

Опыт применения деносумаба в терапии остеопороза у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды

Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Смирнов А.В., Глухова С.И., Насонов Е.Л.

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

Терапия ревматоидного артрита (РА) направлена не только на подавление воспаления, но и на предупреждение локальной и генерализованной потери костной ткани, особенно у больных, получающих глюкокортикоиды (ГК). Перспективным препаратом для лечения вторичного остеопороза (ОП) является деносумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывает RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand), препятствует взаимодействию с рецептором на остеокластах, снижает активность остеокластов и ингибирует резорбцию костной ткани.

Цель исследования — оценить минеральную плотность кости (МПК) осевого и периферического скелета, эрозивные и деструктивные изменения в кистях и стопах у больных РА, получающих ГК, через 12 мес после лечения деносумабом.

Пациенты и методы. 66 женщин в постменопаузе, страдающих РА, с установленным ОП получили дважды подкожно деносумаб 60 мг: исходно и через 6 мес. МПК измеряли до лечения и через 12 мес наблюдения, используя двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию трех отделов: поясничного отдела позвоночника (L_{1-IV}), шейки бедра (ШБ) и дистального отдела предплечья (ДОП). Изменение счета по Sharp/van der Heijde (SVH; количество эрозий, суженных щелей и общий счет) оценивали исходно и через 12 мес с помощью рентгенограмм кистей и стоп.

Результаты и обсуждение. Средний возраст больных составил 59,6±7,4 года, средняя длительность РА — 17,7±10,4 года. Все пациенты получали противовоспалительную терапию, в том числе 34 (49,3%) — ГК. В этой группе МПК в L_{1-IV} до и после лечения составила 0,809±0,109 и 0,849±0,117 г/см² соответственно (p<0,0001); в ШБ — 0,598±0,087 и 0,609±0,083 г/см² (p=0,045); в ДОП — 0,496±0,113 и 0,498±0,106 г/см² (p>0,05). Независимо от характера противовоспалительной терапии (с/без ГК) отмечены достоверное увеличение МПК в L_{1-IV} и ШБ, стабилизация в ДОП в обеих группах больных. До и после лечения деносумабом в группе, получавшей ГК (ГК+), наблюдалось достоверное увеличение показателя числа эрозий до 32,5 [13,0; 78,0] балла против 33,0 [13,0; 90,0] баллов (p=0,043) и общего счета SVH до 146,5 [93,0; 221,0] балла против 149,0 [93,0; 221,0] баллов (p=0,027) соответственно. Увеличения числа суженных щелей в группе ГК+ не отмечено. В группе пациенток, не получавших ГК (ГК-), показатели числа эрозий, сужения суставных щелей, общего счета по SVH достоверно не изменились.

Выводы. Терапия деносумабом 60 мг подкожно 2 раза в год с интервалом в 6 мес позволила достоверно увеличить МПК в L_{1-IV} и ШБ, стабилизировать в ДОП независимо от приема ГК. Отрицательная динамика числа эрозий и общего счета SVH отмечена преимущественно в группе ГК+. Показатели счета по SVH в кистях и стопах у больных группы ГК- оставались стабильными.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; остеопороз; деносумаб; глюкокортикоиды; минеральная плотность кости; эрозии.

Контакты: Ирина Степановна Дыдыкина; dydykina_is@mail.ru

Для ссылки: Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Смирнов АВ и др. Опыт применения деносумаба в терапии остеопороза у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды. Современная ревматология. 2018;12(2):50–57.

Experience with denosumab therapy for osteoporosis in rheumatoid arthritis patients receiving glucocorticoids

Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Smirnov A.V., Glukhova S.I., Nasonov E.L.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Rheumatoid arthritis (RA) therapy is aimed not only at suppressing inflammation, but also at preventing local and generalized bone loss, particularly in patients receiving glucocorticoids (GCs). Denosumab, a fully human monoclonal antibody that binds to the receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL), prevents interaction with the receptor on osteoclasts, reduces their activity, and inhibits bone resorption is a promising drug for the treatment of secondary osteoporosis (OP).

Objective: to assess bone mineral density (BMD) in the axial and peripheral skeleton, erosive and destructive changes in the hands and feet of GC-treated patients with RA 12 months after denosumab treatment.

Patients and methods. Sixty-six postmenopausal women suffering from RA with a documented diagnosis of OP received denosumab 60 mg subcutaneously twice: at baseline and 6 months later. BMD was measured before treatment and after 12 months of follow-up, by using dual-energy X-ray absorptiometry of three sections: the lumbar spine (L_{1-IV}), femoral neck (FN) and distal forearm (DF). A change in Sharp/van der Heijde (SvH) scores, as well as the number of erosions and narrowed articular slits, and total scores were assessed, by using hand and foot radiographs, at baseline and after 12 months.

