

Сравнительная оценка эффективности деносумаба у больных ревматоидным артритом и постменопаузальным остеопорозом: результаты 1-годичного исследования в клинической практике

Добровольская О.В.¹, Коваленко П.С.¹, Торопцова Н.В.¹,
Дыдыкина И.С.¹, Никитинская О.А.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; ²8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow, 119991

Контакты: Ольга Валерьевна Добровольская;
olgavdobr@mail.ru

Contacts: Olga Dobrovolskaya;
olgavdobr@mail.ru

Поступила 28.01.19

Цель исследования — оценить динамику минеральной плотности кости (МПК) у пациенток с остеопорозом (ОП), страдающих ревматоидным артритом (РА), и у женщин с постменопаузальным ОП на фоне терапии деносумабом (ДСБ) в течение 1 года

Материал и методы. В исследование включена 121 женщина: основная группа — 69 пациенток с РА (средний возраст — 60±7 лет), 34 (49,3%) из них использовали в комплексной терапии РА глюкокортикоиды (ГК). Группа сравнения — 52 женщины с первичным ОП (средний возраст — 62±10 лет). Измерение МПК с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual-Energy X-ray Absorptiometry — DXA) проводилось в поясничном отделе позвоночника (L_{1-IV}), шейке бедра (ШБ), проксимальном отделе бедра в целом (ПОБ) и в дистальном отделе предплечья (ДОП). ДСБ вводился подкожно в дозе 60 мг 1 раз в 6 мес.

Результаты и обсуждение. У пациенток с РА средний прирост МПК за 12 мес лечения составил: в L_{1-IV} — 4,6%, в ШБ — 2,8%, в ПОБ — 3,0% и в ДОП — 0,7%, а в группе сравнения — 5,2; 2,1; 2,9 и 0,9% соответственно. Не было достоверных различий в динамике МПК между группами. Эффективность терапии ДСБ у больных РА с ОП не зависела от активности РА, длительности гормональной терапии и кумулятивной дозы ГК. Неблагоприятные реакции, не повлекшие отмену препарата, отмечены у 3% участниц исследования. Переломов за время наблюдения не было.

Заключение. Эффективность лечения ДСБ в течение 1 года у больных РА с ОП и женщин с постменопаузальным ОП сопоставима. Прием ГК не оказывал негативного влияния на выраженность терапевтического воздействия ДСБ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; остеопороз постменопаузальный; остеопороз вторичный; глюкокортикоидный остеопороз; минеральная плотность кости; деносумаб; глюкокортикоиды.

Для ссылки: Добровольская ОВ, Коваленко ПС, Торопцова НВ 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.

COMPARATIVE EVALUATION OF DENOSUMAB EFFICACY OF IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: RESULTS OF 1-YEAR STUDY IN CLINICAL PRACTICE

Dobrovolskaya O.V.¹, Kovalenko P.S.¹, Toroptsova N.V.¹, Dydykina I.S.¹, Nikitinskaya O.A.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to assess bone mineral density (BMD) changes in rheumatoid arthritis (RA) patients with osteoporosis (OP) and in women with postmenopausal OP during therapy with denosumab (DSB) for 1 year

Subjects and methods. 121 women were included: the main group — 69 patients with RA (mean age — 60±7 years), 34 (49.3%) from them received glucocorticoids (GC). Comparison group comprised 52 women with primary OP (mean age — 62±10 years). Measurement of BMD using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) was performed in the lumbar spine (L_{1-IV}), femoral neck (FN), proximal femur as a whole (PF) and distal forearm (DF). DSB was administered subcutaneously at a dose of 60 mg 1 time in 6 months.

Results and discussion. In patients with RA, the average increase of BMD for 12 months of treatment was: in L_{1-IV} — 4.6%, in FN—2.8%, in PF—3.0% and in DF—0.7%, and in the comparison group — 5.2; 2.1; 2.9 and 0.9%, respectively. There were no significant differences of BMD changes between the groups. Efficacy of DSB therapy in RA patients with OP did not depend on RA activity, duration of GC therapy and cumulative dose of GC. Adverse events that did not lead to the withdrawal of the drug were noted in 3% of the study participants. There were no fractures during the observation.

