

Ревматические заболевания и остеопороз: современный взгляд на проблему

А.А.Мурадянц, Н.А.Шостак

Российский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой – проф. Н.А.Шостак)

В представленном обзоре обсуждаются вопросы эпидемиологии, патогенеза, клиники и медикаментозной терапии остеопороза при ревматических заболеваниях; рассматриваются общие и специфические факторы риска остеопороза и переломов при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, анкилозирующем спондилите и остеоартрозе.

Ключевые слова: остеопороз, ревматические заболевания, патогенез, факторы риска, лечение

Rheumatic diseases and osteoporosis: modern view at this problem

A.A.Muradyants, N.A.Shostak

Russian State Medical University, Department of Facultative Therapy named after Acad. A.I.Nesterov of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department – Prof. N.A.Shostak)

In the review the epidemiology, pathogenesis of inflammation-induced bone loss, clinical aspects and drug therapy of the osteoporosis in rheumatic diseases are discussed. The general and specific risk factors of osteoporosis in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis and osteoarthritis are also presented in details.

Key words: osteoporosis, rheumatic diseases, pathogenesis, risk factors, treatment

Остеопороз (ОП) – хроническое метаболическое заболевание костной ткани, при котором отмечаются существенные количественные и качественные ее потери, приводящие к снижению прочности кости и повышенному риску переломов. В настоящее время ОП и ассоциированные с ним переломы считаются одной из главных причин снижения качества жизни, инвалидности и преждевременной смертности лиц пожилого возраста [1].

ОП – междисциплинарная проблема, с которой сталкиваются врачи различных специальностей. По МКБ-10 ОП отнесен к XIII классу «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани», что указывает на важную роль прежде всего ревматолога в лечении данной патологии. Кроме того, развитие ОП нередко осложняет и усугубляет течение ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), анкилозирующий спондилит и др.

ОП при ревматических заболеваниях (РЗ) относится к вторичным метаболическим остеопатиям, обусловленным патологическим влиянием системного аутоиммунного воспаления на костный метаболизм. Именно с иммунным воспалением при РЗ в настоящее время связывают развитие двух возрастзависимых состояний – раннего атерогенеза и снижения костной массы. Мировым научным сообществом активно обсуждается их возможная взаимосвязь, появились такие термины, как кардиоиммунология и остеоиммунология. Подтверждают данные концепции и ряд недавних исследований, в которых установлено, что при РЗ повышение уровня лабораторных маркеров активности воспаления (СРБ, СОЭ) с одной стороны ассоциируется со снижением минеральной плотности кости (МПК) и увеличением риска переломов, а с другой стороны является предиктором кардиоваскулярных катастроф [2, 3].

Каковы механизмы иммуноопосредованного нарушения костного ремоделирования? Иммунопатологические процессы, лежащие в основе ревматического воспаления, сопровождаются нарушением баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами [4, 5]. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли – ФНО-α и др.) приводит к дисбалансу в системе трансмембранных рецепторов и их лигандов RANKL / RANK / OPG, обеспечивающих процес-

Для корреспонденции:

Мурадянц Анаида Арсентьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета Российского государственного медицинского университета

Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10

Телефон: (499) 236-9920

E-mail: elitarsoft@list.ru

Статья поступила 04.05.2009 г., принята к печати 10.06.2009 г.