Results and discussion. The mean age of the patients was 59.6±7.4 years; the mean duration of RA was 17.7±10.4 years. All the patients received anti-inflammatory therapy, including 34 (49.3%) patients who took GCs. In this group, pre- and posttreatment BMD in L_{1-IV} was

0.809 ± 0.109 and 0.849 ± 0.117 g/cm², respectively ($p < 0.0001$); that in FN was 0.598 ± 0.087 and 0.609 ± 0.083 g/cm² ($p=0.045$); and that in DF was 0.496 ± 0.113 and 0.498 ± 0.106 g/cm², respectively ($p>0.05$). Regardless of the nature of anti-inflammatory therapy (with/without GCs), BMD in L_{1-IV} and FN increased significantly DF stabilized in both patient groups. Before/after denosumab treatment, the GC (GC+) group showed a significant increase in the number of erosions up to 32.5 [13.0; 78.0] and 33.0 [13.0; 90.0] scores, respectively ($p=0.043$) and in the total SvH scores up to 146.5 [93.0; 221.0] and 149.0 [93.0; 221.0] respectively ($p=0.027$). There was no increase in the number of narrowed slits in the GC+ group. The number of erosions, narrowed articular slits, or the total SvH scores did not significantly change in the group of patients who did not receive GC (GC-).

Conclusion. Therapy with subcutaneous denosumab 60 mg 2 times yearly at semiannual intervals could significantly increase BMD in L_{1-IV} and FN and stabilize in DF regardless of GC use. Negative changes in the number of erosions and total SvH scores were noted mainly in the GC+ group. The SvH scores for the hands and feet remained unchanged in the patients of the GC- group.

Keywords: rheumatoid arthritis; osteoporosis; denosumab; glucocorticoids; bone mineral density; erosions.

Contact: Irina Stepanovna Dydykina; dydykina_is@mail.ru

For reference: Dydykina IS, Kovalenko PS, Smirnov AV, et al. Experience with denosumab therapy for osteoporosis in rheumatoid arthritis patients receiving glucocorticoids. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12 (2):50–57.

DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-50-57

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся развитием системного воспалительного поражения внутренних органов и хронического артрита (синовит) [1], главной особенностью которого является возникновение остеокласт-ассоциированных эрозий субхондральной кости и периартикулярной остеопении [1, 2]. Ключевым фактором, запускающим костную деструкцию при РА, является активация сигнального пути RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand), который обеспечивает дифференцировку остеокластов (ОК), поддержание их функциональной активности и выживание [3].

ГК являются наиболее частой причиной вторичного остеопороза (ОП) [4]. Установлено, что начальная фаза потери костной ткани связана с повышением активности ОК и увеличением костной резорбции, а следующая фаза — с подавлением активности остеобластов (ОБ) и уменьшением костеобразования. Непрямое влияние ГК на кость включает уменьшение абсорбции кальция в кишечнике, повышение его экскреции с мочой, гипогонадизм [5, 6].

Влияние ГК на костную ткань проявляется не только в снижении минеральной плотности кости (МПК), но и в изменении скорости костного ремоделирования, минерализации, нарушении микроархитектоники кости. Вторичный ОП при РА, в том числе ГК-индуцированный, развивается как у женщин, так и у мужчин во всех возрастных группах. Терапия низкими дозами ГК ($\leq 7,5$ мг/сут) более 12 мес также приводит к снижению МПК независимо от сохранности менструального цикла, активности РА и функциональной недостаточности суставов [7–9]. Длительность приема, среднесуточная и кумулятивная доза ГК являются доказанными факторами риска ОП и переломов, в том числе проксимального отдела бедра, при РА [10, 11].

В то же время обсуждается вопрос о протективной роли низких доз ГК в отношении МПК. Предполагается, что применение низких доз ГК может оказывать антиостеопоротический эффект, снижать риск переломов вследствие подавления или уменьшения выраженности воспаления, боли, увеличения двигательной активности пациентов [12–14].

Для коррекции нарушений метаболизма костной ткани при РА широко применяются антиостеопоротические препараты. Особый интерес представляют результаты лечения принципиально новыми лекарственными средствами, к ко-

торым относится деносуаб. Механизм его действия связан с подавлением активности ОК. Деносуаб — полностью человеческое моноклональное антитело (IgG) к RANKL, которое связывает RANKL и препятствует взаимодействию с его рецептором на поверхности ОК. В результате деносуаб ингибирует созревание, выживание и активацию ОК, тем самым блокируя резорбцию кости [15].

Цель исследования — оценить через 12 мес наблюдения эффект деносуаба в отношении МПК осевого и периферического скелета, эрозивных и деструктивных изменений в кистях и стопах у больных РА, получающих ГК.

