

Локальная и генерализованная потеря костной ткани при ревматоидном артрите

Коваленко П.С.¹, Колганова Н.И.², Дыдыкина И.С.¹,
Кожевникова П.О.¹, Бланк М.Ю.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Представлен обзор одномоментных и многолетних проспективных наблюдений, в которых изучались изменение минеральной плотности кости (МПК) у больных ревматоидным артритом (РА) и факторы, оказывающие на нее влияние. Отмечена взаимосвязь локальной потери кости (счета эрозий) с генерализованной потерей МПК. Указано, что существующие стратегии лечения РА направлены на подавление воспаления, а не на предотвращение резорбции костной ткани. Приведены доказательства того, что противовоспалительная терапия с использованием глюкокортикоидов, метотрексата, генно-инженерных биологических препаратов в комбинации с антирезорбтивными препаратами (бисфосфонатами и деносуабом) способствует предупреждению потери МПК и прогрессирования эрозий. Подчеркивается, что остеопороз при РА, относящийся к иммуноопосредованным вторичным остеопатиям, является одним из наиболее частых и серьезных осложнений РА, определяющих неблагоприятное течение и прогноз основного заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; минеральная плотность кости; резорбция; рентгеновская денситометрия; остеопороз; костные эрозии; динамика потери костной ткани.

Контакты: Полина Сергеевна Коваленко; polina_dydykina@mail.ru

Для ссылки: Коваленко ПС, Колганова НИ, Дыдыкина ИС и др. Локальная и генерализованная потеря костной ткани при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2021;15(5):103–107. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-103-107

Local and generalized bone loss in rheumatoid arthritis

Kovalenko P.S.¹, Kolganova N.I.², Dydykina I.S.¹, Kozhevnikova P.O.¹, Blank M.Yu.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²RUDN University, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow 117198, Russia

The article presents a review of cross-sectional studies and long-term prospective observations dedicated to changes in bone mineral density (BMD) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and factors influencing it. The relationship between local bone loss (erosion count) and generalized BMD loss was noted. It is indicated that existing RA treatment strategies are aimed at suppressing inflammation rather than preventing bone resorption. There is evidence that anti-inflammatory therapy using glucocorticoids, methotrexate, and biologic DMARDs in combination with antiresorptive drugs (bisphosphonates and denosumab) helps prevent BMD loss and the progression of erosions. It is emphasized that osteoporosis in RA, which belongs to the immune-mediated secondary osteopathies, is one of the most frequent and serious complications of RA, which determine the unfavorable course and prognosis of the underlying disease.

Key words: rheumatoid arthritis; bone mineral density; resorption; X-ray densitometry; osteoporosis; bone erosion; dynamics of bone loss.

Contact: Polina Sergeevna Kovalenko; polina_dydykina@mail.ru

For reference: Kovalenko PS, Kolganova NI, Dydykina IS, et al. Local and generalized bone loss in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):103–107. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-103-107

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое прогрессирующее системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением мелких суставов кистей и стоп по типу эрозивно-деструктивного полиартрита.

Известно, что патологическая активация Т-лимфоцитов при РА приводит к дисбалансу в системе иммунных медиаторов, гиперэкспрессии RANKL (Receptor activator of

nuclear factor kappa-B ligand) в различных клетках и снижению продукции остеопротегерина. Данные нарушения способствуют активации остеокластогенеза, что стимулирует костную резорбцию и вызывает развитие остеопороза (ОП) и костных эрозий.

ОП, относящийся к иммуноопосредованным вторичным остеопатиям, является одним из наиболее частых и

серьезных осложнений РА, определяющих неблагоприятное течение и прогноз основного заболевания. В патогенезе ОП играют роль как общие факторы риска: пол, возраст, генетическая предрасположенность и др., так и ассоциированные с самим заболеванием: длительность и активность РА, низкая масса тела, малоподвижный образ жизни, терапия глюкокортикоидами (ГК), иммуносупрессия, вызванная приемом синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП). Несмотря на многочисленные исследования, роль каждого из этих факторов в нарушении костного метаболизма до конца не изучена.

