

Влияет ли терапия анти-ФНО-а на прогрессирование структурных повреждений у пациентов с анкилозирующим спондилитом?

Image



Влияет ли терапия анти-ФНО-а на прогрессирование структурных повреждений у пациентов с анкилозирующим спондилитом?

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание, поражающее преимущественно крестцово-подвздошные суставы, позвоночник, а также периферические суставы. На фоне хронического воспалительного процесса у больных развивается анкилоз – обездвиживание пораженного сустава, а также могут появляться участки эрозии костной ткани и костные наросты (остеофиты, в области позвоночника – синдесмофиты) на суставных поверхностях¹. Ключевую роль в прогрессировании заболевания играет формирование синдесмофитов – они способствуют появлению характерной симптоматики АС и ухудшению функционального статуса пациентов².

Предполагается, что синдесмофиты развиваются как следствие процессов регенерации, возникающих в ответ на воспаление³. Известно, что при лечении АС эффективны препараты против фактора некроза опухоли альфа (анти-ФНО-а), но, хотя они быстро купируют воспаление, явного замедления рентгенологического прогрессирования заболевания в ответ на их применение не отмечается³.

При терапии АС важно остановить или отсрочить развитие анкилоза, а также контролировать образование остеофитов на молекулярном уровне. Известно, что мощными индукторами образования костной ткани являются белки Wnt – одного из внутриклеточных сигнальных путей, регулирующего эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей⁴. Природные ингибиторы – белки Dickkopf-1 (DKK-1) и склеростин (SOST) – нейтрализуют активацию Wnt и предотвращают образование новой костной ткани⁴. Блокада DKK-1 в эксперименте провоцировала активацию сигнального пути Wnt, что приводило к масштабному росту периферических остеофитов и анкилозу крестцово-подвздошных суставов⁵. При этом у пациентов с АС уровни DKK-1 и SOST ниже по сравнению с контрольными группами^{6, 7}.

Костные морфогенетические белки (BMP) являются членами семейства трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) – белков, играющих решающую роль в дифференцировке остеобластов⁴. Для пациентов с АС характерен более высокий уровень аутоантител к ингибитору BMP белку Noggin, что способствует активации BMP и индуцирует образование новой костной ткани, то есть формирование остеофитов⁸. У пациентов с высокими уровнями BMP-2, -4 и -7 склонность к рентгенологическому прогрессированию АС выше⁹.

Значительную роль в патогенезе АС играет ось интерлейкина (IL)-17/23¹⁰. Ингибирование этих цитокинов эффективно подавляет воспаление у пациентов с АС. При АС интенсифицируется экспрессия IL-23, что приводит к индукции выработки IL-17 и -22⁴. При этом IL-22 индуцирует дифференцировку остеобластов и образование новой кости посредством преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT 3)¹¹. IL-23 и -17 индуцируют *in vitro* остеокластогенез посредством экспрессии рецептора-активатора ядерного фактора каппа В (RANK)¹². Таким образом, ось IL-17/23, по-видимому, оказывает плеiotропное воздействие на костеобразование при АС.

На базе ревматологической клиники Медицинской школы Университета Анкары с октября 2015 по январь 2017 года было проведено исследование, авторы которого стремились выяснить, влияет ли лечение анти-ФНО-а как на невоспалительные (Wnt, BMP), так и на воспалительные (ось IL 17/23) пути формирования остеофитов у пациентов с АС. Целью исследования было определение уровней изменения маркеров, связанных с рентгенологическим прогрессированием, таких как DKK-1, SOST, BMP-2 и -4, IL-17 и -23 при АС во время лечения анти-ФНО-а¹³.

В исследовании приняли участие 53 пациента с АС, ранее не принимавшие анти-ФНО-а (34 мужчины, 19 женщин в возрасте от 20 до 52 лет, средний возраст – 38 лет), с активным заболеванием (индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – показатель самочувствия пациента, который определяется на основании оценки аксиальной и периферической боли, скованности и энтезопатий, составляя ≥ 4), рефрактерные к традиционному лечению (НПВП или сульфасалазин), которые дали согласие на лечение анти-ФНО-а¹⁴⁻¹⁶. В группу контроля было набрано 50 здоровых добровольцев с аналогичными возрастными и половыми характеристиками (35 мужчин, 15 женщин в возрасте от 18 до 55 лет, средний возраст – 36 лет). В обеих группах измерялись уровни маркеров DKK-1, BMP-2, BMP-4, SOST, IL-17 и IL-23 в сыворотке крови. Повторное измерение уровней маркеров в сыворотке крови производилось примерно через два года (средняя продолжительность наблюдения $21,7 \pm 6,4$ месяца) в группе пациентов с АС, начавших лечение анти-ФНО-а. Регистрировались демографические, клинические характеристики и лабораторные параметры¹³.

