

Коронавирусная болезнь 19 (COVID-19) и остеопороз: проблемы ведения пациентов и влияние терапии остеопороза на частоту развития клинически манифестной инфекции

О.М. Лесняк^{1,2}, Е.Н. Гладкова^{1,2}, К.Е. Зоткина^{2,3}, А.Л. Григорьева², Ю.А. Сафонова^{1,2}, О.Ю. Кузнецова¹, М.А. Похазникова¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 190105, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
²СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30
³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России 197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41
²Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25 190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30
³Almazov National Medical Research Centre 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2

Контакты: Зоткина Кира Евгеньевна, kira.zotkina@gmail.com

Contacts: Kira Zotkina, kira.zotkina@gmail.com

Поступила 18.03.2021
Принята 25.05.2021

Отвлечение ресурсов здравоохранения в период пандемии COVID-19 от оказания плановой медицинской помощи, более тяжелое течение этой инфекции у пациентов старших возрастных групп обосновывают необходимость изучения влияния пандемии на ведение пациентов с остеопорозом (ОП).

Цель исследования — оценить влияние пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на организацию помощи пациентам с остеопорозом, а также влияние приема антиостеопорозных препаратов на заболеваемость COVID-19.

Материал и методы. Проведено одномоментное исследование, включающее опрос и анализ амбулаторных карт 304 пациентов с ОП, которым была рекомендована терапия патогенетическими антиостеопорозными препаратами; средний возраст — 70,8±8,8 года. Подавляющее большинство пациентов получали бисфосфонаты в пероральной или парентеральной формах.

Результаты. Проблемы со своевременным проведением денситометрии отметили 98 (32,8%) пациентов, проблемы со своевременным проведением лабораторных исследований — 91 (30,4%). 65 (22,1%) пациентов не смогли своевременно получить лекарственный препарат. Проблемы чаще встречались при использовании парентеральных средств ($p=0,002$). Кумулятивная заболеваемость COVID-19 составила 12,2%, что в 2 раза выше по сравнению с популяционной. Отмечена тенденция к меньшей частоте развития подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 при лечении деносуабом и золедроновой кислотой. Случаи COVID-19 не ассоциировались ни с дозой витамина D, ни с уровнем 25(OH)D.

Выводы. В период пандемии COVID-19 отмечается существенное снижение качества оказания медицинской помощи пациентам с ОП, что не может не привести в будущем к новой эпидемии — эпидемии низкоэнергетических переломов. Наши данные подтвердили предрасположенность старших возрастных групп к более высокой заболеваемости COVID-19. Однако не зарегистрировано отчетливой ассоциации терапии ОП с риском развития клинических проявлений COVID-19.

Ключевые слова: остеопороз, COVID-19, деносуаб

Для цитирования: Лесняк ОМ, Гладкова ЕН, Зоткина КЕ, Григорьева АЛ, Сафонова ЮА, Кузнецова ОЮ, Похазникова МА. Коронавирусная болезнь 19 (COVID-19) и остеопороз: проблемы ведения пациентов и влияние терапии остеопороза на частоту развития клинически манифестной инфекции. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):263–268.

COVID-19 AND OSTEOPOROSIS: PROBLEMS IN PATIENT MANAGEMENT AND THE IMPACT OF OSTEOPOROSIS THERAPY ON THE INCIDENCE OF CLINICAL INFECTION

Olga M. Lesnyak^{1,2}, Elena N. Gladkova^{1,2}, Kira E. Zotkina^{2,3}, Alexandra L. Grigoryeva², Yulia A. Safonova^{1,2}, Olga Yu. Kuznetsova¹, Marina A. Pokhaznikova¹

The global diversion of health resources during the COVID-19 pandemic from the provision of routine medical care, and the more frequent and severe course of this infection in older patients justify the need to study the impact of the pandemic on the management of patients with osteoporosis.

Aim — to assess the impact of the COVID-19 pandemic on the management of patients with osteoporosis, as well as the impact of anti-osteoporotic drugs on the incidence of COVID-19.

Material and methods. A cross-sectional study was conducted, including a telephone survey and analysis of outpatient records of 304 patients with osteoporosis, who were recommended therapy with anti-osteoporotic medications. The average age was 70.8±8.8 years. The vast majority of patients took bisphosphonates in oral or parenteral forms.

