

Некоторые особенности остеогенеза при анкилозирующем спондилите и возможности лечения бисфосфонатами

Дацина А.В., Эрдес Ш.Ф.

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

Несмотря на высокую эффективность доступных в настоящее время таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), примерно у 40% пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) по данным клинического и лабораторно-инструментального исследования не удается достичь целей лечения. Кроме того, сопутствующие заболевания при АС, которые требуют интегрального подхода с участием разных специалистов, могут ограничивать применение такой терапии. Учитывая сказанное, а также особенности костного метаболизма при АС, в последнее время уделяется внимание поиску новых терапевтических подходов при этом заболевании, одним из которых является применение бисфосфонатов.

В статье рассмотрены некоторые аспекты костного метаболизма и нестандартные терапевтические возможности — использование бисфосфонатов при АС, осложненном тяжелыми коморбидными состояниями, у пациентов с недостаточной эффективностью ГИБП и/или тсБПВП.

Ключевые слова: спондилоартрит; бисфосфонаты; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; неэффективность терапии,

Контакты: Анастасия Валерьевна Дацина; adasina@yandex.ru

Для ссылки: Дацина АВ, Эрдес ШФ. Некоторые особенности остеогенеза при анкилозирующем спондилите и возможности лечения бисфосфонатами. Современная ревматология. 2024;18(3):85–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-85-91

Some features of osteogenesis in ankylosing spondylitis and the possibilities of treatment with bisphosphonates

Datsina A.V., Erdes S.F.

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

Despite the high efficacy of currently available targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (tsDMARDs) and biologic DMARDs (bDMARDs), approximately 40% of patients with ankylosing spondylitis (AS) fail to achieve treatment goals according to clinical, laboratory and imaging tests. In addition, comorbidities in AS, which require an integrated approach involving different specialists, may limit the use of such therapy. In view of the above, as well as the peculiarities of bone metabolism in AS, new therapeutic approaches for this disease have recently been sought, one of which is the use of bisphosphonates.

This article discusses some aspects of bone metabolism and unconventional therapeutic options — the use of bisphosphonates in AS complicated by severe comorbidities, in patients with insufficient efficacy of bDMARDs and/or DMARDs.

Keywords: spondyloarthritis; bisphosphonates; basic anti-inflammatory drugs; genetically engineered biological products; ineffectiveness of therapy.

Contact: Anastasia Valerievna Datsina; adasina@yandex.ru

For reference: Datsina AV, Erdes SF. Some features of osteogenesis in ankylosing spondylitis and the possibilities of treatment with bisphosphonates. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(3):85–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-85-91

Спондилоартриты — группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующихся общими клиническими и генетическими особенностями, а также сходными изменениями, выявляющимися при рентгенологическом исследовании и магнитно-резонансной томографии (МРТ). В свою очередь, аксиальный спондилоартрит (аксСПА) подразделяется на нерентгенологический и рентгенологический, последний традиционно носит название «анкилозирующий спондилит» (АС), или

«болезнь Бехтерева». Ключевой нозологией этой группы является АС.

За последние десятилетия возможности терапии АС значительно расширились, а стратегии лечения основываются на строго доказанных отечественных и международных рекомендациях. Многие пациенты в Российской Федерации достигают ремиссии и/или низкой активности заболевания, получая терапию согласно действующим рекомендациям по лечению АС Ассоциации ревматологов России и EULAR

(European Alliance of Associations for Rheumatology) и/или ACR (American College of Rheumatology) [1, 2]. Однако даже при соблюдении текущих рекомендаций у части больных не удается достичь ремиссии или низкой активности заболевания, несмотря на использование современных, в том числе генно-инженерных биологических (ГИБП) и/или таргетных синтетических (тс) базисных противовоспалительных (БПВП) препаратов [3].

При АС, кроме аксиального поражения, на фоне системного воспаления часто наблюдается вовлечение периферических суставов, энтезисов, других органов и систем, в первую очередь кожных покровов, кишечника (колит) и глаз. При этом стойкое системное воспаление может усугубляться и другой патологией, прежде всего остеопорозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, инфекциями, онкологическими процессами и т. д. [4–6]. Риск развития сопутствующих заболеваний у больных АС выше, чем в общей популяции [7], что четко продемонстрировано при изучении их распространенности в рамках международного исследования ASAS-COMOSPA (Assessment of Spondyloarthritis in international Society – COMOrbidities in SpondyloArthritis) [8], показавшего, в частности, что злокачественные новообразования при АС встречаются в 3,0% случаев (95% доверительный интервал, ДИ 2,46–3,52) [8]. В другом национальном исследовании, включавшем 1168 пациентов с АС, у 3,3% из них были выявлены опухоли и у 4,7% – инфекции [9]. Развивающиеся при АС разнообразные коморбидные состояния требуют комплексного подхода, порой с участием нескольких специалистов, и нередко ограничивают возможность применения не только стандартных методов лечения (монотерапия нестероидными противовоспалительными препаратами, НПВП и БПВП), но и ГИБП или тсБПВП.

