

Стрессовое ремоделирование костной ткани после эндопротезирования крупных суставов и его консервативная коррекция

М.А. Макаров, С.А. Макаров, В.П. Павлов, Г.Н. Вардикова

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Указано, что эндопротезирование суставов — один из наиболее эффективных методов хирургического лечения больных с ревматическими заболеваниями (РЗ). Однако проблема заключается в том, что плохое качество костной ткани отрицательно влияет на результат операции. Авторы исследовали динамику минеральной плотности костной ткани (МПК) после операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у 81 больного с РЗ. Всем больным выполняли двухэнергетическую рентгеновскую денситометрию по специальной ортопедической программе. В области бедренного компонента протеза измерение величины МПК проводилось в 7 зонах по T.A. Gruen и соавт., в области вертлужного компонента — в 3 зонах по J.L. DeLee и J. Charnley. Первое (исходное) измерение выполняли через 2 нед после операции, последующие — через 3, 6 и 12 мес. Установлено, что сразу после операции имелась прогрессирующая потеря МПК, через 3 мес практически во всех зонах зафиксировано снижение МПК, достигавшее максимума к 6-му месяцу. Вокруг вертлужного компонента эндопротеза потеря МПК составила около 20%.

Указано, что наиболее перспективно для профилактики потери МПК вокруг эндопротеза применение бисфосфонатов, в частности, одного из наиболее мощных препаратов этой группы — ибандроната (Бонвива).

Stress bone remodeling after endoprosthetic replacement of large joints and its conservative correction

M.A. Makarov, S.A. Makarov, V.P. Pavlov, G.N. Vardikova

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Arthroplasty is stated to be one of the most effective surgical treatments for rheumatic diseases (RD). However, the problem is that the bad quality of bone tissue has a negative impact on the outcome of surgery. The authors have studied the time course of changes in bone mineral density (BMD) after total hip arthroplasty in 81 patients with RD. All the patients underwent dual-energy X-ray densitometry by a special orthopedic program. BMD was measured in 7 areas of a femoral prosthetic component as described by T.A. Gruen et al. and that was in 3 areas of an acetabular component as proposed by J.L. DeLee u J. Charnley. The first (initial) measurement was carried out a fortnight after surgery; later measurements were made following 3, 6, and 12 months. It was established that there was a progressive BMD loss after surgery; following 3 months all the areas virtually exhibited a BMD reduction that peaked by month 6. BMD loss around the endoprosthetic acetabular component was about 20%.

The use of bisphosphonates, such as ibandronate (Bonviva), one of the most potent drugs of this group, is shown to be most promising in preventing BMD loss around the prosthesis.

Эндопротезирование суставов — один из наиболее эффективных методов хирургического лечения ревматических заболеваний (РЗ). Эта операция стала неотъемлемой частью восстановительного лечения больных с РЗ и поражением опорно-двигательного аппарата, так как не только купирует болевой синдром, но и в той или иной степени возвращает функциональную активность, улучшает качество жизни. Распространенность данного метода обусловлена частотой и характером поражения суставов. Так, более 60% больных с РЗ страдают от вовлечения в процесс суставов нижних конечностей. Средний возраст больных ревматоидным артритом (РА), нуждающихся в эндопротезировании, составляет 42 года [1].

5–10% больных системной красной волчанкой (СКВ) также нуждаются в эндопротезировании из-за асептического некроза головки бедренной кости, чаще всего двустороннего [2]. Этот процесс начинается, как правило, в молодом возрасте, сопровождается выраженным болевым синдромом, ограничением движений и снижением функциональной активности.

В США ювенильный РА (ЮРА) ежегодно диагностируется у 100 тыс детей [2], при этом тазобедренный сустав по-

ражается, по данным различных авторов, в 30–60% случаев [3–7]. Связанное с этим снижение функциональной активности создает серьезные психоэмоциональные проблемы у детей и подростков из-за их вынужденной изоляции и зависимости от посторонней помощи. В связи с этим такие РЗ, как РА, ЮРА, СКВ, занимают ведущее место среди показаний к эндопротезированию.

