

Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на костную ткань больных ревматоидным артритом

Дыдыкина П.С., Дыдыкина И.С., Насонов Е.Л.

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

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

Контакты: Полина Сергеевна Дыдыкина; polina_dydykina@mail.ru

Contact: Polina Dydykina; polina_dydykina@mail.ru

Поступила 09.07.14

Представлены современные данные литературы о влиянии генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на минеральную плотность кости, костный обмен и ремоделирование костной ткани при ревматоидном артрите (РА). Благодаря высокой эффективности эти препараты широко используются при лечении больных РА. Поскольку заметную роль в патогенезе РА играет локальная и генерализованная резорбция и деструкция костной ткани, изучение вопроса о влиянии ГИБП на костную ткань может представлять существенный интерес. При взаимодействии иммунной и костной систем под влиянием различных провоспалительных цитокинов происходит активация остеокластогенеза. Установлено, что ингибирование провоспалительных цитокинов не только уменьшает воспаление суставов, но и препятствует развитию локального и генерализованного остеопороза. В настоящем обзоре обсуждаются результаты этих работ и вопросы будущих исследований.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; вторичный остеопороз; минеральная плотность кости; провоспалительные цитокины; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Дыдыкина ПС, Дыдыкина ИС, Насонов ЕЛ. Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на костную ткань больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):669–677.

IMPACT OF BIOLOGICAL THERAPY ON BONE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS Dydykina P.S., Dydykina I.S., Nasonov E.L.

The paper gives the data currently available in the literature on the impact of biological agents (BA) on bone mineral density, metabolism, and remodeling in rheumatoid arthritis (RA). These agents, by virtue of their high efficacy, are widely used to treat patients with RA. Since localized and generalized bone resorption and destruction play a prominent role in its pathogenesis, an investigation of the effect of BA on bone may be of essential interest. Activated osteoclastogenesis occurs because of an interaction between the immune and bone systems under the influence of different proinflammatory cytokines. The inhibition of the latter has been ascertained to not only reduce joint inflammation, but also to prevent localized and generalized osteoporosis. This review discusses the results of these trials and the issues of further investigations.

Key words: rheumatoid arthritis; secondary osteoporosis; bone mineral density; proinflammatory cytokines; biological agents.

Reference: Dydykina PS, Dydykina IS, Nasonov EL. Impact of biological therapy on bone in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):669–677.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-669-677>

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся развитием системного воспалительного поражения внутренних органов и хронического артрита (синовита) [1], характерной особенностью которого является возникновение эрозий субхондральной кости и периапаткулярной остеопении [1, 2]. Под влиянием провоспалительных цитокинов происходит разобщение процессов костного формирования и резорбции, что приводит к развитию остеопороза (ОП) [2]. Краевые эрозии кости и околоуставной ОП – типичные признаки РА [3]. Оба типа потери костной ткани связаны с действием провоспалительных цитокинов и остеокластов (ОК), а также активацией сигнального пути RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand – лиганд рецепторного активатора ядерного фактора каппа, NFκB), который является ключевым фактором, запускающим костную деструкцию при РА. RANKL обеспечивает диффе-

ренцировку ОК, поддержание их функциональной активности и выживание [4]. Ранняя потеря плотности кости в кистях у пациентов с РА независимо коррелирует с нарушением функции суставов [5]. Снижение качества и минеральной плотности кости (МПК) сопровождается развитием ОП, возникновением переломов, инвалидизацией, снижением качества и продолжительности жизни [6–12].

Прием глюкокортикоидов (ГК) – наиболее частая причина вторичного ОП [13]. При проведении гистоморфометрии доказано, что начальная фаза потери костной ткани связана с повышением активности ОК и увеличением костной резорбции, а следующая фаза – с подавлением активности остеобластов (ОБ) и уменьшением костеобразования. Дополнительные непрямые эффекты ГК на кость включают снижение абсорбции кальция в кишечнике и повышенную его экскрецию с мочой, гипогонадизм [14]. Следует отметить, что влияние ГК на костный метабо-

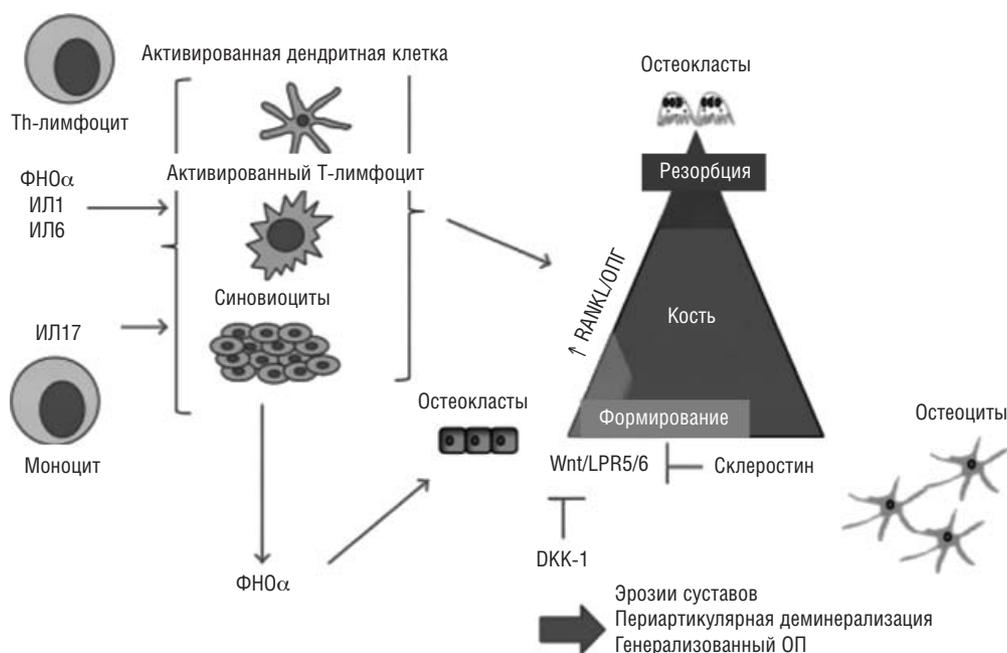
лизм достаточно хорошо изучено, в то время как механизмы действия базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) менее ясны.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), такие как инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ), адалимумаб (АДА), цертолизумаба пэгол (ЦЗП) и голимумаб (ГЛМ), широко применяются в терапии РА, спондилоартропатий и воспалительных заболеваний кишечника. При РА они используются преимущественно в комбинации с метотрексатом (МТ), что позволяет снизить активность заболевания и замедлить его прогрессирование [15–18].