Исследование показало, что уровни DKK-1, SOST, IL-17 и IL-23 в сыворотке крови в группе пациентов с АС до лечения анти-ФНО-а были значительно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$ для DKK-1, $p < 0,001$ для других маркеров). В отношении уровней BMP-4 в сыворотке крови различий не отмечалось, тогда как уровни BMP-2 были значительно выше в контрольной группе ($p < 0,01$). У 40 (75,47%) пациентов с АС были измерены уровни маркеров в сыворотке после лечения анти-ФНО-а. Никаких существенных изменений в уровнях сыворотки этих 40 пациентов, измеренных через $21,7 \pm 6,4$ месяца после начала лечения анти-ФНО-а, не наблюдалось ($p > 0,05$ для всех)¹³.

При АС воспаление в энтезах позвонков приводит к эрозиям, инфильтрации их клетками фиброзной и жировой ткани и формированию синдесмофитов¹⁷. После двух лет применения анти-ФНО-а при АС существенной разницы в рентгенологическом прогрессировании заболевания не отмечалось. Но при начале лечения в раннем периоде заболевания и при приеме анти-ФНО-а в течение более чем четырех лет рентгенологическое прогрессирование заболевания замедлялось^{3,4}. ФНО-а активирует остеокласты вместе с IL-17 и ускоряет дифференцировку преадипоцитов ФНО-а в адипоциты. Быстрое начало лечения анти-ФНО-а блокирует эту трансформацию и предотвращает развитие жировой инфильтрации после воспаления³.

Синдесмофиты при АС образуются активнее у пациентов с более низкими уровнями DKK-1 и SOST¹⁷. Но в некоторых случаях при высоком уровне DKK-1 вероятность развития синдесмофитов может быть ниже, что объясняется понятием функционального DKK-1. Так, в одном из исследований было показано, что у пациентов с АС связывание DKK-1 на 5/6 с рецептор-ассоциированным белком (LRP) было снижено (функциональный уровень), что приводило к ускорению развития синдесмофитов за счет снижения ингибирования Wnt, и на это снижение степени связывания с рецептором не влиял общий сывороточный DKK-1 уровень²⁸.

В исследовании Университета Анкары не определяли функциональный уровень DKK-1, что можно рассматривать как ограничение в данном исследовании. Не всегда общий уровень DKK-1 в сыворотке и уровень функционального DKK-1 коррелируют, у пациентов с АС функциональный уровень DKK-1 может быть ниже^{18, 19}. В исследовании Özdemirel и соавторов¹³ на протяжении двух лет терапии анти-ФНО-а у пациентов с АС уровень DKK-1 не изменялся в течение этого длительного времени, хотя на него может каким-то образом влиять воспаление в раннем периоде; однако, эта функция на местном уровне не исследовалась. Эта ситуация примечательна с точки зрения важности демонстрации раннего и эффективного лечения и указывает на различия между воспалительными и невоспалительными компонентами, лежащими в основе исходов в долгосрочной перспективе, АС. В исследовании Университета Анкары средняя длительность заболевания пациентов составила $7,2 \pm 6,0$ года, а изменение DKK-1 у пациентов в раннем периоде не удалось оценить из-за давности заболевания¹³.

В рассматриваемом исследовании уровни SOST были выше у пациентов с АС, и на них терапия анти-ФНО-а не повлияла¹³. Теоретически высокий уровень SOST должен препятствовать рентгенологическому прогрессированию, но, как и с DKK-1, большую роль играют местные факторы. Экспрессия SOST в околосуставных участках костной ткани при АС практически отсутствует, что может блокировать ингибирование Wnt и провоцировать формирование синдесмофитов²¹. У пациентов с АС, получавших и не получавших анти-ФНО-а терапию, уровень SOST не отличался⁷.