Results. Problems with the timely conduct of laboratory tests were noted by 91 (30.4%) subjects, DXA testing — 98 (32.8%). 65 (22.1%) were unable to receive the drug in a timely manner. Problems were more common when taking parenteral drugs ($p=0.002$). The cumulative incidence of COVID-19 was 12.2%, which is twice as high as in the population. There was a tendency to a lower incidence of confirmed SARS-CoV-2 infection when treated with denosumab or zoledronic acid. COVID-19 cases were not associated with either a vitamin D dose or a 25(OH)D level.

Conclusions. During the COVID-19 pandemic, there is a significant decline in the quality of medical care for patients with osteoporosis, which cannot but lead to a new epidemic in the future — an epidemic of low-energy fractures. Our data confirmed the predisposition of older age groups to a higher incidence of COVID-19. However, there is no clear association of osteoporosis therapy with the risk of developing clinical manifestations of COVID-19.

Key words: osteoporosis, COVID-19, denosumab

For citation: Lesnyak OM, Gladkova EN, Zotkina KE, Grigoryeva AL, Safonova YuA, Kuznetsova OYu, Pokhaznikova MA. COVID-19 and osteoporosis: Problems in patient management and the impact of osteoporosis therapy on the incidence of clinical infection. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):263–268 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-263-268

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19. К моменту подготовки данной статьи в мире число заболевших приближалось к 120 млн, умерших — к 2,6 млн. Россия занимает пятое место в мире по числу заболевших (более 4 млн). Количество умерших в РФ превысило 85 тыс. чел. [1]. Глобальная пандемия существенно влияет на здоровье людей старшего возраста, а также на здоровье пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ), к которым относится остеопороз (ОП). С одной стороны, больные ОП старших возрастных групп могут иметь предрасположенность к COVID-19 либо к его более тяжелому течению как в силу возраста, так и под влиянием проводимой терапии. Однако фактического материала для подтверждения этого предположения пока недостаточно. С другой стороны, глобальное отвлечение ресурсов системы здравоохранения от стандартной помощи при ХНИЗ может существенно увеличивать сроки постановки диагноза, затруднять процесс лечения и реабилитации, что также влияет на тяжесть течения ХНИЗ и смертность в популяции.

По данным опроса медицинских работников 53 стран Европы, Северной и Южной Америки, Азиатско-Тихоокеанского региона и Ближнего Востока, в период пандемии DXA-денситометрия проводилась только в 29%, парентеральное введение медикаментов для лечения ОП — в 43% случаев. Треть опрошенных могли только выписывать повторные рецепты пациентам, уже получавшим лечение, но не назначали его впервые [2]. Важно также, что причиной низкой посещаемости лечебных учреждений пациентами с ОП, помимо закрытия приемов, был страх инфицирования. Так, из пациентов, имевших доступ к очной консультации врача, воспользовались этой возможностью только 18% [3]. Косвенным свидетельством существенного снижения уровня диагностики ОП во время пандемии явилось снижение числа подсчетов FRAX в среднем на 58%. Россия оказалась в подавляющем большинстве стран, в которых число подсчетов снизилось на 50–75% [4]. В России для оказания помощи пациентам с COVID-19 ряд травматологических стационаров были перепрофилированы в инфекционные, что также снизило доступность и качество оказания медицинской помощи пациентам с ОП, перенесшим переломы.

Остеопороз — хроническое заболевание, требующее непрерывного лечения. Перерывы, т. н. «лекарственные каникулы», возможны только при использовании бисфосфонатов, тогда как лечение другим антирезорбтивным агентом — моноклональным антителом к RANKL деносумабом — должно проводиться непрерывно [5, 6]. Эксперты ряда международных организаций уже высказали свое мнение о том, что медикаментозное лечение ОП необходимо продолжать в условиях пандемии, поскольку есть основания предполагать его безопасность и нежелательность перерывов в лечении. Также обсуждаются альтернативные варианты ведения больных, например, перевод на пероральные препараты или увеличение периодов времени между внутривенными инфузиями бисфосфонатов [7–9].

В России данная проблема не была освещена, что и определило **цель** данного исследования — оценить влияние пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на организацию помощи пациентам с остеопорозом, а также влияние приема антиостеопорозных препаратов на заболеваемость COVID-19.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе центра ОП СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» и одобрено локальным этическим комитетом этого учреждения. План исследования: одномоментное исследование, включающее опрос и анализ амбулаторных карт.

Критерии включения в исследование: установленный диагноз ОП (M80, M81 в соответствии с классификацией МКБ-10) у пациентов, обратившихся в центр ОП в 2019 г., которым была рекомендована терапия патогенетическими антиостеопорозными препаратами.

