

## К 100-летию со дня рождения академика РАН В.А. Насоновой



<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»  
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАОВ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
Минздрава России (Сеченовский Университет)  
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology  
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University)  
119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Торопцова Наталья Владимировна  
**torop@irramn.ru**  
**Contacts:** Natalia Toroptsova  
**torop@irramn.ru**

**Поступила** 04.04.2023  
**Принята** 24.04.2023

## Остеопороз: вчера, сегодня, завтра

Н.В. Торопцова<sup>1</sup>, О.А. Никитинская<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

Остеопороз (ОП) — широко распространенное заболевание, связанное с увеличением хрупкости костной ткани и повышенным риском переломов, которое может протекать изолированно или осложнять течение иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Большой вклад в изучение ОП в Российской Федерации внесли В.А. Насонова, Л.И. Беневоленская и сотрудники Научно-исследовательского института ревматологии. В статье представлены основные достижения, полученные за последние 30 лет, в разработке данной проблемы в нашей стране и за рубежом и перспективы антиостеопоротической терапии.

**Ключевые слова:** остеопороз, иммуновоспалительные ревматические заболевания, цитокины, лечение остеопороза, академик В.А. Насонова

**Для цитирования:** Торопцова НВ, Никитинская ОА, Насонов ЕЛ. Остеопороз: вчера, сегодня, завтра.

*Научно-практическая ревматология.* 2023;61(3):249–259.

### OSTEOPOROSIS: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

Natalia V. Toroptsova<sup>1</sup>, Oksana A. Nikitinskaya<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

Osteoporosis (OP) is the most common bone disorder associated with an increase bone fragility and a high fracture risk, which can be an isolated condition or a comorbidity of immuno-inflammatory rheumatic diseases. A great contribution to the study of OP in the Russian Federation was made by V.A. Nasonova, L.I. Benevolenskaya and scientific researchers of the Institute of Rheumatology. The article presents the main achievements that have occurred over the past 30 years in the development of this problem in our country and abroad, and the perspectives of osteoporosis treatment.

**Key words:** osteoporosis, immuno-inflammatory rheumatic diseases, cytokines, treatment of osteoporosis, academician V.A. Nasonova

**For citation:** Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, Nasonov EL. Osteoporosis: Yesterday, today, tomorrow. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(3):249–259 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2023-249-259

Остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характеризующееся как уменьшением массы костной ткани, так и нарушением ее архитектоники, что проявляется снижением прочности кости и повышением риска переломов [1]. В основе заболевания лежит нарушение процессов костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани (остеокласты) и снижением костеобразования (остеобласты) [2]. Указанные процессы регулируются остеотропными гормонами, среди которых два гормона,

влияющих на кальциевый гомеостаз, — паратиреоидный гормон (ПТГ) и 1,25-дигидроксивитамин D3 (витамин D), и другие — кальцитонин, половые гормоны (эстрогены и андрогены), гормон роста, тиреоидные гормоны и глюкокортикоиды (ГК). Остеокласты (ОК) экспрессируют рецепторы для кальцитонина, эстрогенов и ГК, а остеобласты (ОБ) — для тиреоидных гормонов, витамина D, ПТГ, эстрогенов и ГК. Наряду с центральной регуляцией развитие и дифференцировка ОБ и ОК контролируются синтезирующимися в костном мозге факторами роста, цитокинами

и молекулами адгезии, которые интегрируют взаимодействие костных клеток и матрикса, эффекты системных гормонов и механических сигналов. Центральное место в регуляции резорбтивной активности ОК занимает система RANKL/RANK/OPG (Receptor activator of NF- $\kappa$ B/receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand/osteoprotegerin). Однако некоторые «провоспалительные» цитокины могут стимулировать образование и стимуляцию ОК без участия RANKL и OPG. К ним относятся интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). В то же время ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-33, ИЛ-18 и интерферон  $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) ингибируют развитие ОК. Единственными медиаторами, стимулирующими ОБ, являются костные морфогенные белки 2 и 4, относящиеся к семейству трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ).

Доказано, что развитие остеопороза связано как с генетической предрасположенностью, особенностями образа жизни, низкой физической активностью, воспалением, так и с наличием сопутствующих заболеваний и приемом некоторых лекарственных препаратов [2].

### Первичный остеопороз

Клинические проявления болезни, характеризующиеся повышенной ломкостью костей, были описаны в начале XIX века, а в 1984 г. Вильям Олбрайт впервые выделил ОП как самостоятельное заболевание. Но только после того, как в 1994 г. группой экспертов Всемирной организации здравоохранения были предложены диагностические критерии остеопороза, основанные на количественной оценке минеральной плотности кости (МПК) различных отделов скелета [1], стали появляться данные о распространенности этого заболевания в различных регионах мира. Первые данные по эпидемиологии ОП в России были получены в Институте ревматологии РАМН под руководством академика Валентины Александровны Насоновой. Сотрудниками отдела эпидемиологии и генетики ревматических заболеваний, возглавляемого профессором Лидией Ивановной Беневоленской, была проведена работа по выявлению ОП и факторов риска его развития на популяционной выборке жителей в возрасте 50 лет и старше одного из районов Москвы, и по данным денситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости ОП был диагностирован почти у 34% женщин и 27% мужчин, а остеопения, которая, как известно, при наличии других факторов риска также может свидетельствовать о высоком риске перелома, была обнаружена у 43 и 44% соответственно [3]. Материалы эпидемиологического исследования, проведенного в Институте ревматологии, до настоящего времени остаются классическими, поскольку методология получения данных позволила экстраполировать их на все население России. Было установлено, что ОП в стране страдают около 14 млн человек, а остеопения имеет место у 20 млн [4]. Все последующие работы, оценивавшие частоту ОП на различных выборках и в разных регионах страны, в той или иной степени подтверждали эти данные.

Участие Института ревматологии в двух международных исследованиях — EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) [5, 6] и EPOS (Incidence of vertebral fracture in Europe: Results from the European Prospective Osteoporosis Study) [7] — позволило не только получить

качественные данные по частоте ОП, но и оценить распространенность переломов позвонков с применением впервые в нашей стране морфометрических методов, основанных на количественном определении высоты тела позвонка и их соотношений. Так, в одномоментном исследовании переломы позвонков были выявлены у 8,8% женщин и у 7,5% мужчин в возрасте 50 лет и старше; в проспективной части работы установлено, что через 2 года новые переломы данной локализации были обнаружены у 9,9% женщин и 5,9% мужчин [3], что свидетельствовало о том, что переломы позвоночника являются одними из частых переломов среди пожилого населения.

Данные представленных эпидемиологических исследований послужили основанием для приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации по созданию в 1997 г. на базе Института ревматологии Центра по профилактике остеопороза федерального значения. В.А. Насонова возложила руководство Центром на Л.И. Беневоленскую. В число основных задач Центра входили организация и проведение научных исследований по актуальным аспектам ОП, разработка и внедрение лечебных и профилактических программ, организационно-методическая и консультативная помощь, обучение специалистов различного профиля, пропаганда знаний среди врачей и населения. В соответствии с приказом, во многих городах России созданы региональные центры по остеопорозу на базе многопрофильных больниц областного и республиканского значения.

Так как до начала 1990-х годов в Российской Федерации практически отсутствовала официальная статистика по частоте переломов различной локализации, Институт ревматологии были инициированы исследования, направленные на устранение этого пробела. Первые данные, полученные в двух городах центрального региона России, показали, что среди лиц в возрасте 50 лет и старше частота переломов бедра составила 61 случай на 100 тыс. населения [3]. Позже, в 1998 г., когда было проведено многоцентровое ретроспективное исследование по изучению частоты основных остеопоротических переломов (ОП-переломов) в 16 городах Российской Федерации за период 1992–1997 гг., оказалось, что при минимальной травме частота переломов бедра в среднем была выше и составила 100,9, а частота переломов предплечья — 426,2 на 100 тыс. населения [3]. Эта и последующие работы по оценке частоты основных переломов, связанных с ОП, легли в основу российской модели определения 10-летней вероятности перелома по индексу FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), которая в настоящее время используется для диагностики ОП и принятия решения о назначении лечения [8].

