Динамика минеральной плотности кости на фоне четырехлетней терапии ритуксимабом и метотрексатом у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом

Раскина Т.А., Королева М.В., Малышенко О.С.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия 650000 Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia 22a, Voroshilov St., Kemerovo 650000

Контакты: Марина Валерьевна Королева; **576078@mail.ru**

Contact: Marina Koroleva; **576078@mail.ru**

Поступила 21.10 15

Цель исследования – оценить динамику минеральной плотности кости (МПК) шейки бедра и поясничного отдела позвоночника на фоне четырехлетней комбинированной терапии ритуксимабом (РТМ) и метотрексатом (МТ) у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Под наблюдением находилось 79 женщин в постменопаузе с достоверным диагнозом РА. Они были распределены в две группы в зависимости от варианта базисной терапии: в первую группу вошли 44 больных, получавших комбинированную терапию РТМ и МТ; во вторую – 36 пациенток, которым проводилась монотерапия МТ. МПК определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью стационарного двухэнергетического рентгеновского костного денситометра Excell XR-46 (Norland, США) 1 раз в 12 мес (на протяжении 48 мес).

Результаты и обсуждение. Статистически значимое повышение показателей МПК шейки бедра было достигнуто через 36 мес в группе больных, получавших РТМ и МТ. Это улучшение сохранялось и через 48 мес после начала терапии. В группе пациенток, получавших монотерапию МТ, статистически значимого изменения МПК шейки бедра не выявлено. В поясничном отделе позвоночника на фоне монотерапии МТ зарегистрировано снижение МПК, в то время как в группе больных, получавших РТМ и МТ, она оставалась стабильной на протяжении всех 48 мес наблюдения.

Выводы. Комбинированная терапия РТМ и МТ в течение 36 мес обеспечивает положительную динамику МПК шейки бедра, которая сохраняется и через 48 мес после начала лечения. В поясничном отделе позвоночника у больных, получавших РТМ и МТ, МПК оставалась стабильной.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; женщины в постменопаузе; остеопороз; минеральная плотность кости; ритуксимаб.

Для ссылки: Раскина ТА, Королева МВ, Малышенко ОС. Динамика минеральной плотности кости на фоне четырехлетней терапии ритуксимабом и метотрексатом у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):530-534.

CHANGES OF BONE MINERAL DENSITY DURING FOUR-YEAR RITUXIMAB AND METHOTREXATE THERAPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Raskina T.A., Koroleva M.V., Malyshenko O.S.

Objective: to estimate the changes of bone mineral density (BMD) at the femoral neck and lumbar spine during four-year combination therapy with rituximab (RTM) and methotrexate (MT) in postmenopausal women with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. 79 postmenopausal women with a documented diagnosis of RA were followed up. They were divided into two groups according to the basic treatment: 1) 44 patients received combination therapy with RTM and MT; 2) 36 patients had MT monotherapy. BMD was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry using an Excell XR-46 stationary dual-energy X-ray bone densitometer (Norland, USA) once per year (over 48 months).

Results and discussion. The group of patients receiving RTM and MT achieved a statistically significant increase in femoral neck BMD after 36 months of therapy. Statistically significant changes in femoral neck BMD were not revealed in the patients who had MT monotherapy. Lumbar spine BMD was decreased during MT monotherapy, but it remained stable in the RTM + MT group throughout the 48-month follow-up.

Conclusion. Thirty-six-month combination treatment with RTM and MT provides positive changes in femoral neck BMD, which persists within 48 months after treatment initiation. Lumbar spine BMD remained stable in the patients receiving RTM and MT.

Key words: rheumatoid arthritis; postmenopausal women; osteoporosis; bone mineral density; rituximab.