Исследование было проведено с использованием локального регистра пациентов, наблюдающихся в центре ОП. Всего в 2019 г. по поводу ОП обратился 2421 пациент, сведения о рекомендованной патогенетической терапии этого заболевания имелись у 1892 из них. Из их числа методом рандомизации (генератор случайных чисел) были отобраны 350 больных для телефонного опроса. Его проводил лечащий врач, заполнявший соответствующий опросник. Одновременно пациенты информировались об основных особенностях лечения ОП в условиях пандемии, изложенных в рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу [8], в частности о необходимости соблюдения режима введения лекарственных препаратов либо, в случае лечения бисфосфонатами, о возможности перерыва.

Вопросы анкеты включали информацию о соблюдении пациентом рекомендаций по лечению ОП, возможностях проведения лабораторного и денситометрического исследований, а также о перенесенном COVID-19. Опрос проводился в декабре 2020 г. и в январе 2021 г. В анализ также включена информация по уровню 25(OH)D в 2020 и 2021 гг., имевшаяся в амбулаторных картах 81 больного.

В целом информация получена о 307 (87,7%) из 350 пациентов, отобранных в регистре. 304 из них ответили на вопросы анкеты. О смерти 3 пациентов сообщили их родственники. Все умершие — мужчины в возрасте 67, 79 и 79 лет, причины смерти не связаны с COVID-19.

Статистический анализ выполнен в программе R-studio, версия 1.3.1073. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего арифметического значения и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$); описание признаков, отличающихся от нормального распределения — в виде медианы и межквартильного промежутка (МКП). Качественные признаки представлены в виде процентов и абсолютных чисел. Связь принимаемой дозы витамина D и соблюдения мер изоляции (предикторы) с заболеваемостью COVID-19 (исход) оценивалась с помощью логистической регрессии с коррекцией по полу и возрасту; связь уровня 25(OH)D в крови (предиктор) с заболеваемостью COVID-19 (исход) оценивалась посредством логистической регрессии без поправки на возраст и пол. Связь между группой принимаемого препарата (пероральные бисфосфонаты либо парентеральные препараты) и проблемами с его получением оценивалась с помощью теста χ^2 . Критический уровень значимости выбран как 0,05.

Результаты

В исследование включены 304 пациента: 12 (4%) мужчин и 292 (96%) женщины. Средний возраст составил

70,8±8,8 года. Медиана давности постановки диагноза ОП составила 4 года, МКП — 5 лет.

В таблице 1 приведен спектр препаратов, которые были назначены пациентам при консультации в центре, либо они получали эти препараты еще до консультации в центре ОП. 15 больных на момент опроса в силу разных причин с 2019 г. не получали лечение по поводу ОП (нежелание лечиться, отмена врачом по месту жительства и т. д.). Как следует из таблицы, подавляющее большинство пациентов принимали бисфосфонаты в пероральной или парентеральной формах. Также всем назначался colecalciferol (витамин D3) в дозе от 1000 до 2000 МЕ в день и давались рекомендации по поддержанию необходимого уровня физической активности.

В связи с перепрофилированием медицинских учреждений и режимом самоизоляции проблемы со своевременным проведением лабораторного исследования отметил 91 (30,4%) больной. 98 (32,8%) сообщили о том, что не смогли вовремя пройти денситометрическое исследование в связи с закрытием кабинета денситометрии, соблюдением мер самоизоляции либо невозможностью консультации участкового врача, который должен был дать направление на денситометрию. Чаще всего проблемы с проведением денситометрии возникали у пациентов, принимавших золедроновую кислоту (отношение шансов (ОШ) — 5,25; $p < 0,05$).

65 (22,1%) больных не могли своевременно получать медикаменты (табл. 1). Проблемы коснулись всех групп препаратов, однако при использовании пероральных бисфосфонатов (13,7%) встречались реже, чем при назначении других средств (29,2%) ($p = 0,002$) и были связаны с отсутствием возможности посетить аптеку для своевременной покупки таблеток. Наиболее частой причиной нарушения графика введения парентеральных лекарств была невозможность получения помощи среднего медицинского персонала.

При изучении влияния пандемии на двигательную активность (табл. 2) было показано, что большинство анкетированных смогли продолжить прогулки и занятия гимнастикой в том же объеме, что и до пандемии. Вместе с тем довольно много пациентов снизили свою активность. 14% из них чаще всего объясняли это снижение закрытием фитнес-центров и плавательных бассейнов либо нежеланием посещать их из-за опасности инфицирования. Единицы во время пандемии увеличили свою двигательную активность.