При эндопротезировании суставов у данной категории больных врачи сталкиваются с рядом проблем, присущих РЗ. Одним из основных факторов, отрицательно влияющих на результат операции, является плохое качество костной ткани. Сопутствующие остеопения или остеопороз, повышенная остеокластная активность и слабые возможности для самовоспроизводства костной ткани являются, по мнению некоторых исследователей [8], неблагоприятными предпосылками для эндопротезирования. Кроме того, лекарственные препараты, которые принимают эти пациенты для лечения основного заболевания, нередко нарушают адаптацию кости к стрессовым нагрузкам [2, 9, 10]. Это является дополнительным фактором риска выживаемости эндопротезов, стабильность которых напрямую зависит от ре-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

генераторных способностей костной ткани [11]. Кроме количественных изменений в виде снижения минеральной плотности костной ткани (МПК), у этих больных меняется качество кости [12, 13]. F. Vogoch и соавт. [14] на моделях животных, больных РА, описали нарушение остеогенеза, повышение остеокластной активности и снижение устойчивости кости к нагрузкам. И хотя реакция на перелом была такой же, как и нормальной костной ткани [15], отмечено, что наряду с повышением уровня костного оборота увеличивался процент неминерализованной кости. По мнению авторов, именно это является одной из основных причин развития асептической нестабильности компонентов эндопротеза при РЗ. Многие авторы предлагают использовать эндопротезы с цементной фиксацией для предотвращения развития нестабильности. Однако сохраняющиеся и после операции нарушения ремоделирования костной ткани влияют на взаимосвязь цемент–кость, даже если первоначальная пенетрация цемента в кость обеспечивала стабильную фиксацию эндопротеза. Достигнутая стабильность нарушается в результате развития стрессового ремоделирования. Усиление интенсивности ремоделирования в ответ на имплантацию в кость эндопротеза, сопровождающееся ускоренной потерей костной ткани вокруг имплантата, отмечено рядом исследователей [16–20].

Эти изменения были подтверждены с помощью метода двухэнергетической рентгеновской денситометрии [17, 20–25]. Специальное программное обеспечение позволяет определять потерю или прирост костной ткани вокруг эндопротеза. По данным В. J. Kigatli и соавт. [26], к концу первого года после операции бесцементного эндопротезирования потеря МПК составляет 25–32% и наиболее интенсивно происходит в первые 6 мес после операции. В дальнейшем интенсивность резорбции значительно уменьшается, однако снижение МПК продолжается. Схожие результаты опубликованы и в отношении цементных эндопротезов [22, 27, 28]. После эндопротезирования коленного сустава во многих исследованиях также показано снижение МПК вокруг эндопротеза. При этом наибольшее снижение МПК (57%) наблюдается в первые 6 мес. Снижение МПК наблюдается и в дальнейшем – в среднем 5% в год на протяжении последующих 3 лет после операции. С. J. Wang и соавт. [29] через 6 мес после операции эндопротезирования коленного сустава наблюдали снижение МПК в дистальном отделе бедренной кости на 13,8%, а в проксимальном отделе большеберцовой кости на 6,5% с последующим прогрессирующим снижением костной массы к концу года.

Как считают, разрушение кости на границе с протезом может происходить в результате как переломов костных трабекул под влиянием механической нагрузки, так и биологической реакции, когда костная резорбция стимулируется клеточным ответом на образование специфических частиц (цемент, полиэтилен), отломков или ионов металла.

Мы исследовали динамику МПК после операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у 81 больного с РЗ [30]. Всем больным

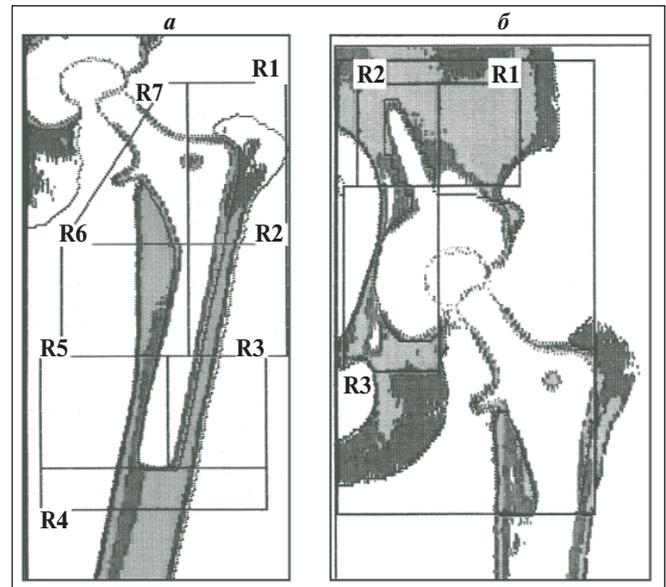


Рис. 1. Зоны измерения по Т.А. Gruen (а), и J.L. DeLee и J. Charnley (б)

выполняли двухэнергетическую рентгеновскую денситометрию по специальной ортопедической программе. В области бедренного компонента протеза величину МПК измеряли в 7 зонах, описанных Т.А. Gruen и соавт. [31], в области вертлужного компонента – в 3 зонах, описанных J.L. DeLee и J. Charnley [32] (рис. 1). Первое измерение проводили через 2 нед после операции и расценивали как исходное. В последующем обследование повторяли через 3, 6 и 12 мес.