Остеопороз является одним из осложнений аксСПА, его частота при данной патологии колеблется от 12 до 34%

ческого воздействия заболевания на различные костные и потенциально «костеобразующие» клетки. Примечательно, что эти проявления могут наблюдаться у одного пациента одновременно или последовательно с течением времени. Выяснение причин и механизмов повреждения костей при АС может стать важным вкладом в разработку новых эффективных методов лечения.

Для развития как клинических проявлений АС, так и сопутствующих заболеваний большое значение имеют генетические факторы. Ключевую роль среди них играет аллель HLA-B27 [13], который наиболее часто обнаруживается у пациентов с аксСПА (75–90%) [14]. В последнее время его роль активно изучается в ремоделировании кости в нормальных физиологических условиях, а также при воспалении. Установлено, что введение экзогенного фактора некроза опухоли α (ФНО α) трансгенным мышам с HLA-B27 увеличивает остеокластогенез в 2,5 раза по сравнению с таковым у мышей дикого типа [15]. В клетках, экспрессирующих данный аллель, под влиянием ФНО α происходит чрезмерная стимуляция выработки интерлейкина (ИЛ) 1 α и интерферона β (ИФН β), что предполагает сложное взаимодействие между ФНО α и HLA-B27. Однако, несмотря на двойную секрецию проosteокластогенных (ИЛ1 α) и антиosteокластогенных (ИФН β) молекул после воздействия ФНО α , первые, по-видимому, доминируют, способствуя формированию общей проosteокластогенной среды [15]. В то же время в других исследованиях у мышей с HLA-B27+ выявлена повышенная продукция провоспалительных цитокинов, коррелирующая со снижением костной массы и ее прочности [16]. Причем этот результат объяснялся в первую очередь усилением костной резорбции, а не уменьшением костеобразования. Также у мышей с HLA-B27+ было показано сниженное соотношение остеопротегерин (ОПГ)/RANKL (мембранный белок, цитокин семейства ФНО; табл. 1) [17].

Таблица 1. Влияние иммунных клеток на метаболизм костей при АС [18]
Table 1. Effect of immune cells on bone metabolism in AS [18]

Клетки	Влияние на метаболизм костей
DC	Дифференцируются в остеокластоподобные клетки, стимулируемые RANKL и М-КСФ
Th1	Снижают остеокластогенез, ингибируя экспрессию RANK
Th2	Снижают остеокластогенез
Th17	Двойное влияние на метаболизм костей (потеря костной массы / формирование кости), в зависимости от микроокружения, через продукцию ИЛ17
Th23	Поляризация на Th17 через продукцию ИЛ23
FLS	Способствует потере костной массы как RANKL-зависимым, так и RANKL-независимым путем

Примечание. DC – дендритные клетки; FLS – фибробластоподобные синовиоциты; RANKL – лиганд активатора рецептора NF- κ B; М-КСФ – макрофагальный колонистимулирующий фактор; RANK – активатор рецептора NF- κ B.

при четырехкратном увеличении риска переломов позвонков по сравнению с таковым у здоровых лиц [10]. Факторы, способствующие возникновению переломов, включают мужской пол, длительность болезни, сопутствующее воспалительное заболевание кишечника, повышение показателей активности, снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) бедренной кости и наличие синдесмофитов [11, 12].