Conclusion. The efficacy treatment with DSB for 1 year in RA patients with OP and in women with postmenopausal OP is comparable. The use of GC did not have a negative impact on DSB effect.

Keywords: rheumatoid arthritis; postmenopausal osteoporosis; secondary osteoporosis; glucocorticoid osteoporosis; bone mineral density; denosumab; glucocorticoids.

For reference: Dobrovolskaya OV, Kovalenko PS, Toroptsova NV, et al. Comparative evaluation of denosumab efficacy in patients with rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis: results of a 1-year study in clinical practice. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):160-165 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-160-165

В настоящее время остеопороз (ОП) в ревматологии рассматривается не только как самостоятельное заболевание (первичный ОП), но и как одно из наиболее тяжелых и часто встречающихся осложнений течения многих ревматических заболеваний (РЗ). Системный ОП у пациентов с РЗ связывают с хроническим воспалительным процессом и снижением двигательной активности пациентов, а также с приемом пероральных глюкокортикоидов (ГК) [1]. В 2015 г. заболеваемость болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани, по данным Росстата, составила 14 319,9 на 100 тыс. человек, из них на долю ревматоидного артрита (РА) пришлось 246,2 на 100 тыс. человек [2]. По данным многоцентровой программы «Остеоскрининг Россия», распространенность РА в эпидемиологической выборке населения, насчитывавшей 18 018 человек в возрасте 50 лет и старше, составила 1,7% (1,9% у женщин и 1,2% у мужчин; $p=0,0047$) [3].

По данным зарубежных авторов, частота ОП при РА варьировала от 4 до 55% [4, 5]. В российском многоцентровом исследовании, проведенном в рамках программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение», частота ОП у женщин с РА достигала 59% [6]. Такой широкий разброс данных объясняется различиями в методологии исследований, числе и этнической принадлежности обследованных пациентов, гетерогенностью самого заболевания, а также использованием разных вариантов терапии РА. Среди препаратов, применяемых в лечении РА, на сегодняшний день только ГК имеют доказанное отрицательное влияние на состояние костной плотности. Развитие ОП под воздействием ГК описано давно. Многогранное влияние, которое они оказывают на различные регуляторные механизмы, в итоге приводит к подавлению костеобразования и увеличению костной резорбции [7]. Постоянный прием ГК даже в низких дозах повышает риск возникновения остеопоротических переломов. В связи с этим большинство исследователей считают, что не существует безопасной дозы ГК, несмотря на результаты некоторых работ, свидетельствовавших об антиостеопоротическом действии низких дозировок ГК вследствие их противовоспалительного эффекта, снижения активности заболевания и улучшения функционального статуса [8]. Несмотря на наличие большого количества синтетических базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов, применяемых в терапии РА, пероральные ГК используются с высокой частотой.

По данным российского многоцентрового исследования ГЛЮКОСТ, в котором приняли участие 3347 человек из 640 населенных пунктов России, наблюдавшихся по поводу различных хронических воспалительных заболеваний у одного из специалистов – ревматолога, пульмонолога, нефролога или гастроэнтеролога, 40,1% пациентов принимали пероральные ГК в суточной дозе от 1,25 до 90 мг (в пересчете на преднизолон). Большинство пациентов, лечившихся с использованием ГК, страдали РЗ. А частота назначения пероральных ГК при РА составила 45,8% [9].

В арсенале специалистов, занимающихся лечением ОП, есть лекарственные препараты, среди которых лидирующее положение во всем мире занимают бисфосфонаты (БФ), имеющие наиболее длительную историю ис-

