

А.А. Мурадянц,
Н.Г. Правдюк

Кафедра факультетской терапии
им. акад. А.И. Нестерова
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

ВТОРИЧНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Контакты: Анаида Арсентьевна Мурадянц elitarsoft@list.ru

Вторичный остеопороз при ревматоидном артрите (РА) является мультифакторным заболеванием со сложным патогенезом, важную роль в его развитии играет дисбаланс в системе RANKL/OPG. Наиболее значимыми факторами риска, ассоциированными с РА, являются активность воспалительного процесса, тяжесть функциональных нарушений, длительность болезни и прием глюкокортикоидов. Фармакотерапия остеопороза при РА соответствует принципам терапии первичного остеопороза. Остеопротекторы и антицитокиновые препараты являются новыми перспективными средствами патогенетического действия, способными влиять на развитие как остеопороза, так и РА.

Ключевые слова: остеопороз, ревматоидный артрит, патогенез, факторы риска, диагностика, лечение

SECONDARY OSTEOPOROSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: STATE-OF-THE ART, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACHES

A.A. Muradyants, N.G. Pravdyuk

Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, Russian State Medical University, Russian Ministry of Health

Secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis (RA) is a multifactorial disease with complex pathogenesis. RANKL/OPG imbalance plays an important role in its development. The most significant RA-associated risk factors are the activity of an inflammatory process, the severity of functional impairments, the duration of the disease, and the use of glucocorticoids. Pharmacotherapy for osteoporosis in RA meets the principles of therapy for primary osteoporosis. Osteoprotectors and anticytokine agents are new promising pathogenetic agents that are able to affect the development of both osteoporosis and RA.

Key words: osteoporosis, rheumatoid arthritis, pathogenesis, risk factors, diagnosis, treatment.

Остеопороз (ОП) при ревматоидном артрите (РА) относится к вторичным метаболическим остеопатиям, обусловленным иммуноопосредованным нарушением костного ремоделирования с преобладанием процессов костной резорбции, приводящим к периартикулярному и системному снижению костной плотности и увеличению риска переломов. Развитие ОП является одним из наиболее тяжелых осложнений РА, определяющим неблагоприятное течение и прогноз болезни [1]. Частота ОП у больных РА в 2—3 раза выше, чем в популяции [2]. Относительный риск переломов возрастает в 1,5—2,5 раза, что обусловлено как системной потерей костной массы, так и повышенным риском падений у больных РА [3, 4].

Патогенез

Костная система является сложной, динамически изменяющейся структурой, в которой активно протекают метаболические процессы. По образному выражению С.А. Рейнберга, «...это зеркало, отража-

ющее нормальные и патологические процессы в других органах, системах и во всем организме в целом» [5]. Снижение костной массы при РА отражает патологическое влияние системного аутоиммунного воспаления на костный метаболизм [6]. Предполагается, что развитие ОП и суставной деструкции при РА имеет единые патогенетические механизмы, в основе которых лежит цитокинзависимая активация остеокластогенеза, приводящая к повышению костной резорбции (рис. 1) [7, 8]. Регуляция ремоделирования костной ткани осуществляется многочисленными системными и локальными факторами. Важная роль принадлежит системе недавно идентифицированных молекул из семейства фактора некроза опухоли (ФНО) RANKL — RANK — OPG, обеспечивающих процессы межклеточного взаимодействия [9]. Как известно, RANKL (receptor activation of NF- κ B ligand) относится к трансмембранным лигандам рецептора-активатора ядерного фактора κ B (RANK) и является мощным индуктором остеокластогенеза