Спектр проявлений патологии костной ткани при АС многообразен. Он отражает возможности патофизиологи-

Известно, что молекулы, ингибирующие активность ОПГ, приводят к снижению МПК. Недавно при АС были обнаружены аутоантитела к ОПГ, которые ассоциируются с потерей МПК и переломами в анамнезе [18]. Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ23, участвующие в патогенезе АС, также способствуют потере костной массы [19], запуская выработку ИЛ17 и ИЛ22 Т-хелперами 17 (Th17), которые играют роль в системном воспалении. ИЛ17 связан с потерей костной массы, в то время как ИЛ22 – с остеопролиферацией

(см. табл. 1) [20]. Кроме того, ИЛ23 стимулирует остеокластогенез и усиливает экспрессию RANKL в предшественниках остеокластов [21]. Однако результаты некоторых исследований позволяют предположить, что такое катаболическое действие ИЛ23 возможно исключительно при участии ИЛ17, поскольку сам ИЛ23 оказывает ингибирующее влияние на остеокласты [22]. Синергически ФНО α и ИЛ17A увеличивают выработку ИЛ1 α , ИЛ1 β и ИЛ6, которые, в свою очередь, стимулируют активность остеокластов (см. табл. 1) [23].

Опубликованы единичные сообщения о роли фактора дифференцировки роста 15 (GDF15), также известного как ингибирующий макрофаги цитокин 1 (MIC1), уровень которого повышен в синовиальной жидкости, но не в сыворотке крови пациентов с АС [24]. Концентрация этого цитокина возрастает после стимуляции ФНО α , секретируемого остеокитами вследствие гипоксического повреждения за счет активации остеокластов [25].

Фундаментальный путь, усиливающий дифференцировку и активность остеобластов, связан с двумя важными понижающими регуляторами сигнального пути (WNT) / β -катенина (диккоф 1 – DKK1 – и склеростин – SOST), хотя данные об их уровне в сыворотке крови у пациентов с АС противоречивы. Оба они напрямую связаны с СРБ и воспалением, но только уровень SOST минимально снижается при лечении ингибиторами ФНО α (иФНО α) [26]. Действительно, у мышей, трансгенных по конститутивной экспрессии ФНО α , ингибирование DKK1 приводило к образованию остеофитов, в то время как одновременная экспрессия обеих молекул предотвращала кость от остеопоротического повреждения [27].

Ранние исследования характеризовали АС как неэрозивное воспалительное состояние. Однако последующие работы изменили эту точку зрения. Так, К. Sato и соавт. [28] проанализировали совместную культуру предшественников остеокластов и остеобластов с введением клеток Th1 и Th2 для изучения их влияния на остеокластогенез, измеряемого по уровню тартратрезистентной кислой фосфатазы. Интересно, что присутствие клеток Th1 или Th2 само по себе не продуцировало остеокластогенез. И наоборот, добавление клеток Th17, особенно после воздействия ИЛ23, стимулировало остеокластогенез, тогда как у мышей, лишенных гена ИЛ17, повышенного остеокластогенеза не наблюдалось (см. табл. 1).

Формирование новой кости является ключевым процессом в патофизиологии АС. Оно может развиваться как в осевых суставах (т. е. в крестцово-подвздошных сочленениях и суставах позвоночника), так и в периферических суставах, а также в энтезисах. Молекулярные механизмы остеопролиферации изучены в основном при аксСпА. Считается, что формирующиеся синдесмофиты могут представлять собой заключительный этап в континууме воспалительных изменений костной ткани. Действительно, данный процесс обычно происходит там, где имеются отек костного мозга (воспаление) и последующая жировая метаплазия [29]. Тем не менее нужно указать на два основных спорных момента. Во-первых, почти у трети пациентов, страдающих аксСпА, никогда не развиваются структурные изменения [30]. Во-вторых, у некоторых пациентов образование новой кости происходит даже тогда, когда заболевание хорошо контролируется терапией [31].

Несмотря на применение ГИБП, которые значительно улучшают качество жизни и физическую работоспособность

больных АС, связь между образующейся новой костной структурой и хроническим воспалением до конца не изучена. Таким образом, в то время как в некоторых исследованиях предполагается существование связи между воспалением, активностью заболевания и образованием новой кости у пациентов с АС [32–34], в других выявлено, что окостенение прогрессирует независимо от подавления воспаления [35, 36]. Более того, в большинстве клинических исследований тсБПВП наблюдалось меньшее образование синдесмофитов у пациентов с аксСпА, когда заболевание хорошо контролируется терапией. Эти данные позволяют предположить, что образование синдесмофитов в таких случаях может быть обусловлено субклиническим стойким недиагностируемым воспалением суставов [37, 38].