сы межклеточного взаимодействия. Как известно, RANKL (receptor activation of NF- κ B ligand) является мощным индуктором остеокластогенеза [6]. Основным источником RANKL – стимулированные остеобласты, однако установлено, что при РА этот цитокин способны продуцировать активированные Т-лимфоциты и синовиальные фибробласты [7]. RANKL присутствует на поверхности клеток, выделенных из паннуса, а также синовиоцитах больных РА. Интересен тот факт, что в нормальной синовиальной оболочке экспрессии RANKL не обнаруживается. По данным S.Kotake и соавт. [8], концентрация растворимой формы RANKL в синовиальной жидкости достоверно выше у больных РА по сравнению с пациентами, страдающими остеоартрозом, подагрой, а также здоровыми донорами. Взаимодействие RANKL с RANK-рецептором, экспрессированном на предшественниках остеокластов (ОК), запускает каскад реакций, приводящих к угнетению апоптоза ОК, индукции их созревания и дифференцировки, повышению функциональной активности. Под влиянием RANKL синовиальные макрофаги в очаге воспаления также трансформируются в ОК, оказывающие резорбтивный эффект. Противовесом для RANKL служит остеопротегерин (OPG) — «ложный» растворимый рецептор, который блокирует связывание RANKL с RANK и таким образом ингибирует остеокластогенез [9]. Соотношение RANKL/OPG является главной детерминантой костной деструкции. Предполагается, что патологическая активация Т-лимфоцитов при РА приводит к дисбалансу в системе иммунных медиаторов, гиперэкспрессии RANKL в различных клетках и снижению продукции OPG. Данные нарушения способствуют активации остеокластогенеза, что стимулирует костную резорбцию и приводит к развитию ОП и костных эрозий [10]. Таким образом, развитие ОП и суставной деструкции может иметь единые патогенетические механизмы, что представляет несомненный интерес с точки зрения возможных целей терапии.

Факторы риска ОП и переломов при РЗ. ОП – многофакторное гетерогенное заболевание, развитие которого определяют генетические, гормональные и внешнесредовые факторы. При РЗ помимо общих, традиционных факторов риска особое значение приобретают специфические, связанные с самим заболеванием и его лечением факторы.

Клинические факторы риска остеопороза и переломов (с уровнем доказательности А)

(European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women, 2008):

1. Возраст старше 65 лет
2. Женский пол
3. Низкая МПК
4. Индекс массы тела < 20 кг/м² или масса тела < 57 кг
5. Предшествующие низкотравматичные переломы (особенно бедра, лучевой кости и позвоночника)
6. Семейный анамнез переломов бедра
7. Лечение ГКС (> 5 мг в эквиваленте к преднизолону ежедневно в течение 3 мес и более)
8. Курение
9. Прием алкоголя 3 единицы и более ежедневно (1 ед = 8–10 г алкоголя; 3 ед = 285 мл пива или 30 мл спирта, или 120 мл вина, или 60 мл аперитива)

10. Ревматоидный артрит

11. Нелеченный гипогонадизм у мужчин и женщин

12. Сахарный диабет 1 типа

13. Другие причины вторичного остеопороза (воспалительные заболевания кишечника, ХОБЛ, заболевания щитовидной железы, трансплантация органов).

Среди общих факторов наибольшим весом обладают пожилой возраст, менопауза, низкая масса тела, а также низкая физическая активность [11], которая у больных с РЗ коррелирует с тяжестью функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата. Из факторов, ассоциированных с самим заболеванием, наибольшее значение приобретают активность воспалительного процесса, тяжесть функциональных нарушений, длительность болезни и прием глюкокортикоидов (ГК). Несмотря на многочисленные исследования, вклад каждого из них в процесс снижения костной плотности оценить весьма сложно ввиду тесного их взаимодействия. По всей вероятности, имеет значение индивидуальная комбинация нескольких факторов.

Важная роль при РЗ принадлежит нарушениям метаболизма витамина D и кальция, обусловленным поражением почек, приемом ГК, снижением инсоляции и другими причинами.

Пациенты с РЗ вне зависимости от возраста имеют повышенный риск падений, что увеличивает у них вероятность переломов. К факторам риска падений у больных РЗ можно отнести следующие:

- функциональную недостаточность опорно-двигательного аппарата, обусловленную поражением суставов и периартикулярных тканей;
- уменьшение физической активности больных;
- амио- и гипотрофии мышц;
- миопатии при системных заболеваниях соединительной ткани;
- поражение органов зрения, ЦНС;
- нарушение сна вследствие хронического болевого синдрома.