Пациенты и методы. В открытое контролируемое нерандомизированное проспективное наблюдательное 12-месячное исследование эффективности и безопасности деносуаба у женщин, страдающих РА, с установленным диагнозом ОП последовательно, по мере обращения в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) и подписания информированного согласия на участие в исследовании, включено 69 пациенток в постменопаузе. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Все пациентки отвечали критериям РА (ACR, 1987) и ОП (рекоммендации РАОП, 2012) [16]. Закончили исследование 66 больных (2 больных поменяли место жительства, 1 отказалась от участия в исследовании по семейным обстоятельствам). Средний возраст больных составил $59,6\pm 7,4$ года, длительность РА — $17,7\pm 10,4$ года.

В зависимости от характера противовоспалительной терапии, в соответствии с целью исследования, больные были распределены на две группы. 1-ю группу (ГК+) составили 34 (49,3%) больных, получавших ГК в дозе от 1 до 15 мг/сут в период терапии деносуабом. Средняя суточная доза ГК — $3,4\pm 0,9$ мг/сут, средняя длительность приема — $102,9\pm 81,1$ мес, средняя кумулятивная доза ГК — $16\ 367,4\pm 5378,7$ мг. Во 2-ю группу (ГК-) были включены 35 (50,7%) больных РА, никогда не получавших ГК ($n=18$) или не получавших ГК не менее 1 года до включения в исследование ($n=17$).

Средний возраст больных в группе ГК+ составил $58,0\pm 7,7$, в группе ГК- — $61,2\pm 6,9$ года ($p>0,05$). Рост пациенток в 25 лет и на момент начала исследования был сопоставим; текущая масса тела и индекс массы тела (ИМТ) были меньше в группе ГК+, чем в группе ГК-, и составили: $64,14\pm 10,35$ кг против $70,10\pm 9,95$ кг ($p=0,025$) и $24,93\pm 4,02$ кг/см² против $27,04\pm 4,39$ кг/см² ($p=0,046$) соответственно.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика больных РА в зависимости от приема ГК на момент включения в исследование

Показатель	Значение		p
	ГК+ (n=34)	ГК- (n=35)	
Возраст, годы (M±δ)	58,0±7,7	61,2±6,9	>0,05
Рост в 25 лет, см (M±δ)	163,97±5,88	163,45±4,80	>0,05
Рост в настоящее время, см (M±δ)	161,36±6,72	161,31±5,31	>0,05
Масса тела в настоящее время, кг (M±δ)	64,14±10,35	70,10±9,95	0,025
ИМТ, кг/см ² (M±δ)	24,93±4,02	27,04±4,39	0,046
Возраст наступления менопаузы, годы (M±δ)	47,54±5,33	47,68±4,67	>0,05
Длительность менопаузы, годы (M±δ)	11,42±7,16	13,57±5,57	>0,05
Наличие хирургической менопаузы, n (%)	5 (14,7)	7 (20,0)	>0,05
Наступление менопаузы до развития РА, n (%)	9 (27,3)	22 (62,8)	0,002
Возраст начала РА, годы (M±δ)	37,1±12,8	46,9±13,0	0,003
Длительность РА, годы (M±δ)	21,2±10,8	14,3±8,9	0,005
Серопозитивность по РФ, n (%)	24 (70,6)	26 (74,3)	>0,05
Серопозитивность по АЦЦП, n (%)	26 (76,4)	25 (71,4)	>0,05
Внесуставные проявления, n (%)	14 (41,1)	10 (28,5)	>0,05
Рентгенологическая стадия РА, n (%):			
I	0 (0,0)	2 (5,7)	>0,05
II	7 (20,6)	14 (40,0)	>0,05
III	13 (38,2)	9 (25,7)	>0,05
IV	14 (41,2)	10 (28,6)	>0,05
DAS28 исходно, баллы (M±δ)	4,10±0,92	3,98±1,15	>0,05
Активность РА по DAS28, n (%):			
ремиссия	2 (5,9)	3 (8,6)	>0,05
низкая	4 (11,8)	4 (11,4)	>0,05
умеренная	21 (61,7)	24 (68,6)	>0,05
высокая	7 (20,6)	4 (11,4)	>0,05
HAQ (баллы), n (%):			
≤1	8 (26,7)	14 (63,6)	>0,05
1–2	20 (66,7)	7 (31,8)	>0,05
≥2	2 (6,7)	1 (4,5)	>0,05
HAQ исходно, баллы (M±δ)	1,279 ± 0,511	1,132 ± 0,699	>0,05
ФК, n (%):			
I	5 (14,7)	4 (11,4)	>0,05
II	27 (79,4)	29 (82,9)	>0,05
III	2 (5,9)	2 (5,7)	>0,05
IV	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,05

Примечание. M – среднее значение, δ – стандартное отклонение; n – число больных.