ФНО α воздействует как на остеокласт-ассоциированную резорбцию кости, так и на костеобразование, связанное с ОБ, стимулирует выработку стромальными клетками костного мозга макрофагального колониестимулирующего фактора (МКФ) и секрецию RANKL лимфоцитами. Взаимодействие RANKL с его рецептором на поверхности ОК является основным регулятором остеокластогенеза (см. рисунок) [19–21]. ФНО α увеличивает дифференцировку ОК как при минимальной концентрации RANKL [22], так и в отсутствие активации сигнального пути RANK [23]. Установлено, что активация пути NF κ B происходит в результате передачи сигналов в системе RANK/RANKL, что является ключевым фактором остеокластогенеза и формирования кости. Взаимодействие ФНО α с рецептором ФНО1 (TNFR1), находящимся на макрофагах и предшественниках ОК, также приводит к активации NF κ B [23]. При воспалении ФНО α увеличивает экспрессию МКФ и RANKL в некоторых таргетных клетках, включая ОБ [24], что косвенно способствует дифференцировке ОК. Кроме того, ФНО α ингибирует апоптоз ОК через mTOR/S6-киназу [25]. Вместе эти механизмы увеличивают количество и, потенциально, продолжительность жизни ОК в условиях воспаления, приводя к увеличению резорбции кости.

Считается, что ингибиторы ФНО α способны предотвращать системную резорбцию кости у пациентов с воспалительными заболеваниями (табл. 1). У больных РА с длительностью заболевания <2 лет назначение МТ в виде монотерапии в сочетании с ГК или в комбинации с ИНФ предотвращало потерю МПК в бедре и позвоночнике, которая оценивалась до и через 1 год после начала лечения. Различий между группами не наблюдалось. Высокая активность заболевания и отсутствие приема бисфосфонатов были предикторами снижения МПК [26]. D.A. Eekman и соавт. [27] показали, что лечение РА ИНФ в течение 2 лет приводило к увеличению МПК в поясничном отделе позвоночника, особенно среди тех, кто исходно получал ГК и имел длительность заболевания >10 лет. Другие исследования продемонстрировали стабилизацию или повышение МПК при использовании ИНФ независимо от пола, возраста, наличия менопаузы, приема ГК и бисфосфонатов, неэффективности предшествующей терапии [28, 29].

Влияние комбинированной терапии ИНФ в сочетании с МТ или плацебо с МТ на костную ткань у пациентов с ранним РА сравнивалось в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании G. Haugeberg и соавт. [30] у 20 больных с ранним активным РА (по 10 человек в каждой группе). Оценивалась динамика МПК и ассоциация между потерей МПК и маркерами воспаления РА. МПК определяли в области предплечья, в поясничном отделе позвоночника (L_{II–IV}) и проксимальном отделе бедра с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) до и через 12 мес после начала терапии. За время наблюдения на фоне лечения ИНФ снижение МПК в шейке бедра и бедре в целом было достоверно меньше, чем у больных, получавших плацебо. Различия изменений МПК в области предплечья и L_{II–IV} были статистически не значимы. Авторы установили, что показатели воспалительной активности и структурные изменения суставов были независимо связаны с потерей МПК.



Гиперостеокластогенез и ингибирование костеобразования при РА

Таблица 1 Клинические эффекты ингибиторов ФНО α на метаболизм кости при РА

Авторы, источник	Терапия	Измерения	Результаты
Lange U. и соавт. [29]	ИНФ в течение 12 мес	МПК L _{1-IV} и шейка бедра	↑МПК L _{1-IV} и шейка бедра
Seriolo B. и соавт [33]	ЭТЦ или ИНФ в течение 6 мес	МПК L _{1-IV} , остеокальцин, дезоксипиридинолин/креатинин	– МПК, ↑остеокальцин, ↓дезоксипиридинолин/креатинин
Vis M. и соавт. [31]	ИНФ в течение 12 мес	МПК L _{1-IV} , шейка бедра, предплечье	↓МПК в предплечье, – МПК в L _{1-IV} , шейке бедра
Marotte H. и соавт. [28]	То же	МПК L _{1-IV}	↑МПК по сравнению с контролем
Chopin F. и соавт. [32]	« «	МПК L _{1-IV} , бедро в целом	– МПК в L _{1-IV} , бедре в целом
Gü ler-Yü ksel M. и соавт. [26]	« «	То же	То же
Haugeberg G. и соавт. [30]	« «	« «	↑МПК бедра по сравнению с монотерапией МТ, – МПК в L _{1-IV}
Wijbrandts C.A. и соавт. [34]	АДА в течение 12 мес	МПК L _{1-IV} , шейка бедра	– МПК в L _{1-IV} и шейке бедра
Eekman D.A. и соавт. [27]	ИНФ в течение 24 мес	МПК L _{1-IV} , бедро, предплечье	↑МПК в L _{1-IV} , ↓МПК в предплечье
Krieckaert C.L.M. и соавт [35]	АДА в течение 12–48 мес	МПК L _{1-IV} , бедро, кисть	Через 12 мес: МПК в L _{1-IV} и шейке бедра; ↑МПК в кисти; через 48 мес: – МПК в L _{1-IV} и шейке бедра и кисти

