

Результаты терапии «Деносумабом» у больных с ревматоидным артритом и остеопорозом, получающих глюкокортикоиды

Дыдыкина Ирина Степановна

к. м. н, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности антиревматических препаратов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт имени В. А. Насоновой»

E-mail: dydykina_is@mail.ru

Резюме. 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 месяцев после лечения «Деносумабом». **Материалы и методы.** 66 женщин в постменопаузе, страдающих РА, с установленным ОП получили дважды подкожно «Деносумаб» 60 мг: исходно и через 6 месяцев. МПК измеряли до лечения и через 12 месяцев наблюдения, используя двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию трех отделов: поясничного отдела позвоночника (L1-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 месяцев с помощью рентгенограмм кистей и стоп. **Результаты.** Средний возраст больных составил $59,6 \pm 7,4$ года, средняя длительность РА – $17,7 \pm 10,4$ года. Все пациентки получали противовоспалительную терапию, в том числе 34 (49,3 %) человек – ГК. В этой группе МПК (L1-IV) до и после лечения составила $0,809 \pm 0,109$ и $0,849 \pm 0,117$ г/см² соответственно ($p < 0,0001$); в ШБ – $0,598 \pm 0,087$ и $0,609 \pm 0,083$ г/см² соответственно ($p = 0,045$); в ДОП – $0,496 \pm 0,113$ и $0,498 \pm 0,106$ г/см² ($p > 0,05$). Независимо от характера противовоспалительной терапии (с/без ГК) отмечены достоверное увеличение МПК в L1-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 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, 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 6 месяцев позволила достоверно увеличить МПК в L1-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.

I. S. DYDYKINA, P. S. KOVALENKO, A. V. SMIRNOV, S. I. GLUKHOVA, E. L. NASONOV
FSBSI «V. A. Nasonova research institute of rheumatology», Moscow

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

Irina S. Dydykina

candidate of medical sciences, leading researcher at the laboratory for the study of comorbid infections and monitoring the safety of anti-rheumatic drugs at the FSBSI «V. A. Nasonova research institute of rheumatology»
E-mail: dydykina_is@mail.ru

Summary. 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 (L1–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.** The mean age of the patients was $59,6 \pm 7,4$ years; the mean duration of RA was $17,7 \pm 10,4$ years. All the patients received anti-inflammatory therapy, including 34 (49,3 %) patients who took GCs. In this group, pre- and posttreatment BMD in L1–IV was $0,809 \pm 0,109$ and $0,849 \pm 0,117$ g/cm² respectively ($p < 0,0001$); that in FN was $0,598 \pm 0,087$ and $0,609 \pm 0,083$ g/cm² respectively ($p = 0,045$); and that in DF was $0,496 \pm 0,113$ and $0,498 \pm 0,106$ g/cm² ($p > 0,05$). Regardless of the nature of anti-inflammatory therapy (with/without GCs), BMD in L1–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 received GC (GC-). **Conclusion.** Therapy with subcutaneous Denosumab 60 mg 2 times yearly at semiannual intervals could significantly increase BMD in L1–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.

Key words: rheumatoid arthritis, osteoporosis, Denosumab, glucocorticoids, bone mineral density, erosions.

РА – наиболее частое хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся развитием системного воспалительного поражения внутренних органов и хронического артрита (синовита) [1], характерной 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 снижение абсорбции кальция в кишечнике, повышение его экскреции с мочой, гипогонадизм [5].

Влияние ГК на костную ткань характеризуется не только снижением показателей МПК, но и изменением скорости костного ремоделирования, минерализации, нарушением микроархитектоники кости [6]. 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 (не более 7,5 мг/сутки) более 12 месяцев также приводит к снижению МПК вне зависимости 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 сред-

ствами, к которым 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 RANK на поверхности остеокластов. В результате «Деносуаб» ингибирует созревание, выживание и активацию ОК, тем самым блокируя резорбцию кости [15; 16].

Цель исследования: оценить эффект «Деносуаба» через 12 месяцев терапии на МПК осевого и периферического скелета, эрозивные и деструктивные изменения в кистях и стопах у больных РА, получающих ГК.