По возрасту наступления менопаузы и ее длительности группы не различались, однако в группе ГК+ менопауза достоверно чаще наступала после возникновения РА, а в группе ГК- – до развития РА: 9 (27,3%) и 22 (62,8%) пациентки соответственно (p=0,002). Длительность РА в группе ГК+ была достоверно больше: 21,2±10,8 года против 14,3±8,9 года в группе ГК- (p=0,005). Возраст начала РА в группе ГК+ был достоверно меньше и составил 37,1±12,8 года против 46,9±13,0 лет в группе ГК- (p=0,003). Группы больных ГК+ и ГК- были сопоставимы по ревматоидному фактору (РФ) и

концентрации антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови. Не отмечено различий между группами при оценке активности РА по DAS28, рентгенологической стадии заболевания, функциональному классу и показателю HAQ (табл. 1).

Подавляющее большинство больных в обеих группах получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП): 31 (91,2%) в группе ГК+ и 29 (82,7%) в группе ГК-, преимущественно метотрексат (МТ) – 16 (47,0%) и 19 (54,3%) соответственно и лефлуномид (ЛЕФ) – 9 (26,5%) и 5 (14,3%) со-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Сравнительная характеристика базисной терапии, сопутствующих заболеваний, переломов у больных РА в зависимости от приема ГК на момент включения в исследование

Показатель	Среднее значение		p
	ГК+ (n=34)	ГК- (n=35)	
Терапия БПВП, n (%):	31 (91,2)	29 (82,7)	
МТ	16 (47,0)	19 (54,3)	
ЛЕФ	9 (26,5)	5 (14,3)	
плаквенил	4 (11,7)	2 (5,7)	>0,05
АЗА	1 (2,9)	2 (5,7)	
СУЛЬФ	0 (0,0)	1 (2,8)	
тауредон	1 (2,9)	0 (0,0)	
Длительность приема БПВП, мес (M±δ)	77,08±65,69	80,31±66,35	>0,05
Низкоэнергетические переломы в анамнезе, n (%)	20 (58,8)	18 (51,4)	>0,05
Возраст на момент возникновения первого перелома, годы (M±δ)	48,9±10,1	50,4±10,8	>0,05
Переломы, произошедшие после развития РА, n (%)	19 (55,9)	13 (37,1)	> 0,05
Низкоэнергетические переломы после 40 лет или после наступления менопаузы, n (%)	18 (52,9)	18 (51,4)	> 0,05
≥2 переломов, n (%)	9 (26,4)	6 (17,1)	> 0,05
Хотя бы 1 сопутствующее заболевание, n (%)	32 (94,1)	26 (74,3)	0,019
≥2 сопутствующих заболеваний, n (%)	17 (50,0)	21 (60,0)	>0,05
АГ, n (%)	26 (76,4)	24 (68,5)	>0,05
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (5,9)	1 (2,8)	>0,05
ИБС, n (%)	7 (20,6)	11 (31,4)	>0,05
ИМ в анамнезе, n (%)	1 (2,9)	2 (5,7)	>0,05
СД 2-го типа, n (%)	2 (5,9)	2 (5,7)	>0,05
Хронический бронхит или бронхиальная астма, n (%)	8 (23,5)	12 (34,2)	>0,05
Язвенная болезнь желудка и/или ДПК, n (%)	8 (23,5)	4 (11,4)	>0,05
Остеонекроз, n (%)	8 (23,5)	9 (25,7)	>0,05
Эндопротезирование, n (%)	6 (17,6)	7 (20,0)	>0,05

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; АЗА – азатиоприн; СУЛЬФ – сульфасалазин.

ответственно. Различия между группами по приему БПВП отсутствовали.

Не отмечено различий между группами по частоте остеонекроза различной локализации, состоянию после эндопротезирования. Переломы в анамнезе имели 20 (58,8%) пациенток группы ГК+ и 18 (51,4%) группы ГК-, в том числе у 19 (55,9%) и 13 (37,1%) больных соответственно переломы возникли после установления диагноза РА. Остеопоротические переломы, т. е. переломы, произошедшие при минимальной травме или спонтанно на фоне менопаузы или в возрасте 40 лет и старше, были у 18 (52,9%) пациенток группы ГК+ и у 18 (51,4%) группы ГК-. Средний возраст больных на момент возникновения первого перелома составил 48,9±10,1 и 50,4±10,8 года соответственно. Два и более перелома в анамнезе имели 9 (26,4%) и 6 (17,1%) больных соответственно. В группе ГК+ хотя бы одно сопутствующее заболевание имели 32 (94,1%) больных, два и более – 17 (50,0%), в группе ГК- – 26 (74,3%) и 21 (60,0%) соответственно. Спектр и частота сопутствующих заболеваний в каждой группе представлены в табл. 2.