Ревматоидный артрит (РА). Больные РА – наиболее изученная популяция по риску развития ОП и переломов. Многочисленными исследованиями установлено, что РА является независимым от МПК и приема ГК фактором риска переломов. Частота ОП у больных РА в 2–3 раза выше, чем в общей популяции. Потери костной массы при РА могут носить как локальный (периартикулярный), так и системный (генерализованный) характер. Периартикулярный ОП является одним из ранних рентгенологических признаков РА и рассматривается в качестве предиктора суставной деструкции. Системный ОП, по мнению ряда авторов, также быстрее прогрессирует в первые годы болезни и отражает тяжесть течения РА [12].

По нашим данным [13], при исследовании МПК в различных участках скелета методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) в целом у 70% больных, не получавших ГК, уже на ранней стадии РА (в среднем $5,7 \pm 1,1$ мес) было выявлено снижение костной плотности, соответствующее остеопении и/или ОП. При этом выраженность снижения МПК в различных областях (поясничном отделе позвоночника, шейке бедра, дистальном отделе предплечья) достоверно коррелировала с возрастом

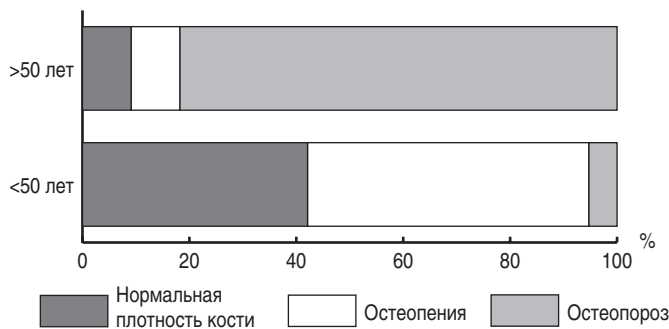


Рисунок. Распространенность остеопении и остеопороза у больных на ранней стадии ревматоидного артрита в зависимости от возраста в % (собственные данные).

больных РА. Однако, несмотря на большую частоту и выраженность остеопороза у больных в возрасте старше 50 лет, в группе моложе 50 лет патологическое снижение МПК в большей мере соответствующее остеопении и остеопорозу, было выявлено у 57,9% больных РА (см. рисунок). Полученные данные подтверждают мнение исследователей о системном снижении минеральной плотности кости уже на ранней стадии болезни.

Наиболее важными независимыми предикторами низкой МПК у женщин с РА являются возраст, менопаузальный статус, ИМТ и функциональная недостаточность, определяемая по Опроснику оценки здоровья HAQ (Health Assessment Questionnaire). Haugeberg G. с коллегами [14] предложили 5 критериев, позволяющих идентифицировать больных РА с высоким риском ОП:

- Женщины > 50 лет, мужчины > 60 лет.
- СОЭ > 20 мм/час или СРБ > 20 мг/л.
- Функциональный статус: счет Штейнброекера > 3 или счет HAQ > 1,25.
- Масса тела < 60 кг.
- Прием ГК.

Наличие по крайней мере трех из 5 критериев позволяет предположить у больного наличие ОП и направить его на денситометрию. Чувствительность критериев составляет 83%, специфичность – 45%.

Прогрессирование эрозивного процесса в суставах и системные потери костной массы имеют общие патофизиологические механизмы развития, заключающиеся в активации остеокластической функции. В многоцентровых исследованиях установлено, что выраженность деструктивных изменений в суставах кистей и стоп при рентгенографическом исследовании достоверно коррелирует с низкой МПК в поясничной области и бедре вне зависимости от пола больных [15, 16]. При этом предиктором прогрессирования суставной деструкции служит повышение содержания в сыворотке крови и в моче биохимических маркеров костной резорбции – пиридинолина, дезоксипиридинолина, N- и C-концевых телопептидов коллагена I типа [17, 18]. Таким образом, полученные данные подтверждают взаимосвязь между костной резорбцией, эрозивным процессом в суставах и генерализованным ОП.