В патогенезе АС участвует много цитокинов, которые являются мишенью ГИБП. ИФНО α были первым классом ГИБП, способным связывать рецептор ФНО1(ФНОР1) и рецептор ФНО2 (ФНОР2). И если ФНОР1 обеспечивает провоспалительные и катаболические стимулы, то ФНОР2 выполняет противоположные функции. Следовательно, в то время как опосредованная ФНОР2 передача сигналов увеличивает образование новой кости посредством инактивации остеокластов, ФНОР1 способствует потере костной массы [39]. Как упоминалось выше, лечение иФНО α , по-видимому, увеличивает костную массу у пациентов с АС. ФНО α играет важную роль в воспалительном процессе при АС, но его влияние на формирование кости и анкилоз до сих пор не изучено, хотя известно, что раннее и длительное лечение иФНО α замедляет рентгенологическое прогрессирование [40, 41].

Очень интересное исследование, проведенное на образцах костного мозга здоровых лиц, показало, что ИЛ17A действует как остеогенный фактор, т. е. стимулирует остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток (МСК), полученных из костного мозга человека, и блокирует RANKL при содействии ФНО α [42]. В целом биологический суммарный эффект ИЛ17 у пациентов с АС может показаться противоречивым. Внедрение этих результатов в клиническую практику привело к появлению ингибитора ИЛ17 и ингибиторов ИЛ12/23, которые привлекли внимание к потенциальному подавлению как воспаления, так и образования новой кости, что позволяет замедлить рентгенологическое прогрессирование [43]. В клинических исследованиях секукиумаба и иксекиумаба, двух ингибиторов ИЛ17, которые были одобрены для лечения аксСпА и псориатического артрита, была установлена их эффективность в достижении клинической ремиссии и в восстановлении костной структуры позвоночника [44]. Однако испытания устекиумаба (ингибитор ИЛ12/23) и рисанкиумаба (ингибитор ИЛ23) при АС не увенчались успехом, и это, вероятно, объясняется очень ранним вмешательством ИЛ23 в патогенез аксСпА и является доказательством того, что ИЛ17 может вырабатываться независимо от регуляции ИЛ23 [45–47].

Таким образом, учитывая, что АС представляет собой «смешанный паттерн» с чертами как аутоиммунной, так и аутовоспалительной патологии [48], с нередким отсутствием ответа или с субоптимальным ответом на ГИБП и/или тсБПВП, а также с нередким развитием тяжелой коморбидной патологии, наличие которой служит прямым противопоказанием для применения этих методов лечения, порой воз-

никают клинические ситуации, когда необходимы альтернативные варианты терапии.

Принимая во внимание некоторые отмеченные выше особенности остеогенеза при аксСпА, в настоящее время в качестве одного из таких перспективных альтернативных методов может рассматриваться применение бисфосфонатов (БФ), которые активно ингибируют продукцию остеокластов, а также обладают противовоспалительными свойствами *in vitro* и *in vivo* [49–51]. Среди БФ, доступных в настоящее время, в качестве терапевтического средства при АС наиболее часто используются аминобисфосфонат и памидронаты. Этот выбор не в последнюю очередь объясняется парентеральным способом их введения, позволяющим получить кратковременную высокую концентрацию в сыворотке и, следовательно, более быстрый ответ по сравнению с пероральными БФ [52, 53]. Недавние исследования продемонстрировали, что эти препараты снижают уровень провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ1 и ИЛ6) [50, 54] и оказывают иммуномодулирующее действие [55]. В то же время, в противоположность АС, не отмечено положительного влияния БФ на течение ревматоидного артрита [56–58].

В нескольких работах изучалось противовоспалительное действие БФ при АС. В открытом исследовании у пациентов с активным АС после 6 мес лечения неридронатом показано значительное улучшение абсолютных показателей МПК в поясничном отделе позвоночника, но не в тазобедренном суставе (ТБС) [59]. В то же время другое ретроспективное исследование у больных АС с интенсивностью боли в спине >4 (по числовой рейтинговой шкале, 0–10) не выявило положительного влияния алендроната на МПК поясничного отдела позвоночника или бедра после 6 мес лечения [60]. БФ тормозят резорбцию кости за счет химической адсорбции на гидроксиапатите и/или прямого воздействия на активность остеокластов [61, 62].