[10]. Основным источником RANKL являются стимулированные остеобласты, однако при РА этот цитокин способен продуцировать активированные Т-лимфоциты и синовиальные фибробласты [7,11]. Установлено, что RANKL присутствует на поверхности клеток, выделенных из паннуса и синовиальной мембраны больных РА, и отсутствует в нормальной синовиальной оболочке [12, 13]. По данным S. Kotake и соавт. [14], концентрация растворимой формы RANKL в синовиальной жидкости достоверно выше у больных РА по сравнению с пациентами с остеоартрозом, подагрой и здоровыми донорами. Взаимодействие RANKL с RANK-рецептором, экспрессированным на предшественниках остеокластов, запускает каскад реакций, приводящих к угнетению апоптоза остеокластов (ОК), стимулированию их созревания, дифференцировки и активности [9, 10]. Остеопротегерин (OPG) — «ложный» растворимый рецептор для RANKL, напротив, ингибирует остеокластогенез, блокируя связывание RANKL с RANK [15]. Соотношение RANKL / OPG является главной детерминантой костной деструкции. Предполагается, что патологическая активация Т-лимфоцитов при РА приводит к дисбалансу в системе RANKL / OPG с гиперэкспрессией RANKL в различных клетках и снижением продукции OPG, что способствует индукции костной резорбции, развитию ОП и костных эрозий [1, 8].

Факторы риска

Вторичный ОП — многофакторное гетерогенное заболевание, в развитии которого особое значение приобретают как общие факторы риска, так и специфические факторы, ассоциированные с заболеванием и его лечением (см. таблицу). Среди общих факторов риска при РА наибольшей значимостью обладают пожилой возраст, низкая масса тела, а также низкая физическая активность, которая коррелирует с тяжестью функциональных нарушений [1]. Из факторов, ассоциированных с самим заболеванием, наибольшее значение имеют активность воспалительного процесса, тяжесть функциональных нарушений, длительность болезни и прием глюкокортикоидов (ГК) [16]. Несмотря на многочисленные исследования, вклад каждого из них в процесс снижения костной плотности оценить весьма сложно ввиду тесного их взаимодействия.

Активность воспалительного процесса является ведущим фактором, определяющим течение заболевания, прогрессирование эро-

зивного процесса в суставах, а также системные потери костной массы и необходимость использования ГК в лечении РА [17]. В ряде работ убедительно доказано, что снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) коррелирует с такими показателями активности, как уровень С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, индекс DAS, а также с рентгенологической

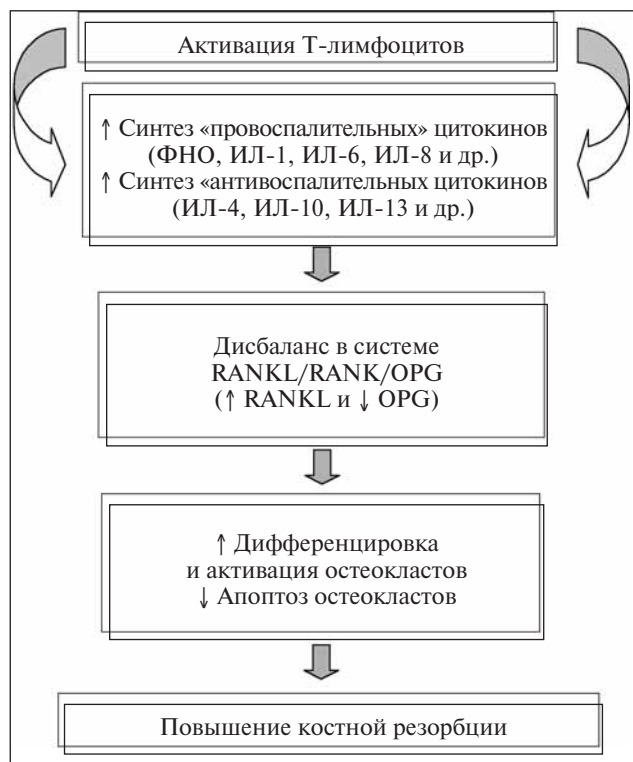


Рис. 1. Механизмы цитокинзависимой резорбции костной ткани при РА

Факторы риска ОП при РП (Е.Л. Насонов, 2003)

Общие	РА-ассоциированные
• Женский пол	• Активность воспалительного процесса
• Возраст старше 65 лет	• Длительность РА
• Семейный анамнез ОП	• Тяжесть функциональных нарушений
• Низкая масса тела (< 57 кг и/или ИМТ < 20 кг/м ²)	• Прием глюкокортикоидов, иммунодепрессантов
• Ранняя менопауза (до 45 лет)	
• Курение	
• Алкоголизм	
• Низкая физическая активность	
• Гипогонадизм	
• Низкое потребление кальция и фосфора, дефицит витамина D	
• Сопутствующие хронические заболевания	

стадией болезни [18–20], в связи с чем предлагается рассматривать данный показатель в качестве маркера активности и тяжести заболевания [1].