Системная красная волчанка (СКВ). Данные о распространенности ОП при СКВ отсутствуют, однако известно, что частота переломов у больных СКВ примерно в 5 раз выше, чем у сопоставимых по возрасту и полу здоровых лю-

дей. По мнению большинства исследователей, развитие ОП при СКВ обуславливают следующие механизмы [11]:

- активность воспалительного процесса с иммунными нарушениями;
- поражение почек и развитие почечной недостаточности, что приводит к нарушению гидроксилирования витамина D и развитию вторичного гиперпаратиреоза,
- функциональная недостаточность;
- ограничение инсоляций;
- применение глюкокортикоидов (ГК), цитостатиков и антикоагулянтов;
- эндокринные нарушения (аменорея, снижение уровня андрогенов, гиперпролактинемия, преждевременная менопауза).

Анкилозирующий спондилит (АС). Развитие остеопоротических переломов позвонков у больных АС встречается в 4–40% случаев [19]. В проспективном исследовании было продемонстрировано достоверное снижение костной массы при раннем АС, ассоциированном с воспалительной активностью [20]. Установлена ассоциация между высокой активностью болезни, нарушением метаболизма витамина D и повышенной костной резорбцией [21]. Была обнаружена негативная корреляция между активностью АС (СОЭ, СРБ и BASDAI) и сывороточным уровнем 1.25 D₃. При этом отсутствовала достоверная корреляция между возрастом и сывороточным уровнем 1.25 D₃. Считается, что витамин D как эндогенный иммуномодулятор подавляет активацию Т-клеток и клеточную пролиферацию, и его дефицит может способствовать поддержанию воспалительного процесса [22].

Остеоартроз (ОА). ОП и ОА – два наиболее распространенных заболевания костно-мышечной системы среди лиц пожилого и старческого возраста. Сочетание ОП с ОА – предмет частых дискуссий. Главными вопросами при этом остаются: *Какова между ними взаимосвязь? Это два взаимоисключающих или взаимодополняющих заболевания? Защищает ли ОА кость от переломов?*

Многочисленные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что:

- 1) у больных ОА тазобедренных, коленных суставов, а также суставов кистей наблюдаются более высокие значения МПК позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, чем у здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу;
- 2) высокие показатели МПК коррелируют со стадией ОА и выраженностью остеофитоза.

Однако следует учитывать, что наличие остеофитов, спондилоартроза, деформаций тазобедренных суставов приводит к ошибочному завышению показателей МПК при денситометрическом исследовании.

Проблема взаимосвязи ОА и ОП привлекает внимание исследователей в связи с тем, что с одной стороны они имеют много схожих черт, а с другой стороны противоположны друг другу по своим морфоантропометрическим характеристикам.

Общее между ОА и ОП:

1. Ассоциированы с возрастом, что указывает на инволютивный характер данных состояний.
2. Данным заболеваниям подвержены преимущественно женщины в постменопаузальном периоде, что указывает на важную роль дефицита эстрогенов.

3. В обоих случаях важным фактором риска является снижение уровня витамина D, который участвует не только в метаболизме костной, но и хрящевой ткани. Установлено, что витамин D стимулирует синтез хондроцитами протеогликана и препятствует образованию деструктивных протеиназ. Таким образом, витамин D выполняет протективную роль в отношении хрящевой ткани.

Различия между ОА и ОП:

1. Антропометрические различия: больные ОА имеют высокие показатели индекса массы тела (ИМТ), мышечной массы и роста. Больные ОП, как правило, имеют эктоморфный тип телосложения: они худощавы, невысокого роста, с низкой мышечной массой.

2. При ОА наблюдается субхондральный склероз, за счет чего наблюдается уплотнение костной ткани, увеличение ее массы.

