

УДК 651:065:616.71-007.234

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-190-200>

Обзор / Review



Деносумаб и синдром рикошета: актуальные аспекты терапии остеопороза (обзор)

Н.Ю. Вельц¹✉, О.В. Вельц², Р.Н. Аляутдин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

✉ Вельц Наталья Юрьевна velts@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Остеопороз занимает ведущее место в структуре заболеваемости, причин инвалидности, снижения качества жизни и преждевременной смертности лиц пожилого возраста. Деносумаб применяют для лечения остеопороза, однако при отмене этого препарата может развиваться тяжелая нежелательная реакция – синдром рикошета, при которой повышена потеря костной массы. Изучение механизма развития синдрома рикошета и возможностей его коррекции позволит повысить безопасность терапии деносумабом.

ЦЕЛЬ. Систематизация актуальной информации о механизме развития синдрома рикошета и возможностях предотвращения потери костной массы при отмене деносумаба.

ОБСУЖДЕНИЕ. Нарушение баланса между процессами ремоделирования костной ткани приводит к развитию остеопороза. Результаты современных исследований показали, что зрелые остеокласты способны делиться на остеоморфы, которые отделяются от поликариона и сливаются с соседними остеокластами или с другими остеоморфами (рециркуляция остеокластов). В основе механизма действия деносумаба лежит ингибирование процесса рециркуляции остеокластов, что вызывает накопление преостеокластов и остеоморфов. Изучение процессов, происходящих в костной ткани, показало, что во время терапии деносумабом создается пул индуцированных клеток, из которых при отмене препарата достаточно быстро и в большом количестве образуются остеокласты, обеспечивающие резорбцию кости (синдром рикошета), что увеличивает риск переломов. Для повышения минеральной плотности костей и предупреждения переломов после отмены деносумаба целесообразно использовать антирезорбтивные препараты группы бисфосфонатов, которые накапливаются в костной ткани, концентрируясь в местах активного костного обмена.

ВЫВОДЫ. Дальнейшее изучение механизма возникновения синдрома рикошета, в том числе более глубокое понимание роли остеоморфов в процессе остеогенеза, позволит повысить эффективность мер профилактики переломов при отмене деносумаба. Для оценки влияния терапии антирезорбтивными препаратами на предотвращение потери костной массы после отмены деносумаба необходимо продолжение исследований.

Ключевые слова: остеопороз; деносумаб; бисфосфонаты; остеоморф; синдром рикошета; синдром отмены; перелом кости; резорбция кости; остеогенез; нежелательные реакции; фармаконадзор

Для цитирования: Вельц Н.Ю., Вельц О.В., Аляутдин Р.Н. Деносумаб и синдром рикошета: актуальные аспекты терапии остеопороза (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):190–200. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-190-200>

© Н.Ю. Вельц, О.В. Вельц, Р.Н. Аляутдин, 2024

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Р.Н. Аляутдин — главный редактор журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Н.Ю. Вельц является ответственным секретарем редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». О.В. Вельц заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Denosumab and the Rebound Effect: Current Aspects of Osteoporosis Therapy (Review)

Nataliya Yu. Velts^{1,✉}, Olga V. Velts², Renad N. Alyautdin¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russian Federation

✉ Nataliya Yu. Velts velts@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Osteoporosis is a leading cause of morbidity, disability, reduced quality of life, and premature mortality in the elderly population. Denosumab is a treatment for osteoporosis; however, denosumab discontinuation may cause a rebound effect, which is a severe adverse drug reaction (ADR) leading to an increase in the rate of bone tissue loss. Studying the mechanism of the rebound effect and potential ways to manage it can improve the safety of denosumab therapy.

AIM. This study aimed to summarise up-to-date information regarding the mechanism of the rebound effect and ways to manage it after denosumab discontinuation.

DISCUSSION. Osteoporosis results from an imbalance in bone remodelling. Recent studies have shown that mature osteoclasts are able to fission into osteomorphs, which separate from the polykaryon and fuse with neighbouring osteoclasts or other osteomorphs (osteoclast recycling). The mechanism of action of denosumab is based on the inhibition of osteoclast recycling, which results in the accumulation of pre-osteoclasts and osteomorphs. Research into processes occurring in bone tissue shows that denosumab creates a pool of induced cells, and when denosumab therapy is discontinued, these induced cells quite quickly and abundantly differentiate into osteoclasts causing bone resorption (rebound effect) and increasing the risk of fractures. In order to improve mineral bone density and to prevent fractures after denosumab discontinuation, it is reasonable to use antiresorptive medicines from the bisphosphonate class. Bisphosphonates accumulate in bone tissue and concentrate in areas of active bone metabolism.

CONCLUSIONS. Further studies of the rebound effect mechanism, including a deeper understanding of the role of osteomorphs in osteogenesis, will improve the measures taken to reduce the risk of fractures after denosumab discontinuation. Further research is needed to evaluate the effect of antiresorptives on bone tissue loss after denosumab discontinuation.

Keywords: osteoporosis; denosumab; bisphosphonates; osteomorph; rebound effect; withdrawal syndrome; bone fracture; bone resorption; osteogenesis; adverse drug reactions; pharmacovigilance

For citation: Velts N.Yu., Velts O.V., Alyautdin R.N. Denosumab and the rebound effect: current aspects of osteoporosis therapy (review). *Safety and Risks of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):190–200. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-190-200>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00026-24-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 124022300127-0).