Рентгеновская денситометрия – основной метод измерения минеральной плотности кости (МПК), применяется для диагностики ОП, а также для оценки и мониторинга МПК в динамике. «Золотым стандартом» диагностики ОП является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) поясничного отдела позвоночника (L_{1-IV}) или проксимального отдела бедренной кости. На основании данных исследования оценивают T-score (T-критерий) и Z-score (Z-критерий). T-score представляет собой стандартное отклонение (СО) от максимального значения МПК (пика МПК), рассчитанного для пациентов 25–30 лет. Z-score – это СО от среднего значения МПК, рассчитанного для пациентов аналогичного возраста, используется для установления диагноза ОП у пациентов моложе 50 лет [1].

Генерализованная потеря костной ткани при РА подтверждена данными эпидемиологических исследований. Так, R.F. Laan и соавт. [2], впервые использовавшие ДРА для диагностики ОП при РА, установили, что больные, страдающие этим заболеванием, имеют более низкие показатели МПК по сравнению со здоровым контролем. Генерализованная потеря МПК отмечается уже в первые годы болезни [3]. Исследование BEST показало, что через год наблюдения у больных с ранней стадией РА отмечалось снижение МПК в шейке бедра (ШБ), составившее у мужчин –1,4%, а у женщин – –1,5% [4]. Доказано, что снижение МПК и частота выявления ОП у больных РА выше, чем в популяции. G. Haugeberg и соавт. [5] обнаружили двукратное увеличение частоты ОП во всех возрастных группах больных РА по сравнению с популяционным контролем. При этом частота ОП в ШБ достигала 28,6%, а в L_{1-IV} – 31,5%. Прогностическими факторами снижения МПК были не только длительность РА, но и пожилой возраст, низкая масса тела, прием ГК, высокий индекс МНАQ (Modified Health Assessment Questionnaire), наличие ревматоидного фактора.

По данным ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», из 1923 больных РА (88% женщин и 12% мужчин) в возрасте от 20 до 94 лет, которым с 2004 по 2009 г. выполняли ДРА, ОП хотя бы в одной области измерения (L_{1-IV} , ШБ и дистальный отдел предплечья) был выявлен у 29% пациентов, в том числе у 15% моложе 50 лет. Наиболее часто ОП диагностировали в области предплечья (34%). Частота ОП в L_{1-IV} и ШБ была примерно одинаковой – 16,0%. У молодых мужчин отмечена более высокая частота ОП в L_{1-IV} (18%) и ШБ (21%), чем у молодых женщин (7 и 4% соответственно; $p < 0,01$). Нормальные значения МПК наблюдались менее чем у половины больных РА [6].

Генерализованное снижение МПК при РА тесно связано с прогрессированием эрозивно-деструктивных изменений в суставах кистей и стоп, что было продемонстрирова-

но в исследовании L. Sinigaglia и соавт. [7], которые выявили ассоциацию между высокой частотой ОП у женщин с РА и числом эрозий. Значимая отрицательная корреляция между МПК и эрозиями в суставах кистей и стоп зарегистрирована в ряде других исследований [8, 9]. Например, K. Forslind и соавт. [10], обследовав 204 больных РА (134 женщины и 70 мужчин, средний возраст 55 и 61 год соответственно), выявили не только связь количества эрозий в кистях и стопах с МПК, но и большее количество эрозий у пациенток с низкой МПК и ОП. В исследовании M. Rossini и соавт. [11] у 1191 пациента с РА (1014 женщин, 177 мужчин, средний возраст $58,9 \pm 11,1$ года) костные эрозии в кистях и стопах определены рентгенологически у 64,1% больных. При наличии эрозий показатели МПК были значительно ниже, чем при их отсутствии: $0,740 \pm 1,190$ против $0,460 \pm 1,310$ в L_{1-IV} ($p = 0,05$) и $0,720 \pm 1,070$ против $0,150 \pm 1,230$ в ШБ ($p < 0,001$).