Сотрудники Института ревматологии одними из первых в нашей стране показали высокую распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди женщин в постменопаузе в исследовании, посвященном профилактике постменопаузального остеопороза в амбулаторной практике, выполненном в 2003–2006 гг. Оказалось, что только 3,5% обследованных женщин в постменопаузе имели нормальные показатели 25(OH)D в крови, а остальные — недостаточность и дефицит витамина D [9]. При этом назначение в течение 3 лет препаратов, содержащих, помимо кальция, витамин D, было более эффективным по сравнению с назначением только препаратов кальция в отношении как сохранения МПК у женщин с остеопенией, так и улучшения общего состояния

пациенток [9]. Сравнение в многоцентровом исследовании эффективности различных видов лечебно-профилактических вмешательств подтвердило, что длительное применение препаратов кальция в сочетании с витамином D3 является эффективным и безопасным методом профилактики ОП у женщин в постменопаузе, а также показало, что выполнение физических упражнений приводит к увеличению физической активности, уменьшению степени ограничения движений в повседневной жизни и к усилению влияния принимаемых препаратов на МПК [10]. Только 60% женщин были готовы поменять образ жизни, увеличив потребление кальция с пищей, но, как было установлено в исследовании, на срок не более 2 лет [10].

В лаборатории генетики Института ревматологии были проведены поиски генов-кандидатов, ассоциированных с развитием ОП. Изучались ассоциации полиморфизма генов эстрогеновых рецепторов  $\alpha$  и  $\beta$  (ER $\alpha$  и ER $\beta$ ), костного морфогенного белка 4 (BMP4, bone morphogenetic protein), белка, родственного семейству белков рецептора протеинов низкой плотности (LPR5, low-density lipoprotein receptor-related protein 5), остеопротегерина (ОПГ), ИЛ-1 $\beta$  и антагониста рецептора ИЛ-1 $\beta$  (IL-1RA) со значениями МПК и риском перелома [11–13]. Были выделены полиморфизмы генов *ER $\alpha$* , *BMP4*, *LPR5* и ОПГ, связанные с низкой МПК, и ОПГ, ассоциированные с риском переломов. Помимо этого, пилотные исследования по выявлению связи полиморфизмов отдельных генов с эффективностью лечения ОП показали, что лучшими ответчиками на терапию бисфосфонатами являются носители определенного генотипа полиморфизма гена геранилгеранилдифосфат синтазы 1, а ответчиками на терапию стронцием ранелатом — лица, имеющие определенный полиморфизм гена рецептора витамина D и генотип гена, кодирующий моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 [14, 15].

Под руководством ученицы В.А. Насоновой и Л.И. Беневоленской д.м.н. Натальи Владимировны Торопцовой с целью разработки программы ранней диагностики и адекватной профилактики ОП и его осложнений было проведено исследование по изучению потребности населения в возрасте 50 лет и старше в медицинской помощи в отношении этого заболевания, которое охватило несколько федеральных округов Российской Федерации и получило название «Остеоскрининг Россия». В результате работы выявлены наиболее распространенные факторы риска ОП, к которым относятся недостаточное потребление кальция с продуктами питания, низкая физическая активность, предшествующие низкоэнергетические переломы в возрасте после 40 лет, вторичные причины ОП, курение и злоупотребление алкоголем у мужчин [16]. Оценена 10-летняя вероятность переломов с помощью Российской модели FRAX и установлено, что 31% женщин и 4% мужчин в возрасте 50 лет и старше имели высокий риск переломов и нуждались в назначении патогенетического лечения ОП [17]. С учетом лиц, у которых был выявлен ОП по результатам периферической рентгеновской денситометрии, число женщин, которым требовалась терапия ОП, увеличилось до 35%, а количество мужчин — до 22% [18].

Длительное наблюдение пациентов в центре остеопороза Института ревматологии позволило оценить прогностическую ценность модели FRAX, которая была специально разработана для нашей страны и предложена для применения в клинической практике в 2012 г. Анализ данных женщин, наблюдавшихся не менее 10 лет, показал,

что FRAX имеет умеренные чувствительность, специфичность и точность и прогнозирует риск перелома лучше, чем МПК позвоночника или шейки бедра [18, 19]. Женщины с высоким риском перелома по FRAX имели риск нового перелома в 2,3 раза выше по сравнению с теми, у кого значение 10-летнего риска было ниже порога терапевтического вмешательства ( $p = 0,004$ ). При этом наличие хотя бы одного перелома в анамнезе при высоких значениях FRAX повышало риск возникновения повторных переломов более чем в 3 раза ( $p = 0,022$ ). Также было рассчитано, что у лиц в возрасте 50 лет и старше с низким риском перелома по FRAX при наличии одного фактора риска повторную оценку 10-летней вероятности перелома надо проводить каждые 18 мес., а при отсутствии факторов риска — каждые 2 года до достижения возраста 65 лет [18]. Поиск наиболее эффективного порога терапевтического вмешательства, основанного на определении риска перелома по FRAX, позволил доказать, что возраст-зависимый порог является наиболее предпочтительным методом выявления пациентов, которым необходимо проводить лечение ОП для профилактики новых переломов [20].

В последнее десятилетие особое внимание уделяется социально-экономическим аспектам и качеству жизни пациентов при различных заболеваниях. Сотрудники Института ревматологии активно занимаются данным направлением исследований, и лаборатория остеопороза провела работу по оценке качества жизни у пациентов с ОП, перенесших ОП-переломы. Отмечено, что ухудшение качества жизни при осложненном ОП связано не только с болями и ухудшением функциональной активности, но и с психоэмоциональными нарушениями [21]. В зависимости от локализации перелома восстановление качества жизни происходило через 12–24 мес., за исключением переломов бедра и позвоночника, при которых улучшение отмечалось через 3 года. Данное исследование было частью многоцентрового международного наблюдательного исследования ICUROS (International Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures Study), в котором у пациентов, перенесших перелом бедренной кости, позвоночника или дистального отдела предплечья, определяли динамику показателя HSUV (health start utility values), рассчитанного на основании опросника EQ-5D-3L [22, 23]. Значение этого показателя статистически значимо снижалось сразу после случившегося перелома любой локализации и через 18 мес. оставалось низким у пациентов с переломами бедра и позвоночника ( $p < 0,001$ ).

Осложненный ОП приводит к существенным экономическим потерям независимо от локализации ОП-перелома [24]. Однако стоимость антиостеопоротических лекарственных средств занимает незначительную долю в структуре общих затрат на лечение и составляет только 7%, что связано с их редким назначением врачами первичного звена здравоохранения, по сравнению с 44% стоимости на госпитальные затраты и 12% — на социальные выплаты.

Начиная с 1990-х годов, Институт ревматологии активно принимал участие в многочисленных международных клинических исследованиях по оценке эффективности и переносимости препаратов для лечения ОП, которые послужили основанием для их регистрации в мире и России, в том числе ибандроновой и золедроновой кислот, селективных модуляторов эстрогенных рецепторов (базедоксифен), моноклональных антител (МАТ) к склеростину (ромосозумаб), а также алендроновой кислоты, терипаратида,



стронция рanelата, деносуаба [25–29]. Большое внимание в лаборатории остеопороза было уделено приверженности лечению ОП, учитывая данные многочисленных исследований, констатирующих низкую приверженность терапии этого заболевания и, как следствие, недостижение желаемого эффекта лечения [30–32]. Было выявлено, что определение уровня витамина D в сыворотке крови ( $p=0,009$ ), расчет 10-летнего абсолютного риска остеопоротических переломов (FRAX®) ( $p=0,022$ ), ежегодное мониторирование терапии с использованием денситометрии ( $p=0,0158$ ) и показателей биохимических анализов крови ( $p=0,0043$ ), регулярное посещение врача, наблюдающего пациента по поводу ОП ( $p=0,003$ ), а также упрощение режима дозирования и применение парентеральных форм используемых препаратов для лечения ОП ( $p=0,036$ ) позитивно влияли на приверженность пациентов терапии ОП [32].

