараты, применяемые для лечения ревматических болезней, оказывают дополнительное влияние на потерю костной ткани и ухудшение ее качества [5]. Система RANKL/RANK/OPG (RANKL – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора κ B, RANK – рецептор-активатор ядерного фактора κ B, OPG – остеопротегерин) и канонический Wnt – сигнальный путь (κ Wnt-СП) – важные звенья в патогенезе не только первичного ОП, но и в регуляции цитокин-зависимой резорбции костной ткани при ревматических болезнях. RANKL представляет собой цитокин семей-

ства факторов некроза опухоли, который связывается с RANK на клетках – предшественниках остеокластов, стимулируя дифференцировку остеокластов и активируя резорбцию кости. OPG – растворимый рецептор-ловушка, который экспрессируется остеобластами и нейтрализует RANKL, в результате чего процесс дифференцировки и активации остеокластов угнетается. Канонический Wnt – сигнальный путь (κ Wnt-СП) регулирует дифференцировку остеобластов, активируя транскрипцию генов, специфичных для остеобластов, и действует как главный регулятор остеогенеза. Активация κ Wnt-СП в остеобластах приводит к увеличению продукции OPG, вследствие чего угнетается активность остеокластов и уменьшается резорбция костной ткани. Ингибиторы κ Wnt-СП – белки семейства Диккоф-1 (Дкк-1) и склеростин снижают активность κ Wnt-сигнала и ведут к нарушению созревания остеобластов. Установлено, что RANKL экспрессируется на мембране активированных Т-лимфоцитов, синовиальных фибробластов и дендритных клеток, играющих важную роль в патогенезе ревматических заболеваний. Системная активация Т-лимфоцитов, лежащая в основе патогенеза многих ревматических заболеваний, создает

дисбаланс в системе RANKL/RANK/OPG с повышением секреции RANKL, что, наряду с усилением секреции ингибиторов κ Wnt-СП, приводит к тяжелому ОП [5]. В развитии ОП несомненна роль глюкокортикоидов (ГК), которые через систему RANKL/RANK/OPG, а также другие механизмы ведут к развитию ОП, ухудшению качества костной ткани и увеличению риска падений [6]. Российское исследование ГЛЮКОСТ, посвященное изучению риска развития глюкокортикоидного ОП и состояния медицинской помощи больным с глюкокортикоидным ОП, показало, что терапия пероральными ГК значительно увеличивала частоту переломов у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, особенно у людей старшего возраста. Каждый шестой больной с хроническим воспалительным заболеванием, когда-либо получавший длительную терапию ГК, имел один и более низкоэнергетический перелом [7].

Исследователями показано, что ОП при ревматических заболеваниях встречается чаще, чем в популяции. Так, среди пациентов, госпитализированных в ревматологическое отделение Свердловской областной клинической больницы, ОП у пациентов старших возрастных групп диагностирован у 35,5 %, доля больных, требующая лечения, по оценке FRAX (fracture risk assessment tool – алгоритм определения риска перелома), составляла 46,8 %, более трети пациентов имели низкоэнергетический перелом в анамнезе. Прием глюкокортикоидов увеличивал риск развития переломов более чем в 2,5 раза (ОШ = 2,68 [1,55–4,63]; $p = 0,004$) [8]. Похожие данные отмечены О. В. Добровольской и соавт.: в одномоментном исследовании у пациентов с ревматическими заболеваниями при проведении денситометрии частота ОП у женщин в постменопаузе при РА составила 31 %, при ССД – 43 %, что было достоверно больше, чем у пациентов с остеоартритом (17 %). Исследователями отмечена низкая частота лечения патогенетическими препаратами: их получали 25 % пациентов вместо 44 %, кому лечение данными препаратами было показано [9]. Высокая распространенность ОП выявлена не только у женщин в постменопаузе с ревматическими заболеваниями, но и у женщин репродуктивного возраста: сниженная минеральная плотность костной ткани (МПК) при ревматических заболеваниях (ревматоидный артрит, псориатический артрит, системная склеродермия) была обнаружена достоверно чаще в группе больных с ревматическими заболеваниями по сравнению со здоровым контролем (25 и 8 % соответственно; $p = 0,0213$) [10].

2. Артриты и спондилоартриты

2.1. Ревматоидный артрит

При ревматоидном артрите (РА) происходит как локальная, так и системная потеря костной ткани, сопровождающаяся уменьшением как губчатой, так и кортикальной кости [11, 12]. Патогенез потери костной массы на местном и системном уровнях связан преимущественно с воспалительным процессом и высвобождением цитокинов. Снижение костной плотности наблюдается на ранних стадиях РА и даже до клинических проявле-

ний болезни [13]. При ОП, связанном с РА, поражается вся кость, хотя кортикальная кость более восприимчива к потере костной массы [14]. Так, периферическая количественная компьютерная томография высокого разрешения показала, что пациенты с РА имеют повышенную кортикальную порозность и пониженную механическую прочность [15, 16, 17], что приводит к большему риску низкоэнергетических переломов по сравнению со здоровыми людьми [17]. Воспаление при РА в основном вызвано повышенной секрецией цитокинов, включая фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). Эти цитокины могут прямо или косвенно активировать остеокласты, вызывая потерю костной массы, а также останавливать дифференцировку остеобластов. RANKL является одним из ключевых цитокинов, участвующих в патогенезе локальной и системной потери костной ткани при РА [18]. У пациентов с РА гиперэкспрессия RANKL наблюдается во многих клетках, принимающих участие в воспалении, например в Т-лимфоцитах, что ведет к стимуляции остеокластогенеза [19, 20]. Кроме того, у подгруппы пациентов с РА вырабатываются антитела к OPG, присутствие которых ассоциируется с более высокой активностью заболевания и повышенной костной резорбцией [21]. С повышенным риском ОП и эрозий у пациентов с РА также ассоциируется повышение концентрации Дкк-1 (ингибитора κ Wnt-СП) [22, 23]. Продукция Дкк-1 усиливается воспалительными цитокинами, такими как ФНО- α [24], однако новые данные показали, что на усиление секреции Дкк-1 также может влиять паратиреоидный гормон (ПТГ), особенно при РА [23, 25]. Повышение Дкк-1, вызванное паратиреоидным гормоном, может, по крайней мере частично, объяснить риск ОП у пациентов с РА и низким уровнем витамина D [26, 27]. Другими независимыми факторами, связанными с повышенной резорбцией при РА, являются антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [28, 29]. АЦЦП-позитивность связана с системным ОП [30, 31] даже до клинических проявлений РА [13]. Кроме того, у АЦЦП-положительных пациентов с РА околоуставной остеопороз наблюдается на ранних стадиях болезни [32]. Эти данные подтверждают гипотезу о прямой активации остеокластов антицитруллинированными белками [28]. У пациентов с РА наблюдается как снижение МПК, так и саркопения [33], что сопровождается повышенным риском падений и переломов [34].

ОП обнаружен у 30–50 % пациентов с РА [9, 35, 36, 37]. Риск развития ОП при РА был тесно связан с продолжительностью и тяжестью заболевания, а также с возрастом и полом пациентов [35, 38]. Исследования показывают высокий риск ОП не только у женщин, но и у мужчин [8, 39]. Два метаанализа продемонстрировали, что риск переломов у пациентов с РА на 60–100 % выше, чем у здоровых людей в контрольной группе [40, 41]. Другой метаанализ, сфокусированный на переломах позвонков, подтвердил двукратное увеличение риска переломов позвонков у пациентов с РА [42]. В исследовании О. В. Добровольской и соавт. также показан высокий риск переломов позвонков, которые составляли

62 % от переломов всех локализаций [9]. При РА риск ОП высок не только у женщин в постменопаузе, но также у женщин в пременопаузе [10, 43] и у мужчин [39] по сравнению с контрольными группами. Следует отметить, что при расчете 10-летней вероятности переломов по модели FRAX ревматоидный артрит является самостоятельным фактором риска ОП. У больных РА в возрасте 50 лет и старше для оценки риска перелома калькулятор FRAX без внесения в алгоритм данных МПК бедра в достаточной мере выявляет среди больных РА лиц, нуждающихся в лечении ОП [44]. Как показала программа «Остеоскрининг Россия», высокий риск переломов имеют 42 % пациентов с РА. При этом отмечено, что при использовании алгоритма FRAX среди мужчин с РА риск переломов может недооцениваться и им предпочтительно проводить денситометрическое исследование аксиальных отделов скелета [45].

Несмотря на высокую распространенность ОП среди пациентов с РА, только около 45 % пациентов с РА получают препараты кальция и витамина D [46], и только 5,4 % пациентов с РА, среди тех, кто не принимает ГК, принимают бисфосфонаты [47]. Среди когорты из 11 669 пациентов с РА, наблюдавшихся в течение десяти лет, только половина пациентов с высоким риском переломов получала какие-либо препараты для лечения ОП [48].

ГК широко используются для лечения РА, и их эффективность в уменьшении воспаления широко признана [49, 50]. Тем не менее доказано, что ГК играют значимую роль в патогенезе ОП; переломы являются наиболее важными побочными эффектами, связанными с их применением [51]. Частота переломов у пациентов с РА, принимающих ГК, в два раза выше по сравнению с пациентами, не леченными ГК [52]. Несмотря на данные о вреде длительного приема ГК и (или) их приема в высоких дозах, остается неопределенность относительно вреда краткосрочного курса ГК в низких дозах при активном РА. Эти противоречия в значительной степени основаны на установленных преимуществах ГК в контроле активности заболевания [49, 50]. Метаанализ показал, что лечение ГК у пациентов с РА в большей степени ассоциировалось с отрицательным влиянием на МПК поясничного отдела позвоночника, чем с влиянием на МПК бедра и предплечья [53]. Другой, более поздний метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний по влиянию ГК на МПК при активном РА в ранней стадии заболевания показал, что пациенты, получавшие ГК, не имели различий в изменении МПК по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в связи с чем исследователи предположили, что подавление воспаления при лечении ГК может уравновесить их неблагоприятное влияние на ремоделирование костной ткани [54]. При анализе риска переломов, в зависимости от принимаемых медикаментов, у пациентов с РА (11 412 человек) выявлено повышение риска переломов при приеме любых доз ГК более 3 месяцев: ОШ = 1,26 (95 % ДИ: 1,07–1,48) для дозы менее 7,5 мг и ОШ = 1,57 (95 % ДИ: 1,27–1,94) для дозы 7,5 мг и более в день [55]. Следует отметить, что, согласно российской версии FRAX, пере-

счет индивидуальной 10-летней вероятности переломов проводится при приеме ГК в течение 3 месяцев и более и зависит от дозы ГК [56].