пользования в клинической практике. Однако приверженность лечению как пероральными, так и парентеральными БФ низкая, что уменьшает их полезное действие. Проспективное наблюдение показало, что через 3 года лишь 15% больных РА продолжали терапию БФ, независимо от способа их введения [10]. Отказ пациентов от пероральных форм чаще всего связан с неблагоприятными реакциями (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта и со сложностями в соблюдении правил приема препаратов в связи с большим количеством принимаемых лекарственных средств. Внутривенные формы БФ у ряда пациентов вызывают выраженную посттрансфузионную гриппоподобную реакцию, что является основной причиной отказа от их дальнейшего использования. В некоторых клинических ситуациях, чаще у пациентов пожилого возраста, в качестве основного противоостеопоротического препарата используется альфакальцидол, который зарегистрирован для применения как при постменопаузальном, так и при глюкокортикоидном ОП. Но эффект, оказываемый им на минеральную плотность кости (МПК), недостаточен, поэтому он не может служить полноценной заменой БФ. У лиц с тяжелым ОП, осложненным множественными переломами, должен рассматриваться вопрос о назначении препарата с анаболическим механизмом действия – терипаратида. Однако высокая стоимость и необходимость проведения ежедневных инъекций существенно ограничивают возможности его применения. Поэтому реальной альтернативой БФ сегодня может служить только генно-инженерный биологический препарат деносуаб (ДСБ), который представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG) к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). Блокировка RANKL и невозможность его соединения с рецептором (RANK) приводят к ингибированию созревания и активации остеокластов, что уменьшает костную резорбцию [11]. Препарат показал свою эффективность при длительном лечении постменопаузального ОП [12]. Попытки доказать влияние ДСБ у больных РА не только на МПК, но и на деструктивный процесс в суставах и активность заболевания не дали желаемого результата [13, 14].

Целью нашего исследования явилась оценка динамики МПК в аксиальном скелете и дистальном отделе предплечья (ДОП) у больных РА с ОП и у женщин с постменопаузальным ОП на фоне терапии ДСБ в течение 1 года.

Материал и методы

В исследование включена 121 женщина: основную группу составили 69 больных РА с ОП (средний возраст 60 ± 7 лет), в том числе 56 (81,2%) пациенток с умеренной и высокой активностью заболевания (среднее значение DAS28 – $4,04\pm 1,04$; HAQ – $1,204\pm 0,614$). Средняя длительность РА составила $17,7\pm 10,4$ года. ГК ≥ 3 мес на момент включения в исследование принимали 34 (49%) больных (средняя суточная доза $3,4\pm 0,9$ мг/сут). Пациентки, принимавшие ГК (ГК+) и не принимавшие их (ГК-), были сопоставимы по возрасту и по активности заболевания, однако лица ГК+ имели достоверно большую длительность заболевания и индекс массы тела ($p<0,05$). Контрольную группу составили 52 женщины с первичным ОП (средний возраст 62 ± 10 лет). Статистических различий по возрасту между группами не было. Переломы

Таблица 1 Динамика МПК в различных отделах скелета на фоне лечения ДСБ (г/см², М±σ)

Область измерения	РА			Контрольная группа		
	исходно	через 1 год	p	исходно	через 1 год	p
L _{I-IV}	0,821±0,104	0,864±0,110	<0,0001	0,764±0,142	0,786±0,125	<0,001
ШБ	0,625±0,089	0,639±0,088	0,0003	0,616±0,079	0,630±0,071	<0,01
ПОБ	0,692±0,254	0,748±0,114	<0,0001	0,739±0,091	0,755±0,084	<0,001
ДОП	0,498±0,090	0,503±0,089	НД	0,507±0,061	0,510±0,067	НД

Примечание. НД – не достоверно.

после 40 лет перенесли 36 (52%) пациенток с РА и 32 (62%) женщины с первичным ОП. Всем пациенткам, включенным в исследование, исходно была проведена двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (Discovery A «Hologic», США), на основании результатов которой устанавливался диагноз ОП [Т-критерий $\leq -2,5$ стандартного отклонения (СО) хотя бы в одном из отделов осевого скелета или $\leq -1,5$ СО на фоне приема ГК]. Также диагноз мог быть установлен клинически – при наличии в анамнезе низкоэнергетического или спонтанного перелома типичной остеопоротической локализации. Все лица, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие и обработку обезличенных данных медицинской документации, полученной в ходе наблюдения.

Подкожное введение ДСБ проводилось 1 раз в 6 мес. Все женщины дополнительно получали препараты кальция (500–1000 мг/сут) и нативного витамина D (800–2000 МЕ/сут). Эффективность лечения оценивали по динамике МПК в поясничном отделе позвоночника (L_{I-IV}), шейке бедра (ШБ), проксимальном отделе бедра в целом (ПОБ) и ДОП недоминантной руки.