На основании проведенных исследований разработана программа ранней диагностики, профилактики и лечения ОП и создан алгоритм оказания помощи больным с ОП и в группах риска, который был включен в российские клинические рекомендации, подготовленные Ассоциацией ревматологов России (АРР) [33].

### Остеопороз при ревматических заболеваниях

Ревматические заболевания относятся к числу наиболее тяжелых форм хронической воспалительной патологии человека. В настоящее время очевидно, что ОП не только занимает важное место в структуре заболеваемости и смертности пожилых людей как первичное заболевание, но и играет большую роль в течении иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), являясь как коморбидным состоянием, так и их осложнением.

В патогенезе ОП участвуют различные иммунные механизмы, составляющие основу иммунопатогенеза ИВРЗ. Так, избыточная потеря костной ткани, приводящая к дефициту костной массы и нарушению микроархитектоники, в сочетании с неадекватным увеличением костеобразования в ответ на возросшее костное разрушение в первую очередь связано с активацией Т-лимфоцитов и нарушением баланса между продукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [2].

Новая эра в понимании процессов ремоделирования костной ткани и регуляции цитокин-зависимой резорбции костной ткани при ИВРЗ связана с открытием в конце прошлого столетия системы RANKL/RANK/ОПГ, относящейся к семейству лигандов и рецепторов ФНО, которые играют ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности остеокластов и могут быть молекулярными посредниками других медиаторов ремоделирования костной ткани. RANKL играет основную роль как в локальной, так и в системной потере костной ткани. Провоспалительные цитокины ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 и ИЛ-23 участвуют в RANKL-зависимом остеокластогенезе, дифференцировке и активации остеокластов, а отдельные цитокины (например, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6) не только стимулируют остеокластогенез, но и подавляют остеобластогенез [2].

Кроме того, в регуляции костного обмена принимает участие канонический Wnt/ $\beta$ -катенин-сигнальный путь, который принимает участие в дифференцировке ОБ, активируя транскрипцию специфичных для ОБ гены и действуя как главный регулятор остеогенеза [34]. Ингибиторы Wnt/ $\beta$ -катенин-сигнального пути, родственные

Dickkopf белок 1 (Dkk-1) и склеростин противодействуют активности системы Wnt, связываясь с трансмембранными рецепторами и приводя к нарушению созревания ОБ. Помимо этого, увеличение Dkk-1 и склеростина связано с активацией ОК [35]. Также было продемонстрировано, что Dkk-1 является одним из важных регуляторов ремоделирования субхондральной кости в области суставов [36], увеличение которого было связано с повышенным риском ОП и костных эрозий у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [37]. Согласно представленному в 2018 г. метаанализу, уровни Dkk-1 в сыворотке были значительно выше при РА по сравнению со здоровым контролем [38]. Продукция Dkk-1 усиливается главным образом провоспалительными цитокинами [36], но имеются данные о том, что ПТГ может частично опосредовать секрецию Dkk-1, особенно при РА [37]. При анкилозирующем спондилите потеря костной ткани и количество переломов также ассоциировались с высоким уровнем Dkk-1, концентрация которого возрастала при увеличении С-реактивного белка (СРБ). Выявлена положительная корреляция Dkk-1 с индексами активности и функциональной недостаточности [11].

В развитии ОП при РА играют роль не только перечисленные ранее факторы, но и гиперпродукция антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), которые могут приводить к активации остеокластогенеза как за счет прямого действия, связываясь с цитруллинированными белками на клеточной поверхности преостеокластов и тем самым усиливая их дифференцировку в зрелые ОК, так и через активацию иммунных клеток с последующим высвобождением провоспалительных остеокластогенных цитокинов [40]. В проведенных исследованиях у АЦЦП-позитивных пациентов с РА была показана отрицательная корреляция между уровнем АЦЦП и МПК в шейке бедра и позвоночнике, а также более выраженная деструкция суставов и околоуставной ОП по сравнению с АЦЦП-негативным контролем [41–43].

Кроме того, была продемонстрирована роль нейтрализующих АТ к ОПГ в костном обмене. АТ связываются с ОПГ, вследствие чего увеличивается относительно свободная концентрация RANKL, что приводит к усилению остеокластогенеза. Так, у пациентов с РА выявлена ассоциация между уровнем АТ к ОПГ и маркером костной резорбции С-терминальным тепопептидом коллагена I типа (СТХ), повышение уровня которого связано с увеличением резорбции кости [44]. А у пациентов с аксиальным спондилоартритом наличие АТ к ОПГ ассоциировалось с более низкими показателями МПК как в области шейки, так и в проксимальном отделе бедренной кости в целом, а также с наличием переломов в анамнезе [45].

Данных о роли аутоантител в регуляции костного метаболизма при системной красной волчанке (СКВ) очень мало. По предварительным данным, отмечена негативная связь между уровнем антител к SS-A/Ro и МПК проксимального отдела бедра [46].

К факторам, которые способствуют развитию ОП и переломов у пациентов с ИВРЗ, можно также отнести ограничение физической активности, прием лекарственных препаратов, негативно влияющих на костный обмен, в частности ГК, гормональные нарушения, поражение почек, ограничение инсоляции, приводящее к дефициту витамина D, а также возраст, семейный анамнез, образ жизни и низкий индекс массы тела (ИМТ) [2, 34].

Известно, что длительное лечение ГК представляет собой независимый фактор риска ОП у пациентов с РА. Однако низкие дозы и краткосрочное лечение ГК у пациентов с активным РА могут оказывать благоприятный эффект за счет уменьшения резорбции кости, вызванной системным воспалением. Тем не менее, ГК оказывают хорошо документированное негативное воздействие на костный гомеостаз, и другие исследования показали, что даже низкие дозы или внутрисуставное введение ГК могут играть важную роль в повышении риска переломов у пациентов с РА [34].

Первые исследования, посвященные изучению ОП при ИВРЗ в России, были инициированы В.А. Насоновой в 90-х годах прошлого столетия. Данные работы проходили как под ее непосредственным руководством, так и под руководством ее учеников — сотрудников Института ревматологии РАМН; также это направление в последующем возглавил академик РАН Евгений Львович Насонов, который большое внимание уделял остеоммунологии. Уже в 1997 г. вышла в свет монография «Проблема остеопороза в ревматологии», подготовленная Е.Л. Насоновым, И.А. Скрипниковой и В.А. Насоновой [47].

Наибольшее количество работ представлено исследованиями по изучению МПК, костного метаболизма, влияния активности и тяжести заболевания, а также лечения ГК и антиостеопоротическими препаратами на течение ОП при РА, которые были проведены сотрудниками Института И.С. Дыдыкиной, Д.А. Гукасян, М.Б. Насоновой, Е.В. Супоницкой, К.А. Касумовой. Были защищены две докторские диссертации (Раскина Т.А., Смирнов А.В.), выполненные при научном консультировании академика В.А. Насоновой, первая из которых была посвящена метаболизму костной ткани при РА, а во второй были представлены сравнительные данные состояния МПК в различных отделах скелета у женщин с РА, СКВ, болезнью Шегрена (БШ) и остеоартритом (ОА).

В последующем под руководством академика Е.Л. Насонова была проведена большая многоцентровая программа «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение», в которой участвовали 9 центров из Москвы, Кемерово, Санкт-Петербурга, Воронежа, Тулы, Новосибирска, Ульяновска и Красноярска. В результате этой работы были защищены несколько кандидатских диссертаций в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (аспиранты М.М. Подворотова, Е.В. Петрова и П.С. Коваленко, младший научный сотрудник Е.А. Таскина). В данном исследовании показана высокая частота ОП как среди пациенток в постменопаузе (59,0%), так и у фертильных женщин (31,4%); выделены факторы риска ОП: для первых — возраст, длительность РА, функциональная недостаточность по HAQ (Health Assessment Questionnaire), высокий уровень СРБ, число эрозий и число суженных щелей по Шарпу, длительность приема и кумулятивная доза ГК; для молодых женщин — воспалительная активность по DAS28 (Disease Activity Score 28) и высокий уровень СРБ, а также кумулятивная доза ГК [48, 49]. Низкоэнергетические переломы в анамнезе были зарегистрированы у 39,8% пациентов с РА, из них у половины было более одного случая перелома. Наиболее частой локализацией являлись позвонки (18,8%) и кости предплечья (18,0%), у 9,9% обследованных лиц произошел перелом проксимального отдела бедренной кости. Факторами риска переломов явились возраст, длительный прием

и высокая кумулятивная доза ГК, низкие значения МПК, тяжелое течение РА и присутствие сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, поражение желудочно-кишечного тракта, амилоидоз) [50].