Белки BMP являются еще одним важным маркером рентгенологического прогрессирования АС. Данные исследований отличаются: от сверхэкспрессии BMP-2, -6 и -7 в энтезах²² до низких уровней BMP-2 и -7 в позвонках²³, также отмечалась связь повышения уровней BMP-2, -4 и -7 в сыворотке с рентгенологическим прогрессированием⁹. В исследовании Университета Анкары уровни BMP-4 в сыворотке были аналогичны уровням в контрольной группе, но уровни BMP-2 были ниже в группе пациентов с АС¹³. При этом уровни BMP-2 и -4 до и после лечения анти-ФНО-а не менялись, что можно объяснить, тем, что пациенты не находились в раннем

периоде заболевания¹³. Противоречивые результаты исследований подчеркивают важность местных факторов, периода заболевания и местной функциональности маркеров, которые могут способствовать прогрессированию АС.

Уровни IL-17 и -23 в сыворотке крови при АС выше^{4, 13, 24, 25}. Ось IL-17/23 оказывает двойное влияние на рентгенологическое прогрессирование АС – IL-17 стимулирует остеокластогенез, а IL-23 индуцирует остеобластогенез через IL-22²⁴. Но IL-23 косвенно способствует остеокластогенезу, индуцируя IL-17, а IL-23 и -17 могут способствовать остеобластогенезу за счет повышения уровня простагландина E2 (PGE2)^{24, 26}. Также IL-17 подавляет DKK-1, потенциально индуцируя остеогенез²⁷. На ось IL-23/17 не влияет лечение анти-ФНО-а^{10, 13}.

Таким образом, у пациентов с АС при лечении анти-ФНО-а изменений в каскаде DKK-1/SOST, BMP и IL-17/23 не наблюдалось, что может указывать на то, что эти пути остеогенеза действуют независимо друг от друга, и системное воспаление на их локальные эффекты не влияет¹³. Нельзя утверждать, что лечение анти-ФНО-а полностью эффективно в отношении маркеров, которые оценивались, поскольку на них может влиять использование НПВП. Основным ограничением в исследовании Университета Анкары является небольшой размер выборки пациентов, из-за чего местные эффекты маркеров кажутся более важными, чем их уровни в сыворотке. Авторы не смогли провести анализ подгрупп относительно эффектов различных агентов анти-ФНО-а. В исследовании отсутствовала группа пациентов с АС, получающих традиционное лечение и пациенты на раннем этапе заболевания. Несмотря на то, что переход к остеопролиферативному процессу после воспаления в энтезах трудно объяснить, главным образом в связи со значимостью роли местных факторов, ранняя и эффективная терапия может быть важным вариантом прекращения этого процесса¹³.

Список литературы

1. McVeigh CM, Cairns AP. Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ* 2006;333:581-5. doi: 10.1136/bmj.38954.689583.DE.
2. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Haibel H, Brandt J, Sieper J, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: Defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis* 2007;66:910-5. doi: 10.1136/ard.2006.066415.
3. Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2011;63:2215-25. doi: 10.1002/art.30393.
4. Baum R, Gravallesse EM. Bone as a target organ in rheumatic disease: Impact on osteoclasts and osteoblasts. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51:1-15. doi: 10.1007/s12016-015-8515-6.
5. Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, David JP, Zwerina J, Richards W, et al. Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints. *Ann Rheum Dis* 2010;69:592-7. doi: 10.1136/ard.2008.102046.