В нескольких исследованиях изучалась эффективность базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в предотвращении потери костной массы у пациентов с РА. В целом исследования обнаружили возможное небольшое положительное влияние БПВП на плотность и метаболизм костей, вероятно, опосредованное уменьшением воспаления [57].

Некоторые разногласия остаются относительно генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) по их влиянию на ОП при РА [18, 58]. Ингибиторы ФНО- α были первыми молекулами, изученными в этой области, с противоречивыми результатами в отношении МПК и маркеров метаболизма костной ткани [59, 60, 61]. Вариабельность этих результатов, вероятно, была связана с большим количеством вмешивающихся факторов (таких как дефицит витамина D и прием ГК). Недавно опубликованное исследование показало, что использование ингибиторов ФНО- α было связано с небольшим снижением риска перелома позвонков у пациентов с РА [55]. Ингибиторы ИЛ-6 и абатацепт показали обнадеживающие результаты в предотвращении потери костной массы при РА, достигая лучших результатов, чем ингибиторы ФНО- α , особенно в околосуставных участках и у АЦЦП-положительных пациентов [58, 62, 63]. Эти результаты можно объяснить гипотезой об активации остеокластов антицитрулинированными антителами [28]. Вместе с тем, недавно опубликованное исследование небольшого числа пациентов с РА показало, что 12-месячное лечение ритуксимабом вызывало снижение МПК шейки бедренной кости, несмотря на уменьшение активности заболевания [64]. Последнее было особенно очевидным у пациентов с дефицитом витамина D, так же, как и в исследовании при лечении ингибиторами ФНО- α [60].

Бисфосфонаты – это наиболее часто назначаемые препараты при постменопаузальном ОП. Доказательства эффективности бисфосфонатов в лечении ОП у пациентов с РА в значительной степени получены из экстраполяции данных клинических исследований ОП, вызванного глюкокортикоидами [65, 66, 67, 68], где РА представлял собой наиболее частое заболевание, требующее терапии ГК. В целом эти испытания продемонстрировали эффективность бисфосфонатов с точки зрения профилактики и лечения ГК-индуцированного ОП в субпопуляциях пациентов с РА. Более того, показано, что золедроновая кислота может тормозить образование эрозий при раннем РА при использовании вместе с метотрексатом [69].

Деносумаб – человеческое моноклональное антитело против RANKL с доказанной эффективностью в повышении МПК при ОП, вызванном ГК [70]. Антирезорбтивная активность деносумаба превышает таковую у бисфосфонатов и проявляется уже через 3 месяца приема [71]. Доказаны сопоставимый эффект по приросту МПК у пациентов с РА и постменопаузальным ОП при лечении деносумабом [72], а также снижение кортикальной порозности и увеличение механической прочности

у пациентов с РА, леченых деносумабом [73, 74]. В исследовании по изучению деносумаба при РА показано увеличение МПК по сравнению с исходным уровнем на 3,0% в поясничном отделе позвоночника и на 1,6% в проксимальном отделе бедра (что было значительно больше, чем в группе плацебо). В этом же исследовании деносумаб, добавленный к метотрексату, значительно ингибировал прогрессирование эрозии костей через 6 и 12 месяцев наблюдения [75]. В 2016 году еще одно клиническое испытание подтвердило положительный эффект деносумаба с точки зрения предотвращения эрозии костей при РА [76]. Более того, у пациентов с РА и ОП переход с пероральных бисфосфонатов на деносумаб приводил к значительно меньшему прогрессированию эрозии костей по сравнению с продолжением приема бисфосфонатов [77]. При РА терапия деносумабом позволяет достоверно увеличить МПК в позвоночнике и шейке бедра, стабилизировать МПК в дистальном отделе предплечья независимо от приема ГК [78].

В отличие от бисфосфонатов и деносумаба, при лечении терипаратидом в плацебо-контролируемом клиническом испытании не показано предотвращение эрозий при РА [79]. Вместе с тем терипаратид эффективен при лечении ОП, вызванного ГК [80], и у пациентов с РА может снижать риск как переломов позвонков и внепозвоночных переломов [81].

Помимо фармакологических методов лечения, всем пациентам с РА необходимы прием витамина D, препаратов кальция при недостаточном поступлении кальция с пищей и занятия физическими упражнениями [81]. Подключение к медикаментозной терапии ЛФК и физиотерапии позволяет контролировать активность заболевания, улучшает функциональную активность, уменьшает болевой синдром и общее состояние пациентов [82].

2.2. Спондилоартрит

Патологическое костеобразование в виде остеофитов является одним из признаков спондилоартритов (СпА), включая псориатический артрит (ПсА). В то же время, несмотря на образование остеофитов и анкилозирование позвоночника, ОП, по данным многоцентрового исследования (22 страны, 3984 человека), представляет собой частую патологию при СпА (остеопороз выявлен у 13% пациентов со СпА) [83]. Недавний метаанализ подтвердил данные о высокой распространенности ОП и переломов при СпА с неоднородностью данных в различных выборках: распространенность остеопороза колебалась от 11,7 до 34,4%, распространенность переломов варьировала от 11,0 до 24,6%. Неожиданно высокими оказались потребление алкоголя (58,0–61,0%), использование кортикостероидов (11,7–66,9%) и дефицит витамина D (26,0–76,0%) [84].

В целом ряде исследований выявлена высокая частота переломов позвонков при СпА, превышающая частоту внепозвоночных переломов. Так, по данным R. J. Weiss и соавт., при СпА в исследовании «случай – контроль» переломы позвонков встречались до семи раз чаще по сравнению с контролем (ОШ = 7,1; 95% ДИ: 6,0–8,4) и чаще,

чем при других ревматических болезнях, несмотря на то, что спондилоартритом чаще болеют молодые мужчины и реже по сравнению с другими воспалительными ревматическими заболеваниями используются ГК [85]. Другое исследование «случай – контроль» также показало повышенный риск клинических переломов позвонков при СпА (ОШ = 3,26; 95% ДИ: 1,51–7,02) при сравнении с пациентами без СпА. При этом риск невертебральных переломов статистически значимо не различался между пациентами со СпА и без СпА. Риск любых клинических переломов возрастал при сочетании СпА с воспалительным заболеванием кишечника (ОШ = 2,79; 95% ДИ: 1,10–7,08) [86]. Похожие результаты были получены в опубликованном позднее когортном исследовании, согласно которому риск клинических переломов позвонков при СпА превышал популяционный почти в два раза (ОР = 1,93; 95% ДИ: 1,39–2,68), при этом риск внепозвоночных переломов при СпА также был выше по сравнению с пациентами без СпА (ОР = 1,19; 95% ДИ: 1,02–1,39) [87].

По данным N. Montala и соавт., большинство переломов при СпА локализованы в грудном отделе позвоночника и по степени деформации являются легкими [88]. Российские исследователи, напротив, выявили наибольшую частоту переломов позвонков в шейном отделе, которые по типу деформаций были двояковогнутыми [89].

В прошлом ОП при СпА связывали с иммобилизацией из-за тяжести болезни и нарушения подвижности позвоночника [90]. Однако дальнейшие исследования показали, что потеря костной массы наблюдается уже в течение первых 10 лет от начала заболевания [91]. В настоящее время в патогенезе ОП при СпА рассматриваются как локальные, так и системные механизмы. Так, стало известно, что воспаление в позвоночнике может привести к локальной потере костной массы с риском перелома, особенно в местах с отеком костного мозга, выявленном по МРТ [92]. Сообщалось, что наличие поражений при МРТ, определяемых как отек костного мозга, в пять раз увеличивает риск низкой МПК позвоночника, а также является лучшей детерминантой низкой МПК бедра [93]. Ассоциация низкой МПК позвоночника и отека костного мозга по МРТ позвоночника показана при аксиальном дорентгенологическом СпА [94, 95], еще раз подтверждая раннее развитие ОП при СпА. В исследовании Е. Е. Губарь и соавт. у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом, несмотря на молодой возраст пациентов, сниженная МПК выявлена у 18,0% больных (у 14,0% пациентов – в позвоночнике, у 5,3% – в шейке бедренной кости) [95]. Системное воспаление, по крайней мере, частично отвечает за системную потерю костной массы у пациентов из-за провоспалительных цитокинов, что приводит к прямой активации остеокластогенеза [96]. Маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), отек костного мозга по МРТ, а также мужской пол были связаны с более низкой МПК при раннем аксиальном спондилоартрите (АкСп) [91]. Уменьшение толщины кортикального слоя, по данным периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения, было

показано уже в первые 2 года от начала болезни у мужчин с ранним дорентгенологическим АксСп [97]. Другим фактором, влияющим на снижение МПК и повышение риска переломов позвонков, явился Дкк-1 (ингибитор Wnt), концентрация которого возрастала при повышении СРБ [98]. В патогенезе ОП при СпА, как многофакторного заболевания, играют роль и другие известные факторы риска, в том числе генетическая предрасположенность [5].

Таким образом, воспаление при СпА может приводить к развитию ОП двумя путями: во-первых, вызывая общую потерю костной массы из-за системных негативных эффектов, во-вторых, локально воздействуя на участки с воспалительным отеком.

Особенностью диагностики остеопороза и прогнозирования риска последующих переломов при СпА является завышение показателей МПК при оссификации позвоночника, более выраженное у мужчин. У каждого пятого пациента с СпА имеются изменения формы тел позвонков при нормальной МПК, что заставляет предположить, что для формирования полноценного представления о состоянии аксиального скелета и адекватной коррекции лечения больных требуется сочетанное применение рентгенологического исследования позвоночного столба и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [99]. Использование TBS (Trabecular Bone Score, трабекулярный костный индекс) может помочь в оценке риска последующих переломов, поскольку на TBS не влияет оссификация позвоночника [100].

