

# Динамика клинико-рентгенологических показателей на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды: предварительные результаты

Дыдыкина П.С., Петрова Е.В., Дыдыкина И.С.,  
Смирнов А.В., Муравьев Ю.В., Глухова С.И., Насонов Е.Л.

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

**Контакты:**  
Полина Сергеевна Дыдыкина;  
[polina\\_dydykina@mail.ru](mailto:polina_dydykina@mail.ru)

**Contact:**  
Polina Dydykina;  
[polina\\_dydykina@mail.ru](mailto:polina_dydykina@mail.ru)

Поступила 20.04.15

При лечении ревматоидного артрита (РА) важно не только подавить воспаление, но и предупредить локальную и генерализованную потерю 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 его взаимодействию с рецептором на остеокластах, снижает их активность и ингибирует резорбцию костной ткани.

**Цель исследования** — оценить эффект деносумаба после 12 мес терапии на минеральную плотность кости (МПК) осевого и периферического скелета и деструктивные изменения суставов кистей и стоп у больных РА, получающих ГК.

**Материал и методы.** 52 женщины в постменопаузе, страдающие РА в сочетании с ОП, дважды подкожно получили деносумаб по 60 мг: исходно и через 6 мес. МПК измеряли до назначения и после 12 мес наблюдения, используя двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию трех отделов: поясничного отдела позвоночника ( $L_{1-IV}$ ), шейки бедра (ШБ) и дистального отдела предплечья (ДОП). Рентгенологические изменения суставов кистей и стоп оценивали с помощью метода Sharp в модификации van der Heijde (SVH) исходно и через 12 мес.

**Результаты и обсуждение.** Средний возраст больных составил  $58,4 \pm 6,4$  года, средняя длительность РА —  $19,0 \pm 10,9$  года. Все получали противовоспалительную терапию, в том числе 30 (57,7%) человек — ГК. Средняя МПК  $L_{1-IV}$  до и после лечения составила  $0,814 \pm 0,101$  и  $0,848 \pm 0,103$  г/см<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ); ШБ —  $0,629 \pm 0,089$  и  $0,641 \pm 0,090$  г/см<sup>2</sup> ( $p = 0,02$ ); ДОП —  $0,497 \pm 0,094$  и  $0,502 \pm 0,091$  г/см<sup>2</sup> ( $p = 0,34$ ) соответственно. У больных, получавших и не получавших ГК, отмечено достоверное увеличение МПК в  $L_{1-IV}$  и тенденция к ее увеличению в ШБ и ДОП. Отмечалось достоверное увеличение выраженности рентгенологических изменений суставов кистей и стоп. У 7 пациентов из 52 отмечено увеличение числа эрозий: 33,0 [4,0; 78,0] исходно и 39,0 [5,0; 90,0] ( $p = 0,017$ ); у 5 пациентов увеличилось количество суженных щелей: 119,0 [18,0; 140,0] и 124,0 [20,0; 146,0] ( $p = 0,043$ ); общий счет SVH увеличился у 8 больных: 175,5 [54,0; 221,5] и 182,0 [57,0; 235,0] ( $p = 0,011$ ) соответственно. При этом при разделении пациентов на группы по приему ГК достоверное увеличение числа эрозий и общего счета SVH наблюдалось только у пациентов, получавших ГК.

**Заключение.** Терапия деносумабом по 60 мг подкожно 2 раза в год с интервалом 6 мес позволила достоверно увеличить МПК в  $L_{1-IV}$ , независимо от приема ГК. Отрицательная динамика рентгенологических изменений суставов отмечена преимущественно в группе пациентов, получавших ГК.

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

**Для ссылки:** Дыдыкина ПС, Петрова ЕВ, Дыдыкина ИС и др. Динамика клинико-рентгенологических показателей на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды: предварительные результаты. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):397–402.

## CHANGES OF CLINICAL AND RADIOGRAPHIC PARAMETERS DURING DENOSUMAB THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS RECEIVING GLUCOCORTICOIDS: PRELIMINARY RESULTS Dydykina P.S., Petrova E.V., Dydykina I.S., Smirnov A.V., Muravyev Yu.V., Glukhova S.I., Nasonov E.L.