Особый интерес представляет изучение взаимосвязи между длительностью РА и развитием ОП. Как известно, периартикулярный ОП считается одним из ранних диагностических признаков РА [21], в то время как системный ОП, по мнению ряда авторов, развивается на более поздних стадиях болезни вследствие хронического воспаления и функциональных нарушений [19, 22]. Вместе с тем некоторые исследователи указывают на развитие у больных генерализованной остеопенией или ОП уже в первые годы болезни, что, по их мнению, отражает тяжесть течения РА [17]. По нашим данным [23], при исследовании МПКТ 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 МПКТ в различных областях (поясничном отделе позвоночника, шейке бедра, дистальном отделе предплечья) достоверно коррелировала с возрастом больных РА. Однако, несмотря на большую частоту и выраженность остеопороза у больных в возрасте старше 50 лет, в группе моложе 50 лет патологическое снижение МПКТ, в большей мере соответствующее остеопении, было выяв-

получают ГК в сочетании с другими базисными средствами, в Европе эти препараты используют всего около 25% больных [24]. Отношение к данной группе препаратов неоднозначно в связи с их многочисленными побочными эффектами, которые в большинстве случаев ассоциированы с дозой и длительностью приема ГК. Установлено, что терапия низкими дозами ГК (< 10 мг/сут) на ранней стадии РА предотвращает рентгенологическое прогрессирование заболевания, а также приводит к достоверному повышению МПКТ в кистях и шейке бедра [25, 26]. «Антиостеопоротический» эффект ГК в данном случае объясняется снижением продукции «провоспалительных» цитокинов и, как следствие, уменьшением активности воспалительного процесса (снижение СОЭ, уровня СРБ, количества припухших суставов), а также увеличением подвижности суставов [26, 40]. Т. Pincus и соавт. [28] высказали мнение, что «немного кортикостероидов, подобно стакану вина, могут принести пользу многим людям, тогда как высокая доза кортикостероидов подобна бутылке вина — вредна всем». 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 МПКТ и значительному повышению риска переломов позвоночника и шейки бедра (уровень доказательности А) [29]. Влияние коротких курсов системных ГК изучено недостаточно.

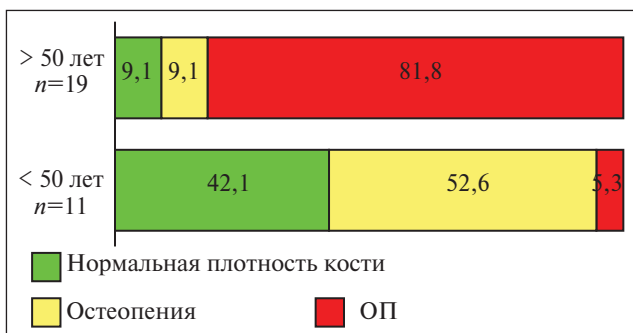


Рис. 2. Распространенность (%) остеопении и ОП у больных на ранней стадии РА в зависимости от возраста (собственные данные)

лено у 57,9% больных РА (рис. 2). Полученные данные подтверждают мнение исследователей о системном снижении минеральной плотности кости уже на ранних стадиях болезни.