Приверженность терапии оценивалась по двум параметрам: настойчивость в лечении и соблюдение режима дозирования. Настойчивость расценивалась как приемлемая, если повторное введение препарата осуществлялось в сроки 6 мес + 8 нед после первой инъекции. Пациентка считалась соблюдавшей режим дозирования, если вторая инъекция делалась в пределах 6 мес ± 4 нед после предыдущего введения ДСБ.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета программ для статистического анализа Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Применялись параметрические и непараметрические методы сравнения, статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Две инъекции ДСБ в течение года получили 66 (95,6%) пациенток с ОП на фоне РА и 48 (92,3%) женщин с первичным ОП, и их данные были включены в дальнейший анализ. На фоне лечения ДСБ было выявлено достоверное увеличение МПК в L_{I-IV} как в основной, так и в контрольной группах ($p < 0,0001$ и $p < 0,001$ соответственно). Аналогичные данные были получены в ШБ и ПОБ. В ДОП наблюдалась стабилизация состояния МПК с некоторой тенденцией к ее увеличению, но статистически значимого уровня достигнуто не было (табл. 1).

Как в основной, так и в контрольной группе прирост МПК в L_{I-IV} был достоверно больше, чем в ШБ, ПОБ и ДОП ($p < 0,05$). Не было достоверных различий в динамике МПК исследованных отделов скелета у пациенток с РА и женщин с первичным ОП (табл. 2).

У пациенток с РА, закончивших исследование, терапия ДС позволила увеличить или стабилизировать МПК в L_{I-IV} в 59 (89%), в ШБ – в 44 (67%), в ПОБ – в 54 (82%), в ДОП – в 40 случаях (61%). В контрольной группе положительная динамика или стабилизация МПК в указанных областях измерения выявлена у 44 (92%), 34 (71%), 38 (79%) и 35 (73%) пациенток соответственно. Таким образом, ДСБ с одинаковой частотой обеспечивал увеличение МПК L_{I-IV} у пациенток как с первичным ОП, так и с ОП на фоне РА. В то же время позитивный ответ на терапию ДСБ в ШБ и ДОП встречался значительно реже, чем в позвоночнике ($p < 0,05$), в обеих группах.

В основной группе был проведен анализ изменений МПК с учетом использования ГК в комплексном лечении РА. В обеих подгруппах после 12 мес терапии ДСБ МПК в L_{I-IV} и ШБ достоверно увеличилась, а в подгруппе ГК- дополнительно был выявлен статистически значимый прирост МПК в ПОБ. В ДОП в обеих подгруппах отмечена тенденция к положительной динамике МПК, однако ее прирост не достиг достоверного уровня (табл. 3).

Положительная динамика МПК в подгруппе ГК+ была отмечена у 29 (85,3%) пациенток в области L_{I-IV}, у 21 (61,8%) – в ШБ и у 19 (55,9%) – в ДОП. В подгруппе ГК- число лиц, ответивших на терапию ДСБ увеличением МПК, было несколько выше: 29 (90,6%) – в L_{I-IV}, 24 (75%) – в ШБ и 21 (65,6%) – в ДОП, однако это различие не достигло статистической значимости. Показатели прироста МПК в зависимости от наличия или отсутствия терапии ГК у больных РА представлены в табл. 4.

У пациенток группы ГК+ прирост МПК в L_{I-IV} был достоверно выше по сравнению с ШБ и ДОП, а у пациенток группы ГК- – только по сравнению с ДОП. Достоверных различий в динамике МПК между двумя подгруппами не было.

Таблица 2 Прирост МПК в различных отделах скелета на фоне лечения ДСБ (%; М±δ)

Область измерения	РА	Контрольная группа	p (между группами)
L _{I-IV}	4,6±3,9*	5,2±3,6*	НД
ШБ	2,8±3,2*	2,1±3,7**	НД
ПОБ	3,0±3,6*	2,9±3,4*	НД
ДОП	0,7±3,1	0,7±3,4	НД

Примечание. * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$

Таблица 3 Динамика МПК на фоне терапии ДСБ в группах больных РА, получавших или не получавших ГК (г/см², М±δ)

Область измерения	ГК+ (n=34)			ГК- (n=32)		
	исходно	через 1 год	p	исходно	через 1 год	p
L _{I-IV}	0,809±0,109	0,849±0,117	<0,0001	0,839±0,098	0,879±0,100	<0,0001
ШБ	0,598±0,086	0,609±0,083	0,045	0,648±0,084	0,668±0,083	0,002
ПОБ	0,638±0,246	0,703±0,130	НД	0,742±0,113	0,762±0,093	0,001
ДОП	0,496±0,113	0,498±0,106	НД	0,501±0,064	0,509±0,068	НД

Ответ на лечение у пациенток с РА не зависел от исходного уровня С-реактивного белка, интерлейкина 6, ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду. ДСБ продемонстрировал свою эффективность как у пациенток, не принимавших ГК, так и у лиц, использовавших этот класс препаратов в терапии РА. Эффективность лечения ДСБ у больных РА также была подтверждена снижением уровня костных маркеров: С-концевого телопептида коллагена I типа (СТХ), остеокальцина (ОК) и костной щелочной фосфатазы (КЩФ; табл. 5).

За период наблюдения не было зарегистрировано ни одной серьезной НР, а также переломов любой локализации как у женщин с РА, так и в контрольной группе. Незначительное усиление боли в мышцах и суставах в течение 3–4 дней после первого введения препарата отметили 4 (5,8%) больных РА с ОП. Других НР, связанных с приемом препарата, не было. Случаев гипокальциемии после подкожного введения ДСБ не отмечалось. Уровень кальция и креатинина в крови был в пределах нормы в течение всего периода наблюдения.

Оценка приверженности терапии ДСБ продемонстрировала, что 114 (94,2%) больных сделали вторую подкожную инъекцию в течение положенного интервала времени после первого введения и были отнесены к настойчивым пациентам. Прекращение лечения было связано со сменой места жительства у 3 (4,3%) пациенток основной группы и высокой стоимостью препарата у 4 (7,6%) пациенток контрольной группы. Режим дозирования соблюдали 108 (89%) женщин.

Обсуждение

В последние годы делался акцент на использовании ДСБ при ОП на фоне РА. В наше исследование были включены 69 больных РА с ОП и 52 женщины с постменопаузальным ОП. У пациенток с РА отмечался достоверный прирост МПК в L_{I-IV}, ШБ и ПОБ, в среднем на 4,6; 2,8 и 3,0% соответственно. Эффективность ДСБ при РА, продемонстрированная в этом исследовании, оказалась сопоставимой с результатами лечения женщин с постменопаузальным ОП (прирост МПК 5,2; 2,1 и 2,9% в L_{I-IV}, ШБ и ПОБ соответственно), а также с данными, полученными другими авторами. Например, Т. Mochizuki и соавт. [15] оценили динамику МПК в течение года на фоне терапии ДСБ у 70 паци-

ентов с РА и выявили, что прирост МПК в области L_{I-IV} был более высоким (7,3%) по сравнению с ШБ (3,9%) и ПОБ (4,7%). В работе, представленной Т. Suzuki и соавт. [16], у больных РА отмечалось достоверное повышение МПК на 5,1% как в позвоночнике, так и в проксимальных отделах обоих бедер после 12 мес терапии ДСБ. В исследовании К. Ebina и соавт. [17] у пациентов с РА, получавших преднизолон, после 18 мес противоопоротической терапии отмечалось увеличение МПК в среднем на 5,2% в группе больных, переведенных с БФ на ДСБ, в то время как у лиц, продолжавших лечение БФ, — лишь на 2,3% (p<0,01).

В нашем исследовании эффективность ДСБ у больных РА подтверждена достоверным снижением маркеров костного обмена через 3 мес после первого введения препарата. Исследование, проведенное в Новосибирске, продемонстрировало также значимое снижение маркеров костного обмена после 3 мес лечения ДСБ больных РА с ОП, в то время как при использовании алендроната и в контрольной группе без антиопоротического лечения уровень маркеров существенно не менялся [18].