Disclosure. Renad N. Alyautdin is the Editor-in-Chief and Nataliya Yu. Velts is the Executive Secretary of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. Olga V. Velts declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП), согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), является системным заболеванием скелета, которое сопровождается снижением костной массы, изменением микроархитектоники костной ткани, что способствует повышению хрупкости костей и, как следствие, увеличивает риск переломов. Процесс снижения костной массы постепенно начинается у лиц старше 40 лет. Согласно данным Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation, IOF), начиная с возраста старше 50 лет у каждой третьей женщины и каждого пятого мужчины происходит хотя бы один перелом, причиной которого является ОП¹ [1]. ОП — глобальная мировая проблема, он занимает четвертое место по распространенности среди неинфекционных заболеваний (после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета) и ведущее место в структуре заболеваемости, причин инвалидности, снижения качества жизни и преждевременной смертности лиц пожилого возраста.

Особенно часто при ОП происходят переломы тел позвонков, проксимального отдела бедренной кости (шейка бедра и чрезвертельная область), дистального отдела предплечья и проксимального отдела плечевой кости². Наиболее серьезными считаются переломы бедренной кости, так как они практически всегда предполагают необходимость стационарного лечения, приводят к летальному исходу приблизительно в 20% случаев и являются причиной постоянной инвалидности примерно у половины пациентов³. Летальность вследствие осложнений, обусловленных остеопорозными переломами, в популяции женщин европеоидной расы старше 50 лет составляет 2,8%, что соответствует показателю летальности от рака молочной железы, при этом риск перелома проксимального отдела бедренной кости у женщин равен суммарному риску рака молочной железы, рака матки и рака яичников, а у мужчин риск этого перелома превышает риск рака предстательной железы⁴ [2].

Рост распространенности ОП является социально значимой проблемой, так как увеличение продолжительности жизни и количества пожи-

лых людей ведет к общему старению населения в мире [3]. В 2018 г. прямые и не прямые медицинские затраты на лечение основных типов остеопорозных переломов в России составили около 40 млрд рублей (в ценах 2014 г.) [4]. С учетом прогнозируемого роста продолжительности жизни в России в ближайшие годы будет наблюдаться рост количества случаев остеопорозных переломов. Ожидаемое число пациентов с ОП в России к 2050 г. предположительно достигнет 22 млн человек, что вместе с предполагаемыми случаями остеопении у 28 млн пациентов увеличит количество людей с высоким риском переломов до 50 млн человек [5].

Основные лекарственные препараты (ЛП) для лечения ОП можно условно разделить на преимущественно подавляющие костную резорбцию — антирезорбтивные средства (бисфосфонаты, деносумаб) и преимущественно усиливающие образование костной ткани — анаболические средства (терипаратид) [1].

Препаратами первой линии терапии для предупреждения переломов и повышения минеральной плотности костей у пациентов с первичным ОП уже достаточно длительное время считаются бисфосфонаты [6, 7]. ЛП данной группы имеют доказанную эффективность, тем не менее более высокая вероятность развития нежелательных реакций, а также режим применения (в зависимости от ЛП один раз в неделю/месяц строго за 30/60 минут до еды, обязательное вертикальное положение после приема препарата) приводят со временем к снижению комплаентности к препаратам этой группы.

Деносумаб — высокоэффективный ЛП, относящийся к классу гуманизированных моноклональных антител, был зарегистрирован в России в 2011 г. Деносумаб назначают при лечении постменопаузального ОП и первичного ОП у мужчин, для предупреждения потери костной массы и переломов при отсутствии костных метастазов у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, а также мужчинам при раке предстательной железы, получающим гормон-депривационную терапию⁵.

Деносумаб не накапливается в костной ткани, имеет удобный режим приема (1 раз в 6 месяцев)

¹ <https://www.osteoporosis.foundation/patients/about-osteoporosis>

² https://www.osteoporosis.foundation/sites/iofbonehealth/files/2020-09/Audit_Osteop_Eurasia_2020.pdf

³ Профилактика и ведение остеопороза. Доклад Научной группы ВОЗ. 7–10 апреля 2000 г., Женева. ВОЗ; 2020. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB114/B114_13-ru.pdf

⁴ https://www.osteoporosis.foundation/sites/iofbonehealth/files/2020-09/Audit_Osteop_Eurasia_2020.pdf

⁵ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e965cea3-e3e0-4e1e-869b-5b8f16368628

и меньшую частоту развития нежелательных реакций по сравнению с другими препаратами для лечения ОП, что определяет его преимущество при выборе терапии. Однако серьезной проблемой при лечении деносунабом является так называемый «синдром рикошета» — отсроченный эффект после отмены лечения, который заключается в повышенной потере костной массы (до исходного уровня плотности и ниже), вследствие чего повышается риск переломов [8–10]. Для того чтобы предотвратить развитие синдрома рикошета, необходимо изучить механизмы возникновения этой нежелательной реакции с учетом данных современных исследований процесса образования костной ткани.

Цель работы — систематизация актуальной информации о механизме развития синдрома рикошета и возможностях предотвращения потери костной массы при отмене деносунаба.

Потенциально релевантные исследования в отношении остеопороза, применения деносунаба и синдрома рикошета были выявлены путем поиска в электронных базах данных MEDLINE, SCOPUS, PubMed, Google Scholar и Кокрейновской базе данных систематических обзоров, используя термины: остеопороз, патофизиология остеопороза, терапия остеопороза, антирезорбтивная терапия, бисфосфонаты, деносунаб, длительное применение деносунаба, нежелательные реакции при отмене деносунаба, остеокласты, влияние деносунаба на изменение остеокластов, остеоморфы. Были оценены отдельные статьи, содержащие результаты рандомизированных клинических исследований, метаанализы, систематические клинические обзоры. Исключены статьи с описанием ОП, являющегося вторичным вследствие различных заболеваний и у пациентов с постовариэктомическим синдромом, терапии остеопороза исключительно с помощью эстрогенов и витамина D, а также статьи, в которых были проанализировано применение деносунаба в педиатрической популяции.