ИФНО α , как и БФ, влияют на метаболизм костной ткани. S. Visvanathan и соавт. [63] в крупном контролируемом

рандомизированном исследовании после 6 мес лечения инфликсимабом наблюдали значительное увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра по сравнению с плацебо и дальнейшее улучшение МПК после 2 лет применения этого препарата. В других наблюдательных исследованиях также отмечалось увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника и в меньшей степени в ТБС при длительном лечении иФНО α [64, 65]. Интересные данные представили S. Arends и соавт. [66], которые в течение 2 лет наблюдали две группы пациентов с АС. В одной группе проводилась традиционная терапия НПВП и БПВП (n=9), а в другой применяли иФНО α в сочетании с БФ на фоне приема препаратов кальция и витамина D (n=11). Было показано, что у пациентов, получавших иФНО α , МПК поясничного отдела позвоночника и ТБС значительно повысилась (медиана изменения за 2 года – соответственно +8,6 [2,4; 19,6] %; p=0,009 и +3,6 [0,7; 9,0] %; p=0,007). У пациентов первой группы МПК поясничного отдела позвоночника значимо увеличилась, а улучшения МПК бедра не произошло (медиана изменения за 2 года – +3,6 [0,7; 9,0] %; p=0,011 и -0,6 [-3,1; 5,1] %; p=0,61 соответственно) [66]. Учитывая имеющиеся данные, некоторые исследователи рассматривают возможность применения БФ у пациентов с АС, которым противопоказаны ГИБП, например при недавно диагностированных (менее 5 лет назад) солидных опухолях [53].

Опубликованы немногочисленные исследования, посвященные сравнению эффективности БФ как с НПВП, так и с тсБПВП у больных АС (табл. 2) [59, 67]. В некоторых работах БФ показали хорошую эффективность и обеспечили снижение клинических и лабораторных показателей активности, а также рентгенологических и денситометрических параметров.

Таким образом, альтернативная терапия БФ при АС заслуживает самого серьезного внимания. Хотя по эффективности БФ не сопоставимы с ГИБП, вопрос о целесообразности

Таблица 2. Эффективность БФ при АС
Table 2. Efficacy of bisphosphonates in AS

Автор	Доза и путь введения БФ	Эффект терапии
W.P. Maksymowych и соавт., 2002 [67]	В/в введение памидроната 60 и 10 мг (n=84)	Памидронат 60 мг: BASDAI снизился на 34,5%, BASMI – на 25% (p=0,03) Памидронат 10 мг: BASDAI снизился на 15%, BASMI – на 30,2% (p=0,004) Нежелательные реакции: транзиторные артралгии/миалгии после первой в/в инфузии
O. Viapiana и соавт., 2014 [59]	В/в терапия неридронатом 100 мг В/в терапия инфликсимабом 5 мг/кг (n=68)	BASFI снизился через 6 мес, МПК – без динамики BASFI снизился через 3 мес, МПК увеличилась в поясничном отделе позвоночника
C.C. Mok и соавт., 2015 [68]	В/в введение 60 мг памидроната (n=73) Подкожное применение 50 мг/мес голимумаба (n=10)	Не наблюдалось значительного снижения ASDAS, BASFI, СОЭ, СРБ, SPARCC Уменьшились ASDAS, BASFI, СОЭ, уровень СРБ, SPARCC
C. Crotti и соавт., 2023 [53]	В/в введение неридроната по 100 мл в 1-е, на 4-е, 7-е и 10-е сутки (n=38)	Уменьшились BASDAI и боль. Положительный клинический эффект подтвержден результатами МРТ: наблюдалось полное (36%) или частичное (39%) разрешение сакроилиита

Примечание. В/в – внутривенно; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (индекс канадского консорциума по исследованию спондилоартрита).

их назначения может обсуждаться при наличии абсолютных или относительных противопоказаний для использования стандартных методов лечения. Следует также учитывать их сравнительно низкую стоимость и хороший профиль безо-

