

Влияние деносумаба на клинико-рентгенологические изменения при ревматоидном артрите. Предварительные результаты

Дыдыкина П.С., Петрова Е.В., Дыдыкина И.С.,
Смирнов А.В., Глухова С.И., Алексеева Л.И., Насонов Е.Л.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Полина Сергеевна Дыдыкина;
polina_dydykina@mail.ru

Contact:
Polina Dydykina;
polina_dydykina@mail.ru

Поступила 16.02.15

Современная терапия ревматоидного артрита (РА) должна не только подавлять воспаление, но и предупреждать локальную и генерализованную потерю минеральной плотности кости (МПК). Перспективным препаратом для лечения вторичного остеопороза (ОП) является деносумаб, представляющий собой моноклональное антитело, которое связывает RANKL, препятствуя взаимодействию с его рецептором, что ведет к снижению активности остеокластов и уменьшению резорбции костной ткани.

Цель исследования — оценить влияние деносумаба на МПК осевого и периферического скелета у больных РА с ОП.

Материал и методы. 52 женщины в постменопаузе, страдающие РА и ОП, получали подкожно деносумаб по 60 мг исходно и через 6 мес. МПК измеряли до лечения и через 12 мес после начала наблюдения, используя двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию трех отделов: поясничного отдела позвоночника (L_{1-IV}), шейки бедра и дистального отдела предплечья.

Результаты. Средний возраст пациенток составил 58,4±6,4 года, средняя длительность РА — 19,0±10,9 года. Все больные получали противовоспалительную терапию, в том числе 30 (57,7%) — глюкокортикоиды (ГК). МПК в поясничном отделе позвоночника составила до и после лечения 0,814±0,101 и 0,848±0,103 г/см² (p<0,001), в шейке бедра — 0,629±0,089 и 0,641±0,090 г/см² (p=0,02), в дистальном отделе предплечья — 0,497±0,094 и 0,502±0,091 г/см² (p=0,34) соответственно. Стабилизация или достоверная положительная динамика МПК отмечена во всех изучаемых отделах скелета независимо от приема ГК.

Заключение. Терапия деносумабом в дозе 60 мг подкожно 2 раза в год с интервалом между инъекциями 6 мес позволила достоверно увеличить МПК в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра, а также стабилизировать ее в дистальном отделе предплечья у больных РА с ОП независимо от приема ГК.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; остеопороз; деносумаб; минеральная плотность кости.

Для ссылки: Дыдыкина ПС, Петрова ЕВ, Дыдыкина ИС и др. Влияние деносумаба на клинико-рентгенологические изменения при ревматоидном артрите. Предварительные результаты. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):134–138.

EFFECT OF DENOSUMAB ON CLINICAL AND RADIOLOGICAL CHANGES IN RHEUMATOID ARTHRITIS: PRELIMINARY RESULTS

Dydykina P.S., Petrova E.V., Dydykina I.S., Smirnov A.V., Glukhova S.I., Alekseeva L.I., Nasonov E.L.

Current therapy for rheumatoid arthritis (RA) should not only suppress inflammation, but should also prevent local and generalized bone mineral density (BMD) loss. The drug of choice to treat secondary osteoporosis (OP) is denosumab, a monoclonal antibody, which binds RANKL, inhibiting the interaction with its receptor, which tends to reduce osteoclast activity and bone resorption.

Objective: to evaluate the effect of denosumab on BMD in the axial and peripheral skeleton of RA patients with OP.

Subjects and methods. 52 postmenopausal women with RA and OP received subcutaneous denosumab 60 mg at baseline and after 6 months. BMD was measured at baseline and after 12 months, by dual-energy X-ray absorptiometry at three sites: lumbar spine, femoral neck, and distal forearm.

Results. The patients' mean age was 58.4±6.4 years; the mean RA duration was 19.0±10.9 years. All the patients received anti-inflammatory therapy, including 30 (57.7%) patients who took glucocorticoids (GC). Pre- and post-treatment BMD in the lumbar spine was 0.814±0.101 and 0.848±0.103 g/cm² (p < 0.001), in the femoral neck — 0.629±0.089 and 0.641±0.090 g/cm² (p = 0.02), in the distal forearm — 0.497±0.094 and 0.502±0.091 g/cm² (p = 0.34) respectively. Regardless of the administration of GC, stabilization or significant positive changes were noted in all the skeletal regions under study.