Также нами были проанализированы сообщения о нежелательных реакциях, выявленных при приеме деносунаба, поступивших в базу данных «Фармаконадзор 2.0» Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора с ноября 2020 по март 2024 г. За указанный период было зафиксировано 61 первичное сообщение о развитии синдрома рикошета, из них 34 сообщения связаны с назначением деносунаба при лечении первичного ОП, в том числе в одном из них были представлены данные из ста-

ти [10], описывающей случай синдрома рикошета с последующим смертельным исходом.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Патофизиология изменений костной ткани при остеопорозе

В процессах моделирования и ремоделирования костной ткани участвуют три типа клеток: остеоциты, остеобласты и остеокласты. ОП возникает в результате резорбции костей остеокластами, которая не компенсируется образованием остеобластов. Избыток остеокластов при необходимости ремоделирования или недостаток остеобластов при необходимости восстановления созданной остеокластами полости резорбции являются основными патофизиологическими изменениями при ОП [11].

Остеоциты — наиболее распространенный тип клеток в кости (90–95%), они являются терминально дифференцированными клетками линии остеобластов. Первоначально считалось, что остеоциты не участвуют в костном метаболизме, однако в дальнейшем было выявлено, что они способны как ремоделировать костную ткань (периостеоцитарное резорбционное разрушение), так и синтезировать новый костный материал [11]. В настоящее время показано, что остеоциты регулируют обмен кальция и фосфатов, процессы ремоделирования кости путем управления образованием и активностью остеобластов и остеокластов как напрямую, так и с помощью образования эффекторных белков [12], и в итоге оказывают влияние на поддержание гомеостаза организма [13]. В частности, остеоциты являются основным источником лиганда рецептора-активатора ядерного фактора- κ B (receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL) — ключевого фактора дифференцировки остеокластов.

Остеобласты — образующие костную ткань клетки, формируются из мезенхимальных стволовых клеток и в дальнейшем могут либо продолжать осуществлять свою функцию, либо трансформироваться в остеоциты, либо подвергаться апоптозу [14–17]. Остеобласты секретируют многие компоненты внеклеточного матрикса, и характерной именно для них является комбинация белков остеокальцин, костный сиалопротеин и фермента щелочная фосфатаза, выделяющихся в межклеточное пространство [18].

Остеокласты — высокоспециализированные многоядерные клеточные структуры моноцитарного ряда, обладающие резорбтивной способ-

ностью. Эмбриональный источник развития этих клеток с самого начала их открытия был темой дискуссии. В настоящее время одним из источников развития остеокластов считаются ранние и поздние эмбриональные эритромиелоидные предшественники (ЭМП) желточного мешка, которые обеспечивают ремоделирование и нормальные остеогенез в онтогенезе плода и в период после рождения (продолжительность их жизни — не менее 6 месяцев после рождения). Также источником развития остеокластов являются фетальные гемопоэтические клетки (ГПК), одна из линий дифференцировки которых приводит к образованию общего предшественника макрофагов/остеокластов/дендритных клеток, которые идут по линии дифференцировки остеокластов за счет взаимодействия с RANKL и макрофагальным колониестимулирующим фактором (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF). RANKL обеспечивает процесс дифференцировки остеокластов, процесса слияния и времени жизни активных остеокластов, M-CSF нужен для направления дифференцировки ГПК, способствует пролиферации и увеличивает время жизни предшественников остеокластов [19].

Остеокласты, развившиеся из ЭМП, постепенно заменяются мононуклеарными предшественниками моноцитов, происходящих из ГПК, но некоторые клетки-предшественники могут сливаться с уже долго живущими остеокластами из ЭМП, тем самым поддерживая их популяцию на протяжении всей жизни. Следующим шагом в остеокластогенезе является этап слияния мононуклеарных предшественников остеокластов, включающий в себя миграцию, распознавание, адгезию и слияние мембран. Это избирательный процесс, зависящий от зрелости, подвижности, нуклеарности клеток и других факторов [20]. Важно отметить постоянное взаимодействие остеокластов с разными клетками, которое обеспечивает дальнейшее созревание и направляет развитие остеокластов.

Решающую роль в дифференцировке остеокластов играет путь RANKL/RANK/OPG, включающий:

1) RANKL — мембранный белок, цитокин семейства факторов некроза опухоли, который способствует дифференцировке остеокластов и может существовать в мембраносвязанной и растворимой форме;

2) RANK — рецептор к RANKL у остеокластов;

3) остеопротегерин (osteoprotegerin, OPG) — гликопротеин, являющийся рецептором-ловушкой для RANKL, предотвращающий вза-

имодействие RANKL-RANK и блокирующий остеокластогенез [21].

Согласно признанной ранее теории остеокласты считались короткоживущими клетками (менее 6 недель), которые после резорбции кости сразу подвергаются апоптозу. Однако результаты новых исследований [22, 23], проведенных методом прижизненной визуализации, показали, что зрелые остеокласты способны делиться на более мелкие клетки — остеоморфы. Остеоморфы — ядросодержащие дочерние мелкие клетки, отделяющиеся от поликариона и сливающиеся с соседними остеокластами или, в некоторых случаях, с такими же остеоморфами. Этот процесс получил название рециркуляции остеокластов. Важно отметить, что остеоморфы, возникающие в результате деления остеокластов кости, транскрипционно отличаются от остеокластов и макрофагов. Гены, активные у остеоморфов, играют важную роль в структуре и функции костей. При рециркуляции остеокластов ингибирование работы OPG приводит к накоплению остеоморфов [22, 23].