Считается, что оба этих заболевания относительно редко диагностируются вместе. Однако наличие ОА не исключает возможности развития у больного ОП. По данным P. Drees и соавторов, при наличии ОА частота ОП составляет 28,9% у женщин и 20% у мужчин, частота встречаемости остеопении – 52,9 и 38,8% соответственно [23]. Установлено, что при сочетании ОП с ОА в большей степени выражены процессы деминерализации кости [24], а снижение МПК приводит к более выраженной деградации хрящевой ткани и прогрессированию поражений суставов [25].

Сведения об ассоциации ОА и переломов периферического скелета противоречивы. Согласно некоторым данным, при коксартрозе и спондилоартрозе случаи переломов в этих областях редки [26]. Другими авторами продемонстрировано, что наличие ОА у больного, в частности коксартроза, не предохраняет его от переломов. Это объясняется тем, что, несмотря на увеличение объема остеоидного матрикса, качество кости и прочность ухудшаются. Таким образом, значение МПК у больных ОА не является достаточно надежным предиктором возможных переломов. Отсутствие выраженного снижения МПК не исключает возможности развития у больных ОА переломов [27].

Спондилоартроз и вертебральный ОП являются наиболее частыми причинами хронических вертеброгенных болей в спине (БС). Спондилоартроз как правило сочетается с ОА периферических суставов. Низкая МПК не ассоциируется с конкретными клиническими симптомами, что позволило считать ОП «безмолвной» болезнью. Возникновение БС у больных ОП ассоциировано с компрессионной деформацией или переломом тел позвонков. Однако в 50% случаев переломы протекают бессимптомно и выявляются случайно при рентгенологическом исследовании. Отсутствует корреляция между выраженностью спондилоартроза и интенсивностью боли. Вертебральный ОП и спондилоартроз могут существовать как по отдельности, так и вместе. Наличие множественных компрессионных переломов позвонков приводит к развитию или усугублению дегенеративных изменений всех структур позвоночника (в дугоотростчатых суставах, межпозвоночном диске, мышечно-связочном аппарате и т.д.), что способствует хронизации болевого синдрома. Установлена тесная корреляция между клиническими проявлениями деформации (уменьшение роста, расстояния от ребер к гребням подвздошных костей) и болевыми ощущениями [28].

Влияние терапии ревматических заболеваний

ГК и иммунодепрессанты являются базовой составляющей эффективной терапии аутоиммунных РЗ. Вместе с тем, отношение к данной группе лекарственных средств неоднозначно в связи с их многочисленными побочными эффектами, включая ОП. В большинстве случаев развитие нежелательных проявлений ассоциировано с дозой и длительностью приема препаратов. Наиболее изучена взаимосвязь между приемом ГК и ОП.

Глюкокортикоидному ОП (ГК-ОП) подвержены до 30–50% больных [11]. Основными факторами, определяющими развитие ГК-ОП, считаются высокая кумулятивная доза ГК, пожилой возраст (> 50 лет) и менопауза. Прием ГК в 4–5 раз повышает риск вертебральных переломов по сравнению с больными, не получающими данную группу препаратов. На фоне лечения высокими дозами ГК потеря костной массы в среднем составляет 5–15% в год. Наиболее быстрое снижение плотности костной ткани развивается в течение первых 6–12 мес от начала терапии ГК.

T.Pincus и соавторами было высказано мнение, что «немного кортикостероидов, подобно стакану вина, могут принести пользу многим людям, тогда как высокая доза кортикостероидов подобна бутылке вина – вредна всем» [29]. Это подтверждалось тем, что терапия низкими дозами ГК (< 10 мг/сут) на ранней стадии РА предотвращает рентгенологическое прогрессирование заболевания, а также приводит к достоверному повышению МПК в кистях и шейке бедра [30, 31]. По мнению исследователей, «анти-остеопоротический» эффект ГК в данном случае объясняется снижением продукции провоспалительных цитокинов и, как следствие, уменьшением активности воспалительного процесса, а также увеличением подвижности суставов [32]. Вместе с тем многочисленные исследования подтверждают, что не существует «безопасной» дозы ГК и даже прием 2,5–7,5 мг/сут в эквиваленте к преднизолону продолжительностью более 3 мес способствует снижению МПК и значительному повышению риска переломов позвоночника и шейки бедра (уровень доказательности А) [1]. Влияние коротких курсов системных ГК изучено недостаточно.