Conclusion. Therapy with subcutaneous denosumab 60 mg twice a year at an injection interval of 6 months could significantly increase BMD in the lumbar spine and femoral neck and stabilize it in the distal forearm in RA patients with OP irrespective of the use of GC.

Key words: rheumatoid arthritis; osteoporosis; denosumab; bone mineral density.

For reference: Dydykina PS, Petrova EV, Dydykina IS, et al. Effect of denosumab on clinical and radiological changes in rheumatoid arthritis: Preliminary results. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):134–138.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-134-138>

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся развитием системного воспалительного по-

ражения внутренних органов и хронического артрита (синовита) [1]. РА сопровождается возникновением остеокласт-ассоциированных эрозий субхондральной кости и периар-

тикулярной остеопении [1, 2]. Под влиянием провоспалительных цитокинов происходит разобщение процессов костного формирования и резорбции, что приводит к потере кости и развитию вторичного остеопороза (ОП) [2, 3]. Краевые эрозии кости и околосуставной ОП — типичные признаки РА [4]. Оба типа потери костной ткани связаны с действием провоспалительных цитокинов и остеокластов (ОК), а также активацией сигнального пути RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, лиганд рецепторного активатора ядерного фактора каппа В), который является ключевым фактором, запускающим костную деструкцию при РА. RANKL обеспечивает дифференцировку ОК, поддержание их функциональной активности и выживание [5], что ведет к повышению резорбции костной ткани, снижению минеральной плотности кости (МПК) и развитию ОП, который сопровождается возникновением переломов, инвалидизацией, снижением качества и продолжительности жизни [6–11].

Вторичный ОП при РА развивается как у женщин, так и у мужчин во всех возрастных группах. По данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, частота ОП в поясничном отделе позвоночника (ПОП) и шейке бедра (ШБ) составляет около 16%, в то время как в дистальном отделе предплечья (ДОП) — 34%. ОП хотя бы в одной области измерения был выявлен у 29% больных, в том числе у 15% — моложе 50 лет [12]. Установлено, что при РА переломы всех локализаций возникают чаще, чем в популяции [13–16].

Следует отметить, что исследования по ОП при РА, в том числе по его лечению, как в нашей стране, так и за рубежом малочисленны. В связи с этим представляется значимым изучение результатов лечения принципиально новым лекарственным антиостеопоротическим средством — деносумабом. Механизм его действия связан с подавлением активности остеокластов. Деносумаб представляет собой моноклональное антитело к RANKL, препятствующее взаимодействию последнего с RANK на поверхности ОК, что ведет к замедлению резорбции кости [17].

Цель исследования — оценить влияние деносумаба на МПК осевого и периферического скелета у больных РА с ОП.

Материал и методы

Данная работа является фрагментом многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение», выполненная за период 2013–2015 гг. В открытое контролируемое не рандомизированное проспективное наблюдательное 12-месячное исследование эффективности и безопасности деносумаба последовательно, по мере обращения, включены 52 женщины в возрасте от 36 до 72 лет. Все пациентки отвечали критериям РА Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. и ОП (рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу — РАОП — 2012 г.) [18]. Средний возраст больных составил $58,4 \pm 6,4$ года, длительность РА варьировала от 1,5 года до 44 лет и составила в среднем $19,0 \pm 10,9$ года. Все больные получали противовоспалительную терапию, в том числе 44 (84,6%) — базисные противовоспалительные препараты (БПВП), 30 (57,7%) — глюкокортикоиды (ГК) в суточной дозе ≤ 15 мг в течение ≥ 3 мес. 39 (75,0%) больных были позитивны по ревматоидному фактору (РФ),