Материал 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 НИИР им. В. А. Насоновой, включено 69 женщин в постменопаузе. Все пациентки отвечали критериям РА (ACR 1987 г.) и ОП (рекомендации РАОП 2012 г.) [17]. Закончили исследование 66 больных (два пациента поменяли место жительства, одна больная 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 больных (49,3 %), получавших ГК в дозе от 1 до 15 мг в сутки в период терапии «Деносуабом». Средняя суточная доза ГК составила $3,4 \pm 0,9$ мг в сутки, средняя длительность приема – $102,9 \pm 81,1$ месяца, средняя кумулятивная доза ГК – $16\,367,4 \pm 5378,7$ мг. В 2-ю группу (ГК-) были включены 35 больных РА (50,7 %), 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 включения в исследование был сопоставим; текущий вес и ИМТ больных 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 ± 4,39 кг/см² (p = 0,046) соответственно. По возрасту наступления менопаузы и ее длительности группы не отличались, однако в группе (ГК+) менопауза достоверно чаще наступала после возникновения РА, а в группе (ГК-) – до наступления РА: 9 (27,3 %) и 22 (62,8 %) человека соответственно (p = 0,002). Длительность РА в группе (ГК+) была достоверно больше и составила 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 против 46,9 ± 13,0 лет в группе (ГК-) (p = 0,003). Позитивными по РФ были 24 (70,6 %) и 26 (74,3 %) больных, а по АЦЦП – 26 (76,4 %) и 25 (71,4 %) больных соответственно. В группе (ГК+) рентгенологическая характеристика у 7 (20,6 %) больных соответствовала 2-й стадии, у 13 (38,2 %) – 3-й, у 14 (41,2 %) – 4-й стадии; в группе (ГК-) – у 2 (5,7 %) больных рентгенологическая стадия соответствовала 1-й стадии, у 14 (40,0 %) – 2-й, у 9 (25,7 %) – 3-й и у 10 (28,6 %) больных – 4-й стадии. Активность РА по DAS 28 в группе (ГК+) была высокой у 7 (20,6 %) человек, умеренной – у 21 (61,7 %) человек, низкой – у 4 (11,8 %) человек, ремиссия на момент включения была достигнута у 2 (5,9 %) больных; в группе (ГК-) – у 4 (11,43 %), 24 (68,57 %), 4 (11,43 %) и 3 (8,57 %) больных соответственно. В группе (ГК+) I, II, III ФК определен у 5 (14,7 %), 27 (79,4 %) и 2 (5,9 %) человек соответственно; в группе (ГК-) – у 4 (11,4 %), 29 (82,9 %) и 2 (5,7 %) человек соответственно. Исходный средний показатель HAQ в обеих группах не различался и составил 1,279 ± 0,511 балла в группе (ГК+) и 1,132 ± 0,699 балла в группе (ГК-). Данные представлены в табл. 1.

Подавляющее большинство пациентов в обеих группах получали БПВП: в группе (ГК+) – 31 (91,2 %) человек, в группе (ГК-) – 29 (82,7 %) человек. Количество больных, получавших метотрексат (МТ), составило 16 (47,0 %) и 19 (54,3 %) человек соответственно, лефлуномид – 9 (26,5 %) и 5 (14,3 %) человек соответственно, азатиоприн – 4 (11,7 %) и 2 (5,7 %) человека соответственно, сульфасалазин – 0 (0,0 %) и 1 (2,8 %) человек соответственно.

Хотя бы одно сопутствующее заболевание в группе (ГК+) имели 32 (94,1 %) больных, 2 и более 17 (50,0 %) больных, в группе (ГК-) – 26 (74,3 %) и 21 (60,0 %) соответственно. Артериальная гипертензия отмечена у 26 (76,4 %) больных в группе (ГК+) и 24 (68,5 %) больных в группе (ГК-); ИБС – у 7 (20,6 %) и 11 (31,4 %) больных соответственно, в том числе у 1 (2,9 %) и у 2 (5,7 %) человек соответственно был инфаркт миокарда в анамнезе. Об инсульте в анамнезе сообщили 2 (5,9 %) человека из группы (ГК+) и 1 (2,8 %) человек из группы (ГК-). Сахарный диабет 2-го типа был у 2 (5,9 %) больных группы (ГК+) и у 2 (5,7 %) больных группы (ГК-); заболевания легких (хронический бронхит, бронхиальная астма) – у 8 (23,5 %) и 12 (34,2 %) человек соответственно; язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки – у 8 (23,5 %) и 4 (11,4 %) человек соответственно. Остеонекроз различной локализации наблюдался у 8 (23,5 %) и 9 (25,7 %) человек; состояние после эндопротезирования суставов – у 6 (17,6 %) и 7 (20,0 %) человек соответственно. Переломы в анамнезе имели 20 (58,8 %) человек группы (ГК+) и 18 (51,4 %) человек группы (ГК-), в том числе у 19 (55,9 %) и 13 (37,1 %) человек соответственно переломы произошли 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 %) человек группы (ГК+) и у 18 (51,4 %) человек 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. Различия