Для профилактики ОП у пациентов со СпА может рассматриваться базисная терапия, направленная на снижение активности заболевания. Учитывая ключевую роль воспаления в потере костной массы, ожидается, что противовоспалительные препараты могут оказать положительное влияние на костную ткань. Вместе с тем данные о влиянии нестероидных противовоспалительных препаратов на ОП при СпА ограничены. Показано, что у пациентов со СпА, принимавших нестероидные противовоспалительные препараты, риск клинических переломов снижался (ОШ = 0,65; 95 % ДИ: 0,50–0,84) [94]. При этом имела значение регулярность приема нестероидных противовоспалительных препаратов: риск клинических переломов повышался у тех, кто принимал препараты нерегулярно [95]. В исследовании Т. А. Раскиной и соавт. продемонстрированы стабилизация МПК в шейке бедра и повышение в позвоночнике за период лечения 36 месяцев, которое авторы связали с кальцификацией паравертебральных тканей, а не с истинным возрастанием костной плотности в позвонках [101]. В этом же исследовании лечение инфликсимабом в сочетании с НПВП в течение 36 месяцев привело к достоверному повышению МПК как в позвоночнике, так и в шейке бедра, при этом повышение МПК в позвоночнике было более умеренным по сравнению с пациентами, принимающими НПВП [101].

По данным метаанализа с включением ГИБП, показана эффективность ингибиторов ФНО- α , с точки зрения МПК у пациентов со СпА [102], но данные об изменениях частоты переломов все еще отсутствуют [103]. Авторы объяснили это высоким бременем воспаления в течение

длительного периода болезни, которое могло вызвать тяжелый ОП до начала действия ингибиторов ФНО- α . Другое объяснение этого заключается в том, что у пациентов со СпА страдает качество костной ткани. Авторы полагают, что более раннее начало лечения ингибиторами ФНО- α может предотвратить снижение МПК и новые переломы [103].

Важно отметить, что переломы позвонков часто упускают из виду в повседневной клинической практике, поскольку рентгенограммы грудного отдела позвоночника часто не проводятся, в то время как большинство переломов позвонков происходит именно в грудном отделе позвоночника. Более того, у пациентов с СпА часто упускают из виду боль в спине, которая является признаком перелома позвонков, так как большинство пациентов уже страдают от боли в спине, вызванной самой болезнью [103].

На сегодняшний день не было проведено двойных слепых рандомизированных клинических испытаний антирезорбтивных или остеонаболических агентов в популяции СпА, поэтому к ним применимы рекомендации по лечению и ведению постменопаузального, мужского и стероидного ОП.

2.3. Псориаз и псориатический артрит

При ПсА также отмечен более высокий риск ОП и переломов по сравнению с популяционным. Когортное исследование, опубликованное в 2017 году, с включением 9788 пациентов (17 % получали таблетированные ГК) выявило повышенный риск переломов любых локализаций при сравнении с контролем: ОР = 1,26 (95 % ДИ: 1,06–1,27), который оставался выше популяционного после поправки на известные факторы риска ОП: ОР = 1,16 (95 % ДИ: 1,06–1,27) [104]. Систематический обзор наблюдательных исследований, опубликованный в 2020 году [105], подтвердил повышение риска переломов у пациентов с псориазом и ПсА. При этом переломы встречались в том числе у пациентов нормальной МПК и без известных факторов риска развития ОП [105]. В исследовании, оценивающем частоту ОП и переломов среди пациентов, наблюдавшихся в ревматологическом отделении Свердловской областной клинической больницы среди пациентов с ПсА (средний возраст – $56,1 \pm 6,2$ года), по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии ОП выявлен в 13,0 % случаев, а частота остеопоротических переломов составила 21,7 % [8].

Влияние терапии на риск остеопороза при ПсА изучено недостаточно. Метотрексат, наиболее часто применяемый препарат из группы БПВП, не показал себя как фактор риска остеопороза в выборках пациентов с РА, псориазом и ПсА [106, 107]. В ряде исследований оценено влияние ГИБП на МПК и риск переломов. В исследовании А. Szentpetery и соавт. при лечении ингибиторами ФНО- α пациентов с псориазом и ПсА в течение 3 лет показаны стабилизация МПК в позвоночнике и уменьшение в шейке бедра [108], что отличалось от результатов исследования эффективности ингибиторов ФНО- α при СпА, где наблюдался прирост МПК при лечении в течение 3 лет

лечения как в позвоночнике, так и в шейке бедра [101]. При лечении ингибиторами ФНО- α при ПсА продемонстрировано улучшение микроархитектоники костной ткани по периферической компьютерной томографии высокого разрешения в исследовании «случай – контроль» [109], но снижение риска переломов, как и при СпА, не доказано.

Для лечения ОП при ПсА применяется терапия антиостеопоротическими препаратами с теми же рекомендациями, как и при лечении пациентов с постменопаузальным, мужским и стероидным ОП.

3. Системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты

3.1. Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) – это хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое имеет сложную патофизиологию и широкий спектр клинических проявлений, затрагивающих потенциально все ткани и системы организма, среди которых вовлекается и костная ткань, как под влиянием заболевания, так и под влиянием лечения [110]. Более того, кость поражается как в суставах, так и на системном уровне, вызывая ОП и низкоэнергетические переломы [110, 111]. Распространенность остеопении при СКВ составляет от 25,0 до 74,0 %, остеопороза – от 1,4 до 68,0 % [110]. Распространенность варьирует в зависимости от исследуемой популяции, возраста, лечения, поражения органов и др. факторов. Эта же вариабельность распространенности наблюдается и при оценке переломов, особенно позвонков, поскольку они клинически остаются невыявленными довольно часто. Так, в работе, выполненной на базе Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова, показана высокая частота переломов позвонков при СКВ (46,5 %), из них в 55,0 % случаев они не имели значимых клинических проявлений и были выявлены только при целенаправленном исследовании [112].

В когортном исследовании 47 709 пациентов с СКВ (19,8 % с волчаночным нефритом), сопоставимых с 190 836 пациентами сравнения без СКВ, риск переломов был в два раза выше, чем у пациентов группы сравнения (ОР = 2,09; 95 % ДИ: 1,85–2,37). Пациенты с волчаночным нефритом имели наибольший риск переломов по сравнению с контролем (ОР = 3,06; 95 % ДИ: 2,24–4,17), при этом риск переломов при нефрите в 1,6 раза был выше, чем у пациентов с СКВ без нефрита (ОР = 1,58; 95 % ДИ: 1,20–2,07). Поправка на прием ГК и сопутствующие заболевания лишь немного снизила эти риски [113]. В систематическом обзоре (14 544 пациента с СКВ) показан повышенный риск переломов любых локализаций до и после коррективной на вмешивающиеся факторы (нескорректированный ОР = 2,07; 95 % ДИ: 1,46–2,94; $p < 0,001$; скорректированный ОР = 1,22; 95 % ДИ: 1,05–1,42; $p = 0,01$). Наибольший риск выявлен для переломов позвонков (ОР = 2,97; 95 % ДИ: 1,71–5,16; $p < 0,001$) [114]. В российском исследовании РЕНЕССАНС среди пациентов с СКВ и необратимыми органами по-

вреждениями, госпитализированных в клинику НИИР имени В. А. Насоновой, большинство из которых составляли женщины (средний возраст – $34,91 \pm 11,10$ года), ОП по денситометрии был выявлен у 6 % пациентов [115]. В другом российском исследовании, проведенном на базе НИИ КиЭР (Волгоград), снижение МПК наблюдалось у 37,04 % пациентов (большинство составляли женщины, средний возраст – $37,49 \pm 2,39$ года) [116]. Представленные данные показывают высокую распространенность остеопороза и остеопении при СКВ у лиц молодого возраста, в первую очередь связанную с активностью СКВ и приемом ГК. По мнению авторов, несмотря на то что ассоциация между назначением ГК и развитием повреждений, в том числе ОП, более чем очевидна, существует и другая точка зрения, согласно которой своевременное назначение адекватных доз ГК и цитостатиков приводит к снижению активности СКВ, уменьшению частоты и тяжести обострений и тем самым способствует снижению риска развития повреждений [115].

Патофизиология потери костной массы при СКВ сложна и многофакторна, в ней учитываются традиционные факторы риска, факторы риска, связанные с заболеванием, и факторы, связанные с лечением [110]. Исследования продемонстрировали влияние иммунного воспаления на остеобласты, остеокласты и остециты, в основном обусловленное ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО- α через стимуляцию дифференцировки и активности остеокластов, с одной стороны, и ингибирования активности остеобластов – с другой [19]. Эти эффекты реализуются через ось RANKL/RANK/OPG и Wnt-сигнальный путь [24].

Еще один важный механизм развития ОП – метаболический, в котором основную роль играют витамин D и паратиреоидный гормон (ПТГ). Пациентам с СКВ рекомендуется избегать солнечного света и пользоваться солнцезащитными кремами широкого спектра действия, что нарушает выработку эндогенного витамина D. Кроме того, пациенты с нефритом могут иметь нарушение гидроксилирования витамина D в почках [117]. В нескольких исследованиях показано, что дефицит витамина D распространен среди пациентов с СКВ и является фактором риска потери костной массы [114]. В небольшом исследовании ювенильной СКВ низкая МПК выявлена у 15 % пациентов в дебюте заболевания, а также обнаружена связь между низкой МПК и низким уровнем кальция в сыворотке крови и повышением уровня ПТГ [118]. Определенную роль в снижении МПК при СКВ играют половые гормоны, в частности было описано снижение уровня дегидроэпиандростерона у пациентов с СКВ, по сравнению с контролем, и его более низкий уровень при высокой активности СКВ по сравнению с низкой [119]. Кроме того, более низкие уровни гормона были связаны с более низкой МПК у пациентов с СКВ в пременопаузе [120].

В нескольких исследованиях и нескольких метаанализах изучались факторы риска ОП и переломов у пациентов с СКВ с неоднородными результатами, по крайней мере частично, из-за наличия вмешивающихся переменных (например, активности заболевания, неоднородности

проявлений СКВ или протокола лечения и оценки результатов). Исследования противоречивы в отношении корреляции между активностью заболевания и потерей костной массы при СКВ. Снижение МПК ассоциировано с повышением возраста, низким весом, повышением индекса повреждения, маркерами воспаления, нарушением функции почек [121], низким индексом массы тела, дефицитом витамина D, постменопаузой [122], с повышением числа беременностей, постменопаузой, повышением индекса повреждения [123]. Несомненную роль в развитии ОП играют препараты, используемые для лечения данного заболевания, в первую очередь ГК. В исследовании «случай – контроль» показана ассоциация низкой МПК с кумулятивной дозой ГК. Связи низкой МПК с приемом противомаларийных и иммуносупрессивных препаратов не выявлено [124].