Ремоделирование происходит в четыре фазы. Первая фаза (фаза активации) индуцирует дифференцировку остеокластов из предшественников в зрелые клетки и рекрутинг их на поверхность кости. Во вторую фазу (фаза резорбции) зрелые остеокласты резорбируют кость, во время третьей (реверсивной) фазы происходит гибель остеокластов и рекрутинг предшественников остеобластов. Во время последней фазы (фаза формирования) закладывается новый костный матрикс с последующей его минерализацией [24, 25].

Нарушение баланса между этими процессами приводит к аномальному ремоделированию, способствующему развитию ОП [26–28]. Традиционные патофизиологические теории ОП связывают этот процесс с дефицитом эстрогенов или витамина D, а также со вторичным гиперпаратиреозом, однако в последние десятилетия появились теории, описывающие участие в развитии ОП иммунологического механизма, микробиома кишечника, а также системного старения клеток [3].

Снижение уровня эстрогенов является важной предпосылкой для развития ОП — как в случае ускоренной потери костной массы у женщин в ранней менопаузе, так и при медленной потере костной массы у женщин и у пожилых мужчин [29]. В некоторой степени это можно объяснить прямым влиянием эстрогенов на рецепторы,

находящиеся на остеоцитах, остеобластах и остеокластах, в частности, снижение уровня эстрогенов способствует изменению соотношения остеокластов и остеобластов, уменьшая число последних [30]. Снижение уровня эстрогенов приводит также к увеличению образования RANKL, вследствие чего костная резорбция усиливается.

Кроме того, при дефиците эстрогенов происходит активация высвобождения остеокластогенных цитокинов, в том числе провоспалительных [31]. Основным источником противовоспалительных цитокинов при ОП считаются Т-клетки [31–33]. Более подробно механизм, связывающий потерю эстрогена с возникновением вялотекущего воспаления со стороны Т-клеток у мышей с удаленными яичниками, был описан в работе A. Cline-Smith и соавт. [34].

В-клетки также оказывают важное воздействие на развитие ОП, так как продуцируют RANKL и OPG, участвуя таким образом в регуляции пути RANKL/RANK/OPG. Однако точный механизм, связывающий дефицит эстрогена с В-клетками и потерей костной массы, наблюдаемый у женщин в постменопаузе, до настоящего момента понятен не полностью [35].

Характеристика и механизм действия деносумаба

Деносумаб является первым ингибитором RANKL, одобренным Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в 2010 г.

Первоначально для терапии ОП планировалось использовать OPG, так как он ингибирует RANKL-зависимую дифференцировку остеокластов, что способствует снижению остеокластогенеза и, как следствие, уменьшению резорбции кости. Однако исследования были прекращены из-за возможного развития нейтразующего иммунного ответа на эндогенный OPG, и была начата разработка антитела к RANKL — деносумаба, являющегося аналогом OPG по действию. Деносумаб, взаимодействуя с RANKL, способствует блокировке процесса дифференцировки преостеокластов в остеокласты и подавляет резорбцию костной ткани, но, в отличие от OPG, обеспечивает высокоспецифичное ингибирование RANKL, при этом не связываясь с другими членами семейства факторов некроза опухоли [36].

Лечение деносумабом уменьшает количество переломов и устойчиво увеличивает минеральную плотность костей в течение периода лечения. Так, согласно данным исследования FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months), деносумаб снижал риск новых рентгенологических переломов позвонков по сравнению с плацебо на 68%, риск невертебральных переломов — на 20%, из них переломов бедра — на 40% [37]. Деносумаб является достаточно безопасным препаратом, и такие нежелательные реакции, как гипокальциемия, остеонекроз челюсти, атипичный перелом бедра, при его применении регистрируются относительно редко⁶.

Тем не менее существует достаточно серьезный риск, связанный с деносумабом: его отмена приводит к развитию синдрома рикошета — повышенной потере костной массы, часто ниже исходного уровня ее плотности [8–10]. В настоящее время данная проблема по безопасности применения деносумаба является актуальной и регулируется рутинными мерами минимизации риска: сообщением в листке-вкладыше лекарственного препарата о том, что отмена лечения деносумабом невозможна без консультации с лечащим врачом.

Механизм развития синдрома рикошета при отмене деносумаба

Увеличение резорбции кости характеризуется повышенным содержанием маркеров костного метаболизма, таких как N-концевой пропептид проколлагена 1-го типа, C-концевой телопептид и TRAP-5b (tartrate-resistant acid phosphatase 5b). Усиление ремоделирования костной ткани сопровождается повышением уровня RANKL в сыворотке крови и снижением уровня OPG [38]. Гистоморфометрические исследования показали практически полное отсутствие не только остеокластов, но и остеобластов на поверхности кости при лечении деносумабом, причиной чего является снижение уровня OPG, однако механизм повышения уровня RANKL остается не выясненным [39].