С марта 2020 г. у 5 больных произошли переломы. У двоих пациенток 71 и 82 лет на фоне длительного

приема бисфосфонатов выявлены атипичные переломы диафиза бедренной кости. У одной пациентки 74 лет через 12 мес. после последнего введения деносумаба (очередная инъекция пропущена из-за пандемии) развились множественные компрессионные переломы тел Th8, Th9, Th12, L1, L2 позвонков. Еще у двоих пациенток (79 и 72 лет) после двух лет лечения бисфосфонатами произошел перелом дистального отдела предплечья.

Подавляющее большинство опрошенных (233 из 287 ответивших на этот вопрос) соблюдали рекомендованные ограничения — совсем не выходили из дома, переехали жить на дачу или выходили только в случае крайней необходимости. В общественных местах носили маску, некоторые пациентки — также перчатки. За весь период пандемии 37 больных перенесли новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (кумулятивная заболеваемость составила 12,2%). Средний возраст переболевших (69,6 года) и не переболевших пациентов (70,9 года) существенно не различался.

В группе пациентов 41–50 лет заболевших не было, в группе 51–60 лет заболеваемость составила 11,4%, в группе 61–70 лет — 15,7%, в группе 71–80 лет — 9,6%, в группе 81 года и старше — 11,4% без статистически значимой разницы между группами ($p = 0,6312$). Выявлена значимая связь между заболеваемостью COVID-19 и полом: женщины болели в 4 раза чаще (ОШ=3,91 [95% доверительный интервал (ДИ): 1,09–13,99]; $p = 0,02$). У всех заболевших отмечалось повышение температуры тела от 37,1 до 40°C в течение 1–14 дней (в среднем 5 дней). Общая продолжительность заболевания составляла от 4 до 30 дней. 9 (24,3%) пациентов были госпитализированы. Вирусное поражение легких диагностировано у 12 больных, у 11 инструментальное обследование органов грудной клетки не проводилось. Никто не нуждался в лечении в палате интенсивной терапии или в реанимационном отделении. Одна пациентка 83 лет с двусторонним поражением легких, вызванным коронавирусной инфекцией и идентифицированным вирусом, в течение короткого времени получала терапию кислородом. Еще одна женщина 75 лет на фоне COVID-19 перенесла острое нарушение мозгового кровообращения. У 8 из 13 обследованных больных обнаружены IgG антитела к SARS-CoV-2. Их наличие не ассоциировалось с каким-либо лекарственным препаратом. На момент проведения опроса прививочная кампания против SARS-CoV-2 в России еще не началась.

В таблице 1 приведена частота COVID-19 при использовании различных препаратов для лечения ОП. По сравнению с больными, которым такая терапия не проводилась,

Таблица 1. Лечение остеопороза и частота COVID-19

Лечение	Количество пациентов	Трудности в своевременном получении/введении препаратов	Частота COVID-19
Без лечения	15 (4,9%)	—	3 (20,0%)
Пероральные бисфосфонаты	131 (43,1%)	18 (13,7%)	18 (13,7%)
Парентеральный ибандронат	8 (2,6%)	2 (25,0%)	2 (25,0%)
Золедроновая кислота	103 (33,9%)	32 (31,1%)	10 (9,7%)
Деносуаб	44 (14,5%)	12 (27,3%)	2 (4,5%)
Терипаратид	3 (1,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)

Таблица 2. Двигательная активность пациентов с остеопорозом в сравнении со аналогичным показателем до пандемии

Вид активности	Так же часто	Реже	Чаще	Сохраняют низкую активность
Прогулки	205 (67%)	78 (26%)	7 (2%)	14 (5%)
Занятия гимнастикой/ЛФК/плавание	212 (70%)	42 (14%)	3 (1%)	46 (15%)

статистически значимо чаще болели COVID-19 только пациенты, получавшие терипаратид ($p < 0,01$). Отмечена тенденция к наименьшей частоте развития подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 при лечении деносумабом и золедроновой кислотой, однако разница с пациентами без лечения не достигала статистической значимости ($p = 0,064$).