3.2. Системная склеродермия

Системная склеродермия (ССД) – это заболевание соединительной ткани, характеризующееся фиброзом тканей и поражением микрососудов. Поскольку при ССД поражаются многие органы и системы, предполагается, что ОП при ССД наблюдается чаще по сравнению с популяцией. Действительно, в исследованиях [125–130] выявлены снижение МПК и повышенный риск ОП и переломов. По данным исследований, распространенность ОП при ССД составила от 3,0 до 51,1 %, переломов – от 0,0 до 38,0 % [125]. Выявлена высокая частота переломов позвонков, распространенность которых варьировала от 13 % [128] до 24–25 % [131, 132]. Примечательно, что большинство переломов выявлялись в грудном отделе позвоночника, но переломы данной локализации не оказывали влияния на функцию легких [128].

При сравнении ССД, РА и контроля была выявлена похожая частота ОП и переломов при ССД и РА, превышающая частоту в контроле (частота ОП при ССД – 30 %, при РА – 32 %, в контроле – 11 %, Частота переломов при ССД – 35 %, при РА – 33 %, в контроле – 10 %) [132].

Факторами риска ОП при ССД являлись: диффузная форма склеродермии [126, 125, 129, 131]; продолжительность болезни [129, 130]; семейный анамнез ОП [125]; возраст [125, 128]; менопауза [125]; поражение внутренних органов [125, 126], в том числе легких [128]; снижение индекса массы тела [127, 128]; снижение уровня 25(ОН)D [125, 130, 131], связанное с ним повышение ПТГ [131] и кумулятивная доза ГК [130]. Ассоциация кальциноза со снижением МПК показала противоречивые результаты: выявлено как влияние кальциноза на снижение МПК [125], так и отсутствие связи [129]. Имеется много причин для этой неоднородности факторов риска, например разные размеры выборки, разные методы оценки потери костной массы (Т-критерий вместо Z-критерия у более молодых пациентов), неполная оценка возможных факторов, влияющих на МПК или разная частота лечения ГК и витамином D.

Одна из возможных причин повышенной распространенности ОП при ССД заключается в том, что существуют некоторые факторы риска ОП, которые могут быть более

частыми у пациентов с ССД по сравнению с общей популяцией, например мальабсорбция, связанная с поражением желудочно-кишечного тракта, преждевременная недостаточность яичников при лечении циклофосфамидом, более низкий индекс массы тела, вызванный мальабсорбцией [133], а также прием системных ГК, хотя эти лекарства при ССД используются реже, чем при других системных ревматических заболеваниях. Имеются также данные о более низком качестве костной ткани при ССД. Е. Koumakis *et al.* [134] и В. Ruaro *et al.* [135], оценив TBS при ССД, показали, что пациенты с ССД имели более низкие значения по сравнению с контролем, но схожие с пациентами с РА.

В связи с тем, что для диагностики остеопороза и решения вопроса о необходимости лечения используются разные инструменты, представляются интересными результаты исследования, проведенного в НИИР имени В. А. Насоновой в выборке 136 больных с ССД (110 женщин и 26 мужчин, средний возраст $59,3 \pm 7,5$ года). Результаты исследования показали, что высокий риск переломов, по FRAX, выявлен у 37,3 % женщин и не выявлен ни у кого из мужчин. По результатам двухэнергетической рентгеновской денситометрии, число пациентов с ОП увеличилось среди женщин до 45,5 %, среди мужчин – до 23,0 %. При пересчете риска переломов по FRAX после добавления показателей денситометрии высокий и очень высокий риск выявлен у 60,9 % женщин и у 11,5 % мужчин. В целом, по данным комплексной оценки, лечение ОП было показано у 65,4 % больных ССД, но алгоритм FRAX без включения показателей денситометрии оказался недостаточно информативен для выявления пациентов, нуждающихся в лечении ОП, особенно среди мужчин [136].

3.3. Синдром Шегрена

Исследования, которые оценивали МПК при первичном синдроме Шегрена (ПСШ), немногочисленны. Одно небольшое исследование 128 китайских пациенток с ПСШ (86 женщин в постменопаузе) выявило остеопению у 32,8 % и остеопороз у 51,6 %, но только 6 пациентов имели в анамнезе низкотравматические переломы [137]. В другом ретроспективном исследовании, проведенном на Тайване, участвовали пациенты с РА, СКВ и ПСШ, которым проводилось исследование минеральной плотности костной ткани с помощью двухэнергетической рентгеновской денситометрии и оценивались переломы. Среди 118 пациентов с ПСШ частота остеопоротических переломов составила 33,1 %. Авторы, рассчитав FRAX, с измерением МПК или без него, сделали вывод о том, что FRAX, адекватно оценивая риск переломов при РА, недооценивает риск переломов у пациентов с СКВ и ПСШ, даже после стратификации по возрасту и терапии ГК [138]. В популяционном исследовании, проведенном в Германии, распространенность ОП при синдроме Шегрена изучалась по статистическим картам пациентов, обратившихся к ревматологу с диагнозом синдрома Шегрена (код МКБ М35.0). За двухлетний период выявлен 5961 пациент с синдромом Шегрена

(средний возраст – 66 лет, 90 % составляли женщины, у 58 % синдром Шегрена был вторичным в основном при РА и СКВ). Контрольную группу составили пациенты, также наблюдавшиеся у ревматолога, но без аутоиммунных заболеваний, сопоставимые по полу и возрасту. У всех пациентов была оценена коморбидность, в том числе ОП, частота которого составила 26 % при первичном СШ и 38 % – при вторичном СШ. В контроле ОП зарегистрирован у 10 % пациентов без аутоиммунных воспалительных заболеваний [139].

3.4. Полимиозит, дерматомиозит

У пациентов с полимиозитом (ПМ) и дерматомиозитом (ДМ), в лечении которых используются высокие дозы ГК, имеется ожидаемо высокая частота ОП и переломов, которая была подтверждена рядом исследований. В выборке пациентов с ДМ/ПМ остеопороз выявлялся чаще по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту, полу и индексу массы тела (в позвоночнике – 20,0 и 3,8 %, $p = 0,007$; в шейке бедра – у 27,5 и 10,3 %, $p = 0,016$ соответственно). Такая же закономерность выявлена для переломов, которые при ДМ/ПМ наблюдались чаще по сравнению с контролем (17,9 против 5,1 % соответственно, $p = 0,040$). Пациенты с остеопорозом и переломами при ДМ/ПМ, по сравнению с пациентами без остеопороза/переломов, были старше, имели меньше индекс массы тела, женщины чаще были в периоде постменопаузы [140].

При сравнении ДМ/ПМ с РА было обнаружено, что распространенность ОП, диагностированного по денситометрии, выше в группе ДМ/ПМ по сравнению с РА (13,5 и 7,0 % соответственно, $p = 0,045$), но частота переломов статистически значимо не различалась между группами (75 и 68 %) [141].

Наиболее часто при ДМ/ПМ выявлялись переломы позвонков, причем у 46 % пациентов они были бессимптомные [142]. Через 3 года пациентам этого же исследования (исходно 100 пациентов с ПМ/ДМ, средний возраст 35,5 года) было предложено повторно выполнить рентгенограммы грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции. Обследование проведено у 31 человека (17 из них ранее имели переломы позвонков). За данный период общее количество деформированных позвонков увеличилось с 27 до 51. У пациентов с ранее выявленными переломами позвонков риск последующих переломов возрос более чем в пять раз по сравнению с пациентами, исходно не имеющими переломов позвонков (76,50 и 14,28 %) [143].

3.5. Системные васкулиты

Остеопороз при системных васкулитах может возникать на фоне васкулита или быть осложнением гормональной терапии. При гигантоклеточном артериите (ГКА), которым болеют лица старше 50 лет и основным препаратом в лечении являются ГК, остеопороз является частой коморбидной патологией. Ретроспективное когортное исследование, проведенное в Великобритании, подсчитало, что риск перелома при гигантоклеточном артериите

увеличился на 67 % (ОР = 1,67; 95 % ДИ 1,49–1,88), при ревматической полимиалгии, часто ассоциированной с ГКА, – на 63 % (ОР = 1,63; 95 % ДИ 1,54–1,73) по сравнению с контрольной популяцией. Наиболее частыми были переломы позвонков. Риск переломов был выше при высокой дозе ГК по сравнению с низкой суточной дозой. Авторы исследования отметили низкую частоту назначения бисфосфонатов, которая составляла всего 13 % у пациентов, леченных ГК [144].

При АНЦА-васкулите исследовались остеопороз и остеопения у пациентов, получающих лечение ГК и ЦФ в течение 50 месяцев (48 мужчин и 51 женщина, из них 73 % в постменопаузе, кумулятивная доза ГК составила 10,9 г, кумулятивная доза ЦФ – 34,1 г). Остеопения или остеопороз, по денситометрии, выявлены у 92 % женщин в постменопаузе, 64 % женщин в пременопаузе и у 71 % мужчин. С Z-критерием коррелировала кумулятивная доза ГК, корреляции с ЦФ получено не было [145]. В другом проспективном исследовании у пациентов с АНЦА – ассоциированным васкулитом через 7 лет от начала лечения ОП был зарегистрирован у 14,1 % пациентов [146].

В проспективном исследовании французской исследовательской группы по васкулиту оценено 118 пациентов с узелковым полиартериитом и микроскопическим полиангиитом без факторов неблагоприятного прогноза. На последнем контрольном визите после периода длительного лечения (в среднем $98,2 \pm 41,9$ месяца) ОП был выявлен у 16 % пациентов [147].