Считается, что применение деносумаба приводит к блокированию остеокластогенеза. Ингибирование RANKL либо эндогенным OPG, либо моноклональным антителом, таким как деносумаб, ингибирует процесс рециркуляции остеокластов и вызывает накопление преостеокластов и остеоморфов (рис. 1А). Таким

⁶ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e965cea3-e3e0-4e1e-869b-5b8f16368628

образом, во время лечения деносумабом создается пул индуцированных клеток, из которых при отмене препарата достаточно быстро и в большом количестве образуются остеокласты, обеспечивающие резорбцию кости. Отмена деносумаба напрямую приводит к накоплению RANKL и способствует возобновлению дифференцировки остеокластов (рис. 1В) [40]. Одним из доказательств данного мнения служит выявление в крови у женщин в менопаузе, получающих деносумаб, увеличенного количества предшественников остеокластов и остеоморфов [41]. Снижение количества остеобластов, а также жизнеспособных остеоцитов после отмены лечения деносумабом также снижает скорость ремоделирования кости.

Исследования на трансгенных мышах позволили предположить, что превышение уровня резорбции костной ткани при отмене деносумаба над показателями, которые были достигнуты в результате лечения, также может быть связано с недостатком OPG. Измерения нескольких типов мРНК показали значительное снижение мРНК OPG, но не RANKL. Вероятно, это связано с отсутствием остеобластов, способных продуцировать OPG, на момент отмены деносумаба [42].

Возможности предотвращения последствий отмены деносумаба

Согласно данным литературы, для снижения процессов костной резорбции и предупреждения переломов после прекращения терапии деносумабом возможно использование таких ЛП, как ромосозумаб, бисфосфонаты (алендронат и золедроновая кислота).

Ромосозумаб, гуманизированное моноклональное антитело, можно рассматривать как альтернативу деносумабу при отмене последнего [43], однако в литературе описан случай отсутствия эффективности ромосозумаба для предотвращения множественных спонтанных клинических переломов позвонков после отмены деносумаба [44].

Перспективным является применение бисфосфонатов [9, 36, 39, 45–48] – аналогов неорганических пирофосфатов, в которых атом кислорода в соединении P–O–P заменен на атом углерода (P–C–P) для получения стабильной связи, что обеспечивает высокое сродство связывания молекулы с гидроксиапатитом кости. Бисфосфонаты подразделяются на азотсодержащие и не содержащие в структуре атомов азота, препараты этих подгрупп имеют разный механизм действия. В настоящее время шире

применяют азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ризедронат, ибандронат, памидронат и золедроновая кислота), прежде всего благодаря более сильному антирезорбтивному действию, чем у препаратов другой подгруппы.

Важнейшей фармакологической особенностью всех бисфосфонатов является их достаточно высокое сродство к костной ткани, что позволяет активно накапливаться в ней, концентрируясь в местах активного костного обмена [49, 50]. Когда происходит резорбирование кости, высвобождающийся препарат ингибирует фермент фарнезилпирофосфатсинтазу мевалонатного пути и ухудшает работу остеокластов путем снижения способности последних образовывать рифленные границы и вырабатывать протоны, необходимые для резорбции кости, а также ускоряет апоптоз остеокластов, не оказывая, по-видимому, прямого влияния на процесс их рециркуляции [51], и таким образом снижает потерю костной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром рикошета, тяжелая нежелательная реакция при отмене деносумаба, может возникнуть у пациентов, принимавших препарат, несмотря на утвержденные меры минимизации риска. Отмена терапии деносумабом возможна только после консультации с лечащим врачом.

Изучение механизма развития синдрома рикошета позволило установить, что ингибирование RANKL деносумабом приводит к накоплению предшественников остеокластов и остеоморфов, из которых при прекращении действия препарата довольно быстро образуются остеокласты, резорбирующие костную ткань. Продолжение изучения процессов остеогенеза и, в частности, роли остеоморфов в регуляции резорбции кости будет иметь важное значение для понимания возможности влияния на патологические процессы, поиска новых мишеней фармакологического воздействия при ОП и разработки новых препаратов.

Для предупреждения переломов и повышения минеральной плотности костей после отмены деносумаба целесообразно применять бисфосфонаты. Однако для оценки возможностей терапии антирезорбтивными препаратами с целью предотвращения потери костной массы после отмены деносумаба необходимо проведение дальнейших исследований, в том числе направленных непосредственно на изучение влияния бисфосфонатов на рециркуляцию остеокластов.