When treating rheumatoid arthritis (RA), it is important not only to suppress inflammation, but also to prevent local and generalized bone loss, particularly in patients receiving glucocorticoids (GC). Denosumab is a fully human monoclonal antibody that binds receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL), prevents its interaction with receptor on osteoclasts, reduces their activity, and inhibits bone resorption.

**Objective:** to evaluate the effect of 12-month therapy with denosumab on bone mineral density (BMD) of the axial and peripheral skeleton and destructive changes in the hand and foot joints of RA patients receiving GC.

**Subjects and methods.** Fifty-two postmenopausal women with RA concurrent with osteoporosis received subcutaneous denosumab 60 mg twice: at baseline and 6 months later. BMD was measured before drug administration and after 12 months of a follow-up, by applying dual-energy X-ray absorptiometry of three sections: the lumbar spine ( $L_{1-IV}$ ), femoral neck (FN), and distal forearm (DF). Radiographic changes in the hand and foot joints were assessed using the Sharp method modified by van der Heijde (SVH) at baseline and 12 months later.

**Results and discussion.** The patients' mean age was  $58.4 \pm 6.4$  years; the mean RA duration —  $19.0 \pm 10.9$  years. Anti-inflammatory therapy was performed in all the patients, including 30 (57.7%) who received GC. The mean BMD during follow-up increased from  $0.814 \pm 0.101$  to  $0.848 \pm 0.103$  g/cm<sup>2</sup> in  $L_{1-IV}$  ( $p < 0.001$ ), from  $0.629 \pm 0.089$  to  $0.641 \pm 0.090$  g/cm<sup>2</sup> in FN ( $p = 0.02$ ), and from  $0.497 \pm 0.094$  to  $0.502 \pm 0.091$  g/cm<sup>2</sup> in DF ( $p = 0.34$ ). The patients receiving and not

receiving GC showed a significant increase in  $L_{1-IV}$  BMD and a tendency for its rise in FN and DF. There was a significant increase of X-ray changes in the hand and foot joints. Seven of the 52 patients were found to have a larger number of erosions: 33.0 [4.0; 78.0] at baseline and 39.0 [5.0; 90.0] after 12 months ( $p=0.017$ ); 5 patients had a larger number of narrowed joint spaces: 119.0 [18.0; 140.0] and 124.0 [20.0; 146.0] ( $p=0.043$ ); the total SVH score increased in 8 patients: 175.5 [54.0; 221.5] and 182.0 [57.0; 235.0] ( $p=0.011$ ), respectively. Moreover, dividing the patients into groups according to the use of GC revealed significant increase of the number of erosions and total SVH scores only in the patients receiving GC.

**Conclusion.** Therapy with subcutaneous denosumab 60 mg twice a year at a 6-month interval could significantly increase  $L_{1-IV}$  BMD regardless of GC intake. Progression of radiographic joint changes was noted mainly in patients receiving GC.

**Key words:** rheumatoid arthritis; osteoporosis; denosumab; glucocorticoids; bone mineral density; erosions.

**For reference:** Dydykina PS, Petrova EV, Dydykina IS, et al. Changes of clinical and radiographic parameters during denosumab therapy in rheumatoid arthritis patients receiving glucocorticoids: Preliminary results. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):397-402 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-397-402>

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся развитием системного воспалительного поражения внутренних органов и хронического артрита (синовита) [1], который сопровождается формированием 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].

Глюкокортикоиды (ГК) являются наиболее частой причиной развития вторичного остеопороза (ОП) [4]. Установлено, что начальная фаза индуцированной ГК потери костной ткани связана с повышением активности ОК и увеличением костной резорбции, а следующая фаза – с подавлением активности остеобластов (ОБ) и уменьшением костеобразования. ГК также могут оказывать непрямое воздействие на кость, вызывая снижение абсорбции кальция в кишечнике, повышение его экскреции с мочой и гипогонадизм [5].

Влияние ГК на костную ткань характеризуется не только снижением показателей минеральной плотности кости (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 ( $\leq 7,5$  мг/сут) более 12 мес 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 существует предположение, что применение низких доз ГК может оказывать антиостеопоротический эффект, снижать риск переломов вследствие подавления воспаления, уменьшения 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 которым относится деносумаб. Механизм его действия связан с подавлением активности ОК. Деносумаб – полностью человеческое моноклональное IgG-антитело к RANKL, которое связывает RANKL и препятствует его взаимодействию с рецептором RANK на по-

верхности ОК. В результате деносумаб ингибирует созревание, выживание и активацию ОК, тем самым блокируя резорбцию кости [15, 16].