Наличие ОП и переломов может рассматриваться как показатель тяжести заболевания и активности воспаления, а также риска кардиоваскулярных катастроф. Так, в работе Т.Н. Гавва, выполненной под руководством Е.Л. Насонова, была продемонстрирована связь между концентрацией высокочувствительного СРБ, МПК и кардиоваскулярными нарушениями у больных РА (нарастанием клинических проявлений атеросклероза — чаще регистрировались ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и инсульт; высокий показатель суммарного коронарного риска). Атеросклеротические бляшки статистически значимо чаще выявлялись у больных РА с переломами вне зависимости от показателя МПК [51].

Среди работ, посвященных лечению ОП у больных РА, следует отметить исследование, проведенное в нашем Институте, по изучению влияния генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) деносумаба, представляющего собой МАТ к RANKL, на течение как ОП, так и самого РА. Было показано, что применение данного препарата приводило к статистически значимому приросту МПК как в позвоночнике, так и в проксимальном отделе бедренной кости, сопоставимому с аналогичными показателями у пациентов с постменопаузальным ОП. Ответ на лечение у пациентов РА не зависел от исходных уровней СРБ, ИЛ-6, ревматоидного фактора (РФ) и АЦЦП. Деносумаб продемонстрировал свою эффективность как у пациенток, не принимавших ГК, так и у лиц, использовавших этот класс препаратов в терапии РА. Эффективность лечения деносумабом у больных РА также была подтверждена статистически значимым снижением уровня костных маркеров СТХ, остеокальцина и костной щелочной фосфатазы (КЩФ) [52]. Прирост МПК продолжился и через 24 месяца терапии. Кроме того, отмечалось отсутствие увеличения счета эрозий в суставах кистей у 87,9% и числа суженных суставных щелей — у 90,9% пациентов через 12 месяцев лечения. Позитивность по РФ и АЦЦП у пациентов с РА и ОП, получавших деносумаб, не оказала негативного влияния на динамику МПК, при этом счет эрозий в группе РФ/АЦЦП+ увеличился, а исходная активность РА не повлияла на динамику счета эрозий [53]. В то же время терапия деносумабом не оказала влияния на активность РА и функциональный статус больных [54].

Сегодня в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой продолжают работы, посвященные изучению ОП при других ИВРЗ. В частности, проводится исследование по изучению ОП при системной склеродермии (ССД), которое продемонстрировало его высокую частоту как среди женщин в постменопаузе (45,5%), так и среди мужчин (23%). Переломы в анамнезе или во время обследования выявлены у 37,3% и 34,6% пациентов соответственно, при этом на долю переломов позвонков приходилось от 50 до 78% [55]. Определены факторы, негативно влияющие на состояние МПК у женщин в постменопаузе с ССД: низкий ИМТ, длительность постменопаузы, уровень витамина D, кумулятивная доза и длительность приема ГК, ингибиторов протонной помпы (ИПП) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [56].

В последние годы особый интерес представляет определение композиционного состава тела с выявлением

пациентов, имеющих саркопению (СП) или остеосаркопению, наличие которых повышает риск падений и переломов среди пожилых людей. Проведённое нами исследование среди больных РА и ССД продемонстрировало, что СП встречается у 13,1% и 17,4%, а остеосаркопения — соответственно у 16,7% и 26,1% лиц, страдающих данными ИВРЗ. Были выявлены факторы, ассоциирующиеся с наличием саркопенического фенотипа: ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>; прием ГК; уровень 25(ОН)D < 30 нг/мл; наличие ОП [57].

ОП и ОА ранее считались взаимоисключающими заболеваниями, однако обследование пациентов с ОА показало, что 64% имели сниженную МПК: 17% — ОП и 47% — остеопению хотя бы в одном из отделов скелета, при этом 20% пациентов уже имели в анамнезе переломы с преимущественной локализацией в дистальном отделе предплечья [58].

Еще одним направлением в исследованиях является изучение влияния терапии ГИБП на МПК у пациентов с ИВРЗ. Первые данные были представлены в работах по применению МАТ к ФНО у больных с РА. ФНО- $\alpha$  стимулирует остеокластогенез и активность ОК как напрямую, так и через стимуляцию экспрессии RANKL. Также он снижает образование ОБ посредством супрессии RUNX2 (runt-related transcription factor 2) и остеокальцина. Ингибиторы ФНО эффективны в отношении эрозивного процесса в суставах и деструкции суставов, снижают активность заболевания и приводят к улучшению состояния больных РА [59]. В работах по изучению влияния инфликсимаба, а затем адалимумаба и этанерцепта показано стабильное состояние МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, а также снижение маркеров костной резорбции и повышение маркеров костеобразования [60, 61]. Проведенный систематический обзор и метаанализ исследований по применению биологических препаратов не выявил влияния ингибиторов ФНО на риск переломов у больных РА [62]. Возможно, это связано с тем, что ингибиторы ФНО назначались наиболее тяжелым больным с РА, у которых ожидаемо риск переломов был выше, чем у пациентов, получавших только базисные противовоспалительные препараты, а отсутствие более высокой частоты переломов у этих пациентов может рассматриваться как положительный эффект лечения.

Применение ингибитора рецептора ИЛ-6 тоцилизумаба приводило к позитивному балансу маркеров костного обмена — повышению уровня PINP и снижению СТХ, а также к небольшому повышению или стабилизации МПК у больных РА [63, 64]. По данным Y. M. Chen и соавт. [65], статистически значимое увеличение МПК в проксимальном отделе бедра на фоне лечения тоцилизумабом отмечалось только у АЦЦП-позитивных и принимавших ГК в дозе  $\geq 5$  мг/сут. пациентов.

В небольшом проспективном нерандомизированном исследовании показано положительное влияние блокатора костиммуляции Т-клеток абатацепта на МПК шейки бедра у больных РА, в то время как в позвоночнике не было выявлено статистически значимых изменений [66]. Кроме того, на фоне применения абатацепта у пациентов отмечалось увеличение уровня маркеров костеобразования и снижение содержания маркеров костной резорбции за счет супрессии RANKL-индуцированного образования ОК и адгезии остеопонтина-индуцированных ОК к костной поверхности.

МАТ к CD20 В-клеток ритуксимаб доказал свою эффективность в профилактике прогрессирования эрозивного процесса у больных РА. Исследования по определению его влияния на МПК и костные маркеры единичные. Так, в работе по изучению МПК на фоне 12-месячного лечения ритуксимабом отмечалось ее стабильное состояние в позвоночнике и статистически значимое снижение в шейке и общем показателе бедра. Кроме того, выявлено статистически значимое повышение маркеров костеобразования при отсутствии динамики в показателях маркеров костной резорбции и активности остеоцитов. Наименьшая «отвечаемость» на лечение была у пациентов с дефицитом витамина D. В то же время отмечалось снижение маркеров воспаления (СРБ, скорость оседания эритроцитов) и активности РА по DAS28-СРБ [67]. В нашем небольшом проспективном 1-годичном исследовании проведена оценка динамики МПК у пациентов с РА, получавших ритуксимаб в сочетании с метотрексатом, по сравнению с больными, лечившимися только метотрексатом. Группы не различались по возрасту, средней продолжительности терапии ГК и их кумулятивной дозе. Статистически значимых различий в динамике МПК в позвоночнике и проксимальном отделе бедра между группами получено не было ( $p > 0,05$ ). Не выявлено корреляций между степенью изменения МПК и возрастом, длительностью РА и DAS28 [68]. В небольшом ретроспективном неконтролируемом 18-месячном исследовании отмечалось статистически значимое улучшение состояния МПК в поясничном отделе позвоночника, в то время как в шейке бедра она оставалась стабильной. Статистически значимого влияния на композиционный состав тела получено не было [69]. В работе Т.А. Раскиной и соавт. представлены данные по 4-летнему наблюдению за женщинами с РА, получавших лечение ритуксимабом в сочетании с метотрексатом или только метотрексатом. В первой группе отмечался статистически значимый прирост МПК в шейке бедра, достигнутый через 36 мес. лечения и сохранявшийся к 48 мес., и стабильное состояние в поясничном отделе позвоночника, в то время как в группе метотрексата регистрировалась отрицательная динамика [70].