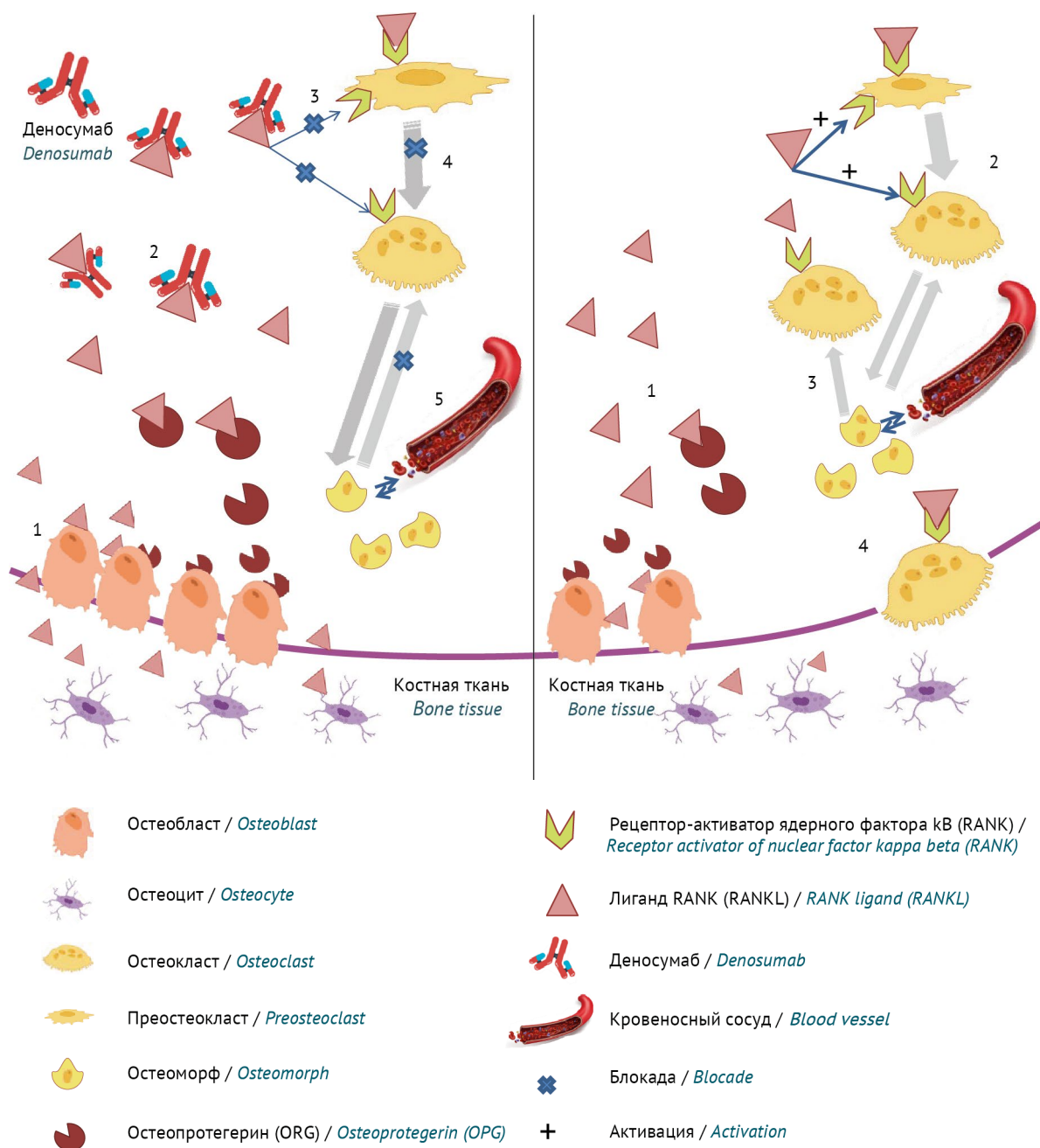


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Процессы, происходящие в костной ткани в присутствии деносу́маба (А) и при его отмене (В)

А — механизм действия деносу́маба. (1) RANKL синтезируется остеоцитами и остеобластами. Одновременно остеобласты синтезируют OPG. (2) Деносу́маб связывается с RANKL, что приводит к предотвращению взаимодействия RANKL с RANK (3), ингибированию развития остеокластов из преостеокластов (4), процесса рециркуляции остеокластов (5) и дальнейшему нарушению функции и выживания дифференцированных остеокластов, однако одновременно это вызывает накопление преостеокластов и остеоморфов;

В — механизм возникновения нарушений при отмене деносу́маба (синдром рикошета). Отмена деносу́маба (1) напрямую приводит к накоплению RANKL при сниженном уровне OPG. Возобновляется образование остеокластов (2), дифференцировка и слияние остеоморфов в остеокласты (3), и активированные остеокласты (4) резорбируют кость

Fig. 1. Processes taking place in bone tissue with (A) and without (B) denosumab

A. Mechanism of action of denosumab: (1) Osteocytes and osteoblasts produce RANKL. At the same time, osteoblasts express OPG. (2) Denosumab binds to RANKL, resulting in (3) the prevention of RANKL interaction with RANK, (4) the inhibition of osteoclast development from pre-osteoclasts, (5) the process of osteoclast recycling, and further impairment of the function and survival of differentiated osteoclasts. At the same time, this causes the accumulation of preosteoclasts and osteomorphs.

B. Mechanism of the adverse effect (rebound effect) after denosumab discontinuation. The discontinuation (1) directly leads to the accumulation of RANKL with decreased OPG levels. The formation of osteoclasts (2) and the differentiation and fusion of osteomorphs into osteoclasts (3) resume, and activated osteoclasts (4) resorb bone.