пасности. Поэтому необходимы масштабные клинические исследования для изучения возможности включения БФ в терапию АС как для подавления активности заболевания, так и для профилактики переломов позвонков.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Анкилозирующий спондилит. [Clinical recommendations. Ankylosing spondylitis]. https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_175/
2. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepiano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296. Epub 2022 Oct 21.
3. Эрдес ШФ, Сахарова КВ, Дубинина ТВ, Черкасова МВ. Клинические особенности больных анкилозирующим спондилитом с неэффективностью двух и более генно-инженерных биологических препаратов. Современная ревматология. 2023;17(3): 30-36. [Erdes ShF, Sakharova KV, Dubinina TV, Cherkasova MV. Clinical features of patients with ankylosing spondylitis with inefficacy of two or more biological disease modifying antirheumatic drugs. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3): 30-36. (In Russ.).] doi:10.14412/1996-7012-2023-3-30-36.
4. Lopez-Medina C, Molto A. Comorbidity management in spondyloarthritis. *MD Open*. 2020 Sep;6(2):e001135. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001135.
5. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Cardiovascular disease in spondyloarthritis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(5):473-487. doi: 10.2174/1570161117666190426164306.
6. Tsur AM, David P, Watad A, et al. Ankylosing spondylitis and the risk of hip fractures: a matched cohort study. *J GEN INTERN MED*. 2022 Oct;37: 3283-88. doi: 10.1007/s11606-021-07241-2. Epub 2022 Apr 11.
7. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):550-6. doi: 10.1002/acr.20408.
8. Molto A, Etcheto A, van der Heijde D, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1016-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208174. Epub 2015 Oct 21.
9. Casals-Sanchez JL, Garcia De Yébenes-Prous MJ, Descalzo Gallego MA, et al. Characteristics of patients with spondyloarthritis followed in rheumatology units in Spain. *emAR II study*. *Reumatol Clin*. 2012 May-Jun;8(3):107-13. doi: 10.1016/j.reuma.2012.01.006. Epub 2012 Apr 1.
10. Clunie G, Horwood N. Loss and Gain of Bone in Spondyloarthritis: What Drives These Opposing Clinical Features? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Oct 30;12:1759720X20969260. doi: 10.1177/1759720X20969260. eCollection 2020.
11. Ghazlani I, Ghazi M, Noujai A, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone*. 2009 May;44(5): 772-6. doi: 10.1016/j.bone.2008.12.028. Epub 2009 Jan 14.
12. Губарь ЕЕ, Эрдес ШФ. Остеопороз у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):553-62. [Gubar' EE, Erdes ShF. Osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(5): 553-62. (In Russ.).]
13. Bowness P. HLA-B27. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:29-48. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112110.
14. Kavadichanda CG, Geng J, Bulusu SN, et al. Spondyloarthritis and the Human Leukocyte Antigen (HLA)-B*27 Connection. *Front. Immunol*. 2021 Mar;8:12:601518. doi: 10.3389/fimmu.2021.601518.
15. Layh-Schmitt G, Yang EY, Kwon G, Colbert RA. HLA-B27 Alters the response to tumor necrosis factor and promotes osteoclastogenesis in bone marrow monocytes from HLA-B27-transgenic rats: cellular effects of HLA-B27 misfolding in transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2013 Aug;65(8):2123-31. doi: 10.1002/art.38001.
16. Papet I, Yousfi ME, Godin J-P, et al. HLA-B27 Rats Develop Osteopenia through Increased Bone Resorption without Any Change in Bone Formation. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2008 Jul-Sep;8(3):251-6.
17. Rauner M, Stupphann D, Haas M, et al. The HLA-B27 transgenic rat, a model of spondyloarthritis, has decreased bone mineral density and increased RANKL to osteoprotegerin mRNA ratio. *J Rheumatol*. 2009 Jan; 36(1):120-6. doi: 10.3899/jrheum.080475.
18. Hauser B, Zhao S, Visconti MR, et al. Autoantibodies to osteoprotegerin are associated with low hip bone mineral density and history of fractures in axial spondyloarthritis: a cross-sectional observational study. *Calcif Tissue Int*. 2017 Oct;101(4):375-383. doi: 10.1007/s00223-017-0291-2.
19. Tan ZY, Bealgey KW, Fang Y, et al. Interleukin-23: Immunological roles and clinical implications. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009 Apr;41(4):733-5. doi: 10.1016/j.biocel.2008.04.027.
20. Ciccia F, Rizzo A, Triolo G. Subclinical Gut Inflammation in Ankylosing Spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Jan;28(1):89-96. doi: 10.1097/BOR.0000000000000239.
21. Li X, Kim K-W, Cho M-L, et al. IL-23 induces receptor activator of NF-KB ligand expression in fibroblast-like synoviocytes via STAT3 and NF-KB signal pathways. *Immunol Lett*. 2010 Jan 4;127(2):100-7. doi: 10.1016/j.imlet.2009.10.012.
22. Chisalau B, Cringus L-I, Vreju F, et al. New Insights into IL-17/IL-23 Signaling in Ankylosing Spondylitis (Review). *Exp Ther Med*. 2020 Oct;20(4):3493-3497. doi: 10.3892/etm.2020.8981.
23. Van Bezooijen RL, Farih-Sips HCM, Papapoulos SE, Löwik CWGM. Interleukin-17: A New Bone Acting Cytokine In Vitro. *J Bone Miner Res*. 1999 Sep;14(9):1513-21. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.9.1513.
24. Lambrecht S, Coudenys J, De Keyser F, et al. Reduced Levels of the TGFβ Family Member GDF15 in Spondyloarthritis versus Other Rheumatic Diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:A88. doi: 10.1136/ard.2010.149021.15
25. Hinoi E, Ochi H, Takarada T, et al. Positive regulation of osteoclastic differentiation by growth differentiation factor 15 upregulated in osteocytic cells under hypoxia. *J Bone Miner Res*. 2012 Apr;27(4):938-49. doi: 10.1002/jbmr.1538.
26. Lems W, Miceli-Richard C, Haschka J, et al. Bone Involvement in Patients with Spondyloarthropathies. *Calcif Tissue Int*. 2022 Apr;110(4):393-420. doi: 10.1007/s00223-021-00933-1.
27. Zhang L, Ouyang H, Xie Z, et al. Serum DKK-1 level in the development of ankylosing spondylitis and rheumatic arthritis: a meta-analysis. *Exp Mol Med*. 2016 Apr 22;48(4):e228. doi: 10.1038/emm.2016.12.
28. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med*. 2006 Nov 27; 203(12):2673-82. doi: 10.1084/jem.20061775.
29. Poddubnyy D, Sieper J. Mechanism of new bone formation in axial spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Sep;19(9):55. doi: 10.1007/s11926-017-0681-5.
30. Sieper J, van der Heijde D. Review: non-radiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):543-51. doi: 10.1002/art.37803.
31. Neerincx B, Lories R. Mechanisms, im-