Примечание. «–» изменений не отмечено.

М. Vis и соавт. [31] также показали, что МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра у пациентов с активным РА оставалась стабильной после 1 года терапии ИНФ. Отрицательная динамика МПК в области предплечья расценена как локальная потеря костной массы в противоположность системной потере в области бедра или позвоночника.

В исследовании F. Chopin и соавт. [32] изучено соотношение между сывороточными маркерами формирования кости и ее деградацией на фоне длительного (54 нед) лечения ИНФ. В качестве маркера формирования использован N-терминальный пептид проколлагена I типа (PINP), в качестве маркеров деградации – два фрагмента C-терминального телопептида коллагена I типа (CTX-I и ICTP). Установлено, что у пациентов с тяжелым, длительно текущим РА отношение показателей костного формирования к костной деградации (PINP/CTX-I или PINP/ICTP) улучшалось на фоне лечения ИНФ. В другом исследовании [33], где в качестве маркеров использовались остеокальцин и дезоксипиридинолин, также подтверждено снижение костного ремоделирования у больных, получавших ИНФ, по сравнению с контрольной группой.

Лечение АДА в течение года предотвращало снижение МПК при РА у пациентов, продолжавших прием ГК и антиостеопоротических препаратов, применявшихся до начала исследования [34]. С. Krieckaert и соавт. [35], которые проводили лечение АДА у 184 больных РА, продемонстрировали, что МПК в области позвоночника и шейки бедра через год после назначения препарата оставалась стабильной, однако МПК кистей уменьшилась на 1,41% ($p < 0,0001$). Активность РА оказывала сильное влияние на МПК в течение первого года наблюдения. Так, на 52-й неделе лечения АДА у не ответивших на терапию по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) снижение МПК шейки бедра и позвоночника составило 1,25 и 1,08%, при удовлетворительном ответе – 0,61 и 1,87%, при хорошем ответе – 0,02 и 0,06% соответственно. МПК кистей снижалась на 2,85; 1,47 и 1,26% соответственно. На протяжении длительного на-

блюдения (в среднем 4 года терапии) отмечено замедление потери МПК в области позвоночника, тогда как в шейке бедра и в кисти МПК продолжала уменьшаться. Кроме того, авторы сообщили, что после исключения из анализа пациентов, получавших бисфосфонаты, оказалось, что МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника уменьшились, несмотря на терапию АДА в течение 1 года. Сопоставимые результаты были получены и в другой работе [36].

В исследовании PREMIER [37] было включено 768 пациентов с РА с длительностью заболевания < 3 лет, никогда не получавших МТ; 537 из них завершили 2-летнее наблюдение. Больные были распределены на три группы: первая получала комбинированную терапию АДА и МТ, вторая – монотерапию АДА и третья – монотерапию МТ. В начале терапии, на 26, 52, 104-й неделях проводилось рентгенологическое исследование. Изменения суставов оценивались по счету SVH. Потеря МПК в кистях была оценена с помощью компьютерной рентгеновской денситометрии (КРД) недоминантной руки. Для оценки костных изменений использовался метакарпальный индекс (МКИ). В динамике через 26, 52 и 104 нед в группе комбинированной терапии этот показатель снизился на 21,15; 22,16 и 23,03%, при монотерапии МТ – на 21,42; 22,87 и 24,62%, при монотерапии АДА – на 21,33; 22,45 и 24,03% соответственно. Достоверные различия между группой комбинированной терапии и группой МТ были отмечены на 52-й и 104-й неделях. Изменение счета SVH к 26, 52, 104-й неделе составило соответственно 0, 0 и 0 в группе комбинированного лечения; 0,5; 0,5 и 1,0 при монотерапии АДА; 1,0; 2,0 и 2,0 при монотерапии МТ. Отмечалась обратная корреляция между изменением МКИ и динамикой счета SVH на 26, 52, 104-й неделях ($r = -0,12$, $r = -0,23$ и $r = -0,32$ соответственно; $p < 0,001$ для всех). Пожилой возраст, повышенный уровень C-реактивного белка (СРБ) и отсутствие приема АДА – предикторы потери МПК в кистях. Исследование подтвердило положение о сходном патогенетическом механизме потери МПК и возникновении эрозий в кистях при РА. Комбинированная терапия АДА и МТ предотвращает потерю

МПК кистей менее эффективно, чем деструкцию суставов. Определение МПК в динамике может быть более чувствительным инструментом для оценки вовлечения кости в воспаление при РА, чем исследование рентгенологических изменений суставов.