между группами по приему БПВП отсутствовали. Данные 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+) имели более низкие показатели веса и ИМТ, возраст на момент начала РА у них был меньше (в том числе до наступления менопаузы), а длительность болезни – больше, сопутствующие заболевания отмечены чаще, чем в группе (ГК-).

Все больные получили две подкожные инъекции «Деносумаба» 60 мг (исходно и через 6 месяцев). Динамическое наблюдение включало 5 визитов через каждые 3 месяца. Оценивались безопасность терапии, показатели общего и биохимического анализов крови (лаборатория ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой), число болезненных и припухших суставов, активность РА по DAS28, функциональный статус по HAQ, ежедневная физическая активность (длительность прогулок и ходьбы в день), приверженность противовоспалительной терапии РА и приему препаратов кальция и витамина Д.

У всех больных была определена МПК в L1-L4, ШБ, в предплечье в целом (total) и в ДОП в динамике (исходно и через 12 месяцев) 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 с использованием программы Statistica 6.0, включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. При сравнении параметров с нормальным распределением применялся 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 (М) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Различия считались достоверными при p < 0,05.

Результаты

Не установлено различий между группами (ГК+) и (ГК-) по МПК в L1-L4 и в ДОП при включении в исследование. Минеральная плотность кости в L1-L4 составила 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. Минеральная плотность кости в ШБ исходно в группе (ГК+) была ниже, чем в группе (ГК-) и составила 0,598 ± 0,087 г/см² и 0,649 ± 0,086 г/см² соответственно. Данные представлены в табл. 3.

Через 12 месяцев терапии «Деносумабом» в группе (ГК+) и (ГК-) МПК L1-L4 и ШБ достоверно увеличилась, а в ДОП достигнута стабилизация МПК в обеих группах. Данные представлены в табл. 4. Из представленных данных видно, что МПК в L1-L4 в группе (ГК+) исходно составляла 0,809 ± 0,109 г/см², тогда как через 12 месяцев стала равна 0,849 ± 0,117 г/см² (p < 0,0001), а в группе (ГК-) – 0,839 ± 0,098 г/см² против 0,879 ± 0,100 г/см² соответственно (p < 0,0001). МПК в ШБ в группе (ГК+) была 0,598 ± 0,086 г/см², стала 0,609 ± 0,083 г/см² (p = 0,045); в группе (ГК-) – 0,648 ± 0,084 г/см² против 0,668 ± 0,083 г/см² (p = 0,002) соответственно. МПК в ДОП в группе (ГК+) была исходно 0,496 ± 0,113 г/см², стала 0,498 ± 0,106 г/см² (p > 0,05), а в группе (ГК-) – 0,501 ± 0,064 г/см² против 0,509 ± 0,068 г/см² соответственно (p > 0,05).



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

Изучаемый показатель	Значение		p
	ГК+, n = 34	ГК-, n = 35	
Возраст, лет (M ± d)	58,0 ± 7,7	61,2 ± 6,9	>0,05
Рост в 25 лет, см (M ± d)	163,97 ± 5,88	163,45 ± 4,80	>0,05
Рост в настоящее время, см (M ± d)	161,36 ± 6,72	161,31 ± 5,31	>0,05
Текущий вес, кг (M ± d)	64,14 ± 10,35	70,10 ± 9,95	0,025
ИМТ, кг/см ² (M ± d)	24,93 ± 4,02	27,04 ± 4,39	0,046
Возраст наступления менопаузы, лет (M ± d)	47,54 ± 5,33	47,68 ± 4,67	>0,05
Длительность менопаузы, лет (M ± d)	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 РА, n (%)	9 (27,3)	22 (62,8)	0,002
Возраст начала РА, лет (M ± d)	37,1 ± 12,8	46,9 ± 13,0	0,003
Длительность РА, лет (M ± d)	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
DAS 28 исходно, баллы (M ± d)	4,10 ± 0,92	3,98 ± 1,15	>0,05
Активность РА по DAS 28, 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 ± d)	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, d – стандартное отклонение; n – количество обследованных больных.