- pect and prevention of pathological bone regeneration in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jul;29(4):287292. doi:10.1097/BOR.0000000000000404.
32. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, et al. Continuous long-term anti-TNF Therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr;73(4):710-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202698.
33. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III measure 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1070-1077. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209730.
34. Ramiro S, Heijde DVD, Tubergen AV, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1455-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205178.
35. Van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum*. 2008 May;58(5):1324-31. doi: 10.1002/art.23471.
36. Van Duivenvoorde LM, Dorris ML, Sattumtira N, et al. Relationship between inflammation, bone destruction, and osteoproliferation in the HLA-B27/human 2-microglobulin-transgenic rat model of spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3210-9. doi: 10.1002/art.34600.2012, 64, 3210-3219.
37. Llop M, Moreno M, Navarro-Compan V, et al. Sustained low disease activity measured by ASDAS slow radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis patients treated with TNF-inhibitors: data from regisponserbio. *Arthritis Res Ther*. 2022 Jan 21;24(1):30. doi: 10.1186/s13075-021-02695-5.
38. Van der Heijde D, Østergaard M, Reveille JD, et al. Spinal radiographic progression and predictors of progression in patients with radiographic axial spondyloarthritis receiving ixekizumab over 2 years. *J Rheumatol*. 2022 Mar;49(3):265-273. doi: 10.3899/jrheum.210471.
39. Lata M, Hettinghouse AS, Liu C. Targeting tumor necrosis factor receptors in ankylosing spondylitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2019 Apr;1442(1):5-16. doi: 10.1111/nyas.13933. Epub 2018 Jul 15.
40. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, et al. The impact of TNF-inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2013 Oct;65(10):2645-54. doi: 10.1002/art.38070.
41. Koo BS, Oh JS, Park SY, et al. Tumour necrosis factor inhibitors slow radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: 18-year real-world evidence. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct;79(10):1327-1332. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216741.
42. Osta B, Lavocat F, Eljaafari A, Miossec P. Effects of interleukin-17A on osteogenic differentiation of isolated human mesenchymal stem cells. *Front Immunol*. 2014 Sep;2:5:425. doi: 10.3389/fimmu.2014.00425.
43. Tok MN, Duivenvoorde LM, Kramer I, et al. Interleukin-17A inhibition diminishes inflammation and new bone formation in experimental spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Apr;71(4):612-625. doi: 10.1002/art.40770.
44. Mease PJ, Landewe R, Rahman P, et al. Secukinumab provides sustained improvement in signs and symptoms and low radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: 2-year (end-of-study) results from the future 5 study. *RMD Open*. 2021 Jul;7(2):e001600. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001600.
45. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Feb;71(2):258-270. doi: 10.1002/art.40728.
46. Baeten D, Østergaard M, Wei JCC, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep;77(9):1295-1302. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213328.
47. McGonagle D, Watad A, Sharif K, Bridgewood C. Why inhibition of IL-23 lacked efficacy in ankylosing spondylitis. *Front Immunol*. 2021 Mar;19:12:614255. doi: 10.3389/fimmu.2021.614255.
48. Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2023;61(4):397-420.
- [Nasonov EL. The modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(4):397-420. (In Russ.)].
49. Hasegawa J, Nagashima M, Yamamoto M, et al. Bone resorption and inflammatory inhibition efficacy of intermittent cyclical etidronate therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Mar;30(3):474-9.