**Цель** исследования – оценить эффект деносумаба после 12 мес терапии на МПК осевого и периферического скелета, а также деструктивные изменения суставов кистей и стоп у больных РА, получающих ГК.

### Материал и методы

Данное исследование является фрагментом многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение», которая выполнена в период 2013–2015 гг. В открытое контролируемое нерандомизированное проспективное наблюдательное 12-месячное исследование эффективности и безопасности деносумаба последовательно, по мере обращения, включено 52 женщины в возрасте от 36 до 72 лет. Все пациентки соответствовали критериям РА Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. и ОП (рекомендации РАОП 2012 г. [17]). Средний возраст больных составил  $58,4 \pm 6,4$  года, длительность РА варьировала от 1,5 года до 44 лет (в среднем  $19,0 \pm 10,9$  года).

Больные были распределены на две группы. Первую составили 30 (57,7%) пациентов, получавших ГК в дозе  $\leq 15$  мг/сут. Суточная доза ГК составила в среднем  $5,4 \pm 3,5$  мг, кумулятивная –  $21\,385,0 \pm 16\,703,1$  мг, средняя длительность приема –  $133,3 \pm 86,1$  мес. Во вторую группу включены 22 (42,3%) больных, никогда не получавших ГК ( $n=11$ ) или не получавших ГК более 1 года до включения в исследование ( $n=11$ ).

Средний возраст больных в обеих группах был сопоставим и составил в 1-й группе  $57,2 \pm 6,9$ , во 2-й –  $60,1 \pm 5,4$  года, длительность РА в 1-й группе была достоверно больше ( $p=0,04$ ), а возраст начала РА – достоверно меньше ( $p=0,01$ ), чем во 2-й:  $21,6 \pm 11,2$  и  $15,6 \pm 9,6$  года;  $36,0 \pm 12,3$  и  $44,6 \pm 11,9$  года соответственно. Группы были сопоставимы по количеству пациентов, позитивных по ревматоидному фактору (РФ), антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). По рентгенологической характеристике, активности РА (по DAS28) и функциональному классу различий между группами не было (табл. 1). Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) получали 27 (90,0%) больных в 1-й группе и 17 (77,3%) – во 2-й. Наиболее часто пациенты 1-й и 2-й групп получали метотрексат (МТ):  $n=13$  и  $n=14$ , реже – лефлуномид ( $n=8$  и  $n=1$ ) и азатиоприн ( $n=1$  и  $n=1$  соответственно). Кроме того, в 1-й группе 4 больных получали плаквенил и один – тауредон, а во 2-й группе один пациент принимал сульфасалазин. Частота назначения различных БПВП в обеих группах была сопоставима.

Все пациентки находились в менопаузе  $\geq 1$  года. На протяжении года до включения в исследование ни одна из них не получала генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и антиостеопоротическую терапию, за исключением препаратов кальция и витамина D. Переломы в анамнезе зафиксированы у сопоставимого числа больных 1-й и 2-й групп (17 и 10 соответственно), в том числе у 15 (50,0%) и 8 (36,3%) пациентов соответственно переломы произошли после установления диагноза РА. Остеопоротические переломы были зафиксированы соответственно у 15 (50,0%) и 10 (45,4%) пациентов. Средний возраст больных на момент возникновения первого перелома в группах был сопоставим и составил  $47,5 \pm 9,8$  и  $46,0 \pm 11,9$  года соответственно.

Все больные получили по две подкожные инъекции деносуаба в дозе 60 мг (исходно и через 6 мес). Динамическое наблюдение включало 5 визитов через каждые 3 мес. Оценивались безопасность терапии, показатели общего и биохимического анализа 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 D.

У всех больных была определена МПК в поясничном отделе позвоночника ( $L_{1-IV}$ ), шейке бедра (ШБ), в предплечье в целом (total) и в дистальном отделе предплечья (ДОП) исходно и через 12 мес с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Hologic QDR1000. По данным рентгенографии в динамике была проведена оценка деструктивных изменений суставов кистей и стоп с помощью метода Шарпа в модификации ванн дер Хейде (SVH).