По данным большинства исследований, у пациентов, получавших ингибиторы ФНО α , отмечается стабилизация или увеличение МПК, независимо от длительности болезни и предыдущей терапии. Этот эффект может быть связан непосредственно с подавлением системного воспаления, а также с увеличением физической активности, нормализацией ИМТ и уменьшением боли. К сожалению, все исследования краткосрочные. Неизвестно, будет ли отражаться на качестве кости длительное применение этих препаратов. Необходимо дальнейшее изучение ингибиторов ФНО α в длительных проспективных исследованиях для того, чтобы определить отдаленные последствия применения этих препаратов для костного метаболизма.

ИЛ6 является плеiotропным цитокином, который играет важную роль в иммунном и воспалительном ответах, гемопоэзе, атерогенезе, некоторых эндокринных и метаболических расстройствах. Повышение уровней ИЛ6 и СРБ, выработка которого стимулируется ИЛ6, ассоциируется с увеличением риска таких хронических заболеваний, как ОП [38], сахарный диабет 2-го типа [39], ишемическая болезнь сердца [40, 41]. В кости ИЛ6 продуцируется ОБ, моноцитами и Т-клетками и способствует дифференцировке и активации ОК. Выработка ИЛ6 регулируется некоторыми гормонами и цитокинами. Среди них – ИЛ1 и ФНО α , которые активируют транскрипцию гена ИЛ6, в то время как эстрогены и ГК – подавляют. Повышенная продукция ИЛ1/ФНО α , как, например, при РА, и сниженная выработка эстрогена, которая наблюдается у женщин в постменопаузе, увеличивают экспрессию ИЛ6 и, следовательно, костную резорбцию [42].

Опубликовано немало работ [43–46], в которых убедительно доказана «противовоспалительная» клиническая эффективность антител к рецептору ИЛ6 при РА. Существ-

уют также единичные работы, посвященные анализу антирезорбтивных свойств этих агентов [45].

В исследовании E. Teros и соавт. [47] изучалось влияние тоцилизумаба (ТЦЗ) на уровень циркулирующих маркеров костного ремоделирования. У 22 женщин с активным РА до и после двух ежемесячных инфузий ТЦЗ (8 мг/кг каждая) были определены уровни остеопротегерина (ОПГ), RANKL, ингибиторов Wnt сигнального пути Dickkopf-1 (Dkk-1) и склеростина, а также маркеров костной резорбции (СТХ-1 и тартрат-резистентной кислой фосфатазы изоформы 5b), маркеров костеобразования (костно-специфической щелочной фосфатазы и остеокальцина). Группу контроля составили 22 здоровые женщины, сопоставимые по возрасту, с нормальными показателями МПК. На начальном этапе отношение ОПГ/RANKL у пациентов с РА было в 5 раз меньше, чем в группе контроля, что свидетельствует о повышенной резорбции. ОПГ отрицательно коррелировал с DAS28, а RANKL положительно коррелировал с уровнем СРБ. Уровни Dkk-1 и склеростина (ингибиторы активации ОБ), СТХ-1 (маркер резорбции) и остеокальцина (маркер костеобразования) в группе РА были выше, чем в контроле. После 2 мес лечения отношение ОПГ/RANKL возросло, содержание Dkk-1 снизилось, 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 более заметным, чем при сохранении умеренной или высокой активности.

В исследовании K. Kume и соавт. [48] анализировалось влияние ТЦЗ на МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости у пациентов с РА. В это открытое проспективное исследование были включены 86 пациентов с активным РА (DAS28-СОЭ >3,2), получавших лечение МТ в дозе 12 мг/нед, которым впервые был назначен ТЦЗ (8 мг/кг каждые 4 нед). Никто из них не получал ГК, бисфосфонаты, паратиреоидный гормон в течение всего периода исследования, были исключены пациенты с ОП. МПК определяли с помощью ДРА

Таблица 2 Влияние ФНО α , ИЛ6 и их ингибиторов на костную ткань

Цитокины и их ингибиторы	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
ФНО α	<ol style="list-style-type: none"> 1. Стимулирует экспрессию RANKL и активацию ОК 2. Увеличивает дифференцировку ОК в синергизме с RANKL или независимо от RANKL 3. Ингибирует апоптоз ОК 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Стимулирует экспрессию RANKL и активацию ОК 2. Стимулирует остеокластогенез в присутствии/без RANKL 3. Играет важную роль при воспалительном артрите 4. Ассоциирован с эстроген-дефицитным ОП и суставной деструкцией при РА
ИЛ6	<ol style="list-style-type: none"> 1. Стимулирует экспрессию RANKL и активацию ОК 2. Увеличивает дифференцировку ОК в синергизме с RANKL или независимо от RANKL 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Стимулирует остеокластогенез в присутствии/без RANKL 2. Вызывает ФНОα-ассоциированный остеокластогенез 3. Участвует в физиологическом метаболизме кости 4. Ассоциирован с эстроген-дефицитным ОП и суставной деструкцией при РА
Ингибиторы ФНО α		<p>Костно-протективный эффект при воспалительном артрите и дефиците эстрогенов (в эксперименте на животных)</p> <p>В клинических исследованиях:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) костно-протективный эффект при воспалительном артрите, 2) изменения маркеров костного ремоделирования в постменопаузе (небольшое наблюдательное исследование)
Ингибиторы ИЛ6		<p>В эксперименте на животных:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) костно-протективный эффект при воспалительном артрите, 2) нет данных при дефиците эстрогенов <p>В клинических исследованиях – костно-протективный эффект при РА</p>

до и через 52 нед после начала терапии ТЦЗ. 78 из 86 пациентов завершили это исследование. МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра оставалась стабильной у пациентов с исходно нормальными значениями и достоверно увеличилась у пациентов с остеопенией на момент включения в исследование. Изменения МПК не коррелировали с динамикой DAS28. Авторы предположили, что ТЦЗ способствовал стабилизации нормальной и увеличению сниженной МПК. Учитывая небольшой период наблюдения, весьма вероятно, что и без лечения ТЦЗ МПК могла бы оставаться стабильной. В табл. 2 обобщены данные о влиянии ФНО α , ИЛ6 и их ингибиторов на костную ткань.