Большинство пациентов использовали рекомендованные дозы витамина D, однако 13 больных на момент опроса его не принимали. Только один из них заболел COVID-19. Зависимости между отсутствием приема витамина D и развитием COVID-19 не было ($p = 0,94$). Случаи COVID-19 также не ассоциировались с определенной дозой витамина D. Так, медиана дозы витамина D в группе перенесших COVID-19 была такой же, как и среди неболевших, и составила 2000 МЕ (МКП – 50 МЕ) для обеих групп. При тестировании логистической регрессии с учетом возраста и пола статистически значимой связи между дозой принимаемого витамина D и заболеванием COVID-19 не было (ОШ=1 [95% ДИ: 1,00; 1,00]).

Среднее значение уровня 25(ОН)D в крови во время пандемии, информация о котором была в амбулаторных картах 81 пациента, составило $37,91 \pm 15,09$ нг/мл. У 21 из них уровень 25(ОН)D был в зоне недостаточности (20–29 нг/мл), у 5 – в зоне дефицита (10–19 нг/мл), у 1 – в зоне тяжелого дефицита (9 нг/мл). Логистическая регрессия не выявила статистически значимой связи между уровнем витамина D и заболеваемостью COVID-19 (ОШ=0,98 [95% ДИ: 0,93, 1,03]; $p = 0,44$). Пациентка с тяжелым дефицитом витамина D COVID-19 не болела.

Обсуждение

Проблема ведения пациентов с ОП в период широкого распространения инфекции COVID-19 четко обозначилась уже в первые недели пандемии. Уже тогда ряд международных экспертов и организаций дали рекомендации по особенностям ведения пациентов и, в частности, по подходам к медикаментозному лечению ОП в условиях пандемии. Высказывалось мнение о том, что лекарственные средства, применяемые при ОП скорее всего безопасны, а для поддержания их эффективности необходимо четко соблюдать рекомендации по введению, и перерывы в лечении допустимы только для бисфосфонатов [9]. Между тем на тот период времени фактических данных, которые могли бы поддержать или опровергнуть эти рекомендации, не было. Закономерно также было ожидать возникновения проблем с организацией медицинской помощи пациентам с ОП. В России данная проблема не изучалась.

В нашем исследовании, основанном на опросе и анализе амбулаторных карт пациентов, наблюдающихся в городском центре ОП г. Санкт-Петербурга, отмечены существенные проблемы в доступности медицинской помощи больным ОП: практически каждый третий пациент сообщил о невозможности своевременного проведения как лабораторного, так и денситометрического исследований. Наши данные не являются исключением, поскольку такая же тенденция отмечена и в других странах [2], а в Нидерландах ситуация была еще более драматичной: из 77 опрошенных медработников 50,6% сообщили о снижении частоты DXA-тестирования, 46,8% – о полном отсутствии возможности его проведения [10]. Контроль за эффективностью лечения ОП в большинстве случаев не является urgentной ситуацией, более того, вероятность

инфицирования пациента при посещении лечебного учреждения для выполнения дополнительных исследований остается высокой, и этот риск перевешивает их ценность. Однако отсутствие возможности провести лабораторный контроль может привести к тому, что больному не будет оказана своевременная помощь, например при гипокальциемии или повышении уровня креатинина. Следовательно, на случай таких ограничений, как пандемия, должны разрабатываться дополнительные рекомендации по обследованию пациентов с ОП.

Следует подчеркнуть, что в ряде стран во время пандемии стали шире использоваться средства телекоммуникаций и телемедицины. Так, опрос посетителей сайта Национального фонда остеопороза США показал, что 36% пациентов с ОП получили телеконсультации, при этом большинство из них были удовлетворены результатами [11]. В Нидерландах 62% опрошенных медицинских работников предоставляли своим пациентам удаленные консультации для диагностики новых случаев ОП, 82% – для осуществления контрольных визитов [10]. При опросе, проведенном среди медицинских работников 53 стран, 33% из них указали, что регулярно проводят телефонные консультации, 21% – видеоконсультации [2]. К сожалению, в России подобные средства коммуникации с пациентами еще не стали частью рутинной практики. Между тем еще в июле 2020 г. Национальным медицинским исследовательским центром терапии и профилактической медицины были выпущены методические рекомендации по ведению пациентов с ХНИЗ в условиях пандемии, где указывалось на такую необходимость [11].