В российское исследование было включено 66 женщин в возрасте $51,6 \pm 9,6$ года с достоверным РА, длительность которого составляла $13,2 \pm 9,1$ года. Авторы установили, что по мере нарастания рентгенологической стадии РА (увеличения суммарного индекса Шарпа), независимо от возраста, наблюдалось снижение МПК в L_{1-IV} , ШБ и предплечье. Отмечено увеличение числа больных с деформациями позвонков и ОП хотя бы в одном участке скелета. Так, ОП выявлен у 29% пациенток с I и II стадией РА и у 65% с IV стадией, а деформации позвонков имелись у 12 и 22% женщин соответственно. Обнаружено, что начало заболевания в молодом возрасте (16–30 лет) и длительное течение РА негативно влияют на костную ткань. МПК ШБ у этих женщин была значимо ниже, чем у пациенток, заболевших в возрасте 31 года – 50 лет или после 50 лет: $0,661 \pm 0,080$; $0,739 \pm 0,111$ и $0,713 \pm 0,120$ г/см² соответственно, тогда как суммарный индекс Шарпа был выше: $181,1 \pm 91,3$; $100,5 \pm 71,5$ и $103,9 \pm 74,5$ соответственно [12].

Изучение взаимосвязи локальных изменений в кистях и стопах с генерализованным ОП при РА важно для оценки прогноза заболевания и принятия решения о лечебно-профилактических мероприятиях. Следует отметить, что существующие стратегии лечения РА направлены на подавление воспаления, а не на предотвращение резорбции и нормализацию ремоделирования костной ткани. В связи с этим представляют интерес результаты работы, проведенной на модели экспериментального артрита, в которой были изучены околосуставные и системные эффекты одновременного ингибирования остеокластов золедроновой кислотой (ЗЛН) и стимуляции остеобластов паратиреоидным гормоном (ПТГ). 36 SKG-мышей с индуцированным артритом были рандомизированы в три группы в зависимости от терапии: монотерапия ЗЛН или ПТГ; комбинация ЗЛН + ПТГ и контрольная группа, в которой лечение не проводилось. Длительность наблюдения составила 8 нед. Оценка артрита проводилась 2 раза в неделю. Кроме того, также 2 раза в неделю с помощью электронного штангенциркуля измерялась ширина щиколотки задних конечностей, рассчитывалась средняя ширина правого и левого голеностопного суставов. Были взяты гистологические срезы правой задней лапки, произведены стереологические расчеты для количественной оценки гистологических переменных объема кости, а также образования и резорбции костной ткани. Выполнены денситометрия и μ СТ-сканирование бедренной кости ис-

ходно и в динамике. Прочность кости определялась в ШБ методом компрессии и в средней части диафиза с помощью гибания в трех точках.

В этом исследовании авторы не обнаружили различий в группах лечения и контроля при оценке артрита и ширины голеностопного сустава исходно и в динамике. Ни в одной из групп не отмечено подавления эрозирования или стимуляции образования костной ткани. Однако в целом у мышей увеличились МПК, прочность ШБ и среднего диафиза, а также параметры μ СТ как кортикальной, так и губчатой кости. Наблюдался аддитивный эффект комбинированного лечения по сравнению с монотерапией одним препаратом для большинства трабекулярных параметров, включая МПК и объемную долю кости. Сделан вывод, что терапия, направленная на подавление резорбции костной ткани и стимуляцию ее образования, не оказывала локального воздействия на кость, при этом отмечен явный системный эффект комбинированного лечения [13].

Основными антирезорбтивными препаратами, которые успешно используются для терапии ОП у больных РА, являются бисфосфонаты (БФ) и деносуаб – моноклональное антитело к лиганду RANKL. Результаты клинических исследований подтверждены экспериментальными данными, указывающими на то, что БФ могут позитивно влиять на течение РА, в частности ингибировать синтез провоспалительных цитокинов и замедлять развитие костных эрозий при РА [14]. Применение деносуаба ассоциируется с повышением МПК осевого и периферического скелета и предупреждением развития эрозивных и деструктивных изменений в суставах у больных РА [15–17].