3.6. Лечение остеопороза при системных заболеваниях соединительной ткани и васкулитах

Исследований, оценивающих эффективность и безопасность антирезорбтивных или остеонаболических препаратов у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани и васкулитами, не было, в связи с чем к ним применимы рекомендации по лечению постменопаузального, мужского и глюкокортикоидного остеопороза. При этом рекомендации по глюкокортикоидному ОП представляются наиболее актуальными в связи с частым назначением ГК этой категории пациентов. Следует уделять внимание оптимальному лечению основного заболевания и ограничению его неблагоприятного воздействия на костную ткань. Большое значение придается рациональному питанию с достаточным содержанием белка, увеличению потребления продуктов, богатых кальцием и витамином D, поддержанию нормальной массы тела, регулярным физическим упражнениям в соответствии с общим состоянием, прекращению курения и ограничению употребления алкоголя. Необходимо оценить риск падений и, при необходимости, принимать меры для его уменьшения [148, 149]. При назначении фармакологических препаратов следует взвешивать соотношение пользы и риска и учитывать вероятность беременности у женщин детородного возраста, особенно при лечении бисфосфонатами, которые проникают через плаценту и могут вызвать нежелательное воздействие на кости развивающегося плода, а также накапливаются в кости и рециркулируют в организме после прекра-

щения лечения ими. Экстраполируя опыт лечения бисфосфонатами молодых женщин, лечившихся по поводу тяжелого остеопороза при беременности и лактации, можно пролагать, что бисфосфонаты не следует назначать при планировании беременности в ближайшее время, а в случае лечения бисфосфонатами рекомендуется отменить их за 6 месяцев до планирования беременности [150]. Исследователями показано, что при лечении бисфосфонатами большинство матерей и младенцев не продемонстрировали серьезных побочных эффектов, однако наблюдались случаи укорочения периода гестации, низкой массы тела и преходящей гипокальциемии новорожденных [151]. В лечении системных заболеваний в отечественной литературе описан опыт лечения альфакальцидолом пациентов с остеопорозом при СКВ [116], согласно которому применение препарата в дозе 0,5–1,0 мкг в течение 12 месяцев привело к повышению МПК в среднем на 3,9%, повышению концентрации остеокальцина и кальция крови, снижению изначально повышенной концентрации Cross-laps в моче, чего не наблюдалось при лечении карбонатом кальция 1000 мг в день. По данным российских исследователей, лечение остеопороза у пациентов с ССД бисфосфонатами через год терапии привело к повышению МПК в позвоночнике [152].

4. Лечение глюкокортикоидного остеопороза

Показанием для назначения антиостеопоротических препаратов у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше, которым проводится или планируется длительная (3 месяца и более) терапия таблетированными ГК, является наличие любого из следующих критериев [153]:

- возраст 70 лет и старше;
- низкоэнергетические переломы в анамнезе или на фоне приема ГК;
- высокие дозы ГК (7,5 мг и более в сутки в преднизолоновом эквиваленте);
- при измерении МПК Т-критерий равен или менее –1,5 стандартного отклонения;
- высокий 10-летний риск переломов по FRAX, превышающий порог вмешательства.

Показанием для назначения антиостеопоротических лекарственных средств у женщин в пременопаузе и мужчин моложе 50 лет, которым проводится или планируется длительная (3 месяца и более) терапия ГК ОГК, является наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе или на фоне приема ОГК. При отсутствии низкоэнергетических переломов, но наличии низкой МПК (Z-критерий равен или менее –2 SD), решение о назначении лечения остеопороза принимается при учете всех факторов риска и на основе тщательного рассмотрения всей клинической ситуации [153]. Препаратами выбора у молодых пациентов и детей являются пероральные бисфосфонаты, однако отсутствие данных об отсроченных результатах лечения ОП в этих возрастных группах может привести как к недостаточному, так и чрезмерному их использованию [154].

Помимо основных антиостеопоротических препаратов, для лечения ГК-остеопороза могут рассматриваться активные метаболиты витамина D. Метаанализ рандомизированных клинических исследований продемонстрировал, что они имеют большую эффективность в предотвращении потери МПК и уменьшении риска переломов позвонков по сравнению не только с плацебо или отсутствием лечения, но и с нативным витамином D или монотерапией препаратами кальция [155]. В отечественных клинических рекомендациях активные метаболиты являются препаратами второго выбора у больных с глюкокортикоидным остеопорозом [153].

Выводы

Ревматические заболевания представляют собой широкий спектр состояний, характеризующихся воспалением и повреждением различных структур. Костная ткань вовлекается в процесс при многих ревматических заболеваниях в связи с локальным и системным воспалительным процессом, лечением глюкокортикоидами и наличием других факторов риска, вследствие чего вторичный остеопороз является частой коморбидностью при ревматических заболеваниях. Ревматологи, терапевты и врачи общей практики должны знать о повышенном риске ОП у ревматологических пациентов для своевременной профилактики ОП и переломов, а также для адекватного лечения антиостеопоротическими препаратами.

Список литературы / References

1. Галушко Е. А., Насонов Е. Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (1): 32–9. Galushko E. A., Nasonov E. L. The prevalence of rheumatic diseases in Russia. Almanac of Clinical Medicine. 2018; 46 (1): 32–9.
2. Гордеев А. В., Галушко Е. А., Насонов Е. Л. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (4): 362–365. Gordeev A. V., Galushko E. A., Nasonov E. L. The concept of multimorbidity in rheumatological practice. Scientific and practical rheumatology. 2014; 52 (4): 362–365.
3. Ziade N., El Khoury B., Zoghbi M. et. al. Prevalence and pattern of comorbidities in chronic rheumatic and musculoskeletal diseases: the COMORD study. Sci Rep. 2020 May 6; 10 (1): 7683.
4. Smith E., Hoy D. G., Cross M. et. al. The global burden of other musculoskeletal disorders: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. Ann. Rheum. Dis. 2014; 73: 1462–1469.
5. Adami G., Fassio A., Rossini M. et. al. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. Int J Mol Sci. 2019 Nov 22; 20 (23): 5867.
6. Баранова И. А. Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз: патогенез, профилактика, лечение. Современная ревматология. 2008; 2: 31–39. Baranova I. A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention, treatment. Modern rheumatology. 2008; 2: 31–39.
7. Баранова И. А., Ершова О. Б., Анаев Э. Х. и др. Оценка частоты и факторов риска низкоэнергетических переломов скелета по данным опроса вольных хроническими воспалительными заболеваниями. Результаты многоцентрового исследования российской ассоциации по остеопорозу ГЛЮКОСТ. Остеопороз и остеопатия. 2014; 17 (3): 9–14. Baranova I. A., Ershova O. B., Anaev E. Kh. and others. Estimation of the frequency and risk factors of low-energy skeletal fractures according to a survey of volunteers with chronic inflammatory diseases. Results of a multicenter study of the Russian osteoporosis association GLUCOST. Osteoporosis and Osteopathy. 2014; 17 (3): 9–14.
8. Гладкова Е. Н., Кожемякина Е. В., Евстигнеева Л. П. и др. Остеопороз и ассоциированные с ним переломы у пациентов старшего возраста с воспалительными ревматическими заболеваниями. Остеопороз и остеопатия. 2015; 2 (9–14). Gladkova E. N., Kozhemyakina E. V., Evstigneeva L. P. et al. Osteoporosis and associated fractures in older patients with inflammatory rheumatic diseases. Osteoporosis and Osteopathy. 2015; 2 (9–14).
9. Добровольская О. В., Ефремова А. О., Демин Н. В., Торопцова Н. В. Минеральная плотность костной ткани и риск переломов у больных ревматическими заболеваниями. Медицинский совет. 2020; (8): 120–127. Dobrovol'skaya O. V., Efremova A. O., Demin N. V., Toroptsova N. V. Bone mineral density and fracture risk in patients with rheumatic diseases. Medical Advice. 2020; (8): 120–127.