Исследование показало (см. таблицу), что сразу после операции происходила прогрессирующая потеря МПК. Через 3 мес практически во всех зонах зафиксировано снижение МПК, достигавшее максимума к 6-му месяцу после операции. Вокруг вертлужного компонента эндопротеза потеря МПК достигла в среднем 20%.

Данные литературы [33–35] о механизмах потери костной ткани вокруг эндопротезов дают основание считать, что возможна фармакологическая коррекция нарушенных механизмов ремоделирования и снижения интенсивности остеолитического процесса, влекущего за собой развитие нестабильности. Так как пусковым механизмом стрессового ремоделирования

Изменение МПК вокруг эндопротеза у больных с РЗ в различные сроки после операции

| Зона исследования | Начальные измерения | Через 3 мес | | Через 6 мес | | Через 12 мес | |
|-----------------------------|---------------------|-------------------|-------|-------------------|--------|-------------------|-------|
| | | г/см ² | % | г/см ² | % | г/см ² | % |
| Бедренный компонент | | | | | | | |
| R1 | 0,78 | 0,76 | -2,56 | 0,66 | -15,4 | 0,70 | -10,3 |
| R2 | 1,44 | 1,44 | 0 | 1,38 | -4,2 | 1,23 | -14,6 |
| R3 | 1,51 | 1,45 | -3,97 | 1,44 | -4,64 | 1,38 | -8,61 |
| R4 | 1,78 | 1,8 | 0 | 1,69 | -5,06 | 1,7 | -4,49 |
| R5 | 1,67 | 1,58 | -5,39 | 1,4 | -16,2 | 1,5 | -10,2 |
| R6 | 1,49 | 1,43 | -4,03 | 1,15 | -22,8* | 1,38 | -7,38 |
| R7 | 0,99 | 0,95 | -4,04 | 0,96 | -3,03 | 0,93 | -6,06 |
| Вертлужный компонент | | | | | | | |
| R1 | 1,15 | 1,08 | -6,09 | 0,91 | -20,9* | 1,0 | -13,0 |
| R2 | 1,22 | 1,16 | -4,92 | 0,97 | -20,5* | 1,07 | -12,3 |
| R3 | 0,94 | 0,89 | -5,32 | 0,72 | -23,4* | 0,81 | -13,8 |

Примечание. * p<0,05.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

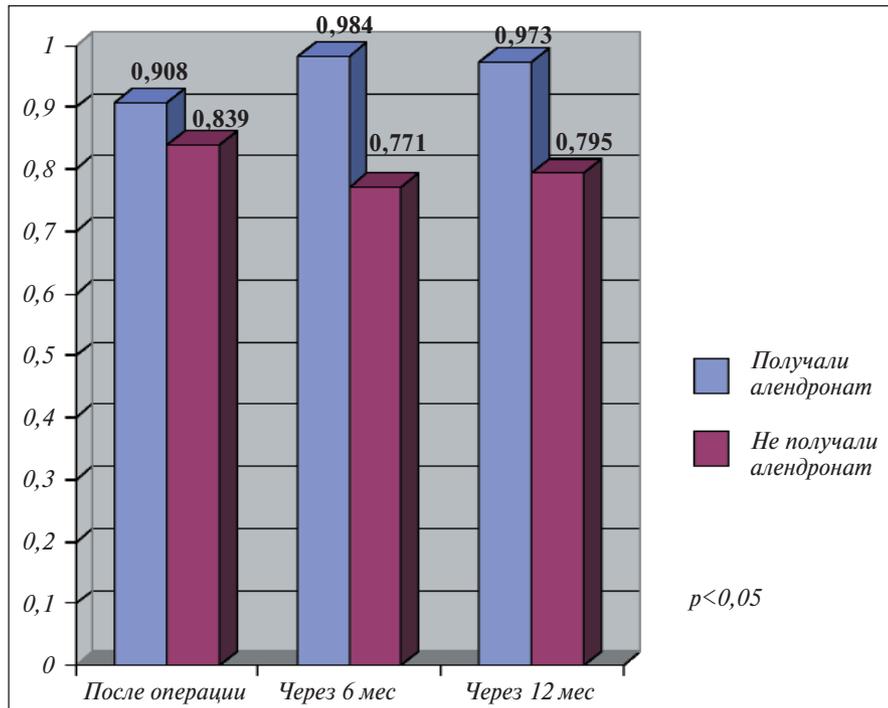


Рис. 2. Влияние бисфосфонатов на МПК после эндопротезирования коленного сустава

является усиление резорбции костной ткани, окружающей имплантат, профилактика потери костной ткани может быть достигнута путем уменьшения костной резорбции без угнетения сопровождающего его костеобразования.