В единичных исследованиях изучалось возможное влияние ингибиторов янус-киназы (JAK, Janus kinase) на кость. Теоретически ингибиторы JAK могут снижать потерю костной массы и способствовать формированию костной ткани. В исследовании 2021 г., в котором пациенты с РА получали лечение тофацитинибом в дозе 5 мг или 10 мг 2 раза/день в течение 1 года, хорошая клиническая эффективность была связана с остановкой дальнейшей потери МПК по данным денситометрии (DXA, dual-energy X-ray absorptiometry) и количественной компьютерной томографии (QCT, quantitative computed tomography), а также отмечалось повышение концентрации остеокальцина, ОПГ и витамина D3 и снижение уровня СТХ. Нет информации о влиянии ингибиторов JAK на риск переломов [61].

Для лечения ОП при ИВРЗ используются все препараты, зарегистрированные для лечения постменопаузального ОП, однако следует помнить, что рандомизированных исследований, доказавших их эффективность у данной категории больных, не проводилось. В то же время пациенты с различными ИВРЗ были включены в исследования по лечению ГК ОП. Если рассматривать работы по эффективности бисфосфонатов (БФ) при ГК ОП, то было получено статистически значимое снижение риска переломов позвонков на 43% и статистически не значимое снижение



на 21% — риска переломов периферических костей [71]. Для терипаратида также при ГК ОП было продемонстрировано влияние на риск переломов позвонков, который статистически значимо снижался. Кроме того, проведенное исследование по сравнительной эффективности данного препарата у женщин с постменопаузальным ОП и у лиц с ОП на фоне РА, которое показало, что более выраженное изменение маркеров костеобразования через 1 мес., а МПК в шейке бедра к 18 мес. было зарегистрировано у больных РА. В то же время различий между группами по произошедшим переломам получено не было [72]. Анализ четырех проспективных наблюдательных исследований с общим числом 8900 включенных пациентов, среди которых было 900 человек с РА, продемонстрировало, что у больных РА, получавших лечение терипаратидом, отмечалось статистически значимое снижение риска переломов позвонков и периферических костей [73].

Как уже говорилось выше, деносумаб является эффективным препаратом для лечения ОП у больных РА, однако он не влияет на активность самого ИВРЗ. Совместное применение деносумаба и ГИБП приводило как к статистически значимому приросту МПК, в первую очередь в проксимальном отделе бедра, при сочетании с тоцилизумабом, так и к снижению воспалительной активности, уменьшению рентгенологического прогрессирования в большей степени, чем при назначении только ГИБП, в то время как увеличение риска инфекционных осложнений не отмечалось [74–76].

Недавно в России был зарегистрирован еще один противоостеопоротический препарат для лечения постменопаузального ОП — ромосозумаб, представляющий собой мАТ (IgG2) к склеростину, стимулирующий образование костной ткани за счет увеличения активности остеобластов. В 2023 г. опубликовано первое исследование по сравнительной эффективности 12-месячного применения деносумаба и ромосозумаба у больных РА, принимающих ГК. Отмечено сопоставимое статистически значимое увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника, а в области шейки и в целом в проксимальном отделе бедра ромосозумаб имел тенденцию к более значительному приросту МПК [77].

Остаются нерешенными вопросы определения влияния ингибиторов ИЛ-1, ИЛ-17 и ИЛ-23 на костный метаболизм и МПК, а для всех ГИБП и «малых молекул» — на риск

переломов позвонков и периферических костей, так же, как и эффекты комбинаций «таргетных» противовоспалительных препаратов с антирезорбтивными и/или остеонаболическими препаратами, что требует проведения дальнейших спланированных исследований у пациентов с ИВРЗ и ОП.

Благодаря многолетним многочисленным исследованиям ОП превратился из болезни, приводящей к инвалидности, в болезнь, поддающуюся контролю. Однако антиостеопоротические и противовоспалительные препараты, несмотря на высокую эффективность, имеют ограничения, связанные с развитием нежелательных лекарственных реакций, включая остеонекроз челюсти, атипичные переломы и неблагоприятное воздействие на функцию печени и почек. Поэтому разработка новых препаратов, основанная на расширении представлений о механизмах развития ОП, является важным приоритетным направлением клинических и фундаментальных исследований. В настоящее время изучается роль микробиома кишечника, аутофагии, баланса железа (ферроптоз), клеточного старения, мелатонина и некодирующих РНК, микро-РНК и др. в патогенезе ОП [78–81]. Перспективными направлениями лечения ОП предполагается использование экзосом, полученных из стволовых мезенхимальных клеток, мелатонина, пробиотиков, альфа-кетоглутарата, и сенолитиков [78, 79, 82].

Таким образом, проблема ОП остается актуальной, достигнутые успехи в ее изучении неразрывно связаны с Научно-исследовательским институтом ревматологии имени В.А. Насоновой, который будет и дальше оставаться флагманом в изучении этого заболевания в России.

#### Прозрачность исследования

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137–1141. doi: 10.1002/jbmr.5650090802
2. Беневоленская ЛИ, Насонов ЕЛ. Патогенез остеопороза. *Руководство по остеопорозу*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2003: 77–104. [Benevolenskaya LI, Nasonov EL. The pathogenesis of osteoporosis. *Rukovodstvo po osteoporozu*. М.: БИНОМ. Laboratoriya znaniy; 2003:77–104 (In Russ.)].
3. Михайлов ЕЕ, Беневоленская ЛИ. Эпидемиология остеопороза и переломов. *Руководство по остеопорозу*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2003:10–53. [Mikhailov EE, Benevolenskaya LI. Epidemiology of osteoporosis and fractures. *Rukovodstvo po osteoporozu*. М.: БИНОМ. Laboratoriya znaniy; 2003:10–53 (In Russ.)].
4. Лесняк ОМ, Баранова ИА, Белова КЮ, Гладкова ЕН, Евстигнеева ЛП, Ершова ОБ, и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):155–168. [Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KY, Gladkova EN, Evstigneeva LP, Ershova OB, et al. Osteoporosis in Russian Federation: Epidemiology, socio-medical and economical aspects (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(1):155–168 (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168
5. Lunt M, Felsenberg D, Adams J, Benevolenskaya L, Cannata J, Dequeker J, et al. Population-based geographic variations in DXA bone density in Europe: The EVOS Study. *European Vertebral Osteoporosis. Osteoporos Int.* 1997;7(3):175–189. doi: 10.1007/BF01622286
6. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 1996;11(7):1010–1018. doi: 10.1002/jbmr.5650110719
7. European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group; Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrrecht G, Ismail AA, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: Results from the European

- Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002;17(4):716-724. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.4.716
8. Lesnyak O, Ershova O, Belova K, Gladkova E, Sinitsina O, Ganert O, et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos.* 2012;7:67-73. doi: 10.1007/s11657-012-0082-3
  9. Торопцова НВ, Никитинская ОА, Беневоленская ЛИ. Профилактика первичного остеопороза с помощью различных препаратов кальция. *Научно-практическая ревматология.* 2005;43(1):36-39. [Toropectsova NV, Nikitinskaya OA, Benevolenskaya LI. Primary osteoporosis prophylaxis with different calcium preparations. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2005;43(1):36-39 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-554
  10. Торопцова НВ, Никитинская ОА, Беневоленская ЛИ, Торопцова НВ, Никитинская ОА, Беневоленская ЛИ. Новый взгляд на профилактику остеопороза: фокус на Кальций-Д3 Никомед. *Современная ревматология.* 2007;1(1):64-68. [Toropectsova NV, Nikitinskaya OA, Benevolenskaya LI, Toropectsova NV, Nikitinskaya OA, Benevolenskaya LI. New view of the prevention of osteoporosis: focus on Calcium-D3 Nycomed. *Modern Rheumatology Journal.* 2007;1(1):64-68 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2007-445
  11. Мякоткин ВА, Крылов МЮ, Казеева ЛЮ, Маслова КА, Торопцова НВ, Никитинская ОА, и др. Оценка значимости полиморфизмов генов *LRP5*, *BMP4*, *TGFβ1* при постменопаузальном остеопорозе. *Научно-практическая ревматология.* 2008;46(3):8-15. [Myakotkin VA, Krylov MY, Kaseeva AY, Maslova KA, Toropectsova NK, Nikitinskaya OA, et al. Assessment of genes *LRP5*, *BMP4*, *TGFβ1* polymorphisms significance in postmenopausal osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2008;46(3):8-15 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-653
  12. Маслова КА, Крылов МЮ, Торопцова НВ, Никитинская ОА, Короткова ТА, Мякоткин ВА, и др. Полиморфизмы генов эстрогеновых рецепторов α и β при постменопаузальном остеопорозе. *Научно-практическая ревматология.* 2008;46(3):16-22. [Maslova KA, Krylov MY, Toropectsova NV, Nikitinskaya OA, Korotkova TA, Myakotkin VA, et al. Estrogenic receptors α and β gene polymorphisms in postmenopausal osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2008;46(3):16-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-654
  13. Мякоткин ВА, Крылов МЮ, Гусева ИА, Четина ЕВ, Торопцова НВ, Никитинская ОА, и др. Молекулярно-генетическое тестирование предрасположенности к остеопорозу у женщин в постменопаузе в Москве. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(2):15-20. [Myakotkin VA, Krylov MYu, Guseva IA, Chetina EV, Toropectsova NV, Nikitinskaya OA, et al. Molecular genetic testing of osteoporosis susceptibility in postmenopausal women in Moscow. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(2):15-20 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-597
  14. Крылов МЮ, Никитинская ОА, Самаркина ЕЮ, Демин НВ, Торопцова НВ. Генетические полиморфизмы фARNезил-дифосфат синтазы (FDPS) и геранилгеранил-дифосфат синтазы (GGSP1) и эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):49-52. [Krylov MYu, Nikitinskaya OA, Samarkina EYu, Demin NV, Toropectsova NV. Farnesyl diphosphate synthase (FDRS) and geranylgeranyl diphosphate synthase (GGSP1) gene polymorphisms and efficiency of therapy with bisphosphonates in Russian women with postmenopausal osteoporosis: A pilot study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):49-52 (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2016-49-52
  15. Крылов МЮ, Никитинская ОА, Самаркина ЕЮ, Торопцова НВ. Стронция ранелат в лечении постменопаузального остеопороза: эффект влияния полиморфизмов генов рецептора витамина D и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 на минеральную плотность кости (пилотное исследование). *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(3):267-271. [Krylov MYu, Nikitinskaya OA, Samarkina EYu, Toropectsova NV. Strontium ranelate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: Impact of vitamin D receptor and monocyte chemoattractant protein-1 gene polymorphisms on bone mineral density: A pilot study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(3):267-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-267-271
  16. Никитинская ОА, Торопцова НВ. Факторы риска остеопороза и остеопоротических переломов у мужчин в возрасте 50 лет и старше. *Остеопороз и остеопатии.* 2017;20(1):7-11. [Nikitinskaya OA, Toropectsova NV. Osteoporosis and osteoporotic fractures risk factors in men aged 50 years and older. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2017;20(1):7-11 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo201717-11
  17. Никитинская ОА, Торопцова НВ. Оценка 10-летней вероятности остеопоротических переломов с помощью российской модели FRAX в популяционных выборках 5 регионов России. *Медицинский совет.* 2017;(1S):103-107. [Nikitinskaya OA, Toropectsova NV. Assessment of 10-year probability of osteoporotic fractures with the Russian model of FRAX® in a population-based sample 5 regions of Russia. *Medical Council.* 2017;(1S):103-107 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-103-107
  18. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Демин НВ. Факторы риска и минеральная плотность кости в прогнозировании риска перелома у женщин в постменопаузе. *Современная ревматология.* 2016;10(3):23-28. [Nikitinskaya OA, Toropectsova NV, Demin NV. Risk factors and bone mineral density in predicting the risk of fracture in postmenopausal women. *Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(3):23-28 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-23-28
  19. Никитинская ОА, Торопцова НВ. Оценка риска переломов с использованием модели FRAX® (ретроспективное десятилетнее исследование). *Альманах клинической медицины.* 2014;32:50-55. [Nikitinskaya OA, Toropectsova NV. Assessment of fractures risk using the FRAX® tool (a ten-year retrospective study). *Almanac of Clinical Medicine.* 2014;32:50-55 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2014-32-50-55
  20. Никитинская ОА, Торопцова НВ. Течение остеопороза: стратификация риска переломов. *Остеопороз и остеопатии.* 2018;21(1):4-9. [Nikitinskaya OA, Toropectsova NV. Progress of osteoporosis: Stratification of fracture risk. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2018;21(1):4-9 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo9620
  21. Добровольская ОВ, Торопцова НВ. Постменопаузальный остеопороз: качество жизни пациентов после переломов. *Эффективная фармакотерапия.* 2015;46:8-13. [Dobrovolskaya OV, Toropectsova NV. Postmenopausal osteoporosis: Quality of life of patients after fractures. *Effective Pharmacotherapy.* 2015;46:8-13 (In Russ.)].
  22. Svedbom A, Borgstöm F, Hernlund E, Ström O, Alekna V, Bianchi ML, et al. Quality of life for up to 18 months after low-energy hip, vertebral, and distal forearm fractures-results from the ICUROS. *Osteoporos Int.* 2018;29(3):557-566. doi: 10.1007/s00198-017-4317-4
  23. Lesnyak O, Svedbom A, Belova K, Dobrovolskaya O, Ershova O, Golubev G, et al. Quality of life after fragility fracture in the Russian Federation: Results from the Russian arm of the International Cost and Utility Related to Osteoporotic Fractures Study (ICUROS). *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):37. doi: 10.1007/s11657-020-0699-6
  24. Добровольская ОВ, Торопцова НВ, Лесняк ОМ. Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома. *Современная ревматология.* 2016;10(3):29-34. [Dobrovolskaya OV, Toropectsova NV, Lesnyak OM. Economic aspects of complicated osteoporosis: The cost of treatment in the first year after fracture. *Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(3):29-34 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-29-34
  25. Торопцова НВ. Клинический опыт применения алендроната для лечения остеопороза. *Эффективная фармакотерапия.*