Литература / References

1. Беляя ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ, Дедов ИИ, Дзеранова ЛК, Драпкина ОМ и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4–47.
Belaya ZhE, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II, Dzeranova LK, Drapkina OM, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4–47 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/osteo12930>
2. Доброхотова ЮЗ, Дугиева М.З. Постменопаузальный остеопороз: препараты кальция в современной стратегии профилактики и лечения. *РМЖ*. 2017;25(15):1135–9.
Dobrokhotova YuE, Dugieva MZ. Postmenopausal osteoporosis: calcium preparations in modern prevention and treatment strategy. *RMJ*. 2017;25(15):1135–9 (In Russ.).
3. Srivastava RK, Sapra L. The rising era of “immuneoporosis”: role of immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *J Inflamm Res*. 2022;15:1667–98.
<https://doi.org/10.2147/JIR.S351918>
4. Закроева АГ, Бабалян ВН, Габдулина ГХ, Лобанченко ОВ, Ершова ОБ, Исаева СМ и др. Состояние проблемы остеопороза в странах Евразийского региона. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(4):19–29.
Zakroeva AG, Babalyan VN, Gabdulina GK, Lobanchenko OV, Ershova OB, Isaeva SM, et al. Burden of osteoporosis in the countries of the Eurasian region. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(4):19–29 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/osteo12700>
5. Lesnyak O, Ershova O, Belova K, Gladkova E, Sinitsina O, Ganert O, et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2012;7:67–73.
<https://doi.org/10.1007/s11657-012-0082-3>
6. Park SY, Kim SH, Lee YK, Shin JH, Ha YC, Chung HY. Position statement: postmenopausal osteoporosis treatment strategies in Korea. *J Bone Metab*. 2023;30(4):289–95.
<https://doi.org/10.11005/jbm.2023.30.4.289>
7. Сметник ВП. Постменопаузальный остеопороз: патофизиология, диагностика, приверженность лекарственной терапии – оригинальные препараты или дженерики. *Медицинский Совет*. 2013;(8):88–93.
Smetnic VP. Postmenopausal osteoporosis: pathophysiology, diagnosis, compliance with drug therapy. Original and generic drugs. *Medical Council*. 2013;(8):88–93 (In Russ.).
8. Drejer LA, El-Masri BM, Ejerdsted C, Andreassen CM, Thomsen LK, Thomsen JS, et al. Trabecular bone deterioration in a postmenopausal female suffering multiple spontaneous vertebral fractures due to a delayed denosumab injection – a post-treatment re-initiation bone biopsy-based case study. *Bone Rep*. 2023;19:101703.
<https://doi.org/10.1016/j.bonr.2023.101703>
9. Ricart Torres E. Fracturas vertebrales múltiples tras el efecto rebote de denosumab en una mujer con posmenopausia. *Aten Primaria*. 2024;56(2):102810.
Ricart Torres E. Multiple vertebral fractures after rebound effect of denosumab in postmenopausal woman. *Aten Primaria*. 2024;56(2):102810 (In Spanish).
<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102810>
10. De Vincentis S, Domenici D, Ansaloni A, Boselli G, D'Angelo G, Russo A, et al. COVID-19 lockdown negatively impacted on adherence to denosumab therapy: incidence of non-traumatic fractures and role of telemedicine. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(10):1887–97.
<https://doi.org/10.1007/s40618-022-01820-8>
11. Аврунин АС. Остеоцитарное ремоделирование: история вопроса, современные представления и возможности клинической оценки. *Травматология и ортопедия России*. 2012;1(63):128–34.
Avrunin AS. Osteocytic remodeling: question history, modern representations and possibilities of the clinical estimation. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2012;1(63):128–34 (In Russ.). EDN: [OWZWNN](https://doi.org/10.1007/s40618-022-01820-8)
12. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev*. 2013;34:658–90.
<https://doi.org/10.1210/er.2012-1026>
13. Schaffler MB, Cheung WY, Majeska R, Kennedy O. Osteocytes: master orchestrators of bone. *Calcif Tissue Int*. 2014;94(1):5–24.
<https://doi.org/10.1007/s00223-013-9790-y>
14. Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C. Genetic

- control of bone formation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2009;25:629–48.
<https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.042308.113308>
15. Long F. Building strong bones: molecular regulation of the osteoblast lineage. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011;13(1):27–38.
<https://doi.org/10.1038/nrm3254>
 16. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature.* 2003;423(6937):349–55.
<https://doi.org/10.1038/nature01660>
 17. Plotkin LI, Bellido T. Osteocytic signalling pathways as therapeutic targets for bone fragility. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(10):593–605.
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.71>
 18. Blair HC, Larrouette QC, Li Y, Lin H, Beer-Stoltz D, Liu L, et al. Osteoblast differentiation and bone matrix formation *in vivo* and *in vitro*. *Tissue Eng Part B Rev.* 2017;23(3):268–80.
<https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2016.0454>
 19. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys.* 2008;473(2):139–46.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.03.018>
 20. Yahara Y, Nguyen T, Ishikawa K, Kamei K, Alman BA. The origins and roles of osteoclasts in bone development, homeostasis and repair. *Development.* 2022;149(8):dev199908.
<https://doi.org/10.1242/dev.199908>
 21. Kim JM, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim JH. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis. *Cells.* 2020;9(9):2073.
<https://doi.org/10.3390/cells9092073>
 22. Sølling AS, Harsløf T, Jørgensen NR, Langdahl B. Changes in RANKL and TRAcP 5b after discontinuation of denosumab suggest RANKL mediated formation of osteoclasts results in the increased bone resorption. *Osteoporos Int.* 2023;34(3):599–605.
<https://doi.org/10.1007/s00198-022-06651-0>
 23. McDonald MM, Kim AS, Mulholland BS, Rauner M. New insights into osteoclast biology. *JBMR Plus.* 2021;5(9):e10539.
<https://doi.org/10.1002/jbm4.10539>
 24. Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8(6):225–35.
<https://doi.org/10.1177/1759720X16670154>
 25. Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP, Hocking LJ, Helfrich MH. Bone remodelling at a glance. *J Cell Sci.* 2011;124(Pt 7):991–8.
<https://doi.org/10.1242/jcs.063032>
 26. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(11):576–81.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.03.008>
 27. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, Villa A, Helfrich MH. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(9):522–36.
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.137>
 28. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(3):R131–51.
<https://doi.org/10.1530/EJE-15-0118>
 29. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res.* 1998;13(5):763–73.
<https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.5.763>
 30. Clarke BL, Khosla S. Physiology of bone loss. *Radiol Clin North Am.* 2010;48:483–95.
<https://doi.org/10.1016/j.rcl.2010.02.014>
 31. Zhao R, Wang X, Feng F. Upregulated cellular expression of IL-17 by CD4+ T-cells in osteoporotic postmenopausal women. *Ann Nutr Metab.* 2016;68:113–8.
<https://doi.org/10.1159/000443531>
 32. Pietschmann P, Mechtcheriakova D, Meshcheryakova A, Foger-Samwald U, Ellinger I. Immunology of osteoporosis: a mini-review. *Gerontology.* 2016;62:128–37.
<https://doi.org/10.1159/000431091>
 33. Rauner M, Sipos W, Pietschmann P. Osteoimmunology. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143:31–48.
<https://doi.org/10.1159/000098223>
 34. Cline-Smith A, Axelbaum A, Shashkova E, Chakraborty M, Sanford J, Panesar P, et al. Ovariectomy activates chronic low-grade inflammation mediated by memory T cells, which promotes osteoporosis in mice. *J Bone Miner Res.* 2020;35:1174–87.
<https://doi.org/10.1002/jbmr.3966>
 35. Ukon Y, Makino T, Kodama J, Tsukazaki H, Tateiwa D, Yoshikawa H, et al. Molecular-based treatment strategies for osteoporosis: a literature review. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2557.
<https://doi.org/10.3390/ijms20102557>
 36. Appelman-Dijkstra NM, Oei HLDW, Vlug AG, Winter EM. The effect of osteoporosis treatment on bone mass. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2022;36(2):101623.
<https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101623>
 37. Chavassieux P, Portero-Muzy N, Roux JP, Horlait S, Dempster DW, Wang A, et al. Reduction of cortical bone turnover and erosion depth after 2 and 3 years of denosumab: iliac bone histomorphometry in the FREEDOM trial. *J Bone Miner Res.* 2019;34(4):626–31.
<https://doi.org/10.1002/jbmr.3631>
 38. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int.* 2017;28(5):1723–32.
<https://doi.org/10.1007/s00198-017-3919-1>
 39. Kim AS, Girgis CM, McDonald MM. Osteoclast recycling and the rebound phenomenon following denosumab discontinuation. *Curr Osteoporos Rep.* 2022;20(6):505–15.