For reference: Raskina TA, Koroleva MV, Malyshenko OS. Dynamics of bone mineral density during four-year rituximab and methotrexate therapy in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):530-534 (In Russ.).

doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-530-534

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется не только воспалением синовиальной оболочки суставов, но и разрушением костной ткани. РА занимает одно из ведущих мест в спектре терапевтической патологии, ассоциирующейся со вторичным остеопорозом (ОП) [1]. Околосуставной ОП является одним из наиболее ранних признаков болезни. Он входит в число диагностических критериев РА [2] и обнаруживается уже на 6-й неделе заболевания [3]. Диффузный ОП присоединяется на более поздних этапах развития болезни и характеризуется преимущественным снижением минеральной плотности кости (МПК) в шейке бедра и в поясничном от-

деле позвоночника. Социальная значимость ОП определяется его последствиями – переломами позвонков и костей периферического скелета, обусловливающими значительный подъем заболеваемости, инвалидности и смертности и, соответственно, большие материальные затраты в области здравоохранения [1, 4].

Развитие ОП и суставной деструкции при хроническом ревматоидном воспалении имеет общие патогенетические механизмы и связано с активацией системы иммунитета, гиперпродукцией «провоспалительных» и недостаточным синтезом «антивоспалительных» цитокинов, дисбалансом в системе RANKL/RANK/остеопротегерин (ОПГ), приводящим к активации остеокластогенеза и повышению костной резорбции [5, 6]. Установлено, что ранний период болезни характеризуется высокой скоростью прогрессирования деструкции суставов, в связи с чем для быстрого подавления воспаления рекомендуется назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), а у значительной части больных – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

До недавнего времени считалось, что антитело-продуцирующие В-клетки играют вторичную роль при РА, вырабатывая IgM, IgG, IgA, ревматоидный фактор. Сегодня несомненна роль В-клеток как антиген-презентирующих. Они способны представлять широкий спектр аутоантигенов, необходимых для полноценной активации Т-лимфоцитов. Обсуждается и эффекторная роль В-клеток в развитии суставной деструкции при РА, которая реализуется за счет синтеза «провоспалительных» цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкин 1 (ИЛ1) и лимфотоксин [7].

Прогресс в лечении РА связан с двумя обстоятельствами. Во-первых, с расширением возможностей ранней диагностики РА, позволяющей проводить активную, тщательно контролируемую терапию БПВП, в первую очередь метотрексатом (МТ), начиная с дебюта заболевания. Во-вторых, с разработкой нового класса противовоспалительных средств – ГИБП [8]. Одним из группы ГИБП является анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ), представляющий собой химерные высокоаффинные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток.

Цель настоящего исследования – оценить динамику МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника на фоне четырехлетней терапии РТМ и МТ у женщин с РА в постменопаузе.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 79 пациенток с достоверным диагнозом РА, который был подтвержден по критериям Американской коллегии ревматологов (1987). Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000) и «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утвержденным Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: наличие РА, женский пол, постменопауза, согласие больных на участие в исследовании. *Критерии исключения:* наличие хронических заболеваний, влияющих на метаболизм кости (гиперкортицизм, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования, заболевания паращитовидных и щитовидных желез, гипогонадизм, синдром мальабсорбции, частичная или полная гастрэктомия, овариэктомия, алкоголизм, синдром длительной иммобилизации, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность), прием диуретиков, системных глюкокортикоидов (ГК) более 3 мес на момент включения в исследование, отказ больных от участия в исследовании.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных РА

Показатель	Группа 1 (РТМ+МТ)		Группа 2 (МТ)	
	n	%	n	%
Давность заболевания, годы:				
<1	0	0	0	0
1–4	2	4,5	5	14,3
5–9	10	22,7	11	31,4
⩾10	32	72,8	19	54,3
Иммунологическая характеристика:				
серопозитивные	40	90,9	31	88,6
серонегативные	4	9,1	4	11,4
Степень активности:				
1	5	11,4	5	14,3
2	13	29,5	13	37,1
3	26	59,1	17	48,6
Рентгенологическая стадия:				
I	1	2,3	4	11,4
II	16	36,4	12	34,3
III	18	40,9	16	45,7
IV	9	20,4	3	8,6
Функциональный класс:				
I	3	6,8	0	0
II	33	75,0	23	65,7
III	8	18,2	11	31,4
IV	0	0	1	2,9