Влияние глюкокортикоидной и иммуносупрессивной терапии на развитие ОП при РА

Глюкокортикоидный ОП — наиболее частая форма вторичного ОП, которой подвержены до 30–50% пациентов [2]. ГК, являясь одними из эффективных препаратов в лечении РА, в то же время занимают лидирующее место среди причин развития вторичного ОП. В Америке примерно 75% больных РА регулярно

Клинические особенности глюкокортикоидного ОП

- Преимущественно бессимптомное течение
- Максимальное снижение МПКТ в первые месяцы ГК-терапии (уровень доказательности В)
- Возникновение переломов при более высоких значениях МПКТ, чем при первичном остеопорозе (уровень доказательности А)

Основу эффективной терапии РА составляют базисные противовоспалительные препараты, обладающие цитотоксическими свойствами. Данные об их влиянии на костный метаболизм ограничены и противоречивы. Наиболее изученной является метотрексатостеопатия, которая проявляется болью в костях, ОП и спонтанными переломами [6]. По данным экспериментальных исследований, развитие остеопении при введении метотрексата связано с ингибированием пролиферации остеобластов [30, 31]. 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 [32]. Однако при сочетанном приеме метотрексата с преднизолоном (> 5 мг/сут) определяется более выраженное снижение МПКТ, чем при монотерапии ГК [33].

ДИАГНОСТИКА ОП ПРИ РА

Диагностика ОП при РА основана на оценке клинических симптомов, факторов риска (см. таблицу), рентгенографии позвоночника и остеоденситометрии.

Клинические симптомы ОП

- боль в спине;
- снижение роста, кифоз;
- переломы при минимальной травме.

Норвежские исследователи предложили критерии, позволяющие на основе клинических данных идентифицировать больных РА с высоким риском ОП [16]:

- возраст (женщины > 50 лет, мужчины > 60 лет);
- активность заболевания (СОЭ > 20 мм/ч или СРБ > 20 мг/л);
- функциональный статус (счет Штейнброека > 3 или счет HAQ > 1,25);
- масса тела < 60 кг;
- прием ГК.

Наличие по крайней мере 3 из 5 критериев позволяет предположить у больного наличие ОП и направить его на денситометрию. Чувствительность критериев у больных РА составляет 76—83%, а специфичность — 50—54% [25].

Алгоритм обследования больных с подозрением на ОП представлен на рис. 3. Для назначения лечения пациентам в возрасте 65 лет и старше, получающим системные ГК, измерение МПКТ не обязательно (уровень доказательности А) [29].

Проблема своевременной диагностики ОП до возникновения переломов в настоящее время является не менее актуальной, чем при РА. Наиболее объективным методом ранней диагностики ОП считается остеоденситометрия, в частности DXA [35]. Снижение МПКТ является основным критерием диагностики ОП и отражает риск развития переломов. Каждое снижение МПКТ шейки бедра на одно стандартное отклонение увеличивает риск переломов в данной области в 2—3 раза [6]. Для оценки периартикулярного ОП при РА и определения риска развития эрозивных изменений в суставах в первые годы болезни используется метод дигитальной рентгенограмметрии, позволяющий оценить минеральную плотность костей кисти [36—38].

Рентгенологически возможно диагностировать ОП только на поздних стадиях при потере не менее 25—30% костной массы или при обнаружении переломов [29]. Для определения степени деформации позвонков используется метод рентгеновской морфометрии с вычислением индексов высоты тел позвонков. Особую роль данный метод играет в дифференциальной диагностике ОП с другими остеопатиями (остеомалация, остеонекроз).

В оценке состояния костного ремоделирования при РА определенное значение имеет исследование биохимических маркеров костного метаболизма. Показателем активности костной резорбции является повышение содержания в сыворотке крови и в моче пиридинолина (ПИР), дезоксипиридинолина (Д-ПИР), N- и C-концевых телопептидов коллагена I типа [1, 39]. Уста-