Одним из первых препаратов для снижения интенсивности резорбции костной ткани вокруг эндопротезов стал индометацин. Однако оказалось, что он главным образом

блокирует функцию остеобластов, угнетая костеобразование, поэтому неэффективен для профилактики нестабильности эндопротезов.

Более перспективным явилось применение препаратов из группы кальцитонин. Синтетический кальцитонин лосося подавляет активность остеокластов и тормозит превращение преостеокластов в остеокласты. Имеются многочисленные данные о возможности его использования при постменопаузальном, идиопатическом и сенильном первичном остеопорозе, а также при некоторых формах вторичного остеопороза для подавления костной резорбции [36–40]. С учетом этих данных С.С. Родионова и соавт. [34, 35] применили препарат у больных остеопорозом после операции эндопротезирования тазобедренного сустава. В этом исследовании снижение интенсивности стрессового ремоделирования подтверждено выявленным при повторной денситометрии уменьшением потери массы кости вокруг эндопротеза по сравнению с таковым

в контрольной группе. По данным Р. Reichl и соавт. [41], у больных, получавших в течение года миакальцик в дозе 200 МЕ в сочетании с препаратами кальция 1000 мг и 880 МЕ витамина D, достоверно по сравнению с контрольной группой снизилась потеря МПК вокруг протеза, уменьшился болевой синдром. Однако в экспериментальной работе S.M. Horowitz и соавт. [42] кальцитонин не подавлял кост-

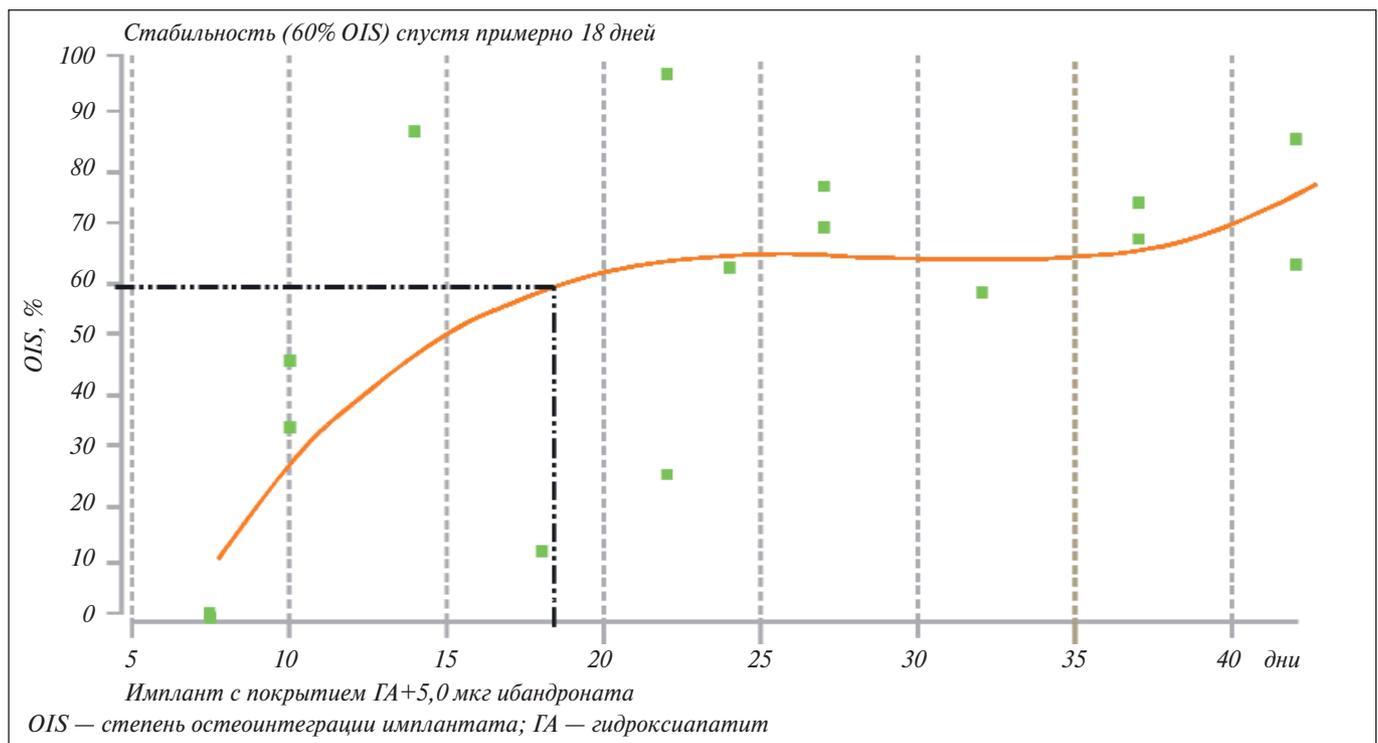


Рис. 3. Влияние ибандроната на качество остеоинтеграции имплантата [75]

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

ную резорбцию, индуцированную частицами цемента, и лишь бисфосфонаты оказались способными подавлять такую резорбцию. Авторы полагают, что назначение бисфосфонатов при цементном эндопротезировании может снизить риск развития асептической нестабильности и продлить жизнь протеза.