44 (84,6%) — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). У 15 (38,8%) больных была II, у 17 (32,7%) — III, у 20 (38,5%) — IV рентгенологическая стадия РА. Высокая активность РА по DAS28 была у 7 (13,5%), умеренная — у 36 (69,2%), низкая — у 5 (9,6%) больных. Ремиссия на момент включения была достигнута у 4 (7,7%) больных. I, II и III функциональный класс был у 9 (17,3%), 41 (78,9%) и 2 (3,8%) человек соответственно. Все пациентки находились в менопаузе ≥ 1 года. На протяжении года до включения в исследование ни одна из них не получала генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и антиостеопоротическую терапию, за исключением препаратов кальция и нативного витамина D. В исследование не были включены больные с гипертиреозом или гиперпаратиреозом, болезнью Педжета, сахарным диабетом (СД) 1-го типа и другими заболеваниями, сопровождающимися снижением МПК. Хотя бы одно сопутствующее заболевание имели 44 (84,6%), два и более — 16 (30,7%) больных. У 37 (71,1%) человек была артериальная гипертензия, у двоих — инсульт в анамнезе; 3 (5,8%) женщины имели СД 2-го типа, у 11 (21,1%) была ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе у двоих — инфаркт миокарда в анамнезе; заболевания легких (хронический бронхит, бронхиальная астма) в анамнезе были у 11 (21,1%), язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки — у 8 (15,3%), остеонекроз различной локализации — у 13 (25,0%), состояние после эндопротезирования суставов — у 11 (21,1%) человек. Малотравматические переломы в анамнезе были у 27 (52%) больных. У 4 они возникали до, у 23 — после установления диагноза РА. У 25 (48,1%) человек переломы произошли в возрасте после 40 лет или на фоне менопаузы (остеопоротические переломы). Средний возраст больных на момент возникновения первого перелома составил $46,9 \pm 10,4$ года. 14 (26,9%) больных имели два и более перелома в анамнезе. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Все больные получили две подкожные инъекции деносумаба по 60 мг (исходно и через 6 мес). Динамическое наблюдение включало 5 визитов через каждые 3 мес. Оценивались безопасность деносумаба, показатели общего и биохимического анализа крови (лаборатория ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой), индекс массы тела (ИМТ), число болезненных и припухших суставов, активность РА по DAS28, функциональный статус по HAQ, ежедневная физическая активность (длительность прогулок и ходьбы в день), приверженность противовоспалительной терапии РА, приему препаратов кальция и витамина D.

У всех больных определена МПК ПОП, ШБ, ДОП в динамике (исходно и через 12 мес) с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Hologic QDR1000.

На всех больных заполнены специально разработанные тематические карты, данные внесены в электронную базу для дальнейшей статистической обработки. Статистическая обработка материала выполнена с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 6.0.

Результаты

Через 12 мес после начала лечения деносумабом МПК ПОП и ШБ достоверно увеличилась в среднем

с $0,814 \pm 0,101$ до $0,848 \pm 0,103$ г/см² ($p < 0,001$) и с $0,629 \pm 0,089$ до $0,641 \pm 0,090$ г/см² ($p = 0,02$) соответственно. В области предплечья достигнута стабилизация, а в ДОП отмечена тенденция к увеличению МПК. Ее исходные и конечные значения для этих отделов оставляли в среднем $0,392 \pm 0,066$ и $0,393 \pm 0,068$ г/см², $0,497 \pm 0,094$ и $0,502 \pm 0,091$ г/см² ($p = 0,34$) соответственно. Изменения МПК по результатам 12 мес терапии колебались от -4,6 до +17,6% в ПОП, от -14,6 до +14,0% в ШБ, от -13,2 до +30,4% в ДОП, от -8,0 до +8,0% в целом по предплечью. Среднее изменение МПК за год составило в ПОП +3,9%, в ШБ +2,1%, в ДОП +0,6%, в целом по предплечью +0,3% (табл. 2).

В связи с тем что эффект терапии деносуабома различался в изучаемых участках осевого и периферического скелета, мы проанализировали клинко-рентгенологическую характеристику больных с учетом этих изменений в каждой области измерения. Стабилизация или увеличение исходного показателя МПК через 12 мес в ПОП зарегистрировано у 45 (86,5%), в ШБ — у 32 (61,5%), в ДОП — у 30 (57,7%) человек. Эти пациенты считались ответившими на терапию.