Клинические особенности ГК-ОП:

- преимущественно бессимптомное течение;
- максимальное снижение МПК в первые месяцы ГК-терапии;
- возникновение переломов при более высоких значениях МПК, чем при первичном ОП.

В связи с последним у больных, получающих системные ГК, антиостеопоротическое лечение рекомендуется начинать при отклонении Т-критерия на –1,5 и менее стандартных отклонений по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [1].

Данные о влиянии иммунодепрессантов на костный метаболизм ограничены и противоречивы. Наиболее изученной является метотрексат-остеопатия, проявляющаяся болью в костях, ОП и спонтанными переломами. По данным экспериментальных исследований, развитие остеопении при введении метотрексата связано с ингибированием пролиферации

остеобластов [33]. Спорным остается вопрос о дозе препарата, способной вызвать остеопатию. Большинство исследователей признают, что терапия низкими дозами метотрексата (5–25 мг/нед) не приводит к снижению костной плотности даже при длительном использовании [34]. Однако при сочетании приеме метотрексата с преднизолоном (> 5 мг/сут) определяется более выраженное снижение МПК, чем при монотерапии ГК.

Лечение ОП при РЗ. В целом стратегия лечения и профилактики ОП у больных РЗ соответствует принципам терапии первичного ОП. Большая часть клинических исследований касалась лечения больных с постменопаузальным и ГК-индуцированным остеопорозом. Эффективность антиостеопоротической терапии при РЗ требует дальнейшего уточнения.

Фармакотерапия ОП при РЗ тесно связана с ранним подавлением активности заболевания и коррекцией возможного отрицательного влияния ГК на костную ткань. Учитывая патогенетическую взаимосвязь процессов синтеза провоспалительных цитокинов и костной резорбции, предполагается, что, контролируя активность заболевания, можно предотвратить системные костные потери. Особый интерес в этом плане представляют биологические или антицитокиновые препараты, в частности, антитела к фактору некроза опухоли- α и интерлейкину-1. Установлено, что при своевременном назначении они способны эффективно уменьшать активность ревматоидного воспаления и предотвращать развитие деструктивных изменений в суставах [35, 36]. По данным проспективного клинического наблюдения, терапия больных РА инфликсимабом в течение 12 мес приводит к достоверному повышению МПК в шейке бедра и позвоночнике, что сопровождается снижением уровня биохимических маркеров костной резорбции и нарастанием уровня остеокальцина в крови [37]. В свою очередь, получены экспериментальные данные, указывающие на то, что антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты, кальцитонин) могут влиять на прогрессирование РА [38, 39]. В частности, бисфосфонаты способны ингибировать синтез провоспалительных цитокинов и развитие костных эрозий при РА.

Учитывая патогенетическую общность между деструкцией суставов при РА и системным снижением костной массы, в настоящее время активно разрабатывается новый класс лекарственных средств, способных влиять на развитие как ОП, так и РА. К таким препаратам относятся рекомбинантный OPG, анти-RANKL-антитела, синтетический ингибитор катепсина К [40, 41]. В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрирована высокая эффективность OPG в предотвращении потери костной ткани и деструктивных изменений в суставах, особенно на ранних стадиях болезни. Обсуждается возможность комбинированной терапии РА препаратами OPG и анти-ФНО [8, 44].

Таким образом, вторичный ОП при РЗ является мультифакториальным заболеванием со сложным патогенезом, своевременная диагностика и адекватная терапия которого позволят не только избежать таких серьезных осложнений, как спонтанные переломы, но и модифицировать течение болезни, улучшить качество жизни и прогноз больных.