Были сформированы группы в зависимости от варианта базисного лечения: в 1-ю группу вошли 44 больных, получавших комбинированную терапию МТ (медиана дозы 13,18 [12,5; 15,0] мг/нед) и РТМ (1000 мг внутривенно капельно дважды с интервалом 14 дней, медиана количества курсов – 3,43 [3,0; 4,0]); во 2-ю – 35 пациентов, которым проводилась монотерапия МТ в сопоставимых дозах (13,57 [12,5; 15,0] мг/нед). Клиническая характеристика больных РА в соответствии с классификацией, принятой пленумом Ассоциации ревматологов России (2007), представлена в табл. 1.

Группы были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания. Медиана возраста больных, получавших комбинированную терапию МТ и РТМ, составила 54,45 [49,0; 58,0] года, в группе, где проводилась монотерапия МТ, – 55,54 [50,0; 62,0] года (p=0,45), медиана длительности заболевания – 15,95 [9,0; 20,5] и 12,29 [8,0; 18,0] года соответственно (p=0,08).

У большинства пациентов отмечалась III рентгенологическая стадия (40,9% – в 1-й и 45,7% – во 2-й группе) и II функциональный класс (75,0 и 65,7% соответственно).

МПК определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью стационарного двухэнергетического рентгеновского костного денситометра Excell XR-46 (Norland, США). Полученные результаты представлены в абсолютных значениях (г/см^2) и в виде Т-критерия, который выражали в величинах стандартных отклонений от нормативных показателей пиковой костной массы здоровых людей. Результат денситометрии учитывался по наименьшему значению Т-критерия в определенных точках. МПК оценивали в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника. Для оценки динамики МПК денситометрия проводилась 1 раз в год в течение 4 лет.

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, США) для Windows. По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m). Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в сравниваемых группах проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни для двух независимых выборок. Для всех видов анализа различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты

Динамика денситометрических показателей шейки бедра. После 12 и 24 мес терапии абсолютные значения МПК и Т-критерий шейки бедра в обеих группах существенно не изменились (рис. 1 и 2). Однако в группе больных, получавших комбинированную терапию РТМ и МТ, определялась тенденция к стабилизации показателей МПК. При монотерапии МТ абсолютные значения МПК шейки бедра снижались, но эти изменения не достигали уровня статистической значимости.

Через 36 мес на фоне комбинированной терапии РТМ и МТ отмечалось достоверное повышение абсолютных значений МПК и Т-критерия шейки бедра (p=0,029). В группе больных, получавших монотерапию МТ, имело место некоторое снижение этих показателей, однако эта динамика была статистически недостоверна.

После 36 мес терапии у больных, получавших РТМ и МТ, абсолютные значения МПК и Т-критерий были статистически значимо выше, чем у пациентов, которым проводилась монотерапия МТ (p=0,027 и p=0,039 соответственно). Данные результаты позволяют предположить, что для достоверного повышения МПК продолжительность терапии РТМ и МТ должна составлять не менее 36 мес.

Через 48 мес в группе больных, получавших комбинированную терапию РТМ и МТ, сохранялось статистически значимое увеличение абсолютных значений МПК и Т-критерия шейки бедра (p=0,037). На фоне монотерапии МТ эти показатели несколько снижались, но их динамика была статистически не достоверна (p=0,07). Таким образом, после 48 мес терапии у больных, получавших РТМ и МТ, абсолютные значения МПК и Т-критерий шейки бедра были существенно выше, чем при монотерапии МТ (p=0,022 и p=0,024 соответственно).