10. Добровольская О.В., Демин Н.В., Смирнов А.В. и др. Минеральная плотность костной ткани у женщин репродуктивного возраста с ревматическими заболеваниями. Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике». 2019. Т. 2. 37 (412). С. 7–11.
Dobrovolskaya O. V., Demin N. V., Smirnov A. V. and other Mineral density of bone tissue in women of reproductive age with rheumatic diseases. Medical alphabet. Series «Rheumatology in general medical practice». 2019. Vol. 2. 37 (412). P. 7–11.
11. McInnes I.B., Scheft G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New Engl. J. Med.* 2011; 365: 2205–2219.
12. Adami G., Saag K.G. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2019; 21: 34.
13. Kleyer A., Finzel S., Rech J. et al. Bone Loss Before the Clinical Onset of Rheumatoid Arthritis in Subjects with Anticitrullinated Protein Antibodies. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73: 854–860.
14. Haugeberg G., Helgelveit K.B., Forre O. et al. Generalized Bone Loss in Early Rheumatoid Arthritis Patients Followed for Ten Years in the Biologic Treatment Era. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2014; 15: 289.
15. Zhu T.Y., Griffith J.F., Qin L. et al. Alterations of Bone Density, Microstructure, and Strength of the Distal Radius in Male Patients with Rheumatoid Arthritis: A Case-Control Study with HR-pQCT. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29: 2118–2129.
16. Simon D., Kleyer A., Stemmler F. et al. Age- And Sex-Dependent Changes of Intra-Articular Cortical and Trabecular Bone Structure and the Effects of Rheumatoid Arthritis. *J. Bone Miner. Res.* 2017; 32: 722–730.
17. Stemmler F., Simon D., Liphardt A.M. et al. Biomechanical Properties of Bone are Impaired in Patients with ACPA-Positive Rheumatoid Arthritis and Associated with the Occurrence of Fractures. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77: 973–980.
18. Roffa D., Fassio A., Rossini M. et al. Osteoporosis in Inflammatory Arthritides: New Perspective on Pathogenesis and Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Dec 1; 7: 613–720.
19. Takayanagi H. New Developments in Osteoimmunology. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012; 8: 684–689.
20. Fessler J., Husic R., Schwetz V. et al. Senescent T-Cells Promote Bone Loss in Rheumatoid Arthritis. *Front. Immunol.* 2018; 9: 95.
21. Hauser B., Riches P.L., Gilchrist T. et al. Autoantibodies to osteoprotegerin are associated with increased bone resorption in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Aug; 74 (8): 1631–2.
22. Ma Y., Zhang X., Wang M. et al. The Serum Level of Dickkopf-1 in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 59: 227–232.
23. Rossini M., Viapiana O., Adami S. et al. In Patients with Rheumatoid Arthritis, Dickkopf-1 Serum Levels are Correlated with Parathyroid Hormone, Bone Erosions and Bone Mineral Density. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015; 33: 77–83.
24. Diarra D., Stolina M., Polzer K. et al. Dickkopf-1 is a Master Regulator of Joint Remodeling. *Nat. Med.* 2007; 13: 156–163.
25. Viapiana O., Fracassi E., Troplini S. et al. Sclerostin and DKK1 in Primary Hyperparathyroidism. *Calcif. Tissue Int.* 2013; 92: 324–329.
26. Adami G., Rossini M., Bogliolo L. et al. An Exploratory Study on the Role of Vitamin D Supplementation in Improving Pain and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2018; 29: 1059–1062.
27. Brance M.L., Brun L.R., Lioi S. et al. Vitamin D Levels and Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol. Int.* 2015; 35: 499–505.
28. Kocjan R., Harre U., Scheft G. ACPA and Bone Loss in Rheumatoid Arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2013; 15: 366.
29. Orsolini G., Viapiana O., Rossini M. et al. Anti-CCP Antibodies and Bone. *Arthritis Res. Ther.* 2018; 20: 63.
30. Orsolini G., Caimmi C., Viapiana O. et al. Titer-Dependent Effect of Anti-Citrullinated Protein Antibodies on Systemic Bone Mass in Rheumatoid Arthritis Patients. *Calcif. Tissue Int.* 2017; 101: 17–23.
31. Bugatti S., Bogliolo L., Vitolo B. et al. Anti-Citrullinated Protein Antibodies and High Levels of Rheumatoid Factor are Associated with Systemic Bone Loss in Patients with Early Untreated Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2016; 18: 226.
32. Simon D., Kleyer A., Englbrecht M. et al. A Comparative Analysis of Articular Bone in Large Cohort of Patients with Chronic Inflammatory Diseases of the Joints, the Gut and the skin. *Bone*. 2018; 116: 87–93.
33. Мясоедова С.Е., Рубцова О.А., Мясоедова Е.Е. Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артрите. *Клиницист*, 2016, т. 10, № 3: 41–45.
Myasoedova S.E., Rubtsova O.A., Myasoedova E.E. Body composition and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis. *Clinician*, 2016, Vol. 10, No. 3: 41–45.
34. Добровольская О.В., Фекистов А.Ю., Ефремова А.О. и др. Остеопороз и саркопения у женщин с ревматоидным артритом. *Современная ревматология*. 2020; 14 (2): 84–89.
Dobrovolskaya O. V., Fekistov A. Yu., Efremova A. O. et al. Osteoporosis and sarcopenia in women with rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology*. 2020; 14 (2): 84–89.
35. Haugeberg G., Uhlig T., Falch J. A. et al. Bone Mineral Density and Frequency of Osteoporosis in Female Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from 394 Patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 522–530.
36. Sinigaglia L., Nervetti A., Mela Q. et al. A multicenter Cross-Sectional Study on Bone Mineral Density in Rheumatoid Arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.* 2000; 27: 2582–2589.
37. Hauser B., Riches P.L., Wilson J.F. et al. Prevalence and Clinical Prediction of Osteoporosis in a Contemporary Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*. 2014; 53: 1759–1766.
38. Mori Y., Kuwahara Y., Chiba S. et al. Bone Mineral Density of Postmenopausal Women with Rheumatoid Arthritis Depends on Disease Duration Regardless of Treatment. *J. Bone Miner. Metab.* 2017; 35: 52–57.
39. Kweon SM, Sohn DH, Park JH et al. Male patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of osteoporosis: Frequency and risk factors. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun; 97 (24): e11122.
40. Jin S., Hsieh E., Peng L. et al. Incidence of Fractures Among Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Osteoporos. Int.* 2018; 29: 1263–1275.
41. Xue A.L., Wu S.Y., Jiang L. et al. Bone Fracture Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Medicine*. 2017; 96: e6983.
42. Chen B., Cheng G., Wang H., Feng Y. Increased Risk of Vertebral Fracture in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Medicine*. 2016; 95: e5262.
43. Fassio A., Idolazzi L., Jaber M.A. et al. The negative bone Effects of the Disease and of Chronic Corticosteroid Treatment in Premenopausal Women Affected by Rheumatoid Arthritis. *Reumatismo*. 2016; 68: 65–71.
44. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Насонов Е.Л. Возможности использования калькулятора 10-летней вероятности переломов FRAX® у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2019; 57 (3): 284–288.
Nikitinskaya O. A., Toroptsova N. V., Nasonov E. L. Possibilities of using the FRAX® 10-year fracture probability calculator in patients with rheumatoid arthritis. *Scientific and practical rheumatology*. 2019; 57 (3): 284–288.
45. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Демин Н.В. и др. Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результаты программы «Остеоскрининг Россия». *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (3): 310–315.
Nikitinskaya O. A., Toroptsova N. V., Demin N. V. et al. Risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: results of the Osteoscreening Russia program. *Scientific and practical rheumatology*. 2018; 56 (3): 310–315.
46. Dougados M., Soubrier M., Antunez A. et al. Prevalence of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis and Evaluation of Their Monitoring: Results of an International, Cross-Sectional Study (COMORA). *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73: 62–68.
47. Richards J.S., Cannon G.W., Hayden C.L. et al. Adherence with Bisphosphonate Therapy in US Veterans with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 1864–1870.
48. Ozen G., Kamen D.L., Mikuls T.R. et al. Trends and Determinants of Osteoporosis Treatment and Screening in patients with Rheumatoid Arthritis Compared to Osteoarthritis. *Arthritis Care Res.* 2018; 70: 713–723.
49. Chatzidonysiou K., Emamikia S., Nam J. et al. Efficacy of Glucocorticoids, Conventional and Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Systematic Literature Review Informing the 2016 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76: 1102–1107.
50. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит. Российские клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 17–57.
E. L. Nasonov, D. E. Karateev. Rheumatoid arthritis. Russian clinical guidelines. Edited by E. L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 17–57.
51. Дыдыкина И.С., Торопцова Н.В., Никитинская О.А. Остеопороз (первичный и глюкокортикоидный). Под редакцией Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 274–289.
Dydykina I. S., Toroptsova N. V., Nikitinskaya O. A. Osteoporosis (primary and glucocorticoid). Edited by E. L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media, 2017. 274–289.
52. Balasubramanian A., Wade S.W., Adler R.A. et al. Glucocorticoid Exposure and Fracture Risk in a Cohort of US Patients with Selected Conditions. *J. Bone Miner. Res.* 2018; 33: 1881–1888.
53. Siu S., Haraoui B., Bissonnette R. et al. Meta-Analysis of Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Glucocorticoids on Bone Density in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis Trials. *Arthritis Care Res.* 2015; 67: 754–764.
54. Blavnsfeldt A.B.G., De Thurah A., Thomsen M.D. et al. The Effect of Glucocorticoids on Bone Mineral Density in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Bone*. 2018; 114: 172–180.
55. Ozen G., Pedro S., Wolfe F., Michaud K. Medications associated with fracture risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019 Aug; 78 (8): 1041–1047.
56. Клинические рекомендации «Остеопороз». [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.endocrincentr.ru> [дата обращения: 28.05.2021].
Clinical guidelines 'Osteoporosis'. [Electronic resource]. URL: <https://www.endocrincentr.ru> (date of access: 28.05.2021).
57. Barreira S.C., Fonseca J.E. The Impact of Conventional and Biological Disease Modifying Antirheumatic Drugs on Bone Biology. *Rheumatoid Arthritis as a Case Study*. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2016; 51: 100–109.
58. Orsolini G., Fassio A., Rossini M. et al. Effects of Biological and Targeted Synthetic DMARDs on Bone Loss in Rheumatoid Arthritis. *Pharmacol. Res.* 2019; 147: 104354.
59. Zerbini C.A.F., Clark P., Mendez-Sanchez L. et al. Biologic Therapies and Bone Loss in Rheumatoid Arthritis. *Osteoporos. Int.* 2017; 28: 429–446.
60. Adami G., Orsolini G., Adami S. et al. Effects of TNF Inhibitors on Parathyroid Hormone and Wnt Signaling Antagonists in Rheumatoid Arthritis. *Calcif. Tissue Int.* 2016; 99: 360–364.
61. Fassio A., Adami G., Gatti D. et al. Inhibition of Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-alpha) in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Results in Acute Changes of Bone Modulators. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 67: 487–489.
62. Tada M., Inui K., Sugioka Y. et al. Abatacept Might Increase Bone Mineral Density at Femoral Neck for Patients with Rheumatoid Arthritis in Clinical Practice: Airtight Study. *Rheumatol. Int.* 2018; 38: 777–784.
63. Chen Y.M., Chen H.H., Huang W.N. et al. Tocilizumab Potentially Prevents Bone Loss in Patients with Anticitrullinated Protein Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis. *PLoS ONE*. 2017; 12: e0188454.
64. Wheaton G., Elshahaly M., Naraghi K. et al. Changes in Bone Density and Bone Turnover in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Rituximab. Results from an Exploratory, Prospective Study. *PLoS ONE*. 2018; 13: e0201527.
65. Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J. et al. Alendronate for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group*. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 292–299.