Абатацепт (АБЦ) представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена CTLA4 человека, связанного с модифицированным Fc-фрагментом IgG. CTLA4-Ig ингибирует связь CTLA4 Т-лимфоцитов с рецептором CD80/CD86 на поверхности моноцитов, подавляет дифференцировку и созревание ОК [49]. CTLA4 дозозависимо ингибирует как RANKL-, так и ФНО-опосредованный остеокластогенез *in vitro* при отсутствии Т-клеток. Изучен и показан протективный эффект АБЦ в эксперименте на мышах с индуцированной потерей МПК после введения паратиреоидного гормона [50]. Однако в настоящее время недостаточно клинических исследований по изучению влияния АБЦ на костную ткань, в том числе и при РА.

Связь между иммунной системой и клетками, участвующими в костном ремоделировании, является очень сложной. Установлено, что элиминация В-клеток позволяет затормозить развитие РА и деструкцию суставов [51–55]. Ритуксимаб (РТМ) – это химерное антитело к CD20-антигену В-клеток, вызывающее деплецию различных популяций В-клеток, за исключением пре-В-клеток и плазматических клеток. Существуют единичные исследования по изучению влияния РТМ на системное костное ремоделирование.

Так, M.J.H. Voumans и соавт. [56] изучали воздействие РТМ на деструкцию суставов и динамику маркеров костного метаболизма при РА. В исследование включено 38 больных активным РА, получавших РТМ. Пациенты наблюдались в течение 1 года. До начала лечения и в конце наблюдения оценивали рентгенограммы кистей и стоп с помощью метода SVH. Определяли экспрессию маркеров костной деструкции в синовиальных биоптатах, уровень ОПГ, RANKL, остеокальцина и СТХ-1 в сыворотке крови. Через 16 нед после начала лечения наблюдалось достоверное снижение числа RANKL-позитивных предшественников ОК (на 99%) и экспрессии RANKL в синовии (на 37%). Отмечена тенденция к уменьшению синовиальной экспрессии ОПГ. В сыворотке крови 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. Через 1 год среднее изменение общего количества эрозий составило $1,4 \pm 10,0$. Авторы считают, что уменьшение числа синовиальных предшественников ОК и экспрессии RANKL, а также увеличение отношения ОПГ/RANKL в сыворотке объясняет протективный эффект РТМ на прогрессирование суставной деструкции при РА.

В проспективном пилотном исследовании G. Heine и соавт. [57] также оценивалось влияние РТМ на маркеры костного метаболизма у 13 пациентов с РА через 3–15 мес после введения препарата (2 дозы по 1000 мг). В данной группе содержание маркеров костного формирования (костная щелочная фосфатаза и С-терминальный пропептид проколлагена I типа) существенно не менялось, отмечались тенденция к снижению уровня RANKL и достоверное снижение концентрации маркера резорбции кости (дезоксипиридинолина), которое, по мнению авторов, может быть связано с уменьшением активности ОК. Недостатками данной работы являются небольшое число больных и короткий период наблюдения.

G. Wheeler и соавт. [58] изучали роль В-клеток в формировании кости и ее резорбции при воспалении у пациентов с РА, получавших РТМ. До и после начала терапии РТМ в сыворотке крови 46 больных РА определяли содержание маркеров костного ремоделирования (P1NP, остеокальцина, β -СТХ и ОПГ). Спустя 6 мес после начала лечения РТМ наблюдалось достоверное снижение уровня маркера резорбции (β -СТХ) и достоверное увеличение содержания маркера формирования кости (P1NP) на фоне уменьшения активности РА по DAS28. Динамика показателя β -СТХ в подгруппе пациентов, не получавших ГК или бисфосфонаты, достоверно коррелировала с динамикой индекса DAS28. Достоверных изменений концентрации остеокальцина или ОПГ не наблюдалось.

Таким образом, на фоне терапии РТМ снизилась клиническая активность заболевания и замедлилось костное ремоделирование. Деплеция В-клеток увеличивает образование кости и снижает костную резорбцию у больных РА.

Для коррекции нарушений метаболизма костной ткани при РА широко применяются антиостеопоротические препараты. Принципиально новым антирезорбтивным лекарственным средством является деносуаб. Он обладает прямым воздействием на ключевую систему RANK/RANKL/ОПГ, регулирующую костную резорбцию. Деносуаб – полностью человеческое моноклональное антитело (IgG) к RANKL, которое связывает RANKL и предотвращает его взаимодействие с RANK. В результате деносуаб ингибирует созревание, выживание и активацию ОК, тем самым блокируя резорбцию кости [59]. Препарат зарегистрирован в США, Австралии и Европейском Союзе для лечения постменопаузального ОП. Он также назначается больным раком предстательной железы, получающим антиандрогенную терапию. Сведения о применении деносуаба у больных РА ограничены.