Динамика денситометрических показателей поясничного отдела позвоночника. После 12, 24 и 36 мес терапии статистически значимых изменений абсолютных значений МПК и Т-критерия в поясничном отделе позвоночника в исследуемых группах не наблюдалось. Существенных различий между группами по этим показателям не выявлено (рис. 3 и 4).

После 36 мес лечения у больных, которым проводилась монотерапия МТ, определялась тенденция к снижению МПК, но эти различия не достигали статистической значимости.

Через 48 мес отмечено статистически значимое снижение абсолютных значений МПК и Т-критерия пояснич-

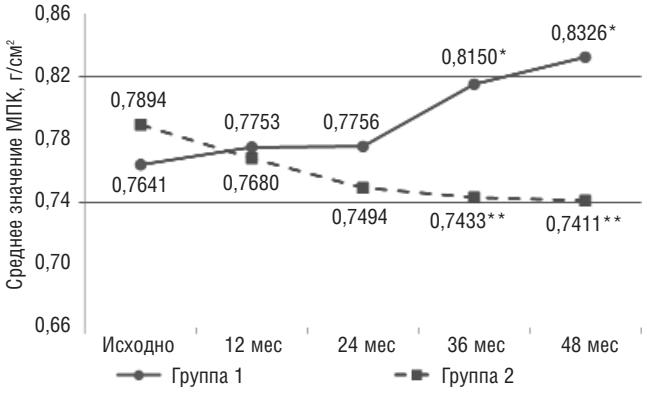

Рис. 1. Динамика абсолютных значений МПК шейки бедра. Здесь и на рис. 2–4: * – p<0,05 по сравнению с исходными показателями, ** – p<0,05 по сравнению с группой 1

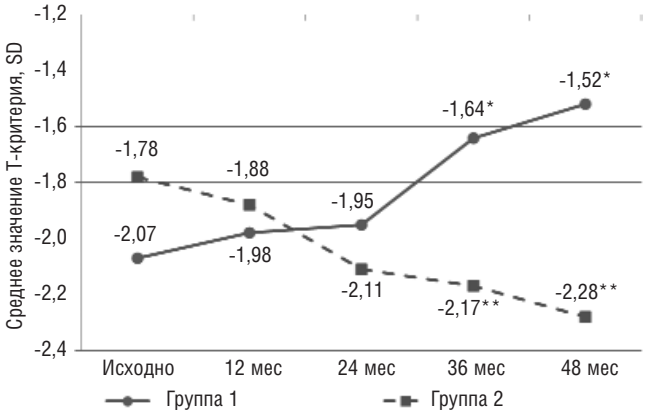

Рис. 2. Динамика Т-критерия шейки бедра

ного отдела позвоночника на фоне монотерапии МТ (p=0,028 и p=0,045 соответственно). При комбинированной терапии РТМ и МТ эти показатели оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения. После 48 мес терапии абсолютные значения МПК и Т-критерий в 1-й и 2-й группах существенно не различались (p=0,64 и p=0,91 соответственно).

При анализе динамики МПК шейки бедра за 48 мес наблюдения (табл. 2) установлено, что ΔМПК 1-й группы была статистически значимо выше данного показателя 2-й группы (p=0,00035). В поясничном отделе позвоночника ΔМПК 1-й и 2-й групп были сопоставимы (p=0,057).

Обсуждение

Снижение МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника было выявлено у всех женщин в постменопаузе с диагнозом РА, что согласуется с многочисленными результатами клинических исследований о негативном влиянии РА на системное ремоделирование костной ткани [4, 9].