Таким образом, группы ГК+ и ГК- больных РА были сопоставимы по возрасту на момент включения в исследование, возрасту наступления и длительности менопаузы, основным клиническим характеристикам и проявлениям РА, спектру сопутствующих заболеваний, переломов в анамнезе, проводимой терапии БПВП. Однако больные группы ГК+ по сравнению с пациентками группы ГК- имели более низкий ИМТ; возраст на момент начала РА (в том числе до наступления менопаузы) у них был меньше, а длительность болезни – больше, сопутствующие заболевания отмечались чаще.

Все больные получили две подкожные инъекции деносумаба 60 мг (исходно и через 6 мес). Динамическое наблюдение включало 5 визитов через каждые 3 мес. Оценивали безопасность терапии, показатели общего и биохимического анализов крови (лаборатория НИИР им. В.А. Насоновой), число болезненных и припухших суставов, активность РА по DAS28, функциональный статус по HAQ, ежедневную физическую активность (длительность прогулок и ходьбы в день), приверженность противовоспалительной терапии РА и приему препаратов кальция и витамина D.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 3. Характеристика МПК изучаемых отделов скелета в группах больных РА, сформированных в зависимости от приема ГК при включении в исследование (г/см², M±δ)

Показатель	Значение		p
	ГК+ (n=34)	ГК- (n=35)	
МПК L _{I-IV} : исходно через год	0,809±0,109	0,833±0,098	>0,05
	0,849±0,117	0,879±0,100	>0,05
МПК ШБ: исходно через год	0,598±0,087	0,649±0,086	0,017
	0,609±0,083	0,668±0,083	0,013
МПК ДОП: исходно через год	0,496±0,113	0,499±0,062	>0,05
	0,498±0,106	0,508±0,068	>0,05

Таблица 4. Динамика МПК (г/см²) на фоне терапии деносуабом в группах больных в зависимости от приема ГК

Область измерения	ГК+ (n=34)		p	ГК- (n=32)		p
	исходно	МПК через 12 мес		исходно	МПК через 12 мес	
L _{I-IV}	0,809±0,109	0,849±0,117	<0,0001	0,839±0,098	0,879±0,100	<0,0001
ШБ	0,598±0,086	0,609±0,083	0,045	0,648±0,084	0,668±0,083	0,002
ДОП	0,496±0,113	0,498±0,106	0,700	0,501±0,064	0,509±0,068	0,065

Таблица 5. Среднее изменение МПК в изучаемых отделах скелета на фоне терапии деносуабом в зависимости от характера противовоспалительной терапии

Область измерения	ГК+ (n=34)		ГК- (n=32)	
	положительная динамика МПК, n (%)	среднее изменение МПК через 12 мес терапии, % (min, max)	положительная динамика МПК, n (%)	среднее изменение МПК через 12 мес терапии, % (min, max)
L _{I-IV}	29 (85,3)	+4,7 (от -4,6 до +17,6)	29 (90,6)	+4,5 (от -0,8 до 19,6)
ШБ	21 (61,7)	+2,1 (от -8,7 до +13,5)	24 (75,0)	+3,5 (от -14,6 до +21,7)
ДОП	19 (55,9)	+0,6 (от -13,2 до +30,4)	21 (65,6)	+0,9 (от -9,1 до +8,4)

У всех больных была определена МПК в L_{I-IV}, шейке бедра (ШБ), предплечье в целом (total) и в дистальном отделе предплечья (ДОП) в динамике (исходно и через 12 мес) с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Hologic QDR1000. По данным рентгенографии кистей и дистальных отделов стоп в динамике была проведена оценка эрозивно-деструктивных изменений (счет по SVH).

На всех больных заполнены специально разработанные тематические карты, данные внесены в электронную базу для дальнейшей статистической обработки. Статистическая обработка материала выполнена с использованием программ Microsoft Excel, а также программы Statistica 6.0, включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. При сравнении параметров с нормальным распределением применяли парный t-тест для независимых выборок. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, результаты представлены в виде медианы (M) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты. Не установлено различий между группами ГК+ и ГК- по МПК в L_{I-IV} и ДОП при включении в исследование. МПК в L_{I-IV} находилась на уровне 0,809±0,109 г/см² против 0,833±0,098 г/см², в ДОП – 0,496±0,113 г/см² против 0,499±0,062 г/см² (табл. 3). МПК в ШБ исходно в группе ГК+ была ниже, чем в группе ГК-, и составила 0,598±0,086 и 0,649±0,083 г/см² соответственно (табл. 4).