- <https://doi.org/10.1007/s11914-022-00756-5>
40. McDonald MM, Khoo WH, Ng PY, Xiao Y, Zamerli J, Thatcher P, et al. Osteoclasts recycle via osteomorphs during RANKL-stimulated bone resorption. *Cell*. 2021;184(5):1330–1347.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.002>
 41. Fontalis A, Gossiel F, Schini M, Walsh J, Eastell R. The effect of denosumab treatment on osteoclast precursor cells in postmenopausal osteoporosis. *Bone Reports*. 2020;13:100457. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.08.010>
 42. Fu Q, Bustamante-Gomez NC, Reyes-Pardo H, Gubrij I, Escalona-Vargas D, Thostenson JD, et al. Reduced osteoprotegerin expression by osteocytes may contribute to rebound resorption after denosumab discontinuation. *JCI Insight*. 2023;8(18):e167790. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.167790>
 43. Ebina K, Hirao M, Tsuboi H, Nagayama Y, Kashii M, Kaneshiro S, et al. Effects of prior osteoporosis treatment on early treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2020;140:115574. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115574>
 44. Kashii M, Ebina K, Kitaguchi K, Yoshikawa H. Romosozumab was not effective in preventing multiple spontaneous clinical vertebral fractures after denosumab discontinuation: a case report. *Bone Reports*. 2020;13:100288. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2020.100288>
 45. Grassi G, Chiodini I, Palmieri S, Cairolì E, Arosio M, Eller-Vainicher C. Bisphosphonates after denosumab withdrawal reduce the vertebral fractures incidence. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(3):387–96. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0157>
 46. Tutaworn T, Nieves JW, Wang Z, Levin JE, Yoo JE, Lane JM. Bone loss after denosumab discontinuation is prevented by alendronate and zoledronic acid but not risenedronate: a retrospective study. *Osteoporos Int*. 2023;34(3):573–84. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06648-9>
 47. Laura I, Felicia B, Alexia C, Aude M, Florence B, Mu-rielle S, et al. Which treatment to prevent an imminent fracture? *Bone Rep*. 2021;15:101105. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2021.101105>
 48. Kong SH, Kim JH, Kim SW, Jeong AJ, Lee SH, Ye SK, Shin CS. Effect of denosumab on the change of osteoclast precursors compared to zoledronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Metab*. 2022;29(2):93–101. <https://doi.org/10.11005/jbm.2022.29.2.93>
 49. Pavone V, Testa G, Giardina SMC, Vescio A, Restivo DA, Sessa G. Pharmacological therapy of osteoporosis: a systematic current review of literature. *Front Pharmacol*. 2017;8:803. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00803>
 50. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(9):1032–45. <https://doi.org/10.4065/83.9.1032>
 51. Barnsley J, Buckland G, Chan PE, Ong A, Ramos AS, Baxter M, et al. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(4):759–73. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01817-y>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Н.Ю. Вельц – планирование исследования, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; О.В. Вельц – идея, написание отдельных разделов рукописи; Р.Н. Аляутдин – написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Nataliya Yu. Velts planned the study, drafted and edited the manuscript, and formulated the conclusions. Olga V. Velts conceived the idea of the study and drafted individual sections of the manuscript. Renad N. Alyautdin drafted and edited the manuscript and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Вельц Ольга Владимировна
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0223-7335>

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Nataliya Yu. Velts, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Olga V. Velts
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0223-7335>

Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Поступила 11.04.2024

После доработки 28.05.2024

Принята к публикации 06.06.2024

Received 11 April 2024

Revised 28 May 2024

Accepted 6 June 2024