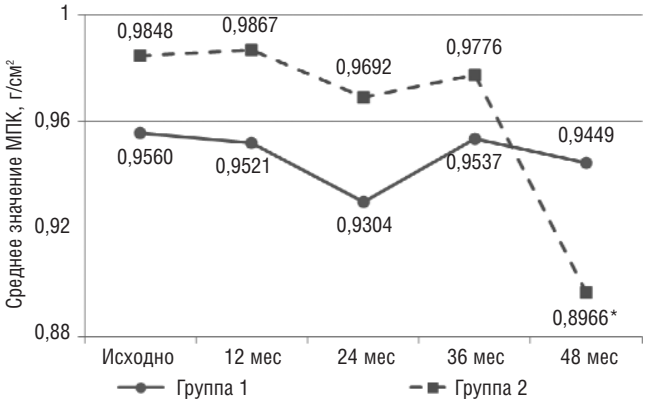

Рис. 3. Динамика абсолютных значений МПК поясничного отдела позвоночника

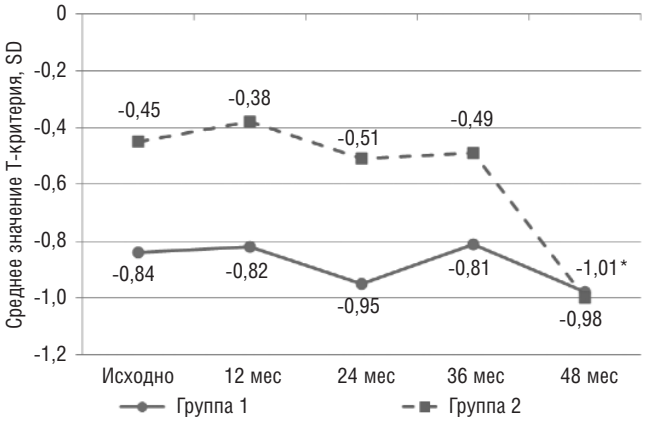

Рис. 4. Динамика Т-критерия поясничного отдела позвоночника

Таблица 2 Динамика (ΔМПК) шейки бедра и поясничного отдела позвоночника за 48 мес, M±m

Группы больных	ΔМПК шейки бедра, %	ΔМПК поясничного отдела позвоночника, %
1-я	18,60±3,15	3,36±1,09
2-я	- 5,29±0,94	-7,19±2,11
p (различия между 1-й и 2-й группами)	0,00035	0,057

К настоящему времени получены данные о влиянии различных БПВП на МПК. В экспериментальных и клинических исследованиях доказано отсутствие отрицательного воздействия малых доз МТ, применяемых для лечения РА, на риск развития ОП и частоту малотравматических переломов [10]. Ингибитор ФНОα инфликсимаб приводит к снижению концентрации растворимого RANKL («прорезорбтивный» цитокин) и нормализации содержания ОПГ («антирезорбтивный» медиатор), способствуя тем самым сохранению МПК [8, 11]. Существуют единичные исследования по изучению влияния РТМ на костное ремоделирование. В исследованиях REFLEX и IMAGE продемонстрирована способность комбинированной терапии РТМ и МТ замедлять прогрессирование суставной деструкции при РА [12, 13]. M. Boumans и соавт. [14] считают, что уменьшение числа синовиальных предшественников остеокластов и экспрессии RANKL, а также увеличение отношения ОПГ/RANKL в сыворотке объясняют антидеструктивный эффект РТМ. G. Wheater и соавт. [15], изучавшие роль В-клеток в формировании кости и ее резорбции при воспалении у пациентов с РА, отмечают, что на фоне терапии РТМ снизилась клиническая активность заболевания и замедлилось костное ремоделирование.

Активный воспалительный процесс – очевидная причина не только суставной деструкции и мышечной слабости, ведущих к функциональным нарушениям, но и снижения МПК и, как следствие, переломов костей. РТМ вызывает деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов, участвующих в развитии хронического воспаления и прогрессирующей костной деструкции при РА [8].

В настоящей работе отмечена тенденция к стабилизации показателей МПК шейки бедра после двух курсов терапии РТМ, что, вероятно, связано со снижением активности заболевания на фоне комбинированной терапии РТМ и МТ. Достоверное повышение МПК шейки бедра определяется после трех курсов комбинированной терапии РТМ и МТ и сохраняется через 48 мес после начала лечения. В поясничном отделе позвоночника при монотерапии МТ зарегистрировