

ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

И. С. ДЫДЫКИНА¹, П. С. ДЫДЫКИНА², Е. Л. НАСОНОВ³

¹Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов ФГБУ «НИИР им. В.А.Насоновой» РАМН, Москва,

²Аспирантка отдела метаболических заболеваний костей и суставов с Центром профилактики остеопороза (МЗ РФ) ФГБУ «НИИР им. В.А.Насоновой» РАМН, Москва,

³Доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, директор ФГБУ «НИИР им. В.А.Насоновой» РАМН, Москва

Представлены современные данные литературы о влиянии генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на минеральную плотность кости, костный обмен и ремоделирование костной ткани. Благодаря высокой эффективности, эти препараты получили заслуженную популярность, несмотря на то, что применяются в ревматологии сравнительно недавно. Ведущую роль в патогенезе локальной и генерализованной резорбции кости, деструкции костной ткани при ревматоидном артрите играют медиаторы иммунного и воспалительного процессов (провоспалительные цитокины), к которым относят фактор некроза опухоли α , интерлейкины 1, 2, 12, 17, интерферон γ , а также простагландины, протеолитические ферменты (коллагеназа, другие протеазы) и др. Описаны RANKL-зависимые и RANKL-независимые механизмы активации остеокластогенеза. В последние годы установлено, что ингибирование провоспалительных цитокинов не только уменьшает воспалительные изменения суставов, но и сдерживает развитие деструкции, препятствует развитию локального и генерализованного остеопороза. В настоящем обзоре обсуждаются результаты этих работ и поднимаются вопросы для будущих исследований.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, патогенез локальной и генерализованной резорбции, факторы риска вторичного остеопороза, минеральная плотность кости, переломы.



Ревматоидный артрит (РА) — центральная проблема современной ревматологии. Он является хроническим прогрессирующим заболеванием с постепенно нарастающей деструкцией мягких тканей, хряща и костей [1].

Остеопороз (ОП) — одно из наиболее часто встречающихся и тяжелых проявлений РА. Он может быть обусловлен как активностью самого заболевания, так и побочным действием проводимой терапии, в частности, глюкокортикоидами (ГК). Среди заболеваний, увеличивающих риск развития ОП и остеопоротических переломов, РА, по мнению Всемирного фонда остеопороза, занимает ведущее место [2—4].

Патогенетические механизмы резорбции кости при РА.

Полагают, что характерное для РА нарушение метаболизма костной ткани может рассматриваться как своеобразный показатель тяжести заболевания и активности воспаления [5].

В последние годы стало очевидным, что прогрессирование деструкции суставов и костной резорбции (генерализованной и околосуставной) находятся в тесной патогенетической взаимосвязи, поскольку в основе этих процессов лежат нарушения в системе иммунитета. Определенный вклад в деструкцию вносят медиаторы иммунного и воспалительного процессов — провоспалительные цитокины, вырабатываемые субпопуляцией Т-лимфоцитов (Th1). К ним относят фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) 1, 2, 12, 17, интерферон (ИФН) γ , а также простагландины, протеолитические ферменты (коллагеназа, другие протеазы) и др. [6,7]. Открытие в конце 90-х годов XX века лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа-В (receptor activator of nuclear factor kappa B (RANK) ligand (RANKL)) и остеопрогеина (ОПГ), принимающих участие в ремоделировании костной ткани, внесло существенный вклад в разработку проблемы патогенеза не только РА, но и ОП. Установлено, что провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11, ФНО α , гранулоцитарно-макрофагальный

колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и др. обладают способностью активировать остеокласты, стимулировать резорбцию костной ткани, участвуют в регуляции локальных и системных воспалительных реакций.

Так, существенную роль в развитии костной резорбции и ОП при РА играют ФНО α и, в меньшей степени, ИЛ-1, которые индуцируют остеокластогенез как за счет RANKL-зависимых, так и RANKL-независимых механизмов [8—10]. ФНО α индуцирует остеокластогенез в присутствии ГМ-КСФ. На преостеокластах экспрессируются, наряду с RANK и c-Fms (рецептор для ГМ-КСФ), также и рецепторы ФНО α типа I(p55) и II(p75). При этом ОПГ блокирует остеокластогенез, индуцированный RANKL, но не ФНО α . Полагают, что сигнальной молекулой для ФНО-индуцированного остеокластогенеза является TRAF2, а, возможно, и TRAF6. В то же время мышцы с дефицитом RANK устойчивы к прорезорбтивному действию ИЛ-1 и ФНО α . В целом, полученные данные свидетельствуют о том, что ФНО α стимулирует дифференцировку остеокластов, а ИЛ-1 — активность преактивированных остеокластов.

Одним из ключевых эффектов ИЛ-6 как при РА, так и при ОП, считается способность модулировать другие провоспалительные медиаторы, усугубляя прогрессирование воспаления, эрозивные изменения в суставах, локальную и генерализованную резорбцию костной ткани [11]. В кости ИЛ-6 продуцируется остеобластами, моноцитами и Т-клетками и способствует дифференцировке и активации остеокластов. ИЛ-1 и ФНО α активируют транскрипцию гена ИЛ-6, в то время как эстрогены и ГК — подавляют. Повышенная продукция ИЛ-1 и ФНО α при РА, а также сниженная выработка эстрогенов, у женщин в постменопаузе увеличивают экспрессию ИЛ-6 и, следовательно, костную резорбцию и потерю костной ткани.

Дозозависимое блокирование рецептора ИЛ-6 снижает дифференцировку остеокластов в культуре моноцитов, стимулированных RANKL или RANKL + ФНО α . У трансгенных мышей блокирование рецептора ИЛ-6 не задерживало

e-mail: dydykina_is@mail.ru

развитие воспаления в суставе, но значительно снижало образование остеокластов в воспаленных суставах, так же как и костных эрозий *in vivo*. Ни приток клеток в суставы, ни синовиальная экспрессия ИЛ-6 и RANKL не изменялись при блокировании рецептора ИЛ-6. В то же время синовиальная экспрессия ИЛ-1 была достоверно снижена. Не уменьшалась и ФНО-связанная системная потеря костной ткани. Эти данные позволяют предположить, что действие антагонистов ИЛ-6 на остеокласты не зависит от противовоспалительного эффекта этих препаратов [12].

Нарушение баланса в системе RANKL/RANK/ОПГ играет фундаментальную роль в патогенезе костной резорбции при РА и, вероятно, является одним из важнейших механизмов развития генерализованного ОП. При РА гиперэкспрессия RANKL наблюдается во многих клетках, принимающих участие в развитии суставного воспаления: Т-лимфоцитах, синовиальных фибробластах и остеокластах в зоне паннуса [13—17]. Синовиальные макрофаги в присутствии RANKL и грануляционно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) могут дифференцироваться в остеокласты и способствовать остеокластогенезу (при стимуляции 1,25 дигидроксивитамином D). Оба эффекта ассоциируются со снижением продукции ОПГ. Концентрация ОПГ в синовиальной жидкости пациентов РА ниже, чем при других артритах, что приводит к увеличению соотношения RANKL/ОПГ [18].

Имеется прямая связь минеральной плотности костной ткани (МПК) с активностью воспалительного процесса. Так, концентрация С-реактивного белка (СРБ) у больных РА коррелирует со скоростью потери МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости, с прогрессирующим эрозивным процессом в периферических суставах, а также с биохимическими показателями, отражающими резорбцию костной ткани [19, 20].

Распространенность и факторы риска ОП при РА

Вторичный ОП при РА встречается во всех возрастных группах, диагностируется как у женщин, так и у мужчин. Генерализованная потеря костной ткани, обусловленная РА, была установлена в эпидемиологических исследованиях при помощи различных методов. Laan RF и соавт. [21] первыми продемонстрировали, что больные РА имеют более низкие показатели МПК в сравнении с соответствующей контрольной группой. Затем Gough AK и соавт. [22] выявили нарастающую потерю МПК в поясничном отделе позвоночника и в области большого вертела у пациентов с ранним РА в сравнении с контролем. Они показали, что ГК, с одной стороны, подавляют хроническое воспаление, с другой стороны, оказывают супрессивное действие на формирование кости. При этом наибольшая потеря МПК наблюдалась при использовании низких доз ГК, достаточных, чтобы индуцировать ОП, но недостаточных для подавления активности болезни. Потеря МПК у больных РА была ассоциирована с повышенной экскрецией в моче пиридинолина и дезоксипиридинолина по сравнению с контролем. Эти данные были подтверждены с помощью определения перекрестных N-телопептидов коллагена 1 типа в моче и продуктов распада сывороточного коллагена 2 типа в сыворотке (соответственно, мочевого N-телопептид (НТП) и сывороточный С-телопептид (СТП)). В когорте больных РА при наблюдении более 11 лет было также доказано существование маркеров костного (СТП) и хрящевого (СТП II) разрушения как независимых предикторов рентгенологического прогрессирования [23—25].

Распространенность ОП у больных РА, по данным разных авторов, колеблется от 10% до 67% и определяется особенностями больных, включенных в исследование [26—35].

Мы анализировали результаты денситометрии 1923 больных РА (женщин 88%, мужчин 12%) в возрасте от 20

до 94 лет, выполненной на аппарате Hologic «Discovery A» в трех областях: в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_4), шейке бедра и дистальном отделе предплечья. ОП хотя бы в одной области был выявлен у 29% больных, в т.ч. у 15% — моложе 50 лет. Наиболее часто ОП диагностировался в области предплечья (34%). Частота ОП в (L_1-L_4) и шейке бедра была примерно одинаковой (16,0%). У молодых мужчин отмечена более высокая частота ОП в (L_1-L_4) (18%) и в шейке бедра (21%), чем у молодых женщин (7% и 4% соответственно) ($P < 0,01$). Показатели МПК, соответствующие нормальным значениям, были менее, чем у половины больных РА [36].

Установлено, что на развитие вторичного ОП при РА оказывают влияние не только традиционные факторы риска, но и собственные факторы, отражающие патогенез и течение РА, внесуставные проявления болезни, вовлечение в патологический процесс внутренних органов. Активация клеточного звена иммунитета и повышенная продукция провоспалительных цитокинов, высокая активность РА, функциональная недостаточность суставов, гормональные нарушения, снижение клиренса креатинина или клубочковой фильтрации, повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови, терапия ГК и цитостатиками рассматриваются как самостоятельные факторы риска вторичного ОП. Вклад каждого из них в развитие ОП у больных РА точно не установлен. Например, следствием высокой активности заболевания могут быть одновременно похудание, малоподвижный образ жизни, дефицит половых гормонов и витамина D, повышение концентрации провоспалительных цитокинов, прием ГК. Предполагается, что наибольшее значение имеет тяжелое течение болезни, высокая клиничко-лабораторная активность, длительная неадекватная терапия ГК, снижение функциональной способности больного, ранняя менопауза (у женщин), пожилой возраст, низкая МПК и низкий индекс массы тела [37,38]. Данные, о роли ГК в развитии ОП при РА противоречивы. Большинство исследователей подтверждают негативное влияние любых доз ГК на МПК [39—42]. В то же время, некоторые авторы [43,44] полагают, что ГК, снижая активность заболевания и улучшая функциональный статус больного, приостанавливают потерю костной массы. Эти ученые не выявили взаимосвязи между приемом ГК и снижением МПК.

Переломы при РА

Несмотря на высокую распространенность, ОП у больных РА может протекать бессимптомно, и часто первым признаком болезни является перелом. Именно переломы, связанные с ОП, представляют огромную социальную и экономическую проблему, являются причиной низкого качества жизни больных, ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

Переломы костей при РА возникают чаще, чем в популяции [45—46]. По данным Rudiger [47] риск переломов при РА в 3 раза выше, чем у здоровых людей. Распространенность переломов всех локализаций в 1,5—2 раза выше по сравнению с группой контроля [29,48—51]. Наиболее неблагоприятными и драматическими в отношении дальнейшего прогноза являются переломы проксимального отдела бедренной кости [52] и компрессионные переломы позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника [53—55].

По данным SY Kim и соавт. [49], которые анализировали результаты двухлетнего наблюдения 47 034 пациентов с РА и 235 170 здоровых людей, относительный риск (ОР) перелома бедренной кости при РА составил 1,62 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,43—1,84). В ретроспективном популяционном исследовании, проведенном в Центральной Финляндии, у 29 из 517 пациентов (5,6%), поступивших в травматологическое отделение с переломами шейки бедра,

был РА. ОР перелома шейки бедра у больных РА составил 3,26 [56].

Среди переломов других локализаций у больных РА наиболее часто возникают переломы таза, плеча, запястья, лодыжки, пальцев кистей и стоп [48,49]. По данным ретроспективного анализа, опубликованного в 2010 году [49], ОР периферических переломов у больных РА в сравнении с пациентами без РА составил 1,5. При РА он был выше для всех локализаций: бедро — 1,62 (95% ДИ 1,43—1,84), запястье — 1,15 (95% ДИ 1,00—1,32), таз — 2,02 (95% ДИ 1,77—2,30), плечо — 1,51 (95% ДИ 1,27—1,84).

Изучая частоту возникновения периферических переломов в Иркутске, Е.В. Белых и Л.В. Меньшикова [57] обследовали 126 больных РА в возрасте от 18 до 82 лет (средний возраст 51,9±12,7 лет). Частота переломов периферических костей у них составила 16,6%, в то время, как в контроле — 8,5%. При сравнении результатов опроса популяционной выборки городского населения Москвы (n=521) в возрасте старше 50 лет и больных РА (n=537), сопоставимых по возрасту, также проживающих в Москве, оказалось, что частота переломов периферических костей составила 34,7% и 43,0% соответственно (отношение шансов (ОШ)=1,42; p=0,006) [58].

Таким образом, РА приводит к системной потере костной массы, которая возникает уже на ранней стадии заболевания. Она связана, в основном, с приемом ГК, снижением физической активности и хроническим системным воспалением. В настоящее время активно изучается вопрос о возможности подавления развития ОП с помощью противоревматических препаратов.

Влияние генно-инженерных биологических препаратов на МПК, костный обмен и ремоделирование костной ткани

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) применяются в ревматологии сравнительно недавно, но благодаря своей высокой эффективности, получили заслуженную популярность.

При изучении эффективности ингибиторов ФНОα было показано, что они не только уменьшают воспалительные изменения суставов, но и сдерживают развитие деструкции. Однако их влияние на МПК изучено пока недостаточно. N.Saidenberg-Kermanac'ha и соавт. [59] проанализировали действие ОПГ и ингибитора ФНОα на воспаление и на ремоделирование костной ткани у мышей с коллаген-индуцированным артритом. Первая группа животных получала ОПГ, вторая — ингибитор ФНОα, третья — ОПГ и ингибитор ФНОα, четвертая (контрольная) — физиологический раствор. Группа сравнения состояла из мышей, не подвергавшихся иммунизации. До начала и после окончания эксперимента у всех животных была измерена МПК всего тела, определялся дезоксиридинолин мочи. Длительность наблюдения составила 55 дней от начала иммунизации. Было установлено, что ингибитор ФНОα в отличие от ОПГ уменьшал гистологические и клинические проявления артрита по сравнению с группой контроля (P<0.02). МПК у иммунизированных мышей была достоверно ниже, чем в группе сравнения до начала и в конце эксперимента. Терапия ОПГ и ингибитором ФНОα достоверно повышала МПК по сравнению с группой контроля. Эффект был более выражен на фоне введения ОПГ (P<0.003). Уровень дезоксиридинолина в моче уменьшился на 65% на фоне терапии ОПГ и на 13% при использовании ингибитора ФНОα. ОПГ достоверно повышал объем трабекулярной кости (P<0.02), заметно уменьшал количество остеокластов и плотность их расположения в костной ткани и трабекулярную сепарацию по сравнению с контрольной группой, что указывает на уменьшение костной резорбции. Объем и плотность трабекулярной кости у мышей, получавших ингибитор ФНОα, не

отличались от группы сравнения. Трабекулярная (P<0.02). Терапия ингибитором ФНОα не оказывала влияния на костную резорбцию. Комбинация ОПГ и ингибитора ФНОα обеспечивала более выраженное уменьшение гистологических признаков воспаления и деструкции, чем каждый из агентов отдельно. Вероятно, такая комбинация может сдерживать потерю костной ткани при воспалительных заболеваниях.

Имеется всего несколько работ, в которых изучалось влияние ГИБП на МПК и костный обмен при РА.

В одном из последних обзоров [60] представлены данные 4 исследований, в которых учитывалась динамика МПК у больных РА, получавших ингибиторы ФНОα. В трех из них наблюдалась стабилизация или повышение МПК в (L₁—L₄) (до 2.8%) и бедренной кости (до 13.1%). В одном отмечено снижение МПК на 3.2% в поясничном отделе позвоночника и на 2.7% в проксимальном отделе бедра. Изменения биохимических маркеров были гетерогенными, но в целом свидетельствовали о небольшом повышении костеобразования и снижении резорбции. Следует отметить, что обсуждаемые исследования различались по многим показателям, в т.ч. по основным факторам риска ОП и сопутствующей терапии, что могло отразиться на результатах.

Seriolo B. и соавт. изучали влияние ингибиторов ФНОα на костный метаболизм у 30 пациентов с активным РА [61], которые получали постоянную терапию ГК и метотрексатом (MT). 11 больным к лечению был добавлен этанерцепт, 10 — инфликсимаб. Проводилась количественная ультразвуковая костная денситометрия в этафизах проксимальных фаланг обеих кистей и рентгеновская денситометрия бедра и поясничного отдела позвоночника ((L₁—L₄)). Исследовалось содержание маркеров костного обмена (остеокальцин и отношение дезоксиридинолин/креатинин). После 6 месяцев лечения на фоне терапии ингибиторами ФНОα, по данным ультразвукового исследования, плотность костной ткани увеличилась на 1.3%. В группе больных, не получавших эти препараты, она снизилась на 4.6%. При проведении рентгеновской денситометрии у больных, получавших ингибиторы ФНОα, отмечалось увеличение МПК на 0.2% в (L₁—L₄) и на 0.1% в бедренной кости. Без такого лечения она снизилась на 0.8% и 0.6% соответственно. Однако эти различия недостоверны. Лечение ингибиторами ФНОα сопровождалось достоверным повышением уровня остеокальцина и снижением отношения дезоксиридинолин/креатинин, через 6 месяцев по сравнению с начальным этапом, что указывает на увеличение костеобразования и снижение костной резорбции. В группе, не получавшей ингибиторы ФНОα, содержание маркеров костного обмена существенно не менялось.

В целом ряде исследований убедительно доказана клиническая эффективность антител к рецептору ИЛ-6, а также их способность тормозить развитие деструкции суставов при РА [62].

В недавно опубликованном исследовании изучалось влияние такой терапии на содержание циркулирующих маркеров костного ремоделирования [63]. У 22 женщин с активным РА до и после двух ежемесячных инфузий тоцилизумаба (ТЦЗ) (8мг/кг каждая) определялся уровень циркулирующего ОПГ, RANKL, ингибиторов Wnt* сигнального пути Dickkopf-1 (Dkk-1) и склеростина, а также маркеров костной резорбции (СТП, тартрат-резистентная кислота фосфатазы изоформы-5b) и костеобразования (костно-специфическая щелочная фосфатаза, остеокальцин). Группу контроля составили 22 здоровые женщины, сопоставимые по возрасту, не имеющие остеопении. На начальном этапе отношение ОПГ/RANKL у пациентов с РА было в 5 раз меньше, чем в группе контроля. Циркулирующий ОПГ отрицательно коррелировал с DAS28, а циркулирующий RANKL позитивно коррелировал с СРБ. Также уровни Dkk-1, склеростина, СТП и остеокальцина в группе РА были выше, чем в груп-

пе контроля. После двух месяцев лечения отношение ОПГ/RANKL возросло, содержание Dkk-1 снизилось, а склеростина — повысилось по сравнению с начальным этапом. Концентрация остальных маркеров достоверно не изменилась. Увеличение отношения ОПГ/RANKL у 10 пациентов, которые достигли ремиссии или низкого уровня активности заболевания, было несколько более выраженным, чем у 12 пациентов с более высокой активностью.

Maria J H Boumans и соавт. [64] изучали влияние ритуксимаба (РТМ) на деструкцию суставов при РА. 38 пациентов с активным РА получали терапию РТМ в течение 1 года. До начала лечения и после его завершения выполнялись рентгенограммы кистей и стоп. Д и спустя 16 недель после начала лечения оценивалась экспрессия маркеров костной деструкции в синовиальных биоптатах, определялись уровни ОПГ, RANKL, остеокальцина и N-телопептида коллагена I типа в сыворотке крови. Через 16 недель наблюдалось снижение на 99% числа RANKL-позитивных предшественников остеокластов ($p < 0.02$), снижение экспрессии RANKL в синовии на 37% ($p < 0.016$). Отмечена тенденция к уменьшению синовиальной экспрессии ОПГ. Уровни ОПГ и RANKL были достоверно ниже, однако, отношение ОПГ/RANKL возросло. Была обнаружена тенденция к увеличению уровня остеокальцина, в то время как концентрация N-телопептида коллагена I типа не изменилась. Авторы предположили, что уменьшение числа синовиальных предшественников остеокластов и экспрессии RANKL, также увеличение отношения ОПГ/RANKL в сыворотке на фоне лечения РТМ может способствовать замедлению деструкции суставов при РА.

Особый интерес представляют результаты терапии ГИБП, созданными для лечения ОП. Так, деносумаб является принципиально новым антирезорбтивным лекарственным средством, обладающим прямым воздействием на ключевую систему RANK/RANKL/ОПГ, регулирующую костную резорбцию. Деносумаб — полностью человеческое моноклональное антитело (изотип иммуноглобулина IgG) к RANKL, механизм действия которого заключается в связывании с RANKL и предотвращении взаимодействий RANK/RANKL. Препарат зарегистрирован в США, Австралии и Европейском Союзе и России для лечения постменопаузального ОП, а также (в ЕС) для лечения потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы и у мужчин, с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию. Сведения о применении деносумаба у больных РА ограничены.

В 12-месячном многоцентровом рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании II фазы оценивалось влияние деносумаба на структурные изменения костной ткани, костный обмен и МПК у больных РА, получающих метотрексат [65]. Больные были распределены в 3 группы. Одна из них получала деносумаб по 60 мг ($n=71$), другая — деносумаб по 180 мг ($n=72$), третья — плацебо ($n=75$), подкожно каждые 6 месяцев, длительность наблюдения составила 12 месяцев. Через 6 месяцев группа, получавшая 60 мг деносумаба, по количеству эрозий, выявляемых при МРТ, существенно не отличалась от группы плацебо. А у больных, получавших 180 мг, этот показатель был значительно ниже, чем при использовании плацебо. Через 12 месяцев было показано, что обе дозировки деносумаба обеспечивали достоверно более эффективное подавление деструкции суставов, чем плацебо.

Деносумаб вызывал существенное снижение уровня маркеров костной резорбции в сыворотке, которое было зафиксировано после 3, 6 и 12 месяцев наблюдения. К 12 месяцу на фоне лечения деносумабом в дозе 60 мг и 180 мг отмечалось увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника на 3,0% и 4,0%, в шейке бедра на 1,3% и 1,6%, в целом по бедру — на 1,6% и 1,7% соответственно. В группе, получав-

шей плацебо на фоне терапии метотрексатом, динамика этого показателя была достоверно менее благоприятной. При этом деносумаб не оказывал существенного влияния на активность РА, динамика которой оценивалась по критериям ACR, HAQ и DAS28. Частота нежелательных явлений при использовании деносумаба и плацебо была сопоставима. Таким образом, добавление двух инъекций деносумаба в год к проводимой терапии метотрексатом задерживало развитие структурных изменений у пациентов с РА в течение 12 месяцев и увеличивало МПК, не повышая число нежелательных явлений по сравнению с плацебо.

В другом рандомизированном, двойном-слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании II фазы [66] изучалось влияние деносумаба на МПК и костное ремоделирование у больных РА, получающих ГК или бисфосфонаты в качестве сопутствующей терапии. Пациенты получали плацебо ($n=75$), деносумаб по 60 мг ($n=71$) или деносумаб по 180 мг ($n=72$) в начале и через каждые 6 месяцев. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Осуществлялась динамическая оценка МПК поясничного отдела позвоночника и бедра, уровней сывороточного СТП и сывороточного 1N-терминального телопептида проколлагена (P1NP). Через 12 месяцев у больных РА, получавших деносумаб, среднее значение МПК поясничного отдела позвоночника и бедра увеличилось ($p < 0.001$) по сравнению с плацебо независимо от исходного уровня этого показателя, содержания маркеров, сопутствующей терапии бисфосфонатами или ГК. Концентрация маркеров резорбции и костеобразования (СТП и P1NP) снижалась к третьему месяцу после введения препарата, но к 6 месяцу вновь нарастала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение метаболизма костной ткани вследствие воспалительного процесса, который лежит в основе патогенеза РА, увеличивает риск развития вторичного ОП и может рассматриваться как своеобразный показатель «тяжести» заболевания и активности воспаления. Вторичный ОП и связанные с развитием ОП переломы костей скелета — одно из наиболее часто встречающихся и тяжелых осложнений РА. Вторичный ОП при РА возникает во всех возрастных группах, не зависит от пола и длительности заболевания. Прогресс в изучении этой проблемы связан с внедрением в клиническую практику новых методов лабораторной и инструментальной диагностики, углублением знаний об эпидемиологии, факторах риска, патогенезе заболевания.

Получены данные о тесной взаимосвязи между деструктивным процессом в суставах и развитием генерализованного ОП, что отражает наличие общих патогенетических механизмов костной деструкции и генерализованной потери костной массы. Важное значение в развитии деструкции суставов и генерализованного ОП при РА играют провоспалительные цитокины — ФНО α , ИЛ6 и, вероятно, ИЛ17, изучение которых занимает центральное место в проблеме «остеоиммунологии». Основными мишенями для этих цитокинов являются RANKL/OPG — важнейшие регуляторы резорбции. Нарушение баланса в системе RANKL/RANK/ОПГ играет фундаментальную роль в патогенезе костной резорбции при РА и, вероятно, является одним из важнейших механизмов развития генерализованного ОП.

Применение ГИБП, в первую очередь ФНО α , произвело переворот в лечении РА. Ингибиторы ФНО α были первыми ГИБП, которые позволили перенести фундаментальные достижения в изучении механизмов иммунопатологии РА в реальную клиническую практику. Изучение эффективности и безопасности ГИБП, остеотропных эффектов этих препаратов, появление новых лекарственных средств, в том числе ингибиторов RANKL, дает основание надеяться на снижение частоты возникновения переломов, улучшение качества жизни больных РА.

SUMMARY

The authors review the current literature data on the influence of the genetically engineered biological drugs on the bone mineral density, bone exchange and remodeling of bone are submitted. Due to high efficiency these drugs received the deserved popularity in spite of the fact that are applied in rheumatology rather recently. The leading role in pathogenesis of local and generalized bone resorption and destruction in rheumatoid arthritis is realized by mediators of immune and inflammatory processes (pro-inflammatory cytokinins): tumor necrosis factor α , interleukin 1, 2, 12, 17, interferon γ , and also prostaglandins, proteolytic enzymes (a collagenase, other proteases), etc. There are described RANKL — dependent and RANKL — independent mechanisms of activation of the osteoclastogenesis. In recent years it is established that the inhibition of pro-inflammatory cytokinins not only reduces inflammatory changes of joints, but also constrains destruction development, interferes with development of bone erosions and generalized bone loss. In the present review results of these works are discussed and questions for future researches are brought up.

Keywords: rheumatoid arthritis, genetically engineered biological drugs, pathogenesis of local and generalized bone resorption, risk factors of secondary osteoporosis, bone mineral density, bone exchange.