В связи с этим сегодня наиболее перспективно для профилактики потери МПК вокруг эндопротеза применение бисфосфонатов. Препараты этой группы являются структурными аналогами неорганического пирофосфата. В отличие от последнего они не подвергаются метаболическим изменениям в организме млекопитающих. Бисфосфонаты связывают в кости гидроксиапатит и ингибируют медиаторы остеокластической резорбции [43], а также подавляют рост и растворимость кристаллов фосфата кальция. Способность низких доз бисфосфонатов оказывать стимулирующее влияние на клетки-предшественники остеобластов показана не только в эксперименте [44], но и в клинике [45]. В настоящее время проведено большое число исследований, посвященных применению бисфосфонатов у больных остеопорозом [46–51]. Показано их достоверное влияние на снижение риска переломов, а также, что важно, на МПК проксимального отдела бедренной кости. Это способствовало тому, что бисфосфонаты стали применять для предотвращения потери МПК после эндопротезирования [52]. Наибольшее число работ посвящено исследованию алендроната. В исследовании А. Nehme и соавт. [53] после эндопротезирования тазобедренного сустава в группе больных, получавших алендронат (10 мг) в сочетании с кальцием, потеря костной ткани вокруг протеза к концу 2-го года после операции составила 6,9%, а в группе плацебо – 12,7% (различия достоверны). С. J. Wang и соавт. [29] опубликовали работу, посвященную применению бисфосфонатов (алендронат) после эндопротезирования коленного сустава. На рис. 2 приведены результаты этого исследования. До операции в группах больных, получавших (1-я группа) и не получавших (2-я группа) алендронат, не было достоверной разницы в уровне МПК вокруг эндопротеза ($0,908 \pm 0,166$ и $0,839 \pm 0,156$ соответственно). Через 6 мес после операции в 1-й группе отмечен прирост МПК на $8,9 \pm 9,9\%$, а во 2-й группе – потеря МПК на $-7,5 \pm 10,7\%$ ($p < 0,01$). Через 12 мес после операции данная тенденция сохранилась ($p < 0,01$). Авторы полагают, что лучшая костная плотность после лечения бисфосфонатами может вести к лучшей фиксации компонентов протеза, повышать продолжительность жизни эндопротеза и снижать риск перипротезных переломов. Схожие результаты получены и в других исследованиях [54–56]. В последние годы появляется все больше работ, посвященных возможности применения при эндопротези-

ровании других бисфосфонатов: этидроната [57], клодроната [58], ризедроната [59], золедроната [60]. Более пристальное внимание стало уделяться сочетанию клинической эффективности препарата и удобства его приема пациентом. Было доказано, что урежение частоты приема препарата при сохранении его эффективности ведет к лучшей приверженности терапии и как следствие – к лучшей ее эффективности. Одним из наиболее мощных бисфосфонатов является ибандронат (Бонвива) [61], эффективность которого показана во многих исследованиях как в эксперименте [62, 63], так и в клинике [64, 65]. Отмечено, что прием Бонвивы 1 раз в месяц значительно улучшает приверженность пациента лечению. R. Emkey и соавт. [66] и P. Nadji и соавт. [67] показали, что 71% больных предпочли ежемесячный прием Бонвивы ежедневному и еженедельному приему других бисфосфонатов. В связи с этим изучается эффективность использования ибандроната для снижения интенсивности костной резорбции после эндопротезирования. В эксперименте установлено, что ибандронат не только достоверно замедляет процесс костной резорбции вокруг эндопротеза [68, 69], но и усиливает остеointеграцию в системе металл–кость, что подтверждено при гистоморфометрических исследованиях (рис. 3) [70, 71]. Экспериментальные данные позволили применять препарат и в клинике. M. Hilding и P. Aspenberg [72] показали достоверное снижение степени миграции компонентов эндопротеза коленного сустава при применении ибандроната по сравнению с таковым в контрольной группе. О.А. Каплун и соавт. [73] применяли Бонвиву у больных с тяжелым остеопорозом после эндопротезирования тазобедренного сустава. В течение 48 мес наблюдения ни в одном случае не зафиксировано признаков асептического расшатывания. А.Н. Kurth и соавт. [74] в серии исследований доказали, что длительное применение ибандроната способно ускорять остеointеграцию эндопротезов бесцементной фиксации. По мнению авторов, антирезорбтивные свойства ибандроната, подавление активности остеокластов на фоне слабого воздействия на остеобласты и потенциальный проosteобластический эффект объясняют усиление остеointеграции и ускорение формирования кости на границе с имплантатом.