Статистическая обработка материала выполнена с использованием программ Microsoft Excel и 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 среднего арифметического (M) и стандартного отклонения ( $\delta$ ) или медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В целом по группе МПК  $L_{1-IV}$  и ШБ за 12 мес лечения деносуабом достоверно увеличилась с  $0,814 \pm 0,101$  до  $0,848 \pm 0,103$  г/см<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) и с  $0,629 \pm 0,089$  до  $0,641 \pm 0,090$  г/см<sup>2</sup> ( $p = 0,02$ ) соответственно (табл. 2). В области предплечья в целом (total) и ДОП достигнута стаби-

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

Показатель	Группа	
	ГК «+» (n=30)	ГК «-» (n=22)
Возраст, годы, M $\pm$ $\delta$	57,2 $\pm$ 6,9	60,1 $\pm$ 5,4
Длительность болезни*, годы, M $\pm$ $\delta$	21,6 $\pm$ 11,2	15,6 $\pm$ 9,6
Возраст начала РА**, годы, M $\pm$ $\delta$	36,0 $\pm$ 12,3	44,6 $\pm$ 11,9
Активность болезни по DAS28, n (%):		
ремиссия	1 (3,3)	3 (13,6)
низкая степень	4 (13,3)	2 (9,1)
умеренная степень	19 (63,3)	15 (68,2)
высокая степень	6 (20,0)	2 (9,1)
Рентгенологическая стадия, n (%):		
II	5 (16,7)	10 (45,5)
III	11 (36,7)	6 (27,3)
IV	14 (46,7)	6 (27,3)
Функциональный класс, n (%):		
I	5 (16,7)	4 (18,2)
II	23 (76,7)	18 (81,8)
III	2 (6,7)	0
HAQ, n (%):		
$\leq 1$	8 (26,7)	14 (63,6)
1–2	20 (66,7)	7 (31,8)
$\geq 2$	2 (6,7)	1 (4,5)
РФ«+», n (%)	23 (76,7)	16 (72,7)
АЦЦП«+», n (%)	25 (83,3)	18 (81,8)

Примечание. \* –  $p = 0,04$ ; \*\* –  $p = 0,01$ .

лизация МПК, которая на момент включения и через 12 мес составила  $0,392 \pm 0,066$  и  $0,393 \pm 0,068$  г/см<sup>2</sup> ( $p = 0,71$ ),  $0,497 \pm 0,094$  и  $0,502 \pm 0,091$  г/см<sup>2</sup> ( $p = 0,34$ ) соответственно. Индивидуальные изменения МПК больных РА по результатам 12 мес терапии колебались от -4,6 до +17,6% в  $L_{1-IV}$ , от -14,6 до +14,0% в ШБ, от -13,2 до +30,4% в ДОП, от -8,0 до +8,0% в целом по предплечью. Среднее изменение МПК за год составило в  $L_{1-IV}$  +3,9%, в ШБ +2,1%, в ДОП +0,6%, в целом по предплечью +0,3%.

Следует отметить, что исходно в 1-й группе длительность болезни была больше, а возраст на момент начала РА – меньше, значения индекса HAQ – выше, а МПК в ШБ – ниже, чем во 2-й. Других достоверных различий между группами не было (табл. 3).

В 1-й и 2-й группах через 12 мес после начала терапии деносуабом достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличилась МПК в  $L_{1-IV}$  (с  $0,808 \pm 0,103$  до  $0,845 \pm 0,113$  г/см<sup>2</sup> и с  $0,821 \pm 0,100$  до  $0,851 \pm 0,091$  г/см<sup>2</sup> соответственно), отмечена тенденция к увеличению МПК в ШБ и ДОП. Во 2-й группе МПК в целом по предплечью достоверно ( $p = 0,019$ ) увеличилась с  $0,393 \pm 0,045$  до  $0,405 \pm 0,056$  г/см<sup>2</sup>, в то время как в 1-й группе отмечена тенденция к ее снижению (табл. 4).

Среднее изменение МПК через 12 мес в 1-й группе составило: в  $L_{1-IV}$  +4,4%, в ШБ +1,7%, в ДОП +0,6; во 2-й группе: +3,3, +2,5 и +0,5% соответственно.

Таблица 2 Динамика МПК на фоне терапии деносуабом (n=52)

Область измерения	МПК, г/см <sup>2</sup> , M $\pm$ $\delta$		p	Изменение МПК через 12 мес, Me (min; max)
	до лечения	через 12 мес		
Поясничный отдел позвоночника	0,814 $\pm$ 0,101	0,848 $\pm$ 0,103	<0,001	+3,9 (-4,6; +17,6)
ШБ	0,629 $\pm$ 0,089	0,641 $\pm$ 0,090	0,02	+2,1 (-14,6; +14,0)
ДОП	0,497 $\pm$ 0,094	0,502 $\pm$ 0,091	0,34	+0,6 (-13,2; +30,4)
Предплечье в целом (total)	0,392 $\pm$ 0,066	0,393 $\pm$ 0,068	0,71	+0,3 (-8,0; +8,0)

**Таблица 3** Сравнительная характеристика больных, получавших и не получавших ГК, М±δ

Показатель	ГК «+» (n=30)	ГК «-» (n=22)	p
DAS28:			
исходно	4,15±0,91	3,71±1,11	0,117
через 1 год	3,93±0,81	3,58±0,89	0,153
HAQ:			
исходно	1,28±0,47	0,95±0,59	0,029
через 1 год	1,22±0,55	0,86±0,58	0,027
МПК L <sub>I-IV</sub> :			
исходно	0,808±0,103	0,821±0,100	0,648
через 1 год	0,846±0,113	0,851±0,091	0,856
МПК ШБ:			
исходно	0,604±0,086	0,664±0,084	0,016
через 1 год	0,612±0,082	0,679±0,087	0,007
МПК предплечья в целом:			
исходно	0,391±0,078	0,393±0,046	0,900
через 1 год	0,385±0,076	0,405±0,056	0,304
МПК ДОП:			
исходно	0,494±0,111	0,502±0,069	0,766
через 1 год	0,496±0,104	0,510±0,073	0,609

За время наблюдения активность РА по DAS28 и функциональный статус по HAQ в обеих группах существенно не менялись. Среднее значение DAS28 исходно и через 12 мес в 1-й группе составляли: 4,15±0,91 и 3,93±0,81 (p=0,27), во 2-й – 3,71±1,11 и 3,58±0,89 (p=0,71), средние значения HAQ – 1,28±0,47 и 1,22±0,55 (p=0,39), 0,95±0,59 и 0,86±0,58 (p=0,62) соответственно.

В целом отмечено достоверное увеличение выраженности рентгенологических изменений в суставах кистей и стоп. Из 52 пациентов у 7 увеличилось число эрозий: медиана 33,0 [4,0; 78,0] исходно и 39,0 [5,0; 90,0] (p=0,017); у 5 пациентов увеличилось количество суженных щелей: 119,0 [18,0; 140,0] и 124,0 [20,0; 146,0] (p=0,043); общий счет SVH увеличился у 8 больных: 175,5 [54,0; 221,5] и 182,0 [57,0; 235,0] (p=0,011) соответственно. Было установлено, что пациенты, у которых увеличилось число эрозий, получили достоверно большую кумулятивную дозу ГК. Других клинических, анамнестических и рентгенологических различий между пациентами не было установлено.

Исходные числа эрозий, сужения суставных щелей, общего счета по SVH у больных 1-й и 2-й групп были сопоставимы и составили: 33,5 [19,0; 98,0] и 16,5 [3,0; 52,0], 114,0 [85,0; 134,0] и 88,5 [53,0; 117,0], 152,5 [105,0; 221,0] и 111,0 [69,0; 162,0] соответственно. Через 12 мес лечения деносумабом достоверное увеличение показателя числа эрозий и общего счета SVH наблюдалось только в 1-й группе: 33,5 [19,0; 98,0] и 36,5 [19,0; 98,0] (p=0,043); 152,5 [105,0; 221,0] и 155,5 [105,0; 233,0] (p=0,027) соответственно.

У пациентов 2-й группы динамики деструктивных изменений не выявлено.

За время наблюдения не отмечено серьезных неблагоприятных реакций (НР), связанных с введением деносумаба и потребовавших отмены препарата, дополнительных назначений лекарственной терапии, госпитализации или какого-либо специального обследования. Трое (5,7%) 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 мес после начала лечения возник травматический перелом (падение с лестницы), по поводу чего она обратилась за помощью спустя 2 мес после травмы (усиление боли в правом плечевом суставе). С помощью компьютерной томографии спустя 2,5 мес после травмы установлен диагноз: «перелом большого бугорка правой плечевой кости с признаками консолидации; отрыв передненижнего сегмента суставной впадины лопатки справа (повреждение Банкарта)».

### Обсуждение

Сведения о применении деносумаба 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 деносумаба на МПК и костное ремоделирование у больных РА, получающих ГК или бисфосфонаты в качестве сопутствующей терапии. Через 12 мес у больных РА, получавших деносумаб по 60 мг (n=71), МПК L<sub>I-IV</sub> и ШБ достоверно увеличилась по сравнению с плацебо (ПЛ) независимо от исходной МПК и сопутствующей терапии ГК. У наших больных увеличение МПК в L<sub>I-IV</sub> и ШБ также происходило независимо от приема ГК.

А.А. Deodhar и соавт. [19] изучали влияние ДСБ (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 ПЛ, 21 – деносумаб по 60 мг и 22 – деносумаб по 180 мг. ПЛ и деносумаб вводили подкожно каждые 6 мес. Длительность наблюдения составила 12 мес. МПК обеих кистей определяли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии до и через 1, 6 и 12 мес после начала лечения, МРТ кистей/запястий выполняли до начала и после 6 мес лечения, рентгенограммы кистей и дистальных отделов стоп – на момент включения, через 6 и 12 мес. МПК кистей у пациентов, получавших деносумаб по 60 мг,

**Таблица 4** Динамика МПК (г/см<sup>2</sup>) на фоне терапии деносумабом в группах больных, получавших и не получавших ГК, М±δ

Область измерения	Получали ГК (n=30)			Не получали ГК (n=22)		
	исходно	через 12 мес	p	исходно	через 12 мес	p
L <sub>I-IV</sub>	0,808±0,103	0,845±0,113	<0,001	0,821±0,100	0,851±0,091	<0,001
ШБ	0,603±0,085	0,612±0,082	0,096	0,664±0,084	0,679±0,087	0,061
ДОП	0,494±0,111	0,496±0,104	0,564	0,502±0,069	0,509±0,073	0,389
Предплечье в целом	0,391±0,078	0,385±0,076	0,155	0,393±0,045	0,405±0,056	0,019

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; при использовании ПЛ МПК уменьшилась на 1,2 и 2,0% соответственно. Количество эрозий оставалось близким к исходному значению в группах деносуаба и увеличилось в группе ПЛ. 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.

J.T. Sharp и соавт. [21] измеряли толщину пястной кости, для того чтобы оценить влияние деносуаба на кортикальную кость при РА. В исследование включено 227 больных с активным эрозивным РА, которые были рандомизированы в три группы: для лечения деносуабом по 60 и 180 мг или ПЛ подкожно 1 раз в 6 мес. 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 уменьшились потеря кортикальной кости и формирование эрозий.

По данным T. Takeuchi и соавт. [22], лечение деносуабом в течение года замедляло прогрессирование эрозий у пациентов с РА. Авторы установили, что при более частом назначении (1 раз в 2 или 3 мес) отмечается более выраженный антидеструктивный эффект препарата. Деносуаб не оказал влияния на динамику сужения суставных щелей, DAS28-СРБ, эффект по критериям ACR. Более частое назначение деносуаба не сопровождалось увеличением 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 L<sub>I-IV</sub>, однако число эрозий увеличилось.