6. Kwon SR, Lim MJ, Suh CH, Park SG, Hong YS, Yoon BY, et al. Dickkopf-1 level is lower in patients with ankylosing spondylitis than in healthy people and is not influenced by anti-tumor necrosis factor therapy. *Rheumatol Int* 2012;32:2523-7. doi: 10.1007/s00296-011-1981-0.
7. Ustun N, Tok F, Kalyoncu U, Motor S, Yuksel R, Yagiz AE, et al. Sclerostin and Dkk-1 in patients with ankylosing spondylitis. *Acta Reumatol Port* 2014;39:146-51.
8. Tsui FW, Tsui HW, Las Heras F, Pritzker KP, Inman RD. Serum levels of novel noggin and sclerostin#immune complexes are elevated in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1873-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203630.
9. Chen HA, Chen CH, Lin YJ, Chen PC, Chen WS, Lu CL, et al. Association of bone morphogenetic proteins with spinal fusion in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010;37:2126-32. doi: 10.3899/jrheum.100200.
10. Milanez FM, Saad CG, Viana VT, Moraes JC, Périco GV, Sampaio-Barros PD, et al. IL-23/Th17 axis is not influenced by TNF-blocking agents in ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Res Ther* 2016;18:52. doi: 10.1186/s13075-016-0949-6.
11. Kang YK, Zhang MC. IL-23 promotes osteoclastogenesis in osteoblast-osteoclast co-culture system. *Genet Mol Res* 2014;13:4673-9. doi: 10.4238/2014.June.18.10.
12. Yago T, Nanke Y, Kawamoto M, Furuya T, Kobashigawa T, Kamatani N, et al. IL-23 induces human osteoclastogenesis via IL-17 in vitro, and anti-IL-23 antibody attenuates collagen-induced arthritis in rats. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R96. doi: 10.1186/ar2297.
13. Özdemirel AE, Güven SC, Doğancı A, Sarı Sürmeli Z, Özyuvalı A, Kurt M, Rüstemova D, Hassan S, Yalçın Sayın AP, Tutkak H, Ataman Ş. Anti-tumor necrosis factor alpha treatment does not influence serum levels of the markers associated with radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arch Rheumatol*. 2023 Feb 1;38(1):148-155. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2023.9974. PMID: 37235120; PMCID: PMC10208618.
14. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8. doi: 10.1002/art.1780270401.
15. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233.
16. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645.
17. Cici D, Corrado A, Rotondo C, Cantatore FP. Wnt signaling and biological therapy in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Int J Mol Sci* 2019;20:5552. doi: 10.3390/ijms20225552.
18. Daoussis D, Liossis SN, Solomou EE, Tsanakti A, Bounia K, Karampetsou M, et al. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2010;62:150-8. doi: 10.1002/art.27231.
19. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007;13:156-63. doi: 10.1038/nm1538.
20. Haroon N, Inman RD, Leach TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The impact of tumor necrosis factor inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2645-54. doi: 10.1002/art.38070.
21. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, Zwerina J, Herrmann M, Mueller R, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing

- spondylitis. Arthritis Rheum 2009;60:3257-62. doi: 10.1002/art.24888.
22. Lories RJ, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. J Clin Invest 2005;115:1571-9. doi: 10.1172/JCI23738.
 23. Bleil J, Sieper J, Maier R, Schlichting U, Hempfing A, Syrbe U, et al. Cartilage in facet joints of patients with ankylosing spondylitis (AS) shows signs of cartilage degeneration rather than chondrocyte hypertrophy: Implications for joint remodeling in AS. Arthritis Res Ther 2015;17:170. doi: 10.1186/s13075-015-0675-5.
 24. Rossini M, Viapiana O, Adami S, Idolazzi L, Fracassi E, Gatti D. Focal bone involvement in inflammatory arthritis: The role of IL17. Rheumatol Int 2016;36:469-82. doi: 10.1007/s00296-015-3387-x.
 25. Appel H, Maier R, Bleil J, Hempfing A, Loddenkemper C, Schlichting U, et al. In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2013;65:1522-9. doi: 10.1002/art.37937.
 26. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. J Clin Invest 1999;103:1345-52. doi: 10.1172/JCI5703.
 27. Daoussis D, Kanellou A, Panagiotopoulos E, Papachristou D. DKK-1 is underexpressed in mesenchymal stem cells from patients with ankylosing spondylitis and further downregulated by IL-17. Int J Mol Sci 2022;23:6660. doi: 10.3390/ijms23126660
 28. Cortes A, Maksymowych WP, Wordsworth BP, Inman RD, Danoy P, Rahman P, et al. Association study of genes related to bone formation and resorption and the extent of radiographic change in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2015;74:1387-93. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204835.

764970/GenMed/DIG/01.24/0

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/rheumatology/axial-spondyloarthritis/vliyaet-li-terapiya-anti-fno-a-na-progressirovanie-strukturnyh-povrezhdeniy-u-pacientov-s-ankiloziruyushchim-spondilitom>