Таким образом, сразу после операции тотального эндопротезирования суставов, всем пациентам особенно с РЗ, необходимо назначать (не менее чем на 6 мес) препараты, влияющие на ремоделирование костной ткани, поскольку именно в этот период происходят наиболее выраженные изменения, обусловленные развитием стрессового ремоделирования. Такая терапия позволяет обеспечить стабильную фиксацию эндопротезов и значительно снизить риск нестабильности в дальнейшем.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Tang W.M., Chiu K.Y. Primary total hip arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *International Orthopaedics (SICOT)* 2001;25:13–6.
2. Chmell M.J., Scott R.D., Thomas W.H. et al. Total hip arthroplasty with cement for juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1997;79-A.(8):44–52.
3. Isdale I.C. Hip disease in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheumat Dis* 1970;29:603–8.
4. Jacqueline F., Boujot A., Canet L. Involvement of the hips in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumat* 1961;4:500–13.
5. Maric Z., Haynes R.J. Total hip arthroplasty in juvenile rheumatoid arthritis *Clin Orthop* 1993;290:197–9.
6. Spector M., Shortkroff M.S., Hsu H.P. et al. Tissue changes around loose prosthesis. A canine model to investigate the effects of an anti-inflammatory agent. *Clin Orthop* 1990;261:140–52.
7. Sullivan D.B., Cassidy J.T., Petty R.E. Pathogenic implications of age of onset in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and*