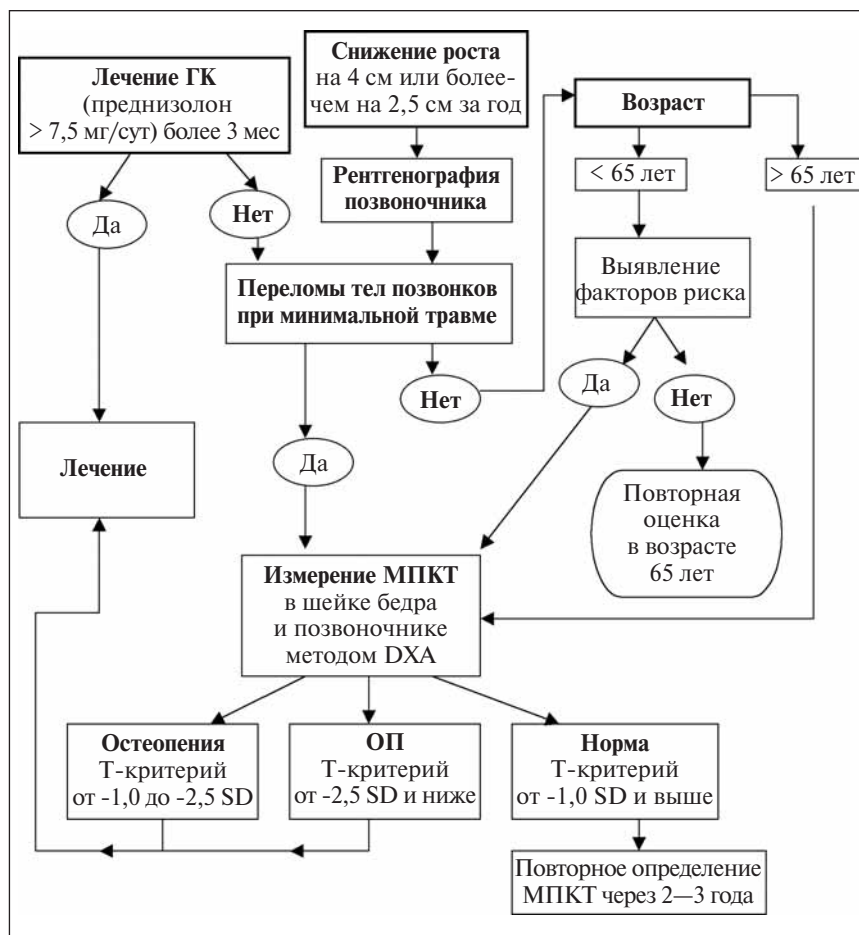


Рис. 3. Алгоритм обследования больных с подозрением на ОП [34]

новлено, что они могут служить не только чувствительными маркерами костной резорбции, но и предикторами прогрессирования суставной деструкции [39, 40]. Биохимические маркеры костного метаболизма незаменимы при оценке эффективности терапии ОП и РА.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ РА

В целом стратегия лечения и профилактики ОП у больных РА соответствует принципам терапии первичного остеопороза. Большинство многоцентровых клинических исследований касалось лечения постменопаузального и ГК-индуцированного остеопороза. Поэтому эффективность антиостеопоротической терапии при РА требует дальнейшего уточнения.

В настоящее время наиболее широко используются следующие средства:

- бисфосфонаты;
- кальцитонин лосося;
- препараты кальция и витамина D.

Схемы профилактики и терапии ОП

1. Препараты кальция 1000—1500 мг/сут + витамин D 400—800 МЕ/сут.

2. Бисфосфонаты:

- алендронат (Фосамакс) по 10 мг ежедневно за 30 мин до еды или 70 мг 1 раз в неделю в течение 3—5 лет; для профилактики — по 5 мг ежедневно или 35 мг 1 раз в неделю;
- ризендронат по 5 мг ежедневно или 35 мг 1 раз в неделю (не используется в России).

3. Кальцитонин (Миакальчик) по 200 МЕ интраназально ежедневно или 100 МЕ внутримышечно в непрерывном или прерывистом режиме (3 мес лечение, 2—3 мес перерыв). Длительность лечения 3—5 лет.

Бисфосфонаты являются препаратами первой линии в лечении остеопороза (уровень доказательности А) [29]. Для этой цели FDA (США) одобрены только два препарата — алендронат и ризендронат [41]. Основными побочными эффектами бисфосфонатов являются желудочно-кишечные нарушения (диспепсия, эзофагит, гастрит, дуоденит и др.), в связи с чем следует соблюдать особую осторожность при их сочетании с НПВП.

Привлекательность использования кальцитонина при РА связана с его дополнительными эффектами — анальгетическим и противовоспалительным. Установлено, что назначение кальцитонина больным РА приводит к достоверному снижению клинических и лабораторных признаков активности заболевания [42].