Установлено, что своевременное назначение сБПВП, а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) способствует не только уменьшению активности ревматоидного воспаления, но и снижению потери МПК. Считается, что ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) способны предотвращать системную резорбцию кости. Т. Окапо и соавт. [18] в течение года оценивали влияние монотерапии сБПВП и комбинированной терапии иФНО α + ГК на состояние костной ткани у больных РА. В группе пациентов, получавших сБПВП, не выявлено значимого уменьшения МПК L_{1-IV} (0,853 г/см² исходно против 0,855 г/см² в динамике), в то время как МПК бедра (total) значимо снизилась: с 0,731 \pm 0,135 до 0,706 \pm 0,135 г/см² (p<0,001). В группе комбинированной терапии (иФНО α + ГК) значимых изменений МПК в изучаемых отделах скелета не отмечено. Анализ в подгруппах, получавших и не получавших БФ, показал, что МПК ШБ у больных, получавших ГК без БФ, существенно снизилась по сравнению с пациентами, не применявшими ГК или получавшими ГК совместно с БФ, независимо от основного лечения (сБПВП и ГИБП). Кроме того, в группе ГИБП + БФ зарегистрировано увеличение МПК в L_{1-IV} (p<0,05). В этой группе у 32,4% пациентов удалось снизить дозу ГК в среднем с 3,7 \pm 3,1 до 2,5 \pm 2,7 мг/сут, а у 12 (14,6%) больных отменить их. В группе лечения сБПВП у 38,1% больных доза ГК также была снижена в среднем с 2,1 \pm 2,4 до 1,3 \pm 2,0 мг/сут, у 17 (32%) пациентов ГК были отменены.

М. Güler-Yüksel и соавт. [19] показали, что у больных РА с длительностью заболевания менее 2 лет назначение метотрексата (МТ) в виде монотерапии, а также в комбинации с ГК или иФНО α предотвращало потерю МПК в ШБ и по-

звоночнике, которая оценивалась до и через 1 год после начала лечения. Высокая активность заболевания и отсутствие приема БФ были предикторами снижения МПК. D.A. Eekman и соавт. [20] продемонстрировали, что лечение РА иФНО α в течение 2 лет приводило к увеличению МПК в поясничном отделе позвоночника, особенно у больных, исходно получавших ГК и имевших давность заболевания более 10 лет.

Представляют интерес длительные проспективные исследования, посвященные изучению у больных РА динамики МПК и факторов, оказывающих на нее существенное влияние. Так, в исследовании M. Tada и соавт. [21] изучалось влияние БФ на МПК у пациентов с контролируемой активностью РА, кроме того, выяснялась возможность снижения дозы ГК. Данный анализ был частью 10-летнего проспективного когортного исследования TOMORROW, стартовавшего в 2010 г. Авторы сравнивали МПК у 192 больных РА и здоровых лиц того же пола и возраста, обследованных с 2010 по 2013 г. с применением ДРА. Исходно МПК была значительно ниже у пациентов с РА по сравнению с группой контроля. Проведенный многофакторный анализ, позволил определить факторы, повлиявшие на динамику МПК (% Δ МПК). Через 3 года наблюдения положительная динамика МПК была существенно более выраженной у пациентов, получавших БФ, по сравнению с теми, кто их не получал (6,2 и 1,8% соответственно; p=0,0001). Применение БФ оказалось наиболее значимым фактором, способствовавшим увеличению МПК (отношение шансов 2,13; 95% доверительный интервал 1,03–4,38; p=0,041), в то время как использование ГИБП, снижение дозы ГК, контроль активности заболевания не оказывали столь отчетливого влияния на увеличение МПК у больных РА.

G. Naugeberg и соавт. [22] установили, что активная противовоспалительная терапия, в том числе с применением ГИБП, снижает скорость потери МПК при РА. В исследование было включено 92 пациента (62% женщины), средний возраст – 50,9 года, продолжительность РА – более 12 мес. МПК оценивалась с помощью ДРА при включении в исследование, через 2 года, 5 и 10 лет. Скорость потери МПК в первые 2 года была значительно выше у больных, получавших ГИБП, по сравнению с пациентами, лечеными сБПВП. Однако со 2-го по 5-й год наблюдения такая разница не прослеживалась. Также не отмечено существенной разницы в скорости потери МПК между группой лечения ГИБП (в том числе в сочетании с ГК) и группой лечения сБПВП в виде монотерапии или в комбинации с ГК. При более длительном наблюдении (со 2-го по 10-й год) установлены различия в динамике МПК между женщинами в пре- и постменопаузе, а также между женщинами в постменопаузе и мужчинами. Среднее изменение МПК через 2 года, 5 и 10 лет составило: в ШБ (n=36) -1,75; -4,61 и -6,83% соответственно; в бедре (total; n=36) -1,07; -3,20 и -4,81% соответственно; в L_{1-IV} (n=28) -0,54; -1,33 и -1,55% соответственно. В анализ были включены только те больные, все данные которых были доступны в динамике (т. е. они посещали врача для измерения МПК через 2 года, 5 и 10 лет). За время наблюдения у 4 больных произошли назкотравматические переломы: у 1 – перелом голени, у 1 – бедра и у 2 – ребер.