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

- Rheumat 1975;18:251–5.
8. Loehr J.F., Munzinger U., Tibesku C. Uncemented total hip arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical orthopaedics and related research* 1999;366:31–8.
9. Lehtimäki M.Y., Kautiainen H., Lehto M.U. et al. Charnley low-friction arthroplasty in rheumatoid arthritis. A survival study up to 20 years. *J Arthroplasty* 1999;14:651–61.
10. Poss R., Maloney J.P., Ewald F.C. et al. Six to 11-year results of total hip arthroplasty in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1984;182:109–16.
11. Morscher E.W. Current status of acetabular fixation in primary total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1992;274:172–93.
12. Haber D., Goodman S.B. Total hip arthroplasty in juvenile chronic arthritis. *J Arthroplasty* 1998;13:259–65.
13. Lewallen D.G., Cabanela M.E. Hybrid primary total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1996;333:126–33.
14. Bogoch F., Gschwend N., Bogoch B. et al. Juxtaarticular bone loss in experimental inflammatory arthritis. *J Orthop Res* 1988;6:648–56.
15. Akkeson K., Oensten I., Obrant K.K. Periarticular bone in rheumatoid arthritis versus arthrosis. *Histomorphometry in 103 hip biopsies. Acta Orthop Scand* 1994;66:135–8.
16. Engh C.A., Hooten J.P. Jr., Zettl-Schaffer K.F. et al. Porous-coated total hip replacement. *Clin Orthop* 1994;298:89–96.
17. Engh C.A., McGovern T.F., Bobyn J.D. et al. A quantitative evaluation of periprosthetic bone-remodeling after cementless total hip arthroplasty. *J Bone and Joint Surg* 1992;74-A:1009–20.
18. Hughes S.S., Furia J.P., Smith P. et al. V.D. Jr. Atrophy of the proximal part of the femur after total hip arthroplasty without cement. A quantitative comparison of cobalt-chromium and titanium femoral stems with use of dual x-ray absorptiometry *J Bone and Joint Surg* 1995;77-A:231–9.
19. Jacobs J.J., Sumner D.R., Galante J.O. Mechanisms of bone loss associated with total hip replacement. *Orthop Clin North Am* 1993;24:583–90.
20. Kroger H., Miettinen H., Arnala I. et al. Evaluation of periprosthetic bone using dual-energy x-ray absorptiometry: precision of the method and effect of operation on bone mineral density *J Bone Miner Res* 1996;11:1526–30.
21. Kilgus D.J., Shimaoka E.E., Tipton J.S. et al. Dual-energy x-ray absorptiometry measurement of bone mineral density around porous-coated cementless femoral implants. *Methods and preliminary results. J Bone Joint Surg* 1993;75:279–87.
22. McCarthy C.K., Steinberg G.G., Agren M. et al. Quantifying bone loss from the proximal femur after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1991;73-B:774–8.
23. McGovern T.F., Engh C.A., Zettl-Schaffer K. et al. Cortical bone density of the proximal femur following cementless total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1994;306:145–54.
24. Soiniavaara T., Miettinen H.J., Lurvelin J.S. et al. Periprosthetic tibial bone mineral density changes after total knee arthroplasty: one-year follow-up study of 69 patients. *Acta Orthop Scand* 2004;75(5):600–5.
25. Soiniavaara T., Nikola T., Vanninen E. et al. Bone mineral density and single photon emission computed tomography changes after total knee arthroplasty: a 2-year follow up study. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008;28(2):101–6.
26. Kiratli B.J., Heiner J.P., McBeath A.A. Femoral bone mineral density changes in THA patients with up to seven year follow up determinations. 38th Annual meeting, Orthopaedic Research Society. Washington, D.C.; February 17–20 1992;238.
27. Cohen B., Rushton N. Bone remodeling in the proximal femur after Charnley total hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg* 1995;77:815–9.
28. Harris W.H. Will stress shielding limit the longevity of cemented femoral components of total hip replacement. *Clin Orthop* 1992;274:120–3.
29. Wang C.J., Wang J.W., Weng L.H. et al. The effect of alendronate on bone mineral density in the distal part of the femur and proximal part of the tibia after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(11):2121–6.
30. Макаров С.А. Динамика минеральной плотности костной ткани после тотального бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава у больных ревматическими заболеваниями. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
31. Gruen T.A., McNeice G.M., Amstutz H.C. “Models of failure” of cemented stem-type femoral components. A radiographic analysis of loosening. *Clin Orthop* 1979;131:17–27.
32. DeLee J.D., Charnley J. Radiological demarcation of cemented sockets in total hip replacement. *Clin Orthop* 1976;121:20–32.
33. Миронов С.П., Родионова С.С., Колондаев А.Ф. и др. Схемы назначения препаратов, регулирующих интенсивность стрессового ремоделирования вокруг имплантата, при эндопротезировании тазобедренного сустава. Пособие для врачей. М., 2002;14 с.
34. Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Попова Т.П. и др. Фармакологическая коррекция потери костной ткани при эндопротезировании на фоне остеопороза. *Материалы 3-го Всероссийского симпозиума по остеопорозу. СПб., 2000; с. 129.*
35. Родионова С.С., Попова Т.П., Балберкин А.В. и др. Проблема остеопороза в эндопротезировании и фармакологическая профилактика нестабильности. *Материалы конгресса травматологов-ортопедов России с международным участием. Ярославль, 1999; с. 339–41.*
36. Cardona J.M., Pastor E. Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a metaanalysis of published clinical trials. *Osteoporosis Int* 1997;7:165–74.
37. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;338:736–45.
38. Flicker L., Hopper J.R., Larkins R.G. et al. Nandrolon decanoate and intranasal calcitonin as therapy in established osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997;7:29–35.
39. Gennari C., Avioli L. Calcitonin therapy in osteoporosis. Avioli L.V. (ed). *The osteoporotic rome: detection, prevention and treatment* (2nd ed.). New York, 1987;121–43.
40. Laurian J. Calcitonin and analgesic for osteoporotic women. *Sandorama* 1987;4:53–4.
41. Peichl P., Griesmacher A., Kumpan W. et al. Clinical outcome of salmon calcitonin nasal spray treatment in postmenopausal women after total hip arthroplasty. *Gerontology* 2005;51(4):242–52.
42. Horowitz S.M., Algan S.A., Purdon M.A. Pharmacologic inhibition of particulate-induced bone resorption. *J Biomed Mater Res* 1996;31(1):91–6.
43. Devogelaer J.P., Broll H., Correa-Rotter R. et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1996;18(2):141–50.
44. Швец В.Н., Панкова А.С., Гольдовская М.Д. и др. Профилактика остеопороза ксидифоном, вводимым крысам до и во время гипокинезии. *Косм биол и мед*, 1988;4:45–55.
45. Родионова С.С. Системный остеопороз и остеопороз у взрослых. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992.
46. Bone H.G., Downs R.W. Jr., Tucci J.R. et al. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:265–74.
47. Ebeling P., Roberts A., D’Emden M. et al. Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999;14(Suppl. 1):403.
48. Licata A.A. Bisphosphonate therapy. *Am J Med Sci* 1997;313:17–22.
49. Ribot C., Smith R., Fogelmana I. et al.