- 2009;6:6-11. [Toroptsova NV. Clinical experience with alendronate for the treatment of osteoporosis. *Effective Pharmacotherapy*. 2009;6:6-11 (In Russ.)].
26. Торопцова НВ, Беневоленская ЛИ. Результаты применения золедроновой кислоты в лечении остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2008;11(2):5-28. [Toroptsova NV, Benevolenskaya LI. Results of the use of zoledronic acid in the treatment of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2008;11(2):5-28 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo2008225-28
  27. Рожинская ЛЯ, Арапова СД, Дзеранова ЛК, Молитвослова НН, Марова ЕИ, Шишкина АА, и др. Результаты российского многоцентрового исследования эффективности и переносимости бивалоса (стронция ранелата) у женщин с постменопаузальным остеопорозом. *Остеопороз и остеопатии*. 2007;10(3):24-30. [Rozhinskaya LA, Arapova SD, Dzeranova LK, Molitvoslovova NN, Marova EI, Shishkina AA, et al. Results of a Russian multicenter study of the efficacy and tolerability of bivalos (strontium ranelate) in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2007;10(3):24-30 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo2007324-30
  28. Рожинская ЛЯ, Арапова СД, Дзеранова ЛК, Молитвослова НН, Ильин АВ, Сазонова НИ, и др. Исследование эффективности и безопасности терапии терипаратидом (форстео) в течение 1 года при постменопаузальном остеопорозе. *Остеопороз и остеопатии*. 2006;9(2):6-12. [Rozhinskaya LA, Arapova SD, Dzeranova LK, Molitvoslovova NN, Ilyin AV, Sazonova NI, et al. Efficacy and safety study of teriparatide (forsteo) therapy for 1 year in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2006;9(2):6-12 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo200626-12
  29. Ершова ОБ, Лесняк ОМ, Белова КЮ, Назарова АВ, Мановицкая АВ, Мусаева ТМ, и др. Предварительные результаты открытого наблюдательного исследования по оценке эффективности и безопасности применения препарата пролиа у женщин с постменопаузальным остеопорозом. *Терапевтический архив*. 2014;86(10):60-64. [Ershova OB, Lesniak OM, Belova KI, Nazarova AV, Manovitskaia AV, Musaeva TM, et al. Preliminary results of an open-label observational study evaluating the efficacy and safety of Prolia used in women with postmenopausal osteoporosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(10):60-64 (In Russ.)].
  30. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Феклистов АЮ, Демин НВ, Абрамкин АА. Лечение больных остеопорозом в реальной клинической практике: вопросы приверженности терапии. *Остеопороз и остеопатии*. 2015;18(1):23-27. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Feklistov AY, Demin NV, Abramkin AA. Treatment of patients with osteoporosis in modern clinical practice: Adherence to therapy. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2015;18(1):23-27 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo2015123-27
  31. Добровольская ОВ, Торопцова НВ, Никитинская ОА, Демин НВ. Лечение остеопороза в реальной клинической практике: частота назначения и приверженность терапии в течение первого года после остеопоротического перелома. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(5):24-27. [Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, Demin NV. Treatment of osteoporosis in real clinical practice: Frequency of prescriptions and therapy adherence within the first year after osteoporotic fracture. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):24-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1456
  32. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Насонов ЕЛ. Приверженность лечению остеопороза: результаты ретроспективного когортного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):415-420. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Nasonov EL. Osteoporosis treatment adherence: Results from a retrospective cohort study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):415-420 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-415-420
  33. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология: Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology: Russian clinical guidelines*. Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
  34. Adami G, Fassio A, Rossini M, Caimmi C, Giollo A, Orsolini G, et al. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):5867. doi: 10.3390/ijms20235867
  35. Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of WNT/ $\beta$ -catenin signaling in the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(2):121-132. doi: 10.1007/s00223-013-9749-z
  36. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*. 2007;13(2):156-163. doi: 10.1038/nm1538
  37. Rossini M, Viapiana O, Adami S, Fracassi E, Idolazzi L, Dartizio C, et al. In patients with rheumatoid arthritis, Dickkopf-1 serum levels are correlated with parathyroid hormone, bone erosions and bone mineral density. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(1):77-83.
  38. Ma Y, Zhang X, Wang M, Xia Q, Yang J, Wu M, et al. The serum level of Dickkopf-1 in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;59:227-232. doi: 10.1016/j.intimp.2018.04.019
  39. Rossini M, Viapiana O, Idolazzi L, Ghellere F, Fracassi E, Troplini S, et al. Higher level of Dickkopf-1 is associated with low bone mineral density and higher prevalence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(5):438-445. doi: 10.1007/s00223-015-0093-3
  40. Hauser B, Harre U. The role of autoantibodies in bone metabolism and bone loss. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(5):522-532. doi: 10.1007/s00223-017-0370-4
  41. Orsolini G, Caimmi C, Viapiana O, Idolazzi L, Fracassi E, Gatti D, et al. Titer-dependent effect of anti-citrullinated protein antibodies on systemic bone mass in rheumatoid arthritis patients. *Calcif Tissue Int*. 2017;101(1):17-23. doi: 10.1007/s00223-017-0253-8
  42. Llorente I, Merino L, Ortiz AM, Escolano E, González-Ortega S, García-Vicuña R, et al. Anti-citrullinated protein antibodies are associated with decreased bone mineral density: Baseline data from a register of early arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2017;37(5):799-806. doi: 10.1007/s00296-017-3674-9
  43. Bugatti S, Bogliolo L, Vitolo B, Manzo A, Montecucco C, Caporali R. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):226. doi: 10.1186/s13075-016-1116-9
  44. Hauser B, Riches PL, Gilchrist T, Visconti MR, Wilson JF, Ralston SH. Autoantibodies to osteoprotegerin are associated with increased bone resorption in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(8):1631-1632. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207219
  45. Hauser B, Zhao S, Visconti MR, Riches PL, Fraser WD, Piec I, et al. Autoantibodies to osteoprotegerin are associated with low hip bone mineral density and history of fractures in axial spondyloarthritis: A cross-sectional observational study. *Calcif Tissue Int*. 2017;101(4):375-383. doi: 10.1007/s00223-017-0291-2
  46. Mok CC, Mak A, Ma KM. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(2):106-112. doi: 10.1191/0961203305lu2039oa
  47. Насонов ЕЛ, Скрипникова ИА, Насонова ВА. Проблема остеопороза в ревматологии. М.:СТИН;1997. [Nasonov EL, Skripnikova IA, Nasonova VA. The problem of osteoporosis in rheumatology. Moscow:STIN;1997 (In Russ.)].
  48. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Дыдыкина ИС, Подворотова ММ, Дыдыкина ПС, Петрова ЕВ, 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):393-397. [Taskina EA, Alekseeva LI, Dydykina IS, Podvorotova MM, Dydykina PS, Petrova EV, et al. Risk factors for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results according to the materials of the multicenter program «osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment»). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):393-397 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-393-397

49. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Дыдыкина ИС. Факторы развития остеопороза у женщин с сохраненным менструальным циклом, страдающих ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология: Тезисы VII съезда ревматологов. 2017;55(1S):125. [Taskina EA, Alekseeva LI, Dydykina IS. Factors in the development of osteoporosis in women with a preserved menstrual cycle suffering from rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice: Abstracts of the VII Congress of Rheumatologists*. 2017;55(1S):125 (In Russ.)].
50. Подворотова ММ, Дыдыкина ИС, Таскина ЕА, Раскина ТА, Королева МА, Мурадянц АА., 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):154-158. [Podvorotova MM, Dydykina IS, Taskina EA, Raskina TA, Koroleva MA, Muradyants AA, 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):154-158. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-643
51. Гавва ТН, Попкова ТВ, Смирнов АВ, Мач ЭС, Новикова ДС, Александрова ЕН, и др. Связь между концентрацией С-реактивного белка, минеральной плотностью костной ткани и кардиоваскулярными нарушениями у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(3):30-38. [Gavva TN, Popkova TV, Smirnov AV, Mach ES, Novikova DS, Alexandrova EN, et al. Relationship between C-reactive protein concentration, bone mineral density and cardiovascular disturbances in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(3):30-38 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-656
52. Добровольская ОВ, Коваленко ПС, Торопцова НВ, Дыдыкина ИС, Никитинская ОА, Насонов ЕЛ. Сравнительная оценка эффективности деносуема у больных ревматоидным артритом и постменопаузальным остеопорозом: результаты 1-годичного исследования в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):160-165. [Dobrovolskaya OV, Kovalenko PS, Toroptsova NV, Dydykina IS, Nikitinskaya OA, Nasonov EL. Comparative evaluation of denosumab efficacy of in patients with rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis: Results of 1-year study in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):160-165 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-160-165
53. Коваленко ПС, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ, Насонов ЕЛ. Костная резорбция на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом, позитивных по основным иммунологическим маркерам. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):573-579. [Kovalenko PS, Dydykina IS, Smirnov AV, Nasonov EL. Bone resorption during therapy with denosumab in patients with rheumatoid arthritis, positive for the main immunological markers. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):573-579 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-573-579
54. Дыдыкина ИС, Петрова ЕВ, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ, Глухова СМ, Алексеева ЛИ, и др. Влияние деносуема на клинико-рентгенологические изменения при ревматоидном артрите. Предварительные результаты. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):134-138. [Dydykina PS, Petrova EV, Dydykina IS, Smirnov AV, Glukhova SV, Alekseeva LI, et al. Effect of denosumab on clinical and radiological changes in rheumatoid arthritis. Preliminary results. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):134-138 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-134-138
55. Ефремова АО, Торопцова НВ, Добровольская ОВ, Демин НВ, Никитинская ОА. Риск переломов и потребность в антиостеопоротическом лечении у больных системной склеродермией. *Современная ревматология*. 2021;15(1):32-37. [Efremova AO, Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Demin NV, Nikitinskaya OA. The risk of fractures and the need for anti-osteoporotic treatment in patients with systemic sclerosis. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):32-37 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-1-32-37
56. Ефремова АО, Торопцова НВ, Добровольская ОВ, Старовойтова МН, Десинова ОВ, Никитинская ОА. Факторы риска низкой минеральной плотности костей у женщин в постменопаузе с системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):592-598. [Efremova AO, Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Starovoitova MN, Desinova OV, Nikitinskaya OA. Risk factors for low bone mineral density in postmenopausal women with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):592-598 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-592-598
57. Сорокина АО, Демин НВ, Добровольская ОВ, Никитинская ОА, Торопцова НВ, Феклистов АЮ. Патологические фенотипы состава тела у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):487-494. [Sorokina AO, Demin NV, Dobrovolskaya OV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Feklistov AYU. Pathological phenotypes of body composition in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):487-494 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-487-494
58. Добровольская ОВ, Демин НВ, Баранова ММ, Шебзухова ДМ, Феклистов АЮ, Торопцова НВ. Частота остеопороза и саркопении у больных остеоартритом. *Боткинские чтения: Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием*. М.:2020:86-87. [Dobrovolskaya OV, Demin NV, Baranova MM, Shebzukhova DM, Feklistov AYU, Toroptsova NV. Frequency of osteoporosis and sarcopenia in patients with osteoarthritis. *Botkinskie chteniya: Sbornik tezisev Vserossiyskogo terapevticheskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem*. Moscow:2020:86-87 (In Russ.)].
59. Sparks JA. Rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2019;170(1):ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC201901010
60. Szentpétery Á, Horváth Á, Gulyás K, Pethő Z, Bhattoa HP, Szántó S, et al. Effects of targeted therapies on the bone in arthritides. *Autoimmun Rev*. 2017;16(3):313-320. doi: 10.1016/j.autrev.2017.01.014
61. Soós B, Szentpétery Á, Raterman HG, Lems WF, Bhattoa HP, Szekanecz Z. Effects of targeted therapies on bone in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(5):249-257. doi: 10.1038/s41584-022-00764-w
62. Shao F, Li HC, Wang MJ, Cui CM. Impact of biologic disease-modifying antirheumatic drugs on fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(9):3416-3424. doi: 10.26355/eur-rev\_202105\_25821
63. Garner P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: Results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):33-43. doi: 10.1002/art.25053
64. Abu-Shakra M, Zisman D, Balbir-Gurman A, Amital H, Levy Y, Langevitz P, et al. Effect of tocilizumab on fatigue and bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2018;20(4):239-244.
65. Chen YM, Chen HH, Huang WN, Liao TL, Chen JP, Chao WC, et al. Tocilizumab potentially prevents bone loss in patients with anticitrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188454. doi: 10.1371/journal.pone.0188454
66. Tada M, Inui K, Sugioka Y, Mamoto K, Okano T, Koike T. Abatacept might increase bone mineral density at femoral neck for patients with rheumatoid arthritis in clinical practice:

- AIRTIGHT study. *Rheumatol Int.* 2018;38(5):777-784. doi: 10.1007/s00296-017-3922-z
67. Wheeler G, Elshahaly M, Naraghi K, Tuck SP, Datta HK, van Laar JM. Changes in bone density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab, results from an exploratory, prospective study. *PLoS One.* 2018;13(8):e0201527. doi: 10.1371/journal.pone.0201527
  68. Демин НВ, Кусевич ДА, Добровольская ОВ. Состояние МПК у женщин с ревматоидным артритом через один год терапии ритуксимабом. *Остеопороз и остеопатии.* 2022;25(3):41-41. [Demin NV, Kusevich DA, Dobrovolskaya OV. BMD status in women with rheumatoid arthritis after one year of rituximab therapy. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2022;25(3):41-41 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo13006
  69. Al Khayyat SG, Falsetti P, Conticini E, D'Alessandro R, Bellisai F, Gentileschi S, et al. Bone-sparing effects of rituximab and body composition analysis in a cohort of postmenopausal women affected by rheumatoid arthritis – retrospective study. *Reumatologia.* 2021;59(4):206-210. doi: 10.5114/reum.2021.108430
  70. Раскина ТА, Королева МВ, Малышенко ОС. Динамика минеральной плотности на фоне четырехлетней терапии ритуксимабом и метотрексатом у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(5):530-534. [Raskina TA, Koroleva MV, Malyshechenko OS. Changes of bone mineral density during four-year rituximab and methotrexate therapy in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(5):530-534 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-530-534
  71. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD001347. doi: 10.1002/14651858.CD001347.pub2
  72. Ebina K, Hashimoto J, Shi K, Kashii M, Hirao M, Yoshikawa H. Comparison of the effect of 18-month daily teriparatide administration on patients with rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis patients. *Osteoporos Int.* 2014;25(12):2755-2765. doi: 10.1007/s00198-014-2819-x
  73. Langdahl BL, Silverman S, Fujiwara S, Saag K, Napoli N, Soen S, et al. Real-world effectiveness of teriparatide on fracture reduction in patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: Integrated analysis of 4 prospective observational studies. *Bone.* 2018;116:58-66. doi: 10.1016/j.bone.2018.07.013
  74. Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Effects of denosumab on bone metabolism and bone mineral density with anti-TNF inhibitors, tocilizumab, or abatacept in osteoporosis with rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:453-459. doi: 10.2147/TCRM.S156350
  75. Hasegawa T, Kaneko Y, Izumi K, Takeuchi T. Efficacy of denosumab combined with bDMARDs on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2017;84(3):379-380. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.05.010
  76. Lau AN, Wong-Pack M, Rodjanapichet R, Ioannidis G, Wade S, Spangler L, 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):170-176. doi: 10.3899/jrheum.161270
  77. Kobayakawa T, Miyazaki A, Kanayama Y, Hirano Y, Takahashi J, Suzuki T, et al. Comparable efficacy of denosumab and romosozumab in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoid administration. *Mod Rheumatol.* 2023;33(1):96-103. doi: 10.1093/mr/roac014
  78. Song S, Guo Y, Yang Y, Fu D. Advances in pathogenesis and therapeutic strategies for osteoporosis. *Pharmacol Ther.* 2022;237:108168. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108168
  79. Zhao Y, Shao G, Liu X, Li Z. Assessment of the therapeutic potential of melatonin for the treatment of osteoporosis through a narrative review of its signaling and preclinical and clinical studies. *Front Pharmacol.* 2022;13:866625. doi: 10.3389/fphar.2022.866625
  80. Gao M, Zhang Z, Sun J, Li B, Li Y. The roles of circRNA-miRNA-mRNA networks in the development and treatment of osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:945310. doi: 10.3389/fendo.2022.945310
  81. Gao Z, Chen Z, Xiong Z, Liu X. Ferroptosis – A new target of osteoporosis. *Exp Gerontol.* 2022;165:111836. doi: 10.1016/j.exger.2022.111836
  82. He X, Wang Y, Liu Z, Weng Y, Chen S, Pan Q, et al. Osteoporosis treatment using stem cell-derived exosomes: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):72. doi: 10.1186/s13287-023-03317-4

Торопцова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

Никитинская О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>