Через 12 мес терапии деносуабом в группах ГК+ и ГК- МПК в L_{I-IV} и ШБ достоверно увеличилась, а в ДОП стабилизировалась в обеих группах (см. табл. 4). Среднее изменение МПК через 12 мес терапии деносуабом в группе ГК+ составило: в L_{I-IV} +4,7% (от -4,6 до +17,6), в ШБ +2,1% (от -8,7 до +13,5), в ДОП +0,6% (от -13,2 до +30,4). В группе ГК- среднее изменение МПК было сопоставимым и составило: в L_{I-IV} +4,5% (от -0,8 до +19,6), в ШБ +3,5% (от -14,6 до +21,7), в ДОП +0,9% (от -9,1 до +8,4; табл. 5).

При включении в исследование показатели числа эрозий и общего счета по SVH у больных в группах ГК+ и ГК- практически не различались. Показатель сужения суставных щелей в группе ГК+ был достоверно больше, чем в группе ГК- (табл. 6).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 6. Сравнительная характеристика показателей счета по SVH у больных РА при включении в исследование в зависимости от приема ГК (баллы; Me [25%; 75%])

Показатель	ГК+ (n=34)	ГК- (n=35)	p
Счет эрозий	32,5 [13,0; 78,0]	16,5 [2,5; 47,5]	>0,05
Счет суженных щелей	113,5 [77,0; 134,0]	83,0 [52,5; 113,5]	0,044
Общий счет SVH	146,5 [93,0; 221,0]	98,5 [69,0; 161,0]	>0,05

Таблица 7. Динамика эрозий, сужения суставных щелей и суммарного счета по SVH в кистях и стопах на фоне терапии деносуабом у больных РА в зависимости от приема ГК (баллы; Me [25%; 75%]; M±SD)

Показатель	ГК+ (n=34)		p	ГК- (n=32)		p
	исходно	через 1 год		исходно	через 1 год	
Счет эрозий	32,50 [13,00; 78,00] 49,67±45,98	33,00 [13,00; 90,00] 50,61±46,49	0,043	16,50 [2,50; 47,50] 40,18±55,40	16,50 [3,50; 47,50] 40,53±55,30	0,109
Счет суженных щелей	113,50 [77,00; 134,00] 103,32±36,74	113,50 [77,00; 134,00] 103,82±37,01	0,067	83,00 [52,50; 113,50] 84,06±39,43	83,00 [52,50; 113,50] 84,28±39,27	0,99
Общий счет SVH	146,50 [93,00; 221,00] 153,00 ± 77,71	149,00 [93,00; 221,00] 154,44±78,72	0,027	98,50 [69,00; 161,00] 124,25±87,89	103,50 [69,00; 161,00] 124,71±87,71	0,273

Через 12 мес лечения деносуабом в группе ГК+ отмечено достоверное увеличение показателя числа эрозий: 32,5 [13,0; 78,0] балла против 33,0 [13,0; 90,0] баллов ($p=0,043$) и общего счета по Sharp/van der Heijde (SVH): 146,5 [93,0; 221,0] балла против 149,0 [93,0; 221,0] баллов ($p=0,027$) соответственно. Увеличения числа суженных щелей в группе ГК+ не отмечено. У пациенток в группе ГК- показатель числа эрозий, сужения суставных щелей, общего счета SVH достоверно не изменился (табл. 7).

Таким образом, прием ГК не оказал существенного влияния на динамику МПК изучаемых отделов скелета. МПК в L_{I-IV} и ШБ достоверно увеличилась на фоне терапии деносуабом, а в ДОП оставалась стабильной независимо от характера противовоспалительной терапии. В то же время увеличение числа эрозий и суммарного счета по SVH отмечено в группе больных ГК+. Показатели счета по SVH в кистях и стопах у больных, не получавших ГК, оставались стабильными.

В течение 12 мес наблюдения не выявлено серьезных неблагоприятных реакций (НР), связанных с приемом деносуаба и потребовавших отмены препарата, дополнительных назначений лекарственной терапии, госпитализации или какого-либо специального обследования. У 4 (5,8%) больных возникло незначительное усиление боли в мышцах и суставах в течение 3–4 дней после первого введения препарата. Другие НР отсутствовали.

У 1 больной через 7 мес после начала лечения произошел травматический перелом (падение с лестницы), по поводу чего она обратилась за помощью спустя 2 мес после травмы (усиление боли в правом плечевом суставе). По данным компьютерной томографии через 2,5 мес после травмы установлен диагноз: перелом большого бугорка правой плечевой кости с признаками консолидации; отрыв передне-нижнего сегмента суставной впадины лопатки справа (повреждение Банкарта).

Обсуждение. Сведения о применении деносуаба у больных РА чрезвычайно ограничены и представлены единичными публикациями на небольших выборках пациентов. Между тем, учитывая механизм действия препарата, использование его при РА представляется перспективным.