Среднее изменение МПК через 12 месяцев терапии «Деносуабом» в группе (ГК+) составило: в L1–L4 +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 L1–L4 +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). Данные представлены в табл. 5.

При включении в исследование показатели числа эрозий и общего счета по SVH у больных в группе (ГК+) и (ГК-) были сопоставимы и составили: 32,5 [13,0; 78,0] балла и 16,5 [2,5; 47,5] балла соответственно (p > 0,05); 146,5 [93,0; 221,0] балла и 98,5 [69,0; 161,0] балла соответственно (p > 0,05). Показатель сужения суставных щелей в группе (ГК+) был достоверно больше, чем в группе (ГК-) и составил 113,5 [77,0; 134,0] балла и 83,0 [52,5; 113,5]

балла соответственно (p = 0,044). Данные представлены в табл. 6.

Через 12 месяцев 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] балла (p = 0,043) и общего счета 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 пациентов в группе (ГК-) показатель числа эрозий, сужения суставных щелей, общего счета по SVH достоверно не изменился. Данные представлены в табл. 7.

Таким образом, прием ГК не оказал существенного влияния на динамику МПК изучаемых отделов скелета. Минеральная плотность кости в L1–L4 и ШБ достоверно увеличилась на фоне терапии «Деносуабом», а МПК ДОП



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

Изучаемый показатель	Среднее значение		p
	ГК+, n = 34	ГК-, n = 35	
Терапия БПВП, n (%):	31 (91,2)	29 (82,7)	>0,05
– МТ	16 (47,0)	19 (54,3)	
– лефлуномид	9 (26,5)	5 (14,3)	
– плаквенил	4 (11,7)	2 (5,7)	
– азатиоприн	1 (2,9)	2 (5,7)	
– сульфасалазин	0 (0,0)	1 (2,8)	
– тауредон	1 (2,9)	0 (0,0)	
Длительность приема БПВП, месяцы (M ± d)	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, лет (M ± d)	48,9 ± 10,1	50,4 ± 10,8	>0,05
Переломы, произошедшие после РА, n (%)	19 (55,9)	13 (37,1)	>0,05
Низкоэнергетические переломы после 40 лет или после менопаузы, n (%)	18 (52,9)	18 (51,4)	>0,05
Два и более переломов, n (%)	9 (26,4)	6 (17,1)	>0,05
Хотя бы одно сопутствующее заболевание, n (%)	32 (94,1)	26 (74,3)	0,019
Два и более сопутствующих заболеваний, n (%)	17 (50,0)	21 (60,0)	>0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	26 (76,4)	24 (68,5)	>0,05
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (5,9)	1 (2,8)	>0,05
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	7 (20,6)	11 (31,4)	>0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (2,9)	2 (5,7)	>0,05
Сахарный диабет 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 12-перстной кишки, 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

Таблица 3. Характеристика МПК изучаемых отделов скелета в группах больных РА, сформированных в зависимости от приема ГК при включении в исследование

Показатель	Значение		p
	(ГК+), n = 34	(ГК-), n = 35	
МПК L1–L4 исходно, г/см ² (M ± d)	0,809 ± 0,109	0,833 ± 0,098	>0,05
МПК L1–L4 через год, г/см ² (M ± d)	0,849 ± 0,117	0,879 ± 0,100	>0,05
МПК ШБ исходно, г/см ² (M ± d)	0,598 ± 0,087	0,649 ± 0,086	0,017
МПК ШБ через год, г/см ² (M ± d)	0,609 ± 0,083	0,668 ± 0,083	0,013
МПК предплечья (1/3) исходно, г/см ² (M ± d)	0,496 ± 0,113	0,499 ± 0,062	>0,05
МПК предплечья (1/3) через год, г/см ² (M ± d)	0,498 ± 0,106	0,508 ± 0,068	>0,05

оставалась стабильной вне зависимости от характера противовоспалительной терапии. В то же время увеличение числа эрозий и суммарного счета по Шарпу отмечено в группе больных, получавших ГК. Показатели счета по SVH в кистях и стопах у больных, не получавших ГК, оставались стабильными.

За период наблюдения в течение 12 месяцев не отмечено серьезных неблагоприятных реакций (НР), связанных с приемом «Деносумаба» и потребовавших отмены препарата, дополнительных назначений лекарственной терапии,

госпитализации или какого-либо специального обследования. 4 (5,8 %) больных отмечали незначительное усиление боли в мышцах и суставах в течение 3-4 дней после первого введения препарата. Другие НР отсутствовали.

У одной больной через 7 месяцев после начала лечения возник травматический перелом (падение с лестницы), по поводу чего обратилась за помощью спустя 2 месяца после травмы (усиление боли в правом плечевом суставе). С помощью компьютерной томографии спустя 2,5 месяца после травмы установлен диагноз «перелом большого бу-



Таблица 4. Динамика МПК на фоне терапии «Деносуабом» в группах больных, получавших или не получавших терапию ГК

Область измерения	ГК+ (n = 34)			ГК- (n = 32)		
	МПК (г/см ²) исходно	МПК (г/см ²) через 12 месяцев	p	МПК (г/см ²) исходно	МПК (г/см ²) через 12 месяцев	p
L1–L4	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 (%) больных	Среднее изменение МПК через 12 месяцев терапии, % (min, max)	Положительная динамика МПК, n (%) больных	Среднее изменение МПК через 12 месяцев, терапии % (min, max)
L1–L4	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)

Таблица 6. Сравнительная характеристика показателей счета по SVH у больных РА при включении в исследование в зависимости от приема ГК (n = 66)

Показатель	Значение		p
	ГК+ (n = 34), Me [25; 75]	ГК- (n = 35), Me [25; 75]	
Счет эрозий, баллы	32,5 [13,0; 78,0]	16,5 [2,5; 47,5]	>0,05
Счет суженных щелей, баллы	113,5 [77,0; 134,0]	83,0 [52,5; 113,5]	0,044
Общий счет SVH, баллы	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 (n = 66)

Показатель	ГК+ (n = 34)			ГК- (n = 32)		
	Исходно Me [25 %; 75 %] M ± SD	Через 1 год Me [25 %; 75 %] M ± SD	p	Исходно Me [25 %; 75 %] M ± SD	Через 1 год Me [25 %; 75 %] M ± SD	p
Счет эрозий, баллы	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, баллы	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, баллы	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

горка 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 плацебо-контролируемого клинического исследования II фазы [18]. Авторы изучали влияние «Деносуаба» на МПК и костное ремоделирование у больных РА, получающих ГК или бис-



фосфонаты в качестве сопутствующей терапии. Через 12 месяцев у больных РА, получавших «Деносуаб» по 60 мг ($n = 71$), МПК L1–L4 и ШБ достоверно увеличилась по сравнению с плацебо независимо от исходной МПК и сопутствующей терапии ГК. У наших больных увеличение МПК в L1–L4 и ШБ также происходило независимо от приема ГК.

Deodhar A. A. и соавт. [19] 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 плацебо-контролируемое исследование было включено 56 пациентов: 13 получали плацебо, 21 – «Деносуаб» 60 мг и 22 – «Деносуаб» 180 мг. Плацебо и «Деносуаб» вводились подкожно каждые 6 месяцев. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. МПК обеих кистей определялась с помощью DXA до начала лечения, затем через 1, 6, и 12 месяцев, МРТ кистей/запястий выполнялась до начала и после 6 месяцев лечения, рентгенограммы кистей и дистальных отделов стоп – до начала, через 6 и 12 месяцев. МПК кистей у пациентов, получавших «Деносуаб» по 60 мг, увеличилась на 0,8 % через 6 месяцев и на 1,0 % через 12 месяцев; 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 значению в группах «Деносуаба» и увеличилось в группе плацебо. Отрицательная корреляция наблюдалась между МПК кистей и количеством эрозий. Оценка производилась с использованием количественного счета эрозий по МРТ и метода SVH. Исследователи считают, что у пациентов с РА «Деносуаб» сдерживает формирование эрозий, увеличивает МПК кистей. Эти же авторы установили ранее, что потеря МПК кисти у больных РА является предиктором нарушения функции кисти [20]. Вероятно, уменьшение потери МПК в кисти при использовании «Деносуаба» может предотвратить развитие функциональной недостаточности.