- Risedronate increases bone mineral density and is well-tolerated in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1999;14 (Suppl. 1):136.
50. Storm T., Kollerup G., Thamsborg G. et al. Five year of clinical experience with intermittent cyclical etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Rheumatol* 1996;23:1560–4.
51. Tucci J.R., Tonino R.P., Emkey R.D. et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996;101:488–501.
52. Wilkinson J.M., Stockley I., Peel N.F. et al. Effect of pamidronate in preventing local bone loss after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Bone Miner Res* 2001;16(3):556–64.
53. Nehme A., Maalouf G., Tricoire J.L. et al. Effect of alendronate on periprosthetic bone loss after cemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2003;89(7):593–8.
54. Katagiri H., Hagino H., Okano T. et al. Expectations for alendronate in orthopedic surgery. *Clin Calcium* 2001;11(1):54–6.
55. Peter B., Ramaniraka N., Rakotomanana L.R. et al. Peri-implant bone remodeling after total hip replacement combined with systemic alendronate treatment: a finite element analysis. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2004;7(2):73–8.
56. Soininvaara T.A., Jurvelin J.S., Miettinen H.J. et al. Effect of alendronate on periprosthetic bone loss after total knee arthroplasty: a one-year, randomized, controlled trial of 19 patients. *Calcif Tissue Int* 2002;71(6):472–7.
57. Yamaguchi K., Masuhara K., Yamasaki S. et al. Cyclic therapy with etidronate has a therapeutic effect against local osteoporosis after cementless total hip arthroplasty. *Bone* 2003;33(1):144–9.
58. Hilding M., Aspenberg P. Postoperative clodronate decreases prosthetic migration: 4-year follow-up of a randomized radiostereometric study of 50 total knee patients. *Acta Orthop* 2006;77(6):912–6.
59. Yamasaki S., Masuhara K., Yamaguchi K. Risedronate reduces postoperative bone resorption after cementless total hip arthroplasty. *Osteoporos Int* 2007;18(7):1009–15.
60. Goodship A.E., Blunn G.W., Green J. et al. Prevention of strain-related osteopenia in aseptic loosening of hip prostheses using perioperative bisphosphonate. *J Orthop Res* 2008;26(5):693–703.
61. Green J. et al. *J Bone Miner Res* 1994;9:745–51.
62. Lalla S. et al. *Osteoporosis Int* 1998;8:97–103.
63. Smith S.Y. et al. *Bone* 2003;32:45–55.
64. Chesnut C.H. et al. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241–9(18).
65. Felsenberg D. et al. *Bone* 2005;37:6514.
66. Emkey R. et al. *Curr Med Res Opin* 2005;21:895–903.
67. Hadji P. et al. *Osteoporos Int* 2006;17(Suppl.1):69 (Abstract P259).
68. Eberhardt C., Raussen W., Thiemann S. et al. Improved osseointegration and periprosthetic bone volume around cementless metal implants under bisphosphonate treatment. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2005;143(6):64551.
69. Kurth A.H., Eberhardt C., Müller S. et al. The bisphosphonate ibandronate improves implant integration in osteopenic ovariectomized rats. *Bone* 2005;37(2):204–10.
70. Eberhardt C., Habermann B., Müller S. et al. The bisphosphonate ibandronate accelerates osseointegration of hydroxyapatite-coated cementless implants in an animal model. *J Orthop Sci* 2007;12(1):61–6.
71. Eberhardt C., Stumpf U., Brankamp J. et al. Osseointegration of cementless implants with different bisphosphonate regimens. *Clin Orthop Relat Res* 2006;447:195–200.
72. Hilding M., Aspenberg P. Local peroperative treatment with a bisphosphonate improves the fixation of total knee prostheses: a randomized, double-blind radiostereometric study of 50 patients. *Acta Orthop* 2007;78(6):795–9.
73. Каплунов О.А., Каплунов А.Г., Чернявский Д.В. и др. Опыт применения остеогенных препаратов различных групп при эндопротезировании крупных суставов. Сб. тезисов IV конференции с международным участием. «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии». С. 106–7.
74. Kurth A.H. Использование ибандроната (Бонвива) в ортопедической хирургии. Сборник тезисов IV конференции с международным участием. «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии». С. 107–8.
75. Eberhardt C. et al. *J Orthop Sci* 2007;12(1):61–6.

Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика

Д.Е. Каратеев

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Рассматривается чрезвычайно многогранная и важная для клинической практики проблема иммуногенности генно-инженерных биологических препаратов, ставших неотъемлемой частью терапии воспалительных ревматических заболеваний.

The problems of THE immunogenicity of biologicals: theory and practice

D.E. Karateyev

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The variously faceted and clinically important problem of immunogenicity of recombinant biologicals that have become an integral part of therapy for inflammatory rheumatic diseases is considered.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), ставшие неотъемлемой частью терапии воспалительных ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилоартрит (АС) и псориазический артрит (ПсА), произвели революцию в медицине, позволив достигать ремиссии и останавливать инвалидизацию у ранее некурабельных пациентов [1].

Наиболее важной группой ГИБП остаются ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α – цитокина, определяющего развитие синовиального воспаления и остеокластоопосредованной костной деструкции при артритах [2]. К ним относятся зарегистрированные в России препараты инфликсимаб и адалимумаб. Данные препараты представляют собой моноклональные антитела (МАТ), которые связываются с