Результаты, полученные нами в условиях реальной клинической практики, совпадают с данными 12-месячного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования II фазы [17]. Авторы изучали влияние деносуаба на МПК и костное ремоделирование у больных РА, получающих ГК или бисфосфонаты в качестве сопутствующей терапии. Через 12 мес у больных РА, леченных деносуабом 60 мг ($n=71$), МПК в L_{I-IV} и ШБ достоверно увеличилась по сравнению с плацебо независимо от ее исходного значения и сопутствующей терапии ГК. У наших больных увеличение МПК в L_{I-IV} и ШБ также происходило независимо от приема ГК.

А.А. Deodhar и соавт. [18] изучали влияние деносуаба (60 или 180 мг) на МПК кисти, а также связь между МПК кисти и количеством эрозий у больных РА, получавших МТ. В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование было включено 56 пациентов: 13 получали плацебо, 21 – деносуаб 60 мг и 22 – деносуаб 180 мг. Плацебо и деносуаб вводили подкожно каждые 6 мес. Длительность наблюдения составила 12 мес. МПК обеих кистей определяли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии до начала лечения, затем через 1, 6 и 12 мес, МРТ кистей/запястий выполняли до начала и после 6 мес лечения, рентгенограммы кистей и дистальных отделов стоп – до начала терапии, через 6 и 12 мес. МПК кистей у пациентов, получавших деносуаб 60 мг, увеличилась на 0,8% через 6 мес и на 1,0% через 12 мес; у получавших 180 мг – на 2,0 и 2,5% соответственно; у получавших плацебо МПК уменьшилась на 1,2 и 2,0% соответственно. Количество эрозий оставалось близким к исходному в группах деносуаба и воз-

росло в группе плацебо. Отрицательная корреляция наблюдалась между МПК кистей и количеством эрозий. Оценку производили с использованием количественного счета эрозий по МРТ и метода SVH. Исследователи считают, что у пациентов с РА деносумаб сдерживает формирование эрозий, увеличивает МПК кистей. Эти же авторы ранее установили, что потеря МПК кисти у больных РА является предиктором нарушения функции кисти [19]. Вероятно, уменьшение потери МПК в кисти при использовании деносумаба может предотвратить развитие функциональной недостаточности.

J.T. Sharp и соавт. [20] измеряли толщину пястной кости, чтобы оценить влияние деносумаба на кортикальную кость при РА. В исследование было включено 227 больных активным эрозивным РА, которые были рандомизированы в три группы для лечения деносумабом 60 и 180 мг или плацебо подкожно 1 раз в 6 мес. Все пациенты получали стабильные дозы МТ, а также кальций и витамин D ежедневно. К 12 мес у пациентов, использовавших деносумаб на фоне продолжающегося лечения МТ, достоверно уменьшились потеря кортикальной кости и формирование эрозий.

По данным T. Takeuchi и соавт. [21], на фоне лечения деносумабом в течение года снизилось прогрессирование эрозий у пациентов с РА. Авторы установили, что при более частом назначении (1 раз в 2, 3 или 6 мес) отмечается более выраженный антиэрозивный эффект препарата. Деносумаб не влиял на динамику сужения суставных щелей, DAS28-СРБ, эффект по ACR. Более частое назначение деносумаба не продемонстрировало увеличения частоты НР.

Результаты нашего исследования совпадают с данными других авторов, установивших протективное действие деносумаба на МПК и эрозивный процесс в кистях и стопах у пациентов, не получавших ГК. Прием ГК не оказал негативного влияния на МПК в L-IV, однако число эрозий увеличилось.

Системный прием ГК более 3 мес независимо от дозы негативно влияет на костную ткань [7]. ГК уменьшают количество ОБ и остеоцитов (ОЦ) за счет снижения репликации и усиления апоптоза, что ведет к подавлению синтеза белков матрикса кости и скелетных факторов роста. ГК также усиливают костную резорбцию, предотвращая апоптоз зрелых ОК, за счет индуцирования продукции RANKL на ОБ. Негативное влияние ГК на ОБ, ОЦ и ОК приводит к замедлению ремоделирования кости и выраженному снижению качества и количества костной ткани [22]. Деносумаб не только контролирует функцию ОК в цикле ремоделирования кости, но и снижает созревание ОК в синовии при РА. Деносумаб может диффузно распределяться в субкортикальной и эндокортикальной кости с током крови [23] и, возможно, благодаря этому ингибировать рост числа эрозий в кости, препятствовать развитию периартикулярного и генерализованного ОП.