В 12-месячном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании II фазы оценивалось влияние деносуаба на структурные изменения костной ткани, костный обмен и МПК у больных РА, получающих МТ [60]. В соответствии с рандомизацией больные были распределены в три группы. Одна (n=71) получала деносуаб по 60 мг, другая (n=72) – деносуаб по 180 мг, третья (n=75) – плацебо в инъекциях подкожно каждые 6 мес, длительность наблюдения составила 12 мес. Основным показателем эффективности было изменение количества эрозий в кистях и стопах по данным МРТ

относительно исходного. После 6 мес лечения количество эрозий по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) в группе, получавшей 180 мг деносумаба, было достоверно ниже, чем в группе плацебо. Рентгенологическая оценка счета эрозий по SVH также позволила установить достоверные различия между этими группами. У больных, получавших деносумаб по 60 и 180 мг, отмечалось достоверно менее выраженное прогрессирование рентгенологических изменений, чем в группе плацебо.

В группе деносумаба на 3, 6, 12-м месяцах исследования отмечалось существенное снижение уровня маркера костной резорбции СТХ-I в сыворотке. К 12-му месяцу наблюдения на фоне лечения деносумабом в дозе 60 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, получавшей плацебо на фоне терапии МТ, отмечено снижение МПК в шейке бедренной кости на 0,5% и в целом по бедру на 0,3%, увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника на 0,9%. Деносумаб не влиял на активность РА. Переносимость лечения во всех группах была сопоставима. Таким образом, присоединение деносумаба к терапии МТ задерживало развитие структурных изменений у пациентов с РА в течение 12 мес и увеличивало МПК, не повышая число неблагоприятных реакций по сравнению с плацебо.

В другом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании II фазы [61] изучалось влияние деносумаба на МПК и костное ремоделирование у больных РА, получающих ГК или бисфосфонаты в качестве сопутствующей терапии. Пациенты, в соответствии с рандомизацией, получали в инъекциях подкожно плацебо (n=75), деносумаб 60 мг (n=71) или деносумаб 180 мг (n=72) каждые 6 мес. Длительность наблюдения составила 12 мес. Осуществлялась динамическая оценка МПК поясничного отдела позвоночника и бедра (ДРА), уровней сывороточного С-телопептида коллагена I типа (сСТх-I) и сывороточного 1N-терминального телопептида проколлагена (P1NP). Через 12 мес у больных РА, получавших деносумаб, МПК поясничного отдела позвоночника и бедра достоверно увеличилась по сравнению с группой плацебо независимо от исходной МПК, уровня маркеров, сопутствующей терапии бисфосфонатами или ГК. Уровень маркеров резорбции и костеобразования (сСТх-I и P1NP) снижался к 3-му месяцу после введения препарата, но в дальнейшем, к 6-му месяцу, нарастал.

А.А. Deodhar и соавт. [62] изучали влияние деносумаба (60 или 180 мг) на МПК кисти, связь между МПК кисти и количеством эрозий в кистях у больных РА, получавших МТ. В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование было включено 56 пациентов: 13 получали плацебо, 21 – деносумаб 60 мг и 22 – деносумаб 180 мг. Плацебо и деносумаб вводили подкожно каждые 6 мес. Длительность наблюдения составила 12 мес. МПК обеих кистей определялась с помощью ДРА до начала лечения, затем через 1, 6 и 12 мес, МРТ кистей/запястий выполнялась до начала и после 6 мес лечения, рентгенограммы кистей и дистальных отделов стоп – до начала, через 6 и 12 мес. МПК кистей у пациентов, получавших деносумаб по 60 мг, увеличилась на 0,8% через 6 мес и на 1,0% через 12 мес; у получавших 180 мг – на 2,0 и 2,5%

соответственно; у получавших плацебо – уменьшилась на 1,2% и 2,0% соответственно. Количество эрозий оставалось близким к исходному значению в группах деносумаба и увеличилось в группе плацебо. Отрицательная корреляция наблюдалась между МПК кистей и количеством эрозий. Исследователи считают, что у пациентов с РА деносумаб сдерживал формирование эрозий, увеличивал МПК кистей. В предыдущем исследовании [63] эти авторы установили, что потеря МПК кисти у больных РА является предиктором нарушения функции кисти. Вероятно, уменьшение потери МПК в кисти при использовании деносумаба может предотвратить развитие функциональной недостаточности. Кроме того, было показано, что деносумаб подавлял прогрессирование эрозий в кистях. Оценка производилась с использованием количественного счета эрозий по МРТ и метода SVH. МПК кисти отрицательно коррелировала с количеством эрозий.

J.T. Sharp и соавт. [64] измерили толщину пястной кости, чтобы оценить эффект деносумаба на кортикальную кость при РА. В исследование было включено 227 больных с активным эрозивным РА, которые были рандомизированы на три группы для лечения деносумабом 60 и 180 мг или плацебо подкожно 1 раз в 6 мес. Все пациенты получали стабильные дозы МТ и ежедневно кальций и витамин D. У 218 из них оценивалась потеря кортикальной кости с помощью КРД и определялся МКИ. К 12-му месяцу у пациентов, получавших деносумаб, потеря кортикальной кости была достоверно меньше, чем у получавших плацебо. Таким образом, инъекции деносумаба дважды в год на фоне продолжающегося лечения МТ достоверно уменьшали потерю кортикальной кости и формирование эрозий у пациентов с РА.