Исследованные нами 94,2% пациенток были настойчивыми в лечении, а 89% женщин соблюдали режим дозирования препарата. Высокая приверженность терапии ДСБ, превосходящая таковую при назначении других противоопоротических препаратов, отмечалась и другими авторами [19, 20]. Так, например, по данным, полученным в четырех странах (Германия, Австрия, Греция и Бельгия), приверженность лечению ДСБ составила от 87 до 95,3% в течение года после назначения препарата [19]. В более многочисленной выборке больных из Германии

Таблица 4 Прирост МПК в различных отделах скелета на фоне лечения ДСБ у больных РА с ГК+ и ГК- (%; М±δ)

Область измерения	ГК+	ГК-	p (между группами)
L _{I-IV}	4,7±5,1*	4,5±4,9*	НД
ШБ	2,1±2,4***	3,5±3,8**	НД
ПОБ	1,8±3,7	3,1±2,9**	НД
ДОП	0,6±2,6	0,9±2,8	НД

Примечание. * – p<0,001, ** – p<0,01, *** – p<0,05.

Таблица 5 Динамика маркеров костного обмена у женщин с РА на фоне терапии ДСБ (М±δ)

Показатели	Исходно	Через 3 мес	p
СТХ, нг/мл	0,214±0,211	0,083±0,084	0,0042
Остеокальцин, нг/мл	8,3±5,9	5,4±4,5	0,0474
КЩФ, ед/л	25,7±10,3	18,9±8,8	0,0119

данный показатель был ниже и составил через год 55,9%, в то же время приверженность лечению золедроновой кислотой была лишь 33,8% [20]. Более высокий показатель приверженности у наших больных может быть связан с тем, что они наблюдались в специализированном Центре остеопороза, что могло благоприятно повлиять на их compliance.

Надлежащему выполнению врачебных рекомендаций и продолжению лечения ДСБ способствует и низкая частота НР. Лишь у 4 наших пациенток отмечались незначительные НР, связанные с приемом ДСБ, которые не повлекли необходимости отмены препарата. У наших больных не было ни одной серьезной НР в течение 1 года наблюдения. В свою очередь А.Н. Lau и соавт. [21], наблюдавшие 206 больных РА с ОП, которые получали подкожные инъекции ДСБ, отметили 2,5% случаев серьезных инфекционных осложнений в ходе лечения. Однако в данном исследовании, в отличие от нашего, пациенты получали наряду с ДСБ и другие генно-инженерные биологические препараты по поводу основного заболевания, что могло способствовать развитию инфекций.

В настоящее время ДСБ в России зарегистрирован для лечения постменопаузального ОП, потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы и у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию. В 2018 г. Европейское медицинское агентство одобрило применение ДСБ при глюкокортикоидном ОП. Это было сделано на основании результатов многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования, в котором эффективность ДСБ сравнивалась с пероральным БФ – ризедронатом [22]. В него включались мужчины и женщины старше 18 лет, принимавшие преднизолон. Через 1 год прирост МПК в L_{1-IV} в группе ДСБ составил от 3,8 до 4,4%, в зависимости от длительности лечения ГК (более

или менее 3 мес соответственно), что превосходило результаты контрольной группы на 2,2–2,9% ($p < 0,001$). В ПОБ прирост МПК у пациентов, получавших ДСБ, составил 1,7–2,1%, что было достоверно выше, чем в контрольной группе, в среднем на 1,5% ($p < 0,001$). Через 2 года прирост МПК на фоне лечения ДСБ также был выше, чем при терапии ризедронатом, независимо от длительности глюкокортикоидной терапии, во всех областях измерения с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) [22]. В нашем исследовании отмечалась аналогичная динамика МПК у лиц, получавших ГК, которая составила 4,7% в L_{1-IV} и 2,8% – в ПОБ. Следует отметить, что прием ГК значимо не влиял на эффективность лечения ДСБ. Прирост МПК у больных, получавших и не получавших ГК, был сопоставим.