ЛИТЕРАТУРА

- Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит. М.: АНКО, 2001, 327с.
- Kanis J.A., Johanson H., Oden A., Johnell O., De Laet C., Melton III L.J., et al. A meta — analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2000; 19: 893-899.
- Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк.-М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009;176с.
- Клинические рекомендации. Ревматология.2-е издание, исправленное, дополненное. Под ред. Акад. РАМН Е.Л.Насонова -М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010;738с.
- Oezner P., Franke S., Muller A., et al. Relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.* 1999;38: 841—847.
- Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые направления исследования воспаления при ревматических заболеваниях. В кн. Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой и Н.В. Бунчука.-М.: «Медицина», 2001. — 270с.
- Насонов Е.Л. Остеопороз при ревматических заболеваниях. В кн. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской.-М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. — 524с.
- Jimi E., Nakamura I., Duong L.T., et al. Interleukin 1 induces multinucleation and bone-resorbing activity of osteoclasts in the absence of osteoblasts/stromal cells. *Exp. Cell Res.*, 1999; 247: 84—93.
- Kobayashi K., Takahashi N., Jimi E., et al. Tumor necrosis factor- α stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J. Exp. Med.*, 2000; 191: 275—286.
- Suda T., Takahashi N., Udagawa N., et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr. Rev.*, 1999; 20: 345—357.
- C. J. Edwards & E. Williams. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21:1287—1293.
- Roland Axmann, Christina Bo'hm, Gerhard Kro'nke, Jochen Zwerina, Josef Smolen, Georg Schett. Inhibition of Interleukin-6 Receptor Directly Blocks Osteoclast Formation In Vitro and In Vivo *Arthritis & Rheumatism* Vol. 60, No. 9, September 2009; 2747—2756.
- Gravallese EM, Manning C, Tsay A, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 250—258.
- Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature*, 1999; 397: 315—323.
- Pettit AR, Ji H, von Stechow D, et al. TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. *Am J Pathol.* 2001; 159: 1689—1699.
- Roux S, Orcel P. Bone loss. Factors that regulate osteoclast differentiation: an update. *Arthritis Res.*, 2000; 2: 451—456.
- Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN- γ . *Nature* 2000; 408: 600—605.
- Juji T, Hertz M, Aoki K, Horie D, et al. A novel therapeutic vaccine approach, targeting RANKL, prevents bone destruction in bone-related disorders. *J. Bone Miner Metab.* 2002; 20: 266—268.
- Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1994 Jul 2;344(8914):23—7.
- Changhai Ding, Venkat Parameswaran, Ray Udayan, John Burgess, and Graeme Jones. Circulating Levels of Inflammatory Markers Predict Change in Bone Mineral Density and Resorption in Older Adults: A Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1952—1958.
- Laan RF., Buijs WC., Verbeek AL., Draad MP., Corstens FH., van de Putte LB., van Riel PL. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. *Ann Rheum Dis.* 1993 Jan;52(1):21—6.
- Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1994 Jul 2;344(8914):23—7.
- Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S Urinary cross-linked N-telopeptides of type I collagen levels in patients with rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int.* 2003; 72:491—497.
- Garnero P, Jouvenne P, Buchs N, Delmas PD, Miossec P. Uncoupling of bone metabolism in rheumatoid arthritis patients with or without joint destruction: assessment with serum type I collagen breakdown products. *Bone* 1999;24:381—385.
- van Tuyl LH, Voskuyl AE, Boers M, Geusens P, Landewe RB, Dijkman BA, Lems WF. Baseline RANKL:OPG ratio and markers of bone and cartilage degradation predict annual radiological progression over 11 years in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(9):1623—1628.
- Власова И.С., Гукасян Д.А., Смирнов А.В., Насонов Е.Л. Особенности генерализованного остеопороза у больных ревматоидным артритом. *Остеопороз и остеопатии* 1999; 3: 14—7.
- Oelzner P, Schwabe A, Lehmann G, Eidner T, Franke S, Wolf G, Hein G. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2008 Sep;28(11):1143-50. Epub 2008 Apr 30.
- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum.* 2000 Mar;43(3):522—30.
- Ørstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, Hoiseth A, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, McCloskey E, Kvien TK. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med.* 2004 Feb 23;164(4):420—5.
- Смирнов А.В., Насонова В.А. Минеральная плотность костной ткани по данным денситометрического исследования у больных ревматоидным артритом. Тезисы. Всероссийская конференция с международным участием «Медико-социальные проблемы костно-мышечных заболеваний в XXI веке» Москва, 2000; 93.
- Als O.S., Gotfredson A., Christiansen C. The effects of glucocorticoids on bone mass in rheumatoid arthritis patients: influence of menopausal state. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 369—75.
- Martin J.C., Munro R., Campbell M.K. et al. Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 43—9.