По данным T. Takeuchi и соавт. [65], лечение деносумабом в течение года снизило прогрессирование эрозий у пациентов с РА. Авторы установили, что при более частом назначении (1 раз в 2, 3 или 6 мес) отмечается более выраженный антиэрозивный эффект препарата. Деносумаб не оказал влияния на динамику сужения суставных щелей, DAS28-СРБ, ответ по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). Более частое назначение деносумаба не продемонстрировало увеличения частоты нежелательных реакций.

Заключение

Иммунная система активно взаимодействует с костной тканью. Имунокомпетентные клетки способны продуцировать RANKL, активатор ОК [66, 67], ОПГ – рецептор-ловушку для RANKL [68]. Кроме того, иммунные клетки и их медиаторы оказывают влияние на продукцию и высвобождение склеростина, таким образом «запуская» Wnt-сигнальный путь, активируя функции ОБ [69, 70]. На фоне терапии ингибиторами ФНОα наблюдается увеличение МПК и массы кости [30, 32, 71]. Отмечено улучшение костного ремоделирования после применения ингибитора рецептора ИЛ6 [72]. Терапия РТМ, приводящая к деплеции В-клеток, у пациентов с РА обеспечивала уменьшение воспалительной активности и замедление деформации, но ее влияние на костное ремоделирование мало изучено.

Таким образом, внедрение в клиническую практику ГИБП и деносумаба позволяет уменьшить потерю

МПК и скорость прогрессирования эрозивно-деструктивных изменений костей. Перспективным методом подавления резорбции при РА может оказаться назначение БПВП или ГИБП в комбинации с антирезорбтивными препаратами. Однако следует иметь в виду, что у ряда пациентов использование бисфосфонатов может сопровождаться повышенным риском возникновения атипичных переломов, остеонекроза челюсти, возможно, из-за сверхподавления ремоделирования кости.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Насонова ВА. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 290 с. [Nasonov EL, Nasonova VA. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-media; 2008. 290 p.]
- Goldring SR. Inflammation-induced bone loss in the rheumatic diseases. In: *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. Hoboken: John Wiley and Sons, Inc.; 2009. Chapter 59.
- Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol*. 1996;35:309–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/35.4.309>.
- Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004;292:490–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.4.490>.
- Deodhar AA, Brabyn J, Pande I, et al. Hand bone densitometry in rheumatoid arthritis, a five year longitudinal study: an outcome measure and a prognostic marker. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:767–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.8.767>.
- Celiker R, Gokce-Kutsal Y, Cindas A, et al. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: effect of disease activity. *Clin Rheumatol*. 1995;14:429–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02207677>.
- Haugeberg G, Uhlig T, Flach JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. Results from 394 patients in the Oslo country rheumatoid arthritis register. *Arthritis Rheum*. 2000;43:522–30. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y).
- Kroger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Decreased axial BMD in perimenopausal women with rheumatoid arthritis – a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:18–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.53.1.18>.
- Cortet B, Guyot MH, Solau E, et al. Factors influencing bone loss in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:683–90.
- Eastgate JA, Wood NC, Di Giovine FS, et al. Correlation of plasma interleukin-1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1988;340:706–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)90185-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(88)90185-7).
- Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22:1055–9.
- Saario R, Sonninen P, Mottonen T, et al. Bone mineral density of the lumbar spine in patients with advanced rheumatoid arthritis: influence of functional capacity and corticosteroid use. *Scand J Rheumatol*. 1999;28:363–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009749950155355>.
- Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose longterm corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med*. 1994;96(2):115–23. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90131-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(94)90131-7).
- Maricic M. Update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011;37(3):415–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2011.07.00315>.
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010].
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126532>.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlma J, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.123919>.
- Насонов ЕЛ, Самсонов МЮ. Новые направления исследования воспаления при ревматических заболеваниях. В кн.: Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. Москва: Медицина; 2001. 270 с. [Nasonov EL, Samsonov MYu. The new directions of research of an inflammation at rheumatic diseases. In: *Izbrannye lektzii po klinicheskoi revmatologii* [Chosen lectures on clinical rheumatology]. Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. Moscow: Meditsina; 2001. 270 p.]
- Smolen JS, Aletaha D, Keystone E. Superior efficacy of combination therapy for rheumatoid arthritis: fact or fiction? *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):2975–2983. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21293>.
- Geusens PP, Landewe RB, Garnero P, et al. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):1772–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21896>.
- Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*. 2007;13(2):156–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm1538>.
- Lam J, Takeshita S, Barker JE, et al. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest*. 2000;106(12):1481–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI11176>.
- Fuller K, Murphy C, Kirstein B, et al. TNF-alpha potentially activates osteoclasts, through a direct action independent of and strongly synergistic with RANKL. *Endocrinology*. 2002;143(3):1108–18.
- Komine M, Kukita A, Kukita T, et al. Tumor necrosis factor-alpha cooperates with receptor activator of nuclear factor kappaB ligand in generation of osteoclasts in stromal cell-depleted ratbone marrow cell culture. *Bone*. 2001;28(5):474–83. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282\(01\)00420-3](http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282(01)00420-3).
- Glantschnig H, Fisher JE, Wesolowski G, et al. M-CSF, TNFalpha and RANK ligand promote osteoclast survival by signaling through mTOR/S6 kinase. *Cell Death Differ*. 2003;10(10):1165–77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.cdd.4401285>.
- Gü ller-Yü ksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Changes in bonemineral density in patients with recent onset,