Заключение

Таким образом, наше исследование подтвердило положительное влияние ДСБ на МПК у больных РА с ОП, в том числе принимавших пероральные ГК по поводу основного заболевания. Эффективность терапии в течение 1 года была сопоставима с результатами лечения женщин с первичным ОП. Прием ГК не оказывал негативного влияния на выраженность терапевтического воздействия ДСБ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Straub RH. Interaction of the endocrine system with inflammation: a function of energy and volume regulation. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):203. doi: 10.1186/ar4484
2. Российский статистический ежегодник. Москва: Росстат; 2017. 686 с. [*Rossiiskii statisticheskii ezhegodnik* [Russian statistical yearbook]. Moscow: Rosstat; 2017. 686 p. (In Russ.)].
3. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Демин НВ и др. Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результаты программы «Остеоскрининг Россия». Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):310-5 [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Demin NV, et al. The risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: results of the program «Osteoscreening Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):310-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-310-315
4. Gilboe IM, Kvien TK, Haugeberg G, Husby G. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(2):110-5. doi: 10.1136/ard.59.2.110
5. Kvien TK, Haugeberg G, Uhlig T, et al. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(10):805-11. doi: 10.1136/ard.59.10.805
6. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Дыдыкина ИС и др. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):393-7 [Taskina EA, Alekseeva LI, Dydykina IS, et al. Risk factors for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results according to the materials of the multi-center program «Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment»). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):393-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-393-397
7. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1061.
8. Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MG, et al. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):373-6. doi: 10.1136/ard.2008.091611
9. Баранова ИА, Ершова ОБ, Анаев ЭХ и др. Оценка частоты и факторов риска низкоэнергетических переломов скелета по данным опроса больных хроническими воспалительными заболеваниями. Результаты многоцентрового исследования Российской ассоциации по остеопорозу ГЛЮКОСТ. Остеопороз и остеопатии. 2014;(3):9-14 [Baranova IA, Ershova OB, Anayev EK, et al. Assessment of the frequency and risk factors for low-energy skeletal fractures according to a survey of patients with chronic

- inflammatory diseases. The results of a multicenter study of the Russian Association for Osteoporosis GLUCOST. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2014;(3):9-14 (In Russ.).
10. Торопцова НВ, Никитинская ОА. Приверженность лечению остеопороза у больных ревматоидным артритом. Русский медицинский журнал. 2014;(7):491-4 [Toropectsova NV, Nikitinskaya OA. Adherence to osteoporosis treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2014;(7):491-4 (In Russ.)].
 11. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik P. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocrine Rev*. 2008;29(2):155-92. doi: 10.1210/er.2007-0014
 12. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(7):513-23. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9
 13. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a 12-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1299-309. doi: 10.1002/art.23417
 14. 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, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):983-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208052
 15. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, et al. Effects of denosumab treatment on bone mineral density and joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Metab*. 2018;36(4):431-8. doi: 10.1007/s00774-017-0848-1
 16. Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Determination of serum bone-related minerals during denosumab treatment in osteoporosis patients with rheumatoid arthritis: Mineral change by denosumab in osteoporosis with rheumatoid arthritis. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;26:53-6. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.04.014
 17. Ebina K, Hirao M, Hashimoto J, et al. Assessment of the effects of switching oral bisphosphonates to denosumab or daily teriparatide in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Metab*. 2018;36(4):478-87. doi: 10.1007/s00774-017-0861-4
 18. Баншикова НЕ, Лetyагина ЕА, Омелъченко ВО, Королев МА. Антирезорбтивная активность деносуаба при лечении остеопороза у больных с ревматоидным артритом. Остеопороз и остеопатии. 2018;21(2):4-11 [Banshchikova NE, Letyagina EA, Omel'chenko VO, Korolev MA. Anti-resorptive activity of denosumab in the treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2018;21(2):4-11 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo9826
 19. Hadji P, Papaioannou N, Gielen E, et al. Persistence, adherence, and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany, Austria, Greece, and Belgium: 12-month results from a European non-interventional study. *Osteoporos Int*. 2015;26(10):2479-89. doi: 10.1007/s00198-015-3164-4
 20. Hadji PKS, Häussler B, Kless T, et al. The bone evaluation study (BEST): patient care and persistence to treatment of osteoporosis in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51:868-72. doi: 10.5414/CP201931
 21. Lau AN, Wong-Pack M, Rodjanapichet R, et al. Occurrence of Serious Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Biologics and Denosumab Observed in a Clinical Setting. *J Rheumatol*. 2018;45(2):170-6. doi: 10.3899/jrheum.161270
 22. Saag KG, Wagman RB, 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(6):445-54. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30075-5