ПОП: на момент включения в исследование ответившие и не ответившие на лечение (те, у кого исходные значения МПК уменьшились) были сопоставимы по рентгенологической стадии РА, активности болезни (по DAS28), частоте выявления в сыворотке крови РФ и АЦЦП, по ежедневной физической активности, индексу НАQ, сопутствующим заболеваниям, приему БПВП и ГК, частоте переломов. Исходные значения МПК во всех анализируемых областях также были сопоставимы. У не ответивших достоверно чаще выявлялся остеонекроз различной локализации, а ГК достоверно чаще впервые назначались после наступления менопаузы. Хороший ответ на терапию деносуабома ассоциировался с меньшим ИМТ и как, ни странно, с большей длительностью приема ГК.

ШБ: на момент включения в исследование у ответивших на лечение были более низкие значения МПК в ШБ, а у не ответивших достоверно чаще отмечалась хирургическая менопауза, все остальные клинко-рентгенологические характеристики были сопоставимы.

ДОП: среди ответивших на терапию оказались женщины, у которых достоверно позже наступила менопауза.

Большинство ответивших и не ответивших на лечение были серопозитивны по РФ и АЦЦП. При этом частота выявления АЦЦП у больных с повышением или стабилизацией МПК в ДОП была выше, чем у пациентов со снижением МПК в данном регионе. В то же время по частоте РФ эти группы были сопоставимы.

Терапия деносуабома не оказала влияния на активность РА и функциональный статус больных. Среднее значение DAS28 до начала лечения составило $3,97 \pm 1,01$, а через 12 мес — $3,78 \pm 0,85$, индекс НАQ — $1,15 \pm 0,55$ и $1,07 \pm 0,59$ соответственно.

За период наблюдения в течение 12 мес не отмечено серьезных неблагоприятных реакций (НР), связанных с приемом деносуабома и потребовавших отмены препарата, дополнительных назначений лекарственной терапии, госпитализации или какого-либо специального обследования. 3 (5,7%) больных отмечали незначительное усиление боли в мышцах и суставах в течение 3–4 дней

после первого введения препарата. Другие НР отсутствовали.

У одной больной через 7 мес после начала лечения возник травматический перелом (падение с лестницы). За помощью обратилась спустя 2 мес после травмы в связи с усилением боли в правом плечевом суставе. Диагноз «перелом большого бугорка правой плечевой кости с признаками консолидации; отрыв передненижнего сегмента суставной впадины лопатки справа (повреждение Банкарта)» установлен с помощью компьютерной томографии спустя 2,5 мес после травмы.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных РА, включенных в исследование (n=52)

Показатель	Значение
Возраст, годы, M±δ	58,4±6,4
Длительность болезни, годы, M±δ	19,0±10,9
Активность болезни (DAS28):	
ремиссия	4 (7,7)
низкая степень	5 (9,6)
умеренная степень	36 (69,2)
высокая степень	7 (13,5)
Рентгенологическая стадия:	
II	15 (28,8)
III	17 (32,7)
IV	20 (38,5)
Функциональный класс:	
I	9 (17,3)
II	41 (78,9)
III	2 (3,8)
РФ+	39 (75,0)
АЦЦП+	44 (84,6)
НАQ:	
≤1	22 (42,3)
1–2	27 (51,9)
≥2	3 (5,8)
Терапия БПВП	44 (84,6)
Терапия ГК	30 (57,7)
Переломы	27 (52)
В том числе переломы после начала РА	23 (44,2)
Переломы после 40 лет или наступления менопаузы	25 (48,1)
≥2 переломов	14 (26,9)
Хотя бы одно сопутствующее заболевание	44 (84,6)
Два и более сопутствующих заболеваний	16 (30,7)
Артериальная гипертензия	37 (71,1)
Инсульт в анамнезе	2 (3,8)
ИБС	11 (21,1)
Инфаркт миокарда в анамнезе	2 (3,8)
СД 2-го типа	3 (5,8)
Хронический бронхит или бронхиальная астма	11 (21,1)
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	8 (15,3)
Остеонекроз	13 (25,0)
Состояние после эндопротезирования	11 (21,1)
МПК положительная динамика:	
ПОП	45 (86,5)
ШБ	32 (61,5)
ДОП	30 (57,7)

Примечание. Значения представлены в виде n (%), если не указано иное.