Препараты кальция и витамина D являются обязательным компонентом любой схемы лечения ОП (уровень доказательности А) [29], однако следует помнить, что самостоятельного значения в лечении ОП они не имеют.

Использование заместительной гормональной терапии, селективных модуляторов эстрогенных рецепторов при РА и других системных заболеваниях ограничено в связи с их способностью повышать риск тромбозов и эмболий. Эффективность других

средств (фториды, анаболические стероиды и др.) убедительно не доказана [41].

Новые подходы к терапии ОП и РА

Фармакотерапия ОП при РА тесно связана с ранним подавлением активности заболевания и своевременной коррекцией возможного отрицательного влияния ГК на костную ткань. Многочисленные исследования подтверждают, что, контролируя активность заболевания, можно предотвратить системные костные потери [7, 25]. Особое значение придается антицитокиновым препаратам, в частности антителам к фактору некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкину-1, которые при своевременном назначении способны эффективно уменьшать активность ревматоидного воспаления, предотвращать развитие деструктивных изменений в суставах [43—45]. Недавно были представлены результаты проспективного клинического исследования, свидетельствующие о положительном влиянии инфликсимаба на костный метаболизм: достоверное повышение МПКТ в шейке бедра и позвоночнике через 12 мес терапии при снижении уровня биохимических маркеров костной резорбции и нарастания маркера костеобразования остеокальцина [46]. По данным экспериментальных исследований, антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты, кальцитонин) также могут оказывать благоприятное влияние на течение РА [47, 48]. Установлено, что бисфосфонаты способны ингибировать синтез провоспалительных цитокинов и развитие костных эрозий при РА [47].

В настоящее время активно разрабатывается новый класс лекарственных средств патогенетического действия, способных влиять на развитие как ОП, так и РА. К таким препаратам относятся OPG, анти-RANKL-антитела, синтетический ингибитор катепсина К [49—51]. Одним из перспективных препаратов в лечении заболеваний, сопровождающихся снижением костной массы, считается рекомбинантный OPG. В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрирована высокая эффективность OPG в предотвращении потери костной ткани и деструктивных изменений в суставах, особенно на ранних стадиях болезни [15, 52]. Обсуждается возможность комбинированной терапии РА препаратами OPG и анти-ФНО [8, 44].

Таким образом, вторичный ОП при РА является мультифакторным 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 РА.