V. Vejarano и соавт. [23] обнаружили связь между изменениями МПК, возникшими в течение первого года лече-

ния РА, и вероятностью последующих рентгенологических изменений в суставах. Основной задачей исследования было определить наиболее предпочтительный метод прогнозирования изменений структуры костной ткани при РА. Пациентам с ранним РА после установления диагноза, перед началом терапии ГИБП, выполняли рентгенографию кистей и стоп в прямой проекции и ДРА обеих кистей, ШБ и L₄₋₅. Рентгенограммы кистей и стоп были оценены в динамике спустя 6 лет и более. ДРА была повторно проведена через 1 год и 6 лет и более. Всего в исследовании участвовали 100 пациентов, однако полные данные были доступны лишь для 54. Медиана наблюдения составила 6,4 года (5,1–7,2 года). Средняя продолжительность заболевания на момент включения – 6 мес. Исходно активность РА по DAS28 равнялась 5,85 балла, а средний балл HAQ – 1,38. Спустя год наблюдения было установлено, что в отсутствие потери МПК рентгенологическое прогрессирование наблюдалось у 55% больных, в то время как при минимальных изменениях МПК – у 86% (p=0,006). Потеря МПК в первый год не ассоциировалась с нарушением функции и ухудшением качества жизни при последующем наблюдении. Не обнаружено существенной разницы в ин-

формативности данных, полученных при ДРА и рентгенографии, используемых для прогноза прогрессирования раннего РА.