Таблица 2 Динамика МПК на фоне терапии деносумабом

Область измерения	МПК, г/см ² , M±δ		p	Среднее изменение МПК через 12 мес терапии, %, M (min; max)
	до лечения	через 12 мес после начала терапии		
ПОП	0,814±0,101	0,848±0,103	<0,001	+3,9 (-4,6; +17,6)
ШБ	0,629±0,089	0,641±0,090	0,02	+2,1 (-14,6; +14,0)
ДОП	0,497±0,094	0,502±0,091	0,34	+0,6 (-13,2; +30,4)
Предплечье в целом	0,392±0,066	0,393±0,068	0,71	+0,3 (-8,0; +8,0)

Обсуждение

Для коррекции нарушений метаболизма костной ткани при РА широко применяются антиостеопоротические препараты. Принципиально новым антирезорбтивным лекарственным средством является деносумаб. Он обладает прямым воздействием на ключевую систему RANK/RANKL/остеопротегерин, регулирующую костную резорбцию [17]. Сведения о применении деносумаба у больных РА чрезвычайно ограничены и представлены единичными публикациями на небольших выборках пациентов. Между тем, учитывая механизм действия препарата, использование его при РА представляется перспективным.

Результаты, полученные нами в условиях рутинной клинической практики, совпадают с данными S.B. Cohen и соавт. [19], которые в 12-месячном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании II фазы оценивали влияние деносумаба на структурные изменения костной ткани, костный обмен и МПК у больных РА, получающих метотрексат (МТ). К 12-му месяцу наблюдения на фоне лечения деносумабом в дозе 60 мг (n=71) отмечалось увеличение МПК в ПОП на 3,0% и в ШБ на 1,3%. Препарат не влиял на активность РА. Присоединение деносумаба к терапии МТ увеличивало МПК, не повышая число НР.

В другом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании II фазы [20] также изучалось влияние деносумаба на МПК и костное ремоделирование у больных РА, получающих ГК или бисфосфонаты в качестве сопутствующей терапии. Через 12 мес у больных РА, получавших деносумаб по 60 мг (n=71), МПК ПОП и ШБ достоверно увеличилась по сравнению с плацебо независимо от исходных значений МПК и сопутствующей терапии ГК. У наших больных увеличение МПК в ПОП и ШБ также происходило независимо от приема ГК.

В нашем исследовании, сопоставимом по мощности выборки с материалом S.B. Cohen и соавт., группы ответивших и не ответивших на терапию деносумабом на момент включения были сопоставимы по рентгенологической стадии РА, среднему значению индексов DAS28 и HAQ, числу больных, серопозитивных по РФ и АЦЦП, по ежедневной физической активности, сопутствующим заболеваниям, приему БПВП и ГК, частоте переломов. Исходные значения МПК во всех анализируемых областях также были сопоставимы. Хороший ответ на терапию деносумабом в ПОП ассоциируется с меньшим ИМТ и, как ни странно, с большей длительностью приема ГК, что требует дополнительного анализа. Исходно больные, у которых ответ на деносумаб был зафиксирован по данным исследования ШБ,

имели более низкие значения МПК в этой области. Серопозитивность по РФ или АЦЦП не влияла на динамику МПК в ПОП и ШБ.

Особенностью нашего исследования является изучение влияния деносумаба не только на трабекулярную, но и на кортикальную кость, которая представлена преимущественно в ДОП. Установлено, что терапия деносумабом способствует стабилизации МПК в области предплечья в целом и отмечена тенденция к увеличению МПК непосредственно в ДОП. Изменения МПК по результатам 12 мес терапии колебались от -8,0 до +8,0% в целом по предплечью и от -13,2 до +30,4% в ДОП. В группе ответивших на терапию было достоверно больше больных, позитивных по АЦЦП, и достоверно раньше наступила менопауза.

Заключение

Открытое контролируемое нерандомизированное проспективное наблюдательное 12-месячное исследование по изучению эффективности и безопасности деносумаба, вводимого в дозе 60 мг подкожно 1 раз в 6 мес, у женщин с РА и ОП в условиях рутинной клинической практики показало, что препарат достоверно увеличивает МПК в ПОП и ШБ, независимо от исходных значений МПК, серопозитивности по РФ, терапии ГК, наличию в анамнезе сопутствующих заболеваний и переломов. Деносумаб стабилизирует МПК в ДОП. В ПОП МПК увеличилась на 3,9%, в ШБ — на 2,1%, в ДОП — на 0,6%.