Еще более серьезная проблема, выявленная в нашем исследовании, заключалась в том, что 22% пациентов не смогли своевременно получить инъекцию парентерального препарата либо купить упаковку таблетированного лекарственного средства для лечения ОП. Похожие данные получены при опросе медработников в Нидерландах: об увеличении сроков между внутривенными инфузиями бисфосфонатов у своих пациентов сообщили 45% респондентов, о задержках введения деносумаба – 6,3% [10]. Между тем доказано, что перерывы в лечении ОП сопровождаются значительно меньшей динамикой маркеров костного метаболизма, меньшим приростом минеральной плотности кости (МПК), чем ожидается при регулярном лечении, и более частыми переломами [12]. При использовании деносумаба в силу физиологической обратимости его действия такие перерывы приводят к снижению МПК с возвращением биохимических маркеров ремоделирования костной ткани к уровню, который был до лечения, что сопровождается повышением вероятности развития свежих переломов позвонков [5, 6]. Именно по такому сценарию сформировались множественные компрессионные переломы тел позвонков у нашей пациентки через 1 год после последнего введения деносумаба (через 6 мес. после пропущенной инъекции). Этот случай подчеркивает важность регулярного введения данного препарата.

Как и следовало ожидать, большинство наших пациентов, испытывавших проблемы с медикаментозной терапией, лечились парентеральными средствами. В этой связи некоторые эксперты рекомендуют на время пандемии парентеральные средства заменять на пероральные [7], что имеет смысл в ситуациях, когда отсрочка введения парентерального препарата становится критичной, например в случае деносумаба. Имеются веские основания

предполагать, что алендронат может до некоторой степени удержать эффект, достигнутый при лечении деносумабом, и предотвратить вызванную его отменой потерю костной массы [13]. Так поступали 13% участников крупного международного опроса медицинских работников в период пандемии [3]. Для того чтобы обеспечить непрерывность лечения пациентов, получающих деносумаб, важно обучить пациента технике самостоятельных подкожных инъекций препарата.

Пандемия оказала отрицательное влияние и на физическую активность пациентов: 26% из них ограничили свои прогулки, 14% стали меньше заниматься гимнастикой. Эти данные также вызывают беспокойство с учетом важности ежедневной физической нагрузки для здоровья костной ткани. Такие периоды вынужденного снижения активности должны быть очень кратковременными.

12% наших пациентов заболели COVID-19. С учетом кумулятивной заболеваемости COVID-19 в Санкт-Петербурге, составившей на 31 января 2021 г. 6242,9 случая на 100 тыс. населения (6,2%) [14], в нашей группе заболеваемость превысила городскую практически в 2 раза. Интересно, что в одной клинике Барселоны заболеваемость COVID-19 у пациентов с ОП за два весенних месяца 2020 г. (4,68%) также была выше, чем в общей городской популяции (3,69%), но не так значительно, как в нашей группе. В этом же исследовании двукратный рост заболеваемости в популяции наблюдался с возраста 80 лет [15]. Таким образом, с учетом того, что средний возраст в нашей выборке составил 70 лет, выявленное соотношение не вызывает удивления. К сожалению, на момент подготовки статьи мы не нашли опубликованных данных по заболеваемости COVID-19 в различных возрастных группах в России, в том числе среди лиц старшего возраста, что не позволяет сравнить наши данные с популяционными. В нашем исследовании женщины болели COVID-19 практически в 4 раза чаще, чем мужчины.

Особый интерес представляет заболеваемость COVID-19 в группах, получающих различные патогенетические препараты. Определенное беспокойство у медицинской общественности вызывал деносумаб, поскольку в метаанализе 33 рандомизированных клинических исследований, включавшем 22253 пациента, был зарегистрирован более высокий риск серьезных инфекционных осложнений при лечении деносумабом по сравнению с любыми другими препаратами (относительный риск (ОР) составил 1,21 [95% ДИ: 1,04; 1,40]). Особенно это касалось инфекций уха, горла и носа (ОР=2,66 [95% ДИ: 1,20–5,91]) [16]. Между тем в нашей выборке заболеваемость COVID-19 среди пациентов, получавших деносумаб, оказалась самой низкой. Интересно, что подобную тенденцию ранее также отметили в Испании: ОР COVID-19 при лечении деносумабом составил 0,58 (95% ДИ: 0,28–1,22) [15].

Механизм действия деносумаба заключается в предотвращении связывания лиганда рецептора $\text{NF-}\kappa\text{B}$ (RANKL) со своим рецептором RANK, что приводит к подавлению дифференцировки остеокластов и, соответственно, к снижению костной резорбции. Вместе с тем подавление деносумабом RANKL также снижает активность провоспалительных цитокинов [17]. Поскольку при прогрессировании COVID-19 повышается уровень провоспалительных цитокинов, предполагается, что такой эффект деносумаба может играть положительную роль при этом заболевании,

как это ранее было продемонстрировано при других инфекциях [18].