Литература

1. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / Под ред. О.М.Лесняк, Л.И.Беневоленской – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с.
2. Гавва Т.Н., Попкова Т.В., Смирнов А.В. и др. Связь между концентрацией С-реактивного белка, минеральной плотностью костной ткани и кардиоваскулярными нарушениями у больных ревматоидным артритом // Науч.-практ. ревматол. – 2008. – №3. – С.30–38.
3. Schett G., Kiechl S., Weger S. et al. High-sensitivity C-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the bruneck study // Arch. Intern. Med. – 2006. – V.166. – P.11–25.
4. Насонов Е.Л., Скрипкина И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. – М.:Стин, 1997. – 329 с.
5. Goldring S.R. The effects of inflammatory arthritis on bone remodeling // Arthritis Res. – 2005. – V.7 (Suppl.1). – P.12.
6. Wada T., Nakashima T., Hiroshi N., Penninger J.M. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease // Trends Mol. Med. – 2006. – V.12 (1). – P.17–25.
7. Ziolkowska M., Kurowska A., Radzikowska A. et al. High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in serum of rheumatoid arthritis patients and their normalization after anti-tumor necrosis factor alpha treatment // Arthritis Rheum. – 2002. – V.46 (7). – P.1744–1753.
8. Kotake S., Udagawa N., Hakoda M. et al. Activated human T-cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: possible role of T-cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients // Arthritis Rheum. – 2001. – V.44 (5). – P.1003–1012.
9. Schett G., Redlich K., Smolen J.S. The role of osteoprotegerin in arthritis // Arthritis Res. Ther. – 2003. – V.5 (5). – P.239–245.
10. Bezerra M.C., Carvalho J.F., Prokopowitsch A.S., Pereira R.M. RANK, RANKL and osteoprotegerin in arthritic bone loss // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2005. – V.38 (2). – P.161–170.
11. Насонов Е.Л. Остеопороз при ревматических заболеваниях. – В кн.: Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И.Беневоленской. – М. – 2003. – С.346–362.
12. Gough A.K., Lilley J., Eyre S. et al. Generalized bone loss in patient with early rheumatoid arthritis // Lancet. – 1994. – V. 344 (8914). – P.23–27.
13. Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Вторичный остеопороз: особенности течения и терапии при ревматоидном артрите // Вестн. РГМУ. – 2005. – № 8 (47). – С.70–74.
14. Haugeberg G., Orstavik R.E., Uhlig T. et al. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – V.61(12). – P.1085 – 1089.
15. Lodder M.C., Z de Jong, Kostense P.J. et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density // Ann.Rheum.Dis. – 2004. – V.6. – P.1576–1580.
16. Forsblad d'Elia H., Larsen A., Waltbrand E. et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis // Ann.Rheum.Dis. – 2003. – V.62. – P.617–623.
17. Garner P., Delmas P.D. Noninvasive techniques for assessing skeletal changes in inflammatory arthritis: bone biomarkers // Curr. Opin. Rheumatol. – 2004. – Jul. – V.16 (4). – P.428–434.
18. Nonaka T., Nishisaka F., Fukuda K. et al. Relationship between bone mineral density and urine level of NTx in rheumatoid arthritis // J. Bone Miner. Metab. – 2005. – V.23 (4). – P.314–317.
19. Sinigaglia L., Varenna M., Girasole G., Bianchi G. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases // Rheum. Dis. Clin. N. Am. – 2006. – V.32. – P.631–658.