Системное лечение ГК более 3 мес независимо от дозы негативно влияет на костную ткань [7]. ГК уменьшают

количество ОБ и остеоцитов за счет снижения репликации и усиления апоптоза, что ведет к уменьшению синтеза белков матрикса кости и скелетных факторов роста. ГК также усиливают костную резорбцию, предотвращая апоптоз зрелых ОК, за счет повышения экспрессии RANKL на ОБ. Эти изменения приводят к замедленному ремоделированию кости и выраженному снижению как качества, так и количества костной ткани [23]. Деносуаб при РА не только контролирует функцию ОК в цикле ремоделирования кости, но и подавляет их. Препарат может диффузно распределяться в субкортикальной и эндокортикальной кости с током крови [24]. Возможно, благодаря этому он 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, ограничены, а проспективные многоцентровые плацебоконтролируемые рандомизированные клинические испытания не завершены. Малочисленны и противоречивы данные о применении деносуаба при РА, в том числе о его влиянии на деструктивные изменения суставов кистей и стоп. Наше исследование выполнено на достаточно репрезентативной выборке больных РА в постменопаузе с длительным течением заболевания, осложненным ОП смешанного генеза и возникновением переломов. Значительная часть этих пациентов получали ГК. Полученные результаты показывают, что деносуаб при РА увеличивает МПК L<sub>I-IV</sub>, независимо от характера противовоспалительной терапии. Эти данные позволяют рекомендовать его для включения в комплексную терапию больных РА с ОП.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290].
2. Goldring SR. Inflammation-induced bone loss in the rheumatic diseases. In: Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. Hoboken: John Wiley and Sons, Inc; 2009. Chapter 59.
3. Hofbauer LC, Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004;292:490–5. doi: 10.1001/jama.292.4.490
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;96(2):115–23. doi: 10.1016/0002-9343(94)90131-7
5. Maricic M. Update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011;37(3):415–31. doi: 10.1016/j.rdc.2011.07.003
6. Tannirandorn P, Epstein S. Drug-induced bone loss. *Osteoporosis Int*. 2000;11:637–59. doi: 10.1007/s001980070062
7. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ, редакторы. Остеопороз. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 271 с. [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI, editors. *Osteoporoz* [Osteoporosis]. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 271 p.]
8. Лесняк ОМ, Баранова ИА, Торопцова НВ. Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше: Клинические рекомендации. Ярославль: ИПК «Литера»; 2013. 48 с. [Lesnyak OM, Baranova IA, Toroptsova NV. *Diagnostika, profilaktika i lechenie glyukokortikoidnogo osteoporozu u muzhchin i zhenshchin 18 let i starshe: Klinicheskie rekomendatsii* [Diagnosis, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis in men and women 18 years and older: Clinical Guidelines]. Yaroslavl: IPK «Litera»; 2013. 48 p.]

9. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term, low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD000189.
10. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001158.
11. 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.)].
12. 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 osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results according to the materials 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
13. 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
14. 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;165:1293–7. doi: 10.1001/archinte.165.11.1293
15. 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;136(1):1–12. doi: 10.7326/0003-4819-136-1-20021010-00006
16. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008;29:155–92. doi: 10.1210/er.2007-0014
17. Лесняк ОМ, редактор. Российская ассоциация по остеопорозу. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Ярославль: ИПК «Литера»; 2012. 24 с. [Lesnyak OM, editor. *Rossiiskaya assotsiatsiya po osteoporozu. Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i vedeniyu bol'nykh s osteoporozom* [Russian Association of Osteoporosis. Clinical practice guidelines for the prevention and management of patients with osteoporosis]. Yaroslavl: IPK «Litera»; 2012. 24 p.]
18. 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;69:872–5. doi: 10.1136/ard.2009.112920
19. 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.* 2010;62(4):569–74. doi: 10.1002/acr.20004
20. 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;62:767–70. doi: 10.1136/ard.62.8.767
21. Sharp JT, Tsuji W, Ory P, et al. Denosumab prevents metacarpal shaft cortical bone loss in patients with erosive rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2010;62(4): 537–44. doi: 10.1002/acr.20172
22. Takeuchi T. Dose-response effects of denosumab, a novel subcutaneous rankl inhibitor, on the progression of bone erosion in japanese patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: results of phase II DRIVE study-A twelve month placebo controlled, randomized, double blind study. *Arthritis Rheum.* 2013;65:S1198.
23. Tanaka Y. Denosumab for the treatment of joint and bone diseases. *Inflam Regenerat.* 2011;31(4):344–8. doi: 10.2492/inflammregen.31.344
24. Zebaze RM, Ghasem-Zadech 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;375:1729–36. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60320-0