66. Reid D.M., Devogelaer J.P., Saag K. et al. Zoledronic Acid and Risedronate in the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis (HORIZON): A Multicentre, Double-Blind, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 2309–2318.
67. Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al. Intermittent Intravenous Ibendronate Injections Reduce Vertebral Fracture Risk in Corticosteroid-Induced Osteoporosis: Results from a Long-Term Comparative Study. *Osteoporos. Int.* 2003; 14: 801–807.
68. Jarrett S.J., Conaghan P.G., Sloan V.S. et al. Preliminary Evidence for a Structural Benefit of the New Bisphosphonate Zoledronic Acid in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 1410–1414.
69. Saag K.G., Wagman R.B., Geusens P. et al. Denosumab Versus Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Double-Dummy, Non-Inferiority Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 445–454.
70. Банщикова Н.Е., Лелягина Е.А., Омелченко В.О., Королев М.А. Антирезорбтивная активность деносумаба при лечении остеопороза у больных с ревматоидным артритом. *Остеопороз и остеопатия.* 2018. Т. 21. № 2. С. 4–11.
71. Banishchikova N.E., Lelyagina E.A., Omelchenko V.O., Korolev M.A. Antiresorptive activity of denosumab in the treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoporosis and Osteopathy.* 2018. Vol. 21. No. 2. P. 4–11.
72. Добровольская О.В., Коваленко П.С., Торопцова Н.В. и др. Сравнительная оценка эффективности деносумаба у больных ревматоидным артритом и постменопаузальным остеопорозом: результаты 1-годичного исследования в клинической практике. *Научно-практическая ревматология.* 2019; 57 (2): 160–165.
73. Dobrovolskaya O.V., Kovalenko P.S., Toroptsova N.V. et al. Comparative evaluation of the efficacy of denosumab in patients with rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis: results of a 1-year study in clinical practice. *Scientific and practical rheumatology.* 2019; 57 (2): 160–165.
74. Zebaze R., Libanati C., McClung M.R. et al. Denosumab Reduces Cortical Porosity of the Proximal Femoral Shaft in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 2016; 31: 1827–1834.
75. Sharp J.T., Tsuji W., Ory P. et al. Denosumab Prevents Metacarpal Shaft Cortical Bone Loss in Patients with Erosive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2010; 62: 537–544.
76. Cohen S.B., Dore R.K., Lane N.E. et al. Denosumab Treatment Effects on Structural Damage, Bone Mineral Density, and Bone Turnover in Rheumatoid Arthritis: A Twelve-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Clinical Trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 1299–1309.
77. Takeuchi T., Tanaka Y., Ishiguro N. et al. Effect of Denosumab on Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: A Dose-Response Study of AMG 162 (Denosumab) in Patients with Rheumatoid Arthritis on Methotrexate to Validate Inhibitory Effect on Bone Erosion (DRIVE)-a 12-Month, Multicenter, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Clinical Trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75: 983–990.
78. Ebina K., Hirao M., Hashimoto J. et al. Impact of Switching Oral Bisphosphonates to Denosumab or Daily Teriparatide on the Progression of Radiographic Joint Destruction in Patients with Biologic-Naive Rheumatoid Arthritis. *Osteoporos. Int.* 2018; 29: 1627–1636.
79. Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Смирнов А.В. и др. Опыт применения деносумаба в терапии остеопороза у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды. *Современная ревматология.* 2018; 12 (2): 50–57.
80. Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Smirnov A.V. et al. Experience of using denosumab in the treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoids. *Modern rheumatology.* 2018; 12 (2): 50–57.
81. Solomon D.H., Kay J., Duryea J. et al. Effects of Teriparatide on Joint Erosions in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69: 1741–1750.
82. Saag K.G., Shane E., Boonen S. et al. Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *New Engl. J. Med.* 2007; 357: 2028–2039.
83. Rafterman H.G., Lems W.F. Pharmacological Management of Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis Patients: A Review of the Literature and Practical Guide. *Drugs Aging.* 2019 Dec; 36 (12): 1061–1072.
84. Мясоедова С.Е., Рубцова О.А. Эффективность комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий больных ревматоидным артритом с учетом коморбидности по остеопорозу. *Курортная медицина.* 2016. № 2. С. 76–79.
85. Myasoedova S.E., Rubtsova O.A. The effectiveness of a complex of treatment and rehabilitation measures for patients with rheumatoid arthritis, taking into account the comorbidity of osteoporosis. *Spa medicine.* 2016. No. 2. P. 76–79.
86. Molto A., Etcheto A., Van Der Heijde D. et al. Prevalence of Comorbidities and Evaluation of Their Screening in Spondyloarthritis: Results of the International Cross-Sectional ASAS-COMOSPA Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75: 1016–1023.
87. Ramirez J., Nieto-Gonzalez J.C., Curbelo Rodriguez R. et al. Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis and Fractures in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2018; 48: 44–52.
88. Weiss R.J., Wick M.C., Ackermann P.W., Montgomery S.M. Increased Fracture Risk in Patients with Rheumatic Disorders and Other Inflammatory Diseases – A Case-Control Study with 53,108 Patients with Fracture. *J. Rheumatol.* 2010; 37: 2247–2250.
89. Vosse D., Landewe R., Van Der Heijde D. et al. Ankylosing Spondylitis and the Risk of Fracture: Results from a Large Primary Care-Based Nested Case-Control Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 1839–1842.
90. Munoz-Ortego J., Vestergaard P., Rubio J.B. et al. Ankylosing Spondylitis is Associated with an Increased Risk of Vertebral and Nonvertebral Clinical Fractures: A Population-Based Cohort Study. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29: 1770–1776.
91. Montaña N., Juanola X., Collantes E. et al. Prevalence of Vertebral Fractures by Semiautomated Morphometry in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J. Rheumatol.* 2011; 38: 893–897.
92. Акулова А.И., Гайдукова И.З., Мысин М.А. и др. Фенотипирование позвонков у больных со спондилоартритами. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224–6150)* 2016. Том 6. № 6.
93. Akulova A.I., Gaidukova I.Z., Mysyn M.A. et al. Phenotyping of vertebrae in patients with spondyloarthritis Bulletin of medical Internet conferences (ISSN 2224–6150) 2016. Volume 6. No. 6.
94. Ghazali I., Ghazi M., Noujaj A. et al. Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis and Vertebral Fractures in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Bone.* 2009; 44: 772–776.
95. van der Weijden M.A.C., Claushuis T.A.M., Nazari T. et al. High Prevalence of Low Bone Mineral Density in Patients within 10 Years of Onset of Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review. *Clin. Rheumatol.* 2012; 31: 1529–1535.
96. Maas F., Spoorenberg A., Van Der Slik B.P.G. et al. Clinical Risk Factors for the Presence and Development of Vertebral Fractures in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res.* 2017; 69: 694–702.
97. Briot K., Durnez A., Paternotte S. et al. Bone Oedema on MRI is Highly Associated with Low Bone Mineral Density in Patients with Early Inflammatory Back Pain: Results from the DESIR Cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 1914–1919.
98. Akgol G., Kamanli A., Ozgocmen S. Evidence for Inflammation-Induced Bone Loss in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. *Rheumatology.* 2014; 53: 497–501.
99. Губарь Е.Е., Дубинина Т.В., Дёмина А.Б. и др. Изменяется ли минеральная плотность кости при раннем аксиальном спондилоартрите? Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (Прил. 1): 29–32.
100. Gubar E.E., Dubinina T.V., Demina A.B. et al. Does bone mineral density change in early axial spondyloarthritis? Scientific and practical rheumatology. 2016; 54 (Appendix 1): 29–32.
101. Scheff G., David J.P. The multiple faces of autoimmune-mediated bone loss. *Nat Rev Endocrinol.* 2010 Dec; 6 (12): 698–706.
102. Neumann A., Haschka J., Kleyer A. et al. Cortical Bone Loss is an Early Feature of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2018; 20: 202.
103. Rossini M., Viapiana O., Idolazzi L. et al. Higher Level of Dickkopf-1 is Associated with Low Bone Mineral Density and Higher Prevalence of Vertebral Fractures in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Calcif Tissue Int.* 2016 May; 98 (5): 438–45.
104. Гайдукова И.З., Дорогойкина К.Д., Акулова А.И. и др. Компрессионные изменения тел позвонков у больных аксиальными спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилит. *Фарматека.* 2017; 18: 36–40.
105. Gaidukova I.Z., Dorogoykina K.D., Akulova A.I. and other Compression changes in the vertebral bodies in patients with axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Pharmateca.* 2017; 18: 36–40.
106. Nam SW, Sung YK, Kim D. et al. The usefulness of trabecular bone score in patients with ankylosing spondylitis. *Korean J Intern Med.* 2020 Jun 30.
107. Раскина Т.А., Малышенко О.С., Пирогова О.А. и др. Влияние противовоспалительной терапии на минеральную плотность кости у больных анкилозирующим спондилитом: результаты проспективного наблюдения. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2016; 1 (1): 6–15.
108. Raskina T.A., Malysheva O.S., Pirogova O.A. et al. The effect of anti-inflammatory therapy on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: results of a prospective follow-up. *Fundamental and clinical medicine.* 2016; 1 (1): 6–15.
109. Haroon N.N., Sriganthan J., Al Ghanim N. et al. Effect of TNF-Alpha Inhibitor Treatment on Bone Mineral Density in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014; 44: 155–161.
110. Beek K.J., Rusman T., Van Der Weijden M.A.C. et al. Long-Term Treatment with TNF-Alpha Inhibitors Improves Bone Mineral Density but Not Vertebral Fracture Progression in Ankylosing Spondylitis. *J. Bone Miner. Res.* 2019; 34: 1041–1048.
111. Ogdie A., Harter L., Shin D. et al. The Risk of Fracture Among Patients with Psoriatic Arthritis and Psoriasis: A Population-Based Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76: 882–885.
112. Chen TL, Lu JW, Huang YW et al. Bone Mineral Density, Osteoporosis, and Fracture Risk in Adult Patients with Psoriasis or Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med.* 2020; 9 (11): 3712. Published 2020 Nov 19.
113. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA. et al. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J Rheumatol.* 2001 Nov; 28 (11): 2395–9.
114. Patel S, Patel G, Johnson D. et al. Effect of low dose weekly methotrexate on bone mineral density and bone turnover. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62 (2): 186–187.
115. Szentpetery A., McKenna M., Murray B. et al. Periarticular bone gain at proximal interphalangeal joints and changes in bone turnover markers in response to tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid and psoriatic arthritis The Journal of Rheumatology 2013; 40 (5): 653–662.
116. Simon D., Kleyer A., Bayat S. et al. Effect of Disease-Modifying anti-Rheumatic Drugs on Bone Structure and Strength in Psoriatic Arthritis Patients. *Arthritis Res. Ther.* 2019; 21: 162.
117. Bullink I.E.M., Lems W.F. Lupus and Fractures. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2016; 28: 426–432.
118. Mahmoud K., Zayat A., Vital E.M. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2017; 29: 486–492.
119. Шкиреева С.Ю., Лесняк О.М., Зоткин Е.Г. Бессимптомные компрессионные переломы позвонков у женщин в постменопаузе с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55 (1): 26–31.
120. Shkireeva S.Yu., Lesnyak O.M., Zotkin E.G. Asymptomatic compression fractures of the vertebrae in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Scientific and practical rheumatology.* 2017; 55 (1): 26–31.
121. Tedeschi S.K., Kim S.C., Guan H. et al. Comparative Fracture Risks Among United States Medicaid Enrollees with and Those without Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: 1141–1146.
122. Wang X., Yan S., Liu C. et al. Fracture Risk and Bone Mineral Density Levels in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Osteoporos. Int.* 2016; 27: 1413–1423.