33. Peel N.F., Moore D.J., Barrington N.A. et al. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 801—6.
34. Sambrook P.N., Eisman J.A., Yeates M.G. et al. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: safety of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 950—3.
35. Sambrook P.N., Eisman J.A., Champion G.D. et al. Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 721—8.
36. Федина Т.П., Братыгина Е.А., Старкова А.С., Петрова Е.В., Дыдыкина П.С., Арбиева В.К., Мукагова М.В., Смирнов А.В., Алексеева Л.И., Дыдыкина И.С., Насонов Е.Л. Денситометрическая оценка костной ткани больных ревматоидным артритом. Тезисы II Всероссийского конгресса ревматологов России. г.Ярославль 26-29 апреля 2011; (314), с.81.
37. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. - М.: «СТИН», 1997;329 с.
38. Oezner P., Franke S., Muller A., et al. Relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.*1999; 38: 841—847.
39. Glenn Haugeberg, Till Uhlig, Jan A. Falch, Jonah I. Halse, and Tore K. Kvien Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. Results from 394 Patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis & Rheumatism* Vol.43, No.3, March 2000, 522—530.
40. Tourinho TF, Stein A, Castro JA, Brenol JC. Rheumatoid arthritis: evidence for bone loss in premenopausal women. *J Rheumatol.* 2005 Jun;32(6):1020-5.
41. Oelzner P, Schwabe A, Lehmann G, Eidner T, Franke S, Wolf G, Hein G. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2008 Sep;28(11):1143—50. Epub 2008 Apr 30.
42. Di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L et al.: Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter crosssectional study. *J Rheumatol* 2004; 31: 1305—9.
43. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol.* 1996 Apr;35(4):309—22. Review.
44. Lodder MC, De Jong Z, Kostense PJ et al.: Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1576—80.
45. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum.* 2000 Mar;43(3):522—30.
46. Kröger H, Tuppurainen M, Honkanen R, Alhava E, Saarikoski S. Bone mineral density and risk factors for osteoporosis—a population-based study of 1600 perimenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 1994 Jul;55(1):1—7.
47. Rudiger AA, Weiss RJ, Wick MC, Ackermann PW, Montgomery SM. Increased fracture risk in patients with rheumatic disorders and other inflammatory diseases -- a case-control study with 53,108 patients with fracture. *J Rheumatol.* 2010 Nov;37(11):2247-50. Epub 2010 Oct 1.
48. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWW, Leufkens HGM, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3104—3112.
49. Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, Daniel GW, Ghang CL, Garneau K, Solomon DH. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2010;12:R154.
50. Madsen OR. Ugeskr Laeger. Significance of physical activity for bone mass and fracture risk in patients with rheumatoid arthritis. 2002 Sep 23;164(39):4528—31. Review. Danish.
51. Solomon DH, Finkelstein JS, Shadick N, LeBoff MS, Winalski C et al. The Relationship Between Focal Erosions and Generalized Osteoporosis in Postmenopausal Women with Rheumatoid Arthritis: The Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis (OPiRA) Cohort Study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1624—1631.
52. Kaz Kaz H, Johnson D, Kerry S, Chinappen U, Tweed K, Patel S. Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43: 1267—1271.
53. Matthis C, Weber U, O'Neill TW, Raspe H. Health impact associated with vertebral deformities: results from the European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS). *Osteoporos Int.* 1998;8(4):364—72.
54. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res.* 1999 May;14(5):821—8.
55. Peel NF, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1995 Oct;54(10):801—6.
56. Huusko TM, Korpela M, Karppi P, Avikainen V, Kautiainen H, Sulkava R. Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis in Central Finland. *Ann. ORheum Dis* 2001, May; 60(5):521—2.
57. Бельх Е.В., Меньшикова Л.В. Вторичный остеопороз у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология 2000; №4:32.
58. Дыдыкина И.С., Беневоленская Л.И., Гавва Т.Н., Маслова К.А. Ревматоидный артрит и переломы. IV Съезд ревматологов России: Тезисы. — Научно-практическая ревматология. 2005; 3: 38, № 144.
59. N. Saidenberg-Kermanac'ha, A. Corradob, D. Lemeitera, M.C. deVernejoulb, M.C. Boissiera, M.E. Cohen. TNF-a antibodies and osteoprotegerin decrease systemic bone loss associated with inflammation through distinct mechanisms in collagen-induced arthritis. *Solalb Received **, 8 April 2004; revised 1 July 2004; accepted 7 July 2004 *Bone* 35 (2004) 1200—1207.
60. Cheryl Barnabe, MD, David A. Hanley. Effect of Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibition on Bone Density and Turnover Markers in Patients with Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis. 2008 Elsevier Inc. All rights reserved. *Semin Arthritis Rheum* 39:116—122.
61. Bruno Serriolo, Sabrina Paolino, Alberto Sulli, Valentino Ferretti, and Maurizio Cutolo. Bone Metabolism Changes During Anti-TNF-Therapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine and Medical Specialities, University of Genova, Italy *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1069: 420—427 (2006). C 2006 New York Academy of Sciences.
62. Norihiro Nishimoto, Jun Hashimoto, Nobuyuki Miyasaka, Kazuhiko Yamamoto, Shinichi Kawai, Tsutomu Takeuchi, Norikazu Murata, Désirée van der Heijde and Tadimitsu Kishimoto. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162—1167.
63. E. Terpos, K. Fragiadaki, M. Konsta, C. Bratengeier, A. Papatheodorou, P.P. Sfikakis Early effects of IL-6 receptor inhibition on bone homeostasis: a pilot study in women with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2011; 29: 921—925.
64. Maria JH Boumans, Rogier M Thurlings, Lorraine Yeo, Dagmar Scheel-Toellner, Koen Vos, Danielle M Gerlag, Paul P Tak. Rituximab abrogates joint destruction in rheumatoid arthritis by inhibiting osteoclastogenesis *Ann Rheum Dis* 2012;71:108—113.
65. Stanley B. Cohen, Robin K. Dore, Nancy E. Lane, Peter A. Ory, Charles G. Peterfy, John T. Sharp et al. Denosumab Treatment Effects on Structural Damage, Bone Mineral Density, and Bone Turnover in Rheumatoid Arthritis. A 12-month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Clinical Trial. *Arthritis&Rheumatism* Vol.58, No.5, May 2008, pp 1299—1309.
66. Robin K Dore, Stanley B Cohen, Nancy E Lane, William Palmer, William Shergy et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with RA receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 872—875.