1. Насонов Е.Л. Остеопороз при ревматических заболеваниях. В кн.: Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. М., Биом, Лаборатория Базовых Знаний; 2003. с. 346—62.
2. Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине. Научно-практическая ревматология 2005;1:4—7.
3. Cooper C., Coupland C., Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1994;54(1):49—52.
4. Kaz Kaz H., Johnson D., Kerry S. et al. Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(10):1267—71.
5. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей конечностей. Методические рекомендации. М., Медицина; 1976.
6. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М., Стин; 1997.
7. Goldring S.R. The effects of inflammatory arthritis on bone remodeling. *Arthritis Res* 2005;7(Suppl 1):S12.
8. 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;38(2):161—70.
9. Lerner U.H. New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15(2):64—81.
10. Wada T., Nakashima T., Hiroshi N., Penninger J.M. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med* 2006;12(1):17—25.
11. 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;46(7):1744—53.
12. Haynes D.R., Crotti T.N., Loric M. et al. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor IB ligand (RANKL) regulate osteoclast formation by cells in the human rheumatoid arthritic joint. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(6):623—30.
13. Takayanagi H., Iizuka H., Juji T. et al. Involvement of receptor activator of nuclear factor $\text{I}\kappa\text{B}$ ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synovial cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(2):259—69.
14. 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;44(5):1003—12.
15. Schett G., Redlich K., Smolen J.S. The role of osteoprotegerin in arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003;5(5):239—45.
16. 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;61(12):1085—9.
17. Gough A.K., Lilley J., Eyre S. et al. Generalized bone loss in patient with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344(8914):23—7.
18. Лукасян Д.А., Балабанова Р.М., Смирнов А.В., Насонов Е.Л. Изучение взаимосвязи между минеральной плотностью костной ткани и клинико-лабораторными показателями активности ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология 2005;1:18—21.
19. 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;62(7):617—23.
20. Lodder M.C., de Jong Z., 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;63(12):1576—80.
21. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315—24.
22. Deodhar A.A., Woolf A.D. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol* 1996;35(4):309—22.
23. Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Вторичный остеопороз: особенности течения и терапии при ревматоидном артрите. Вестн Российского государственного медицинского университета 2005;8(47):70—4.
24. Bijlsma J.W.J., Boers M., Saag K.G., Furst D.E. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis* 2003;62(11):1033—7.
25. 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;165(11):1293—7.
26. Habib G.S., Haj S. Bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis treated with corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2005;24(2):129—33.
27. Strand V., Simon L.S. Low dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5 Suppl 31):186—90.
28. Pincus T., Sokka T., Stein C.M. Are long-term very low doses of prednisone for patients with rheumatoid arthritis as helpful as high doses are harmful? *Ann Intern Med* 2002;136(1):76—8.
29. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. М., Гэотар Медиа; 2005.
30. Cegiela U., Sliwinski L., Kaczmarczyk-Sedlak I., Folwarczna J. In vivo effects of high-dose methotrexate on bone remodeling in rats. *Pharmacol Rep* 2005;57(4):504—14.
31. Minaur N.J., Jefferiss C., Bhalla A.K., Beresford J.N. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. I. In vivo effects on cells of the osteoblast lineage. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(7):735—40.
32. 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; 31(7):1305—9.
33. Buckley L.M., Leib E.S., Cartularo K.S. et al. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24(8):1489—94.
34. Brown J.R., Josse G., Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(10 Suppl):1—34.
35. Haugeberg G., Emery P. Value of dual-energy x-ray absorptiometry as a diagnostic and assessment tool in early rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31(4):715—28.
36. Bottcher J., Pfeil A., Mentzel H. et al. Peripheral bone status in rheumatoid arthritis evaluated by digital X-ray radiogrammetry and compared with multisite quantitative ultrasound. *Calcif Tissue Int* 2006;78(1):25—34.
37. Stewart A., Mackenzie L.M., Black A.J., Reid D.M. Predicting erosive disease in rheumatoid arthritis. A longitudinal study of changes in bone density using digital X-ray radiogrammetry: a pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(12):1561—4.
38. Jensen T., Klarlund M., Hansen M. et al. TIRA Group. Bone loss in unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis is better detected by digital x ray radiogrammetry than dual x ray absorptiometry: relationship with disease activity and radiographic outcome. *Ann Rheum Dis* 2004;63(1):15—22.
39. Garnero P., Delmas P.D. Noninvasive techniques for assessing skeletal changes in inflammatory arthritis: bone biomarkers. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(4):428—34.
40. 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;23(4):314—7.
41. National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington DC: 2003. <http://www.nof.org/physguide/pharmacologic.htm>
42. Aida S. Effects of eel calcitonin on rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50(3):202—3.
43. Vis M., Voskuyl A.E., Wolbink G.J. et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):336—7.
44. Aggarwal B.B., Shishodia S., Takada Y. et al. TNF blockade: an inflammatory issue. Ernst Schering Res Found Workshop 2006;(56):161—86.
45. Tanaka Y. Recent progress of pathogenesis and treatments in rheumatoid arthritis. *Clin Calcium* 2005;15(7):23—8.
46. 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 open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(12):1546—8.
47. Romas E. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and therapeutic approaches with bisphosphonates. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19(6):1065—79.
48. 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;26(1):21—9.
49. Wang D., Bromme D. Drug delivery strategies for cathepsin inhibitors in joint diseases. *Expert Opin Drug Deliv* 2005;2(6):1015—28.
50. Yasuda H. OPG, anti-RANKL antibody. *Nippon Rinsho* 2005;63(9):1647—53.
51. Yasuda Y., Kaleta J., Bromme D. The role of cathepsins in osteoporosis and arthritis: rationale for the design of new therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57(7):973—93.
52. 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;16(2):348—60.