За период наблюдения не отмечено серьезных НР, потребовавших отмены препарата, дополнительных назначений или госпитализации больных. У 3 (5,7%) больных наблюдалось незначительное усиление боли в мышцах и суставах в течение 3–4 дней после первой инъекции деносумаба.

Таким образом, деносумаб оказался эффективным и безопасным при назначении пациентам с ОП, страдающим РА.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 344, утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290.].
- Goldring SR. Inflammation-induced bone loss in the rheumatic diseases. In: *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. Hoboken: John Wiley and Sons, Inc; 2009. Chapter 59.
- Насонов ЕЛ, Скрипникова ИА, Насонова ВА. Проблема остеопороза в ревматологии. Москва: Стин; 1997. 429 с. [Nasonov EL, Skripnikova IA, Nasonova VA. *Problema osteoporoza v revmatologii* [The problem of osteoporosis in rheumatology]. Moscow: Stin; 1997. 429 p.].
- Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol*. 1996;35:309–22. doi: 10.1093/rheumatology/35.4.309
- Hofbauer LC, Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004;292:490–5. doi: 10.1001/jama.292.4.490
- Муравьев ЮВ, Дыдыкина ИС. Денситометрическая оценка минеральной плотности кости у больных ревматоидным артритом. Клиническая ревматология. 1995;(2):22–3. [Murav'ev YuV, Dydykina IS. Densitometric evaluation of bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1995;(2):22–3 (In Russ.)].
- Celiker R, Gokce-Kutsal Y, Cindas A, et al. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: effect of disease activity. *Clin Rheumatol*. 1995;14:429–33. doi: 10.1007/BF02207677
- Haugeberg G, Uhlig T, Flach JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. Results from 394 patients in the Oslo country rheumatoid arthritis register. *Arthritis Rheum*. 2000;43:522–30. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y
- Kroger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Decreased axial BMD in perimenopausal women with rheumatoid arthritis — a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:18–23. doi: 10.1136/ard.53.1.18
- Cortet B, Guyot MH, Solau E, et al. Factors influencing bone loss in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:683–90.
- Дыдыкина ИС, Максимов НА, Лесняк ОМ и др. Остеопороз: факторы риска, диагностика и фармакотерапия. Многоцентровое межрегиональное исследование в рамках программы «Северная звезда». Клиническая фармакология и терапия. 2007;16(2):84–8. [Dydykina IS, Maksimov NA, Lesnyak OM, et al. Osteoporosis: risk factors, diagnosis, and pharmacotherapy. Multicenter interregional study under the «North Star». *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2007;16(2):84–8. (In Russ.)].
- Дыдыкина ИС, Дыдыкина ПС, Насонов ЕЛ. Генно-инженерные биологические препараты в терапии остеопороза у больных ревматоидным артритом. Остеопороз и остеопатии. 2013;(2):12–7. [Dydykina IS, Dydykina PS, Nasonov EL. Genetically engineered biological agents in the treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2013;(2):12–7. (In Russ.)].
- Huusko TM, Korpela M, Karppi P, et al. Threefold increased risk of hip fracture with rheumatoid arthritis in Central Finland. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:521–2. doi: 10.1136/ard.60.5.521
- Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, et al. Self-reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population based controls: incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:177–82. doi: 10.1136/ard.2003.005850
- Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3104–12. doi: 10.1002/art.22117
- Подворотова ММ, Дыдыкина ИС, Таскина ЕА и др. Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):154–8. [Podvorotova MM, Dydykina IS, Taskina EA, et al. Risk factors for fractures in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results of the multicenter program «Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment»). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):154–8. (In Russ.)].
- Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2008;29:155–192. doi: 10.1210/er.2007-0014
- Лесняк ОМ, редактор; Российская ассоциация по остеопорозу. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Ярославль: Литера; 2012. 24 с. [Lesnyak OM, editor; Russian Association of Osteoporosis. *Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i vedeniyu bol'nykh s osteoporozom* [Clinical practice guidelines for the prevention and management of patients with osteoporosis]. Yaroslavl: Litera; 2012. 24 p.].
- 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
- Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with RA receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:872–5. doi: 10.1136/ard.2009.112920