Таким образом, генерализованная потеря костной ткани при РА – следствие воздействия различных факторов, среди которых наиболее значимыми считаются пол, возраст, низкая масса тела, терапия ГК и длительное течение заболевания. Снижение МПК тесно связано с прогрессированием эрозивно-деструктивных изменений в кистях и стопах у больных РА. Вопрос о связи активности воспалительного процесса и выраженности потери МПК, эрозивных и деструктивных изменений костной ткани широко обсуждается. Ответ на него могут дать, прежде всего, хорошо спланированные многолетние проспективные наблюдения с анализом проводимой терапии. Существующие стратегии лечения РА направлены на подавление воспаления, а не на предотвращение резорбции и нормализацию ремоделирования костной ткани. Антирезорбтивные препараты, доказавшие свою эффективность при лечении ОП и для предупреждения прогрессирования эрозий, применяются редко и не рассматриваются как средства комплексного патогенетического лечения РА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wegierska M, Dura M, Blumfield E, et al. Osteoporosis diagnostics in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 2016; 54(1):29-34. doi: 10.5114/reum.2016.58759. Epub 2016 Mar 24.
2. Laan RF, Buijs WC, Verbeek AL, et al. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. *Ann Rheum Dis*. 1993 Jan;52(1):21-6. doi: 10.1136/ard.52.1.21.
3. Gough AK, Lilley J, Eyre S, et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994 Jul 2; 344(8914):23-7. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91049-9.
4. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3381-90. doi: 10.1002/art.21405.
5. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, 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 Mar;43(3):522-30. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y.
6. Федина ТП, Братыгина ЕА, Старкова АС и др. Денситометрическая оценка костной ткани больных ревматоидным артритом. Тезисы II Всероссийского конгресса ревматологов России. Ярославль; 2011. С. 81. [Fedina TP, Bratygina EA, Starkova AS, et al. *Densitometricheskaya otsenka kostnoy tkani bol'nykh revmatoidnym artritom. Tezisy II Vserossiiskogo kongressa revmatologov Rossii* [Densitometric assessment of bone tissue in patients with rheumatoid arthritis. Theses of the II All-Russian Congress of Rheumatologists of Russia]. Yaroslavl'; 2011. P. 81].
7. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, et al. A multicenter crosssectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2000 Nov;27(11):2582-9.
8. Jensen T, Hansen M, Jensen KE, et al. Comparison of dual X-ray absorptiometry (DXA), digital X-ray radiogrammetry (DXR), and conventional radiographs in the evaluation of osteoporosis and bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(1):27-33. doi: 10.1080/03009740510017986.
9. Stewart A, Mackenzie LM, Black AJ, Reid DM. Predicting erosive disease in rheumatoid arthritis. A longitudinal study of changes in bone density using digital X-ray radiogrammetry: a pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Dec;43(12):1561-4. doi: 10.1093/rheumatology/keh385. Epub 2004 Aug 24.
10. Forslind K, Keller C, Svensson B, Hafstrom I. Reduced bone mineral density in early rheumatoid arthritis is associated with radiological joint damage at baseline and after 2 years in women. *J Rheumatol*. 2003 Dec; 30(12):2590-6.
11. Rossini M, Bagnato G, Frediani B, et al. Relationship of focal erosions, bone mineral density, and parathyroid hormone in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011 Jun;38(6): 997-1002. doi: 10.3899/jrheum.100829. Epub 2011 Apr 1.
12. Петрова ЕВ, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ и др. Ассоциация между минеральной плотностью и эрозивно-деструктивными изменениями костной ткани у больных ревматоидным артритом (преварительные результаты). Терапевтический архив. 2014;86(5):10-7. [Petrova EV, Dydykina IS, Smirnov AV, et al. Association between mineral density and erosive-destructive changes in bone tissue in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results). *Terapevticheskii arkhiv*. 2014; 86(5):10-7. (In Russ.)].
13. Keller KK, Thomsen JS, Stengaard-Pedersen K, Hauge EM. Systemic but no local effects of combined zoledronate and parathyroid hormone treatment in experimental autoimmune arthritis. *PLoS One*. 2014 Mar 17;9(3):e92359. doi: 10.1371/journal.pone.0092359. eCollection 2014.
14. Romas E. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and therapeutic approaches with bisphosphonates. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Dec;19(6):1065-79. doi: 10.1016/j.berh.2005.06.008.
15. Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Смирнов АВ и др. Опыт применения деносуμβα в терапии остеопороза больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды. Современная ревматология. 2018;12(2):50-7. [Dydykina IS, Kovalenko PS, Smirnov AV, et al. Experience with denosumab therapy for osteoporosis in rheumatoid arthritis patients receiving glucocorticoids. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):50-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-50-57
16. 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 Jun;75(6):983-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208052. Epub 2015 Nov 19.
17. 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 May;58(5):1299-309. doi: 10.1002/art.23417.
18. Okano T, Koike T, Tada M, et al. The limited effects of anti-tumor necrosis factor blockade on bone health in patients with rheumatoid arthritis under the use of glucocorticoid. *J Bone Miner Metab*. 2014 Sep;32(5):593-600. doi: 10.1007/s00774-013-0535-9.
19. Güler-Yüksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YPM, et al. Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jun;67(6):823-8. doi: 10.1136/ard.2007.073817. Epub 2007 Jul 20.
20. Eekman DA, Vis M, Bultink IEM, et al. Stable bone mineral density in lumbar spine and hip in contrast to bone loss in the hands during long-term treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Feb;70(2):389-90. doi: 10.1136/ard.2009.127787. Epub 2010 May 6.
21. Tada M, Inui K, Sugioka Y, et al. Use of bisphosphonate might be important to improve bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis even under tight control: the TOMORROW study. *Rheumatol Int*. 2017 Jun;37(6):999-1005. doi: 10.1007/s00296-017-3720-7. Epub 2017 Apr 12.
22. Haugeberg G, Helgetveit KB, Førre Ø, et al. Generalized bone loss in early rheumatoid arthritis patients followed for ten years in the biologic treatment era. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2014 Sep 2;15:289. doi: 10.1186/1471-2474-15-289.
23. Bejarano V, Hensor E, Green M, et al. Relationship between early bone mineral density changes and long-term function and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jan;64(1):66-70. doi: 10.1002/acr.20553.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.07.2021/19.08.2021/25.08.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научной темы «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии (AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №AAAA-A19-119021190148-3, 0514-2019-0005 «Comorbid infections in rheumatic diseases and safety issues of antirheumatic therapy».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Коваленко П.С. <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>

Колганова Н.И. <https://orcid.org/0000-0001-6923-6060>

Дыдыкина И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

Бланк М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4503-7750>