Выводы. В настоящее время по результатам клинических исследований создана убедительная доказательная база эффективности деносумаба при ОП. Однако сведений о влиянии препарата на МПК у больных, получающих ГК, пока мало. Немногочисленны и противоречивы данные о применении деносумаба при РА, в том числе касающиеся оценки его влияния на эрозивно-деструктивные изменения в кистях и стопах. Наше исследование выполнено на репрезентативной выборке больных в постменопаузе, длительно страдающих РА, половина из которых вынуждена получать лечение ГК. У всех больных диагностирован ОП смешанного генеза, осложненный в большинстве случаев возникновением переломов. Полученные результаты позволяют положительно оценить эффект терапии деносумабом при РА независимо от характера противовоспалительной терапии и рекомендовать его для включения в комплексное лечение больных РА с ОП.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 290 с. [Nasonov EL, Nasonova VA. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 290 p.]
2. Goldring SR. Inflammation-induced bone loss in the rheumatic diseases. In *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. John Wiley and Sons; 2009.
3. Hofbauer LC, Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004 Jul 28;292(4):490-5.
4. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose longterm corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med*. 1994 Feb;96(2): 115-23.
5. Maricic M. Update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011 Aug;37(3):415-31, vi. doi: 10.1016/j.rdc.2011.07.003.
6. Tannirandorn P, Epstein S. Drug-Induced Bone Loss. *Osteoporos Int*. 2000;11(8):637-59.
7. Лесняк ОМ, Баранова ИА, Торопцова НВ. Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше. Ярославль: Литера; 2013. 48 с. [Lesnyak OM, Baranova IA, Toroptsova NV. *Diagnostika, profilaktika i lechenie glyukokortikoidnogo osteoporozu u muzhchin i zhen-shchin 18 let i starshе* [Diagnosis, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis in men and women in age 18 and older]. Yaroslavl': Litera; 2013. 48 p.]
8. Gotsche PC, Johansen HK. Short-term, low-dose corticosteroids vs placebo and non-steroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000189.
9. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001158.
10. Подворотова ММ, Дыдыкина ИС, Таскина ЕА и др. Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):154-8. [Podvorotova MM, Dydykina IS, Taskina EA, et al. Risk factors for fractures in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results of the multicenter program «Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment»). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):154-8. (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2013-643]
11. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Дыдыкина ИС и др. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):393-7. [Taskina EA, Alekseeva LI, Dydykina IS, et al. Risk factors for fractures in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results of the multicenter program «Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment»). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):393-7. (In Russ.).]

doi: 10.14412/1995-4484-2014-393-397

12. Ghazi M, Kolta S, Briot K, et al.

Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2012 Feb;23(2):581-7. doi: 10.1007/s00198-011-1584-3. Epub 2011 Feb 25.

13. Haugeberg G, Strand A, Kvien TK,

Kirwan JR. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Arch Intern Med.* 2005 Jun 13; 165(11):1293-7.

14. Van Everdingen AA, Jacobs JW,

Siewertsz van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002 Jan 1;136(1):1-12. doi: 10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00006.

15. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ.

Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008 Apr;29(2):155-92. Epub 2007 Dec 5.

16. Лесняк ОМ, редактор. Клинические

рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Ярославль: Литера; 2012. 24 с. [Lesnyak OM, editor. *Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i vedeniyu bol'nykh s osteoporozom* [Clinical recommendations for the prevention and management of patients with osteoporosis]. Yaroslavl: Litera; 2012. 24 p.]

17. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al.

Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with RA receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis.* 2010 May;69(5):872-5. doi: 10.1136/ard.2009.112920. Epub 2009 Sep 3.

18. Deodhar AA, Dore RK, Mandel D, et al.

Denosumab-Mediated Increase in Hand Bone Mineral Density Associated With Decreased Progression of Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Apr;62(4):569-74. doi: 10.1002/acr.20004.

19. Deodhar AA, Brabyn J, Pande I, et al.

Hand bone densitometry in rheumatoid arthritis, a five year longitudinal study: an outcome measure and a prognostic marker.

Ann Rheum Dis. 2003 Aug;62(8):767-70.

20. Sharp JT, Tsuji W, Ory P, et al.

Denosumab Prevents Metacarpal Shaft Cortical Bone Loss in Patients With Erosive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Apr;62(4):537-44. doi: 10.1002/acr.20172.

21. Takeuchi T, Tanaka Y, Ishiguro N, et al.

Effect of denosumab on Japanese patients with rheumatoid arthritis: a dose-response study of AMG 162 (Denosumab) in patients with Rheumatoid arthritis on methotrexate to Validate inhibitory effect on bone Erosion (DRIVE)-a 12-month, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):983-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208052. Epub 2015 Nov 19.

22. Tanaka Y. Denosumab for the treatment of joint and bone diseases. *Inflamm Regen.* 2011 Sep;31(4):344-8.

23. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, et al. Intracortical remodeling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet.* 2010 May 15;375(9727):1729-36. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60320-0.

Поступила 22.04.2018

Исследование поддержано ООО «Амджен». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.