Эти результаты нуждаются в дальнейшем анализе и осторожной интерпретации вследствие вышеприведенных данных о более высокой частоте инфекции при лечении деносумабом. Вместе с тем есть основания предполагать, что у пациентов с ОП в условиях пандемии COVID-19 лечение деносумабом не сопровождается повышенным риском развития клинически манифестной инфекции.

Такой же вывод можно сделать и относительно золедроновой кислоты. В нашем исследовании частота COVID-19 при использовании этого препарата была ниже, чем на фоне лечения другими бисфосфонатами, хотя статистически не значимо. Это также созвучно результатам испанского исследования, в котором ОР COVID-19 у этих пациентов составил 0,62 (95% ДИ: 0,27–1,41) [15]. Предполагается, что аминобисфосфонаты, к которым относится золедроновая кислота, могут модулировать течение COVID-19 (предотвращать развитие или снижать тяжесть его проявлений) посредством нескольких механизмов: 1) стимулируя экспансию $\gamma\delta$ Т-клеток, что имеет значение при развитии острого ответа в легких; 2) ограничивая способность дендритных клеток частично активировать Т-клетки; 3) подавляя пренилирование малых ГТФаз в эндосомальном пути дендритных клеток, что предотвращает вытеснение лизосом, содержащих вирионы SARS-CoV-2 [19].

Самая высокая частота COVID-19 отмечалась у пациентов, получавших терипаратид, однако ввиду малочисленности этой группы (всего 3 больных, из которых 2 заболели COVID-19) вывод об их предрасположенности к инфекции сделать невозможно. Ранее не было выявлено влияния терипаратида на иммунную функцию либо связи терипаратида с инфекциями у пациентов, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли α [20]. В ранее упомянутом испанском исследовании ассоциации COVID-19 с приемом терипаратида не было выявлено [19].

Обзоры, опубликованные в последнее время, приводят обоснования того, что витамин D может снижать риск инфицирования и тяжелого течения, а также летальность при COVID-19 [21]. Вместе с тем до сих пор нет достаточного количества клинических исследований, которые подтвердили бы эти предположения. В нашей работе прием витамина D не влиял на заболеваемость COVID-19, возможно, потому что все наши пациенты за небольшим исключением длительно принимали рекомендованные дозы витамина D. Наши данные подтвердили результаты другого зарубежного исследования, при котором зависимости развития инфекции COVID-19 от приема витамина D не было выявлено [15].

Наше исследование имеет ограничения. Оно проведено в виде телефонного опроса пациентов, ответы которых не были подтверждены документально. Часть пациентов, соответствовавших критериям включения, остались неопрошенными в результате ряда причин. Мы не можем исключить, что они перенесли COVID-19 или даже умерли от этого заболевания. Вместе с тем мы использовали медицинскую документацию для анализа назначенного лечения и уровня 25(OH)D в крови.

Таким образом, в период пандемии COVID-19 отмечается существенное снижение качества оказания медицинской помощи пациентам с ОП, что не может не привести в будущем к новой эпидемии — эпидемии

низкоэнергетических переломов. Эта проблема требует более широкого внедрения телеконсультаций, обучения пациентов в том числе технике подкожных инъекций, а также разработки специфических рекомендаций по ведению пациентов в условиях пандемии. Наши данные подтвердили предрасположенность старших возрастных групп к более высокой заболеваемости COVID-19. Однако нами не зарегистрировано отчетливой ассоциации терапии ОП с риском развития клинических проявлений COVID-19.