20. Gratacós J., Collado A., Pons F. et al. Significant loss of bone mass in patients with early active ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheum.* – 1999. – V.42. – P.2319–2324.
21. Lange U., Jung O., Teichmann J., Neeck G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis // *Osteoporos Int.* – 2001. – V.12. – P.1031–1035.
22. Lange U., Teichmann J., Strunk J. et al. Association of 1.25 vitamin D3 deficiency, disease activity and low bone mass in ankylosing spondylitis // *Osteoporos Int.* – 2005. – V.16. – P.1999–2004.
23. Drees P. et al. The common occurrence of osteoarthritis and osteoporosis and the value of markers of bone turnover // *J. Rheumatol.* – 2005. – V.64. – P.488–498.
24. Sandini L. et al. Osteoarthritis associated with faster loss of bone mineral density // *J. Rheumatol.* – 2005. – V.32. – P.1868–1869, 1951–1957.
25. Largo R., Fernandes-Valle M. Osteoporosis increases the severity of cartilage damage in an experimental model of osteoarthritis in rabbits // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2006. – V.20. – P.381–390.
26. Boonen S., Aerssens J., Mbuyi-Muamba J.M., Dequeker J. Generalized osteoarthritis protecting against osteoporotic fractures: review of the evidence // *J. Orthopaedic Rheumatol.* – 1996. – V.9. – P.69–73.
27. Arden N.K., Nevitt M.C., Lane N.E. et al. Osteoarthritis and risk of falls, rates of bone loss, and osteoporotic fractures // *Arthritis Rheum.* – 1999. – V.42. – P.1378–1385.
28. Roux C., Fechtenbaum J. When spinal osteoporosis and osteoarthritis coexist // *Medicographia* – 2008. – №4. – V.30. – P.388–392.
29. Pincus T., Sokka T., Stein C.M. Are longterm very low doses of prednisone for patients with rheumatoid arthritis as helpful as high doses are harmful? // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – V.136 (1). – P.76–78.
30. Haugeberg G., Strand A., Kvien T.K., Kirwan J.R. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-controlled trial // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – V.165 (11). – P.1293–1297.
31. Habib G.S., Haj S. Bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis treated with corticosteroids // *Clin. Rheumatol.* – 2005. – V.24 (2). – P.129–133.
32. Nonaka T., Nishisaka F., Fukuda K. et al. Relationship between bone mineral density and urine level of NTx in rheumatoid arthritis // *J. Bone Miner. Metab.* – 2005. – V.23 (4). – P.314–317.
33. Cegiela U., Sliwinski L., Kaczmarczyk-Sedlak I., Folwarczna J. In vivo effects of highdose methotrexate on bone remodeling in rats // *Pharmacol. Rep.* – 2005. – V.57 (4). – P.504–514.
34. 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 cross-sectional study // *J. Rheumatol.* – 2004. – V.31 (7). – P.1305–1309.
35. Aggarwal B.B., Shishodia S., Takada Y. et al. TNF blockade: an inflammatory issue // *Ernst. Schering Res. Found. Workshop.* – 2006. – V. (56). – P.161–186.
36. Tanaka Y. Recent progress of pathogenesis and treatments in rheumatoid arthritis // *Clin. Calcium.* – 2005. – V.15 (7). – P.23–28.
37. Lange U., Teichmann J., Muller-Ladner U., Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective openlabel pilot study // *Rheumatol. (Oxford).* – 2005. – V.44 (12). – P.1546–1548.
38. Romas E. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and therapeutic approaches with Bisphosphonates // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2005. – V.19 (6). – P.1065–1079.
39. Tascioglu F., Colak O., Armagan O. et al. The treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoids: a comparison of alendronate and intranasal salmon calcitonin // *Rheumatol. Int.* – 2005. – V.26 (1). – P.21–29.
40. Wang D., Bromme D. Drug delivery strategies for cathepsin inhibitors in joint diseases // *Expert Opin. Drug. Deliv.* – 2005. – V.2 (6). – P.1015–1028.
41. Yasuda H. OPG, anti-RANKL antibody // *Nippon Rinsho.* – 2005. – V.63 (9). – P.1647–1653.
42. Bekker P.J., Holloway D., Nakanishi A. et al. Osteoprotegerin (OPG) has potent and substantial anti-resorptive activity in post menopausal women // *J. Bone Miner. Res.* – 2001. – V.16 (2). – P.348–360.
43. Kanis JA, Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos Int.* – 2008. – V.19. – P.399–428.

Информация об авторах:

Шостак Надежда Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова лечебного факультета Российского государственного медицинского университета
 Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 10
 Телефон: (499) 236-9905
 E-mail: shostakkaf@yandex.ru