50. Sansoni P, Passeri G, Fagnoni F, Mohagheghpour N, et al. Inhibition of antigen-presenting cell function by alendronate in vitro. *J Bone Miner Res*. 1995 Nov;10(11):1719-25. doi: 10.1002/jbmr.5650101115.
51. Toussiot E, Wendling D. Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Jul;19(4):340-5. doi: 10.1097/BOR.0b013e328133f57b.
52. Toussiot E, Wendling D. Bisphosphonates as anti-inflammatory agents in ankylosing spondylitis and spondylarthropathies. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Jan;6(1):35-43. doi: 10.1517/14656566.6.1.35.
53. Crotti C, Taranto RD, Orsini F, et al. Effect of neridronate on axial involvement in patients with spondyloarthritis when biologics are not possible. Results of a monocentric study. *Front Med*. 2023 Nov;20:10:1282169. doi: 10.3389/fmed.2023.1282169.
54. Wang L, Guo TZ, Hou S, et al. Bisphosphonates inhibit pain, bone loss, and inflammation in a rat tibia fracture model of complex regional pain syndrome. *Anesth Analg*. 2016 Oct;123(4):1033-45. doi: 10.1213/ANE.0000000000001518.
55. Talaat RM, Sidek A, Mosalem A, Kholief A. Effect of bisphosphonates treatment on cytokine imbalance between TH17 and treg in osteoporosis. *Inflammopharmacology*. 2015 Jun;23(2-3):119-25. doi: 10.1007/s10787-015-0233-4.
56. Jarrett SJ, Conaghan PG, Sloan VS, et al. Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 May;54(5):1410-4. doi: 10.1002/art.21824.
57. Toussiot E, Wendling D. Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Jul;19(4):340-5. doi: 10.1097/BOR.0b013e328133f57b.
58. Maksymowych WP, Lambert R, Jhangri GS, et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol*. 2001 Jan;28(1):144-55.
59. Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, et al. Bisphosphonates vs infliximab in ankylosing spondylitis treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jan;53(1):90-4. doi: 10.1093/rheumatology/ket321.
60. Li G, Lv GA, Tian L, et al. A retrospective study of alendronate for the treatment of ankylosing spondylitis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(20):e10738. doi:10.1097/MD.00000000000010738.
61. Russell RG, Graham R. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011 Jul;49(1):2-19. doi: 10.1016/j.bone.2011.04.022.
62. Cremers S, Drake MT, Ebetino FH, et al. Pharmacology of bisphosphonates. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Jun;85(6):1052-1062. doi: 10.1111/bcp.13867.
63. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):175-82. doi: 10.1136/ard.2007.084426.
64. Arends S, Spoorenberg A, Brouwer E, van der Veer E. Clinical studies on bone-related outcome and the effect of TNF-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 May;26(3):259-68. doi: 10.1097/BOR.0000000000000053.
65. Haroon NN, Sriganthan J, Al Ghanim N, et al. Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: a systemic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):155-61. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.008.

66. Arends S, Wink F, Veneberg J, et al. Bone mineral density improves during 2 years of treatment with bisphosphonates in patients with ankylosing spondylitis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Feb;87(2):644-651. doi: 10.1111/bcp.14431. Epub 2020 Jul 5.
67. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar;46(3):766-73. doi: 10.1002/art.10139.
68. Mok CC, Li OC, Chan KL, et al. Effect of golimumab and pamidronate on clinical efficacy and MRI inflammation in axial spondyloarthritis: a 48-week open randomized trial. *Scand J Rheumatol*. 2015;44:480-6. doi: 10.3109/03009742.2015.1038300

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
26.03.2024/13.05.2024/15.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научной темы №1021051503111-9.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of a research work №1021051503111-9.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Эрдес Ш.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>
Дацина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3051-219X>