- active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(6):823–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.073817>.
27. Eekman DA, Vis M, Bultink IE, et al. Stable bone mineral density in lumbar spine and hip in contrast to bone loss in the hands during long-term treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):389–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.127787>.
 28. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, et al. A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(3):R61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2219>.
 29. Lange U, Teichmann J, Müller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(12):1546–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei082>.
 30. Haugeberg G, Conaghan PG, Quinn M, Emery P. Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebocontrolled study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1898–901. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.106484>.
 31. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1495–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.044198>.
 32. Chopin F, Garnero P, le Henanff A, et al. Longterm effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(3):353–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.076604>.
 33. Serio B, Paolino S, Sulli A, et al. Bone metabolism changes during anti-TNF-alpha therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:420–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1351.040>.
 34. Wjbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MGW, et al. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:373–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.091611>.
 35. Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, Wolbink G, Lems WF. Changes in bone mineral density during long-term treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2013;Mar;52(3):547–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes320>.
 36. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, et al. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1720–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10408>.
 37. Hoff M, Kvien TK, Kalvesten J, et al. Adalimumab therapy reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: explorative analyses from the PREMIER study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1171–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.091264>.
 38. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;86:2032–42.
 39. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2001;286:327–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.286.3.327>.
 40. Koukkunen H, Pentttila K, Kempainen A, et al. C-Reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in the prognostic classification of unstable angina ectoris. *Ann Med.* 2001;33:37–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/0785389010900205841>.
 41. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994;331:417–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199408183310701>.
 42. Edwards CJ, Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010;21:1287–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1192-7>.
 43. Ohsugi Y, Kishimoto T. The recombinant humanized anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab, an innovative drug for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8:669–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14712598.8.5.669>.
 44. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al.; CHARISMA Study Group. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2817–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22033>.
 45. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. 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;66:1162–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.068064>.
 46. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al.; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008;371:987–97. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60453-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60453-5).
 47. Terpos E, Fragiadaki K, Konsta M, et al. Early effects of IL-6 receptor inhibition on bone homeostasis: a pilot study in women with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:921–5.
 48. Kume K, Amano K, Yamada S, et al. The effect of tocilizumab on bone mineral density in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014.
 49. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
 50. Fardellone P, Sejourne A, Paccou J, Goeb V. Bone remodeling markers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:484280. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/484280>.
 51. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22025>.
 52. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1390–400. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21778>.
 53. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1629–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.119933>.
 54. Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol.* 2010;37:917–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090442>.

55. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1683–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq116>.
56. Boumans MJH, Thurlings RM, Yeo L, et al. Rituximab abrogates joint destruction in rheumatoid arthritis by inhibiting osteoclastogenesis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:108–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200198>.
57. Hein G, Eidner T, Oelzner P, et al. Influence of Rituximab on markers of bone remodeling in patients with rheumatoid arthritis: a prospective open-label pilot study. *Rheumatol Int*. 2011;31(2):269–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-010-1560-9>.
58. Wheeler G, Hogan VE, Teng YKO, et al. Suppression of bone turnover by B-cell depletion in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2011;22:3067–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1607-0>.
59. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2008;29:155–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2007-0014>.
60. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab Treatment Effects on Structural Damage, Bone Mineral Density, and Bone Turnover in Rheumatoid Arthritis. A 12-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase ii clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1299–309. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23417>.
61. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with RA receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:872–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.112920>.
62. Deodhar AA, Dore RK, Mandel D, et al. Denosumab-mediated increase in hand bone mineral density associated with decreased progression of bone erosion in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res*. 2010;62:569–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20004>.
63. Deodhar AA, Brabyn J, Pande I, et al. Hand bone densitometry in rheumatoid arthritis, a five year longitudinal study: an outcome measure and a prognostic marker. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:767–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.8.767>.
64. Sharp JT, Wayne T, Ory P, et al. Denosumab prevents metacarpal shaft cortical bone loss in patients with erosive rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2010;62:537–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20172>.
65. Takeuchi T. Dose-response effects of denosumab, a novel subcutaneous RANKL inhibitor, on the progression of bone erosion in Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: results of phase II DRIVE Study-A twelve month placebo controlled, randomized, double blind study. *Arthritis Rheum*. 2013;65:S1198.
66. Kanamaru F, Iwai H, Ikeda T, et al. Expression of membrane-bound and soluble receptor activator of NF kappa B ligand (RANKL) in human T cells. *Immunol Lett*. 2004;93:239–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2004.05.010>.
67. Nakashima T, Takayanagi H. Osteoclast and the immune system. *J Bone Mineral Metab*. 2009;27:519–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00774-009-0089-z>.
68. Li Y, Toraldo G, Li A, et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. *Blood*. 2007;109:3839–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-07-037994>.
69. Ott SM. Sclerostin and wnt signaling – the pathway to bone strength. *J Clin Endocrin Metabol*. 2005;90:6741–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-2370>.
70. Veverka V, Henry AJ, Slocombe BM, et al. Characterization of the structural features and interactions of sclerostin: molecular insight into a key regulator of Wnt-mediated bone formation. *J Biol Chem*. 2009;284:10890–1000. DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M807994200>.
71. Sambrook P. Tumour necrosis factor blockade and the risk of osteoporosis: back to the future. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:1079. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2277>.
72. Garnero P, Thompson E, Woodwork T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement of bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in patients with 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;62:33–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.25053>.