115. Асеева Е. А., Соловьев С. К., Ключкина Н. Г. и др. Необратимые органические повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (PENECCAN). Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (4): 404–411. Aseeva E. A., Soloviev S. K., Klyukina N. G. et al. Irreversible organ damage in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). Scientific and practical rheumatology. 2016; 54 (4): 404–411.
116. Заводовский Б. В., Сивородова Л. Е., Полякова Ю. В. Возможности альфа-кальцидола при фармакологической коррекции нарушений ремоделирования костной ткани у больных системной красной волчанкой. Символ науки: Международный научный журнал. 2015; 8: 258–260. Zavadovsky B. V., Sivordova L. E., Polyakova Yu. V. Possibilities of alfacalcidol in pharmacological correction of bone remodeling disorders in patients with systemic lupus erythematosus. Science symbol: International Scientific Journal. 2015; 8: 258–260.
117. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A. et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis. 2019; 78: 736–745.
118. Lim S. H. L., Benseler S. M., Tyrrell P. N. et al. Low Bone Mineral Density is Present in Newly Diagnosed Paediatric Systemic Lupus Erythematosus Patients. Ann. Rheum. Dis. 2011; 70: 1991–1994.
119. Lahita R. G., Bradlow H. L., Ginzler E. et al. Low Plasma Androgens in Women with Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum. 1987; 30: 241–248.
120. Formiga F., Moga I., Nolla J. M. et al. The Association of Dehydroepiandrosterone Sulphate Levels with Bone Mineral Density in Systemic Lupus Erythematosus. Clin. Exp. Rheumatol. 1997; 15: 387–392.
121. Almedhed K., Forsblad D'Elia H., Kvist G. et al. Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis in Female SLE Patients-Extended Report. Rheumatology. 2007; 46: 1185–1190.
122. Bultink I. E. M., Lems W. F., Kostense P. J. et al. Prevalence of and Risk Factors for Low Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum. 2005; 52: 2044–2050.
123. Lakshminarayanan S., Walsh S., Mohanraj M., Rothfield N. Factors Associated with Low Bone Mineral Density in Female Patients with Systemic Lupus Erythematosus. J. Rheumatol. 2001; 28: 102–108.
124. Cramarossa G., Urowitz M. B., Su J. et al. Prevalence and Associated Factors of Low Bone Mass in Adults with Systemic Lupus Erythematosus. Lupus. 2017; 26: 365–372.
125. Omair M. A., Pagnoux C., McDonald-Blumer H., Johnson S. R. Low Bone Density in Systemic Sclerosis. A Systematic Review. J. Rheumatol. 2013; 40: 1881–1890.
126. Frediani B., Baldi F., Falsetti P. et al. Bone Mineral Density in Patients with Systemic Sclerosis. Ann. Rheum. Dis. 2004; 63: 326–327.
127. Sampaio-Barros P. D., Costa-Paiva L., Filardi S. et al. Prognostic Factors of Low Bone Mineral Density in Systemic Sclerosis. Clin. Exp. Rheumatol. 2005; 23: 180–184.
128. Caimmi C., Caramaschi P., Barausse G. et al. Bone Metabolism in a Large Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. Calcif. Tissue Int. 2016; 99: 23–29.
129. Di Munno O., Mazzantini M., Massei P. et al. Reduced Bone Mass and Normal Calcium Metabolism in Systemic Sclerosis with and without Calcinosis. Clin. Rheumatol. 1995; 14: 407–412.
130. Добровольская О. В., Демин Н. В., Смирнов А. В. и др. Состояние минеральной плотности кости у пациентов с системной склеродермией. Современная ревматология. 2019; 13 (1): 58–63. Dobrovol'skaya O. V., Demin N. V., Smirnov A. V. et al. The state of bone mineral density in patients with systemic sclerosis. Modern Rheumatology. 2019; 13 (1): 58–63.
131. Atteritano M., Sorbara S., Bagnato G. et al. Bone Mineral Density, Bone Turnover Markers and Fractures in Patients with Systemic Sclerosis: A Case Control Study. PLoS One. 2013; 8: e66991.
132. Avouac J., Koumakis E., Toth E. et al. Increased Risk of Osteoporosis and Fracture in Women with Systemic Sclerosis: A Comparative Study with Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res. 2012; 64: 1871–1878.
133. Loucks J., Pope J. E. Osteoporosis in Scleroderma. Semin Arthritis Rheum. 2005; 34: 678–682.
134. Koumakis E., Avouac J., Winzenrieth R. et al. Trabecular Bone Score in Female Patients with Systemic Sclerosis: Comparison with Rheumatoid Arthritis and Influence of Glucocorticoid Exposure. J. Rheumatol. 2015; 42: 228–233.
135. Ruaro B., Casabella A., Paolino S. et al. Dickkopf-1 (Dkk-1) Serum Levels in Systemic Sclerosis and Rheumatoid Arthritis Patients: Correlation with the Trabecular Bone Score (TBS) Clinical. Rheumatol. 2018; 37: 3057–3062.
136. Ефремова А. О., Торопцова Н. В., Добровольская О. В. и др. Риск переломов и потребность в антиостеопоротическом лечении у больных системной склеродермией. Современная ревматология. 2021; 15 (1): 32–37. Efremova A. O., Toroptsova N. V., Dobrovol'skaya O. V. et al. The risk of fractures and the need for antioosteoporotic treatment in patients with systemic sclerosis. Modern Rheumatology. 2021; 15 (1): 32–37.
137. Hu Z., Zhu S., Zhang B. Impaired Bone Health in Patients with Primary Sjogren's Syndrome. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (Suppl. 10).
138. Lai E. L., Huang W. N. Ten-Year Fracture Risk by FRAX and Osteoporotic Fractures in Patients with Systemic Autoimmune Diseases. Lupus. 2019; 28: 945–953.
139. Albrecht K., Dörner T., Redeker I. et al. Comorbidity and health care utilisation in persons with Sjögren's syndrome: a claims data analysis. Clin Exp Rheumatol. 2020 Jul-Aug; 38 Suppl 126 (4): 78–84.
140. de Andrade DC, de Magalhães Souza SC, de Carvalho JF. et al. High frequency of osteoporosis and fractures in women with dermatomyositis/polymyositis. Rheumatol Int. 2012 Jun; 32 (6): 1549–53.
141. Vincze A., Bodoki L., Szabó K. et al. The risk of fracture and prevalence of osteoporosis is elevated in patients with idiopathic inflammatory myopathies: cross-sectional study from a single Hungarian center. BMC Musculoskelet Disord. 2020; 21 (1): 426.
142. Gupta L., Lawrence A., Adavath S., Misra R. Prevalence and predictors of asymptomatic vertebral fractures in inflammatory myositis. Int J Rheum Dis. 2018 Mar; 21 (3): 725–731.
143. Ganguly S., Lawrence A., Gupta L. Prevalent vertebral fractures incur high risk of future fractures in inflammatory myositis. Clin Rheumatol. 2021 Apr; 40 (4): 1431–1436.
144. Paskins Z., Whittle R., Sultan A. A. et al. Risk of Fracture Among Patients with Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Population-Based Study. BMC Medicine. 2018; 16: 4.
145. Boomsma M. M., Stegeman C. A., Kramer A. B. et al. Prevalence of Reduced Bone Mineral Density in Patients with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis and the Role of Immunosuppressive Therapy: A Cross-Sectional Study. Osteoporos. Int. A. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA. 2002; 13: 74–82.
146. Robson J., Doll H., Suppiah R. et al. Damage in the Anca-Associated Vasculitides: Long-Term Data from the European Vasculitis Study Group (EUVAS) Therapeutic Trials. Ann. Rheum. Dis. 2015; 74: 177–184.
147. Samson M., Puechal X., Devilliers H. et al. Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial on 118 Patients with Polyarteritis Nodosa or Microscopic Polyangiitis without Poor-Prognosis Factors. Autoimmun. Rev. 2014; 13: 197–205.
148. Rozenberg S., Bruyère O., Bergmann P. et al. How to manage osteoporosis before the age of 50. Maturitas. 2020 Aug; 138: 14–25.
149. Торопцова Н. В. Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (4): 423–429. N. V. Toroptsova Glucocorticoid osteoporosis: diagnosis, prevention and treatment. Scientific and practical rheumatology. 2014; 52 (4): 423–429.
150. Jia P., Wang R., Yuan J. et al. A case of pregnancy and lactation-associated osteoporosis and a review of the literature. Arch Osteoporos. 2020 Jun 25; 15 (1): 94.
151. Stathopoulos IP, Liakou CG, Katsalira A. et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. Hormones (Athens). 2011 Oct-Dec; 10 (4): 280–91.
152. Добровольская О. В., Демин Н. В., Смирнов А. В., Торопцова Н. В. Состояние минеральной плотности костной ткани и потребность в противоостеопоротической терапии у женщин в постменопаузе с системной склеродермией. Медицинский совет. 2019; 9: 72–79. Dobrovol'skaya O. V., Demin N. V., Smirnov A. V., Toroptsova N. V. The state of bone mineral density and the need for anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women with systemic sclerosis. Medical Advice. 2019; 9: 72–79.
153. Баранова И. А., Торопцова Н. В., Лесняк О. М. Основные положения клинических рекомендаций «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше». Остеопороз и остеопатия. 2014; 17 (3): 34–37. Baranova I. A., Toroptsova N. V., Lesnyak O. M. The main provisions of the clinical guidelines 'Diagnosis, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis in men and women 18 years of age and older.' Osteoporosis and Osteopathy. 2014; 17 (3): 34–37.
154. Торопцова Н. В. Глюкокортикоидный остеопороз: представление и обсуждение новых клинических рекомендаций Американского колледжа ревматологов. Остеопороз и остеопатия. 2017; 20 (3): 114–120. N. V. Toroptsova Glucocorticoid osteoporosis: presentation and discussion of new clinical guidelines from the American College of Rheumatology. Osteoporosis and Osteopathy. 2017; 20 (3): 114–120.
155. de Nijs RN, Jacobs JW, Algra A. et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. Osteoporos Int. 2004; 15 (8): 589–602.

Статья поступила / Received 17.11.21

Получена после рецензирования / Revised 20.11.21

Принята к публикации / Accepted 20.11.21

Сведения об авторе

Евстигнеева Людмила Петровна, д.м.н., зав. ревматологическим отделением. E-mail: levstigneyeva@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4010-1888

ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург

Для переписки: Евстигнеева Людмила Петровна. E-mail: levstigneyeva@mail.ru.

Для цитирования: Евстигнеева Л. П. Остеопороз при ревматических заболеваниях. Медицинский алфавит. 2021; (33): 64–75. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-64-75>

About author

Evstigneeva Lyudmila P., DMSci (habil.), head of Rheumatology Dept. E-mail: levstigneyeva@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4010-1888

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

For correspondence: Evstigneeva Lyudmila P. E-mail: levstigneyeva@mail.ru.

For citation: Evstigneeva L. P. Osteoporosis in rheumatic diseases. Medical alphabet. 2021; (33): 64–75. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-64-75>