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 / REFERENCES

1. Коронавирус COVID-19: официальная информация о коронавирусе в России. [COVID-19: Official information about coronavirus in Russia (In Russ.)] URL: <https://стопкоронавирус.рф> (Дата доступа: 05.03.2021).
2. Fuggle NR, Singer A, Gill C, Patel A, Medeiros A, Mlotek AS, et al. How has COVID-19 affected the treatment of osteoporosis? An IOF-NOF-ESCEO global survey. *Osteoporos Int*. 2021;1-7. doi: 10.1007/s00198-020-05793-3
3. Singer AJ, Fuggle NR, Gill CB, Patel AR, Medeiros AP, Greenspan SL. COVID-19 and effects on osteoporosis management: The patient perspective from a National Osteoporosis Foundation survey. *Osteoporos Int*. 2021;32(4):619-622. doi: 10.1007/s00198-021-05836-3
4. McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, Lorentzon M, Vandenput L, Liu E, et al. Global impact of COVID-19 on non-communicable disease management: Descriptive analysis of access to FRAX fracture risk online tool for prevention of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2021;32(1):39-46. doi: 10.1007/s00198-020-05542-6
5. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):972-980.
6. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: A post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res*. 2018;33(2):190-198.
7. Yu EW, Tsourdi E, Clarke BL, Bauer DC, Drake MT. Osteoporosis management in the era of COVID-19. *J Bone Miner Res*. 2020;35(6):1009-1013. doi: 10.1002/jbmr.4049
8. COVID-19 и остеопороз [COVID-19 and osteoporosis]. URL: <http://www.osteoporoz.ru/press-tsentr/novosti/novosti-patientam/2763-covid-19-i-osteoporoz> (Дата доступа: 05.03.2021).
9. Osteoporosis and COVID-19. URL: <https://www.osteoporosis.foundation/osteoporosis-and-covid19> (Accessed: 5th March 2021).
10. Peeters JJM, van den Berg P, van den Bergh JP, Emmelot-Vonk MH, de Klerk G, Lems WF, et al. Osteoporosis care during the COVID-19 pandemic in the Netherlands: A national survey. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):11. doi: 10.1007/s11657-020-00856-8
11. Драпкина ОМ, Дроздова ЛЮ, Бойцов СА, Булгакова ЕС, Иванова ЕС, Куняева ТА, и др. Временные методические рекомендации «Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащими диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19». *Профилактическая медицина*. 2020;23(3-2):4-41. [Drapkina OM, Drozdova LYu, Boitsov SA, Bulgakova ES, Ivanova ES, Kunyaeva TA, et al. Temporary guidelines "Provision of outpatient medical care to patients with chronic diseases subject to dispensary monitoring in the context of the COVID-19 pandemic". *Profilakticheskaya meditsina = Preventive medicine*. 2020;23(3-2):4-41 (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed2020230324
12. Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Herings RM. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):511-517. doi: 10.1007/s00198-007-0466-1
13. Kendler D, Chines A, Clark P, Ebeling PR, McClung M, Rhee Y, et al. Bone mineral density after transitioning from denosumab to alendronate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):e255-e264.
14. Коронавирус: статистика [Coronavirus: statistics]. URL: https://yandex.ru/covid19/stat?utm_source=main_graph&utm_source=main_notif&geoId=10174 (Дата доступа: 05.03.2021).
15. Blanch-Rubió J, Soldevila-Domenech N, Tío L, Llorente-Onaindia J, Ciria-Recasens M, Polino L, et al. Influence of anti-osteoporosis treatments on the incidence of COVID-19 in patients with non-inflammatory rheumatic conditions. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(20):19923-19937. doi: 10.18632/aging.104117
16. Diker-Cohen T, Rosenberg D, Avni T, Shepshelovich D, Tsvetov G, Gaftor-Gvili A. Risk for infections during treatment with denosumab for osteoporosis: A systematic review and meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):dgz322. doi: 10.1210/clinem/dgz322
17. Chiu YG, Ritchlin CT. Denosumab: Targeting the RANKL pathway to treat rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17:119-128. doi: 10.1080/14712598.2017.1263614
18. Kobayashi-Sakamoto M, Tamai R, Kiyoura Y. Beyond bone remodeling-emerging functions of osteoprotegerin in host defense and microbial infection. *Integr Mol Med*. 2015;2:384-390. doi: 10.15761/IMM.1000173
19. Brufsky A, Marti JL, Nasrazadani A, Lotze MT. Boning up: amino-bisphosphonates as immunostimulants and endosomal disruptors of dendritic cell in SARS-CoV-2 infection. *J Transl Med*. 2020;18:261. doi: 10.1186/s12967-020-02433-6
20. Migliore A, Massafra U, Capuano A, Martin SM. Combined use of teriparatide and TNFalpha blockade: safety. *Aging Clin Exp Res*. 2007;19(3 Suppl):18-20.
21. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, et al. Mechanisms in endocrinology: Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(5):R133-R147. doi: 10.1530/EJE-20-0665

Лесняк О.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-0614>

Гладкова Е.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6689-6941>

Зоткина К.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8188-1289>

Григорьева А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0888-8991>

Сафонова Ю.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2923-9712>

Кузнецова О.Ю. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2440-6959>

Похазникова М.А. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9894-5974>