Sharp J. T. и соавт. [21] измеряли толщину пястной кости, для того чтобы оценить влияние «Деносуаба» на кортикальную кость при РА. В исследование было включено 227 больных с активным, эрозивным РА, которые были рандомизированы в 3 группы для лечения «Деносуабом» 60 мг и 180 мг или плацебо подкожно 1 раз в 6 месяцев. Все пациенты получали стабильные дозы МТ и ежедневно кальций и витамин D. К 12-му месяцу у пациентов, получавших «Деносуаб» на фоне продолжающегося лечения МТ, достоверно уменьшилась потеря кортикальной кости и формирование эрозий.

По данным Takeuchi T. и соавт. [22], лечение «Деносуабом» в течение года снизило прогрессирование эрозий у пациентов с РА. Авторы установили, что при более частом назначении (1 раз в 2, 3 или 6 месяцев) отмечается более выраженный антиэрозивный эффект препарата. «Деносуаб» не оказал влияния на динамику сужения суставных щелей, DAS28-CPB, эффект по ACR. Более частое назначение «Деносуаба» не продемонстрировало увеличение частоты НР.

Результаты нашего исследования совпадают с данными других авторов, установивших протективное влияние «Деносуаба» на МПК и эрозивный процесс в кистях и стопах у пациентов, не получавших ГК. Прием ГК не оказал негативного влияния на МПК в L1–L4, однако число эрозий увеличилось.

Системный прием ГК более трех месяцев 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 снижению синтеза белков матрикса кости и скелетных факторов роста. ГК также усиливают костную резорбцию, предотвращая апоптоз зрелых остеокластов (ОК), за счет ингибирования продукции RANKL на ОБ. Эти феномены,

наблюдаемые на ОБ/ОЦ и ОК, в результате приводят к замедленному ремоделированию кости и выраженному снижению как качества, так и количества костной ткани [23]. «Деносуаб» не только контролирует функцию ОК в цикле ремоделирования кости, но и снижает созревание ОК в синовии при РА. «Деносуаб» может диффузно распределяться в субкортикальной и эндокортикальной кости с током крови [24]. Возможно, благодаря этому «Деносуаб» ингибирует рост числа эрозий в кости, периартикулярный и генерализованный ОП [23].

В настоящее время по результатам клинических исследований создана убедительная доказательная база эффективности «Деносуаба» при ОП. Однако сведения о влиянии препарата на МПК больных, получающих ГК, единичные. Малочисленны и противоречивы данные о применении «Деносуаба» при РА, в том числе при оценке его влияния на эрозивно-деструктивные изменения в кистях и стопах. Наше исследование выполнено на достаточно репрезентативной выборке постменопаузальных больных РА с длительным течением заболевания, потребовавшим назначения ГК большому числу больных, осложненным ОП смешанного генеза и возникновением переломов. Полученные результаты позволяют положительно оценивать эффект терапии «Деносуабом» при РА, независимо от характера противовоспалительной терапии, и рекомендовать его для включения в комплексную терапию больных РА с ОП.

Современная ревматология. 2018. № 12 (2). С. 50–57.

Литература

1. Насонов Е. Л., Насонова В. А. Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 290 с.
2. Goldring S. R. Inflammation-induced bone loss in the rheumatic diseases. In Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. John Wiley and Sons, Inc, Hoboken. 2009. Chapter 59.
3. Hofbauer L. C., Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin. RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. JAMA. 2004. Vol. 292. Pp. 490–495.
4. Saag K. G., Koehnke R., Caldwell J. R. et al. Low dose longterm corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. Am J Med. 1994. Vol. 96 (2). Pp. 115–123.
5. Maricic M. Update on glucocorticoid-induced osteoporosis. Rheum Dis Clin North Am. 2011. Vol. 37 (3). Pp. 415–431.
6. Tannirandorn P., Epstein S. Drug-Induced Bone Loss. Osteoporosis Int. 2000. Vol. 11. Pp. 637–659.
7. Остеопороз / Под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 271 с. (серия «Клинические рекомендации»).
8. Лесняк О. М., Баранова И. А., Торопцова Н. В. Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше. Клинические рекомендации. Ярославль: Литера, 2013. 48 с.
9. Gotzsche P. C., Johansen H. K. Short-term, low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. (Cochrfflie Review). In4 The Cochrane Library. Issue 1. 2004.
10. Criswell L. A., Saag K. G., Sems K. M. et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. (Cochrfflie Review). In The Cochrane Library. Issue 1. 2004.
11. Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение») / М. М. Подворотова, И. С. Дыдыкина, Е. А. Тапкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. 2013. № 2. С. 154–158.

Полный список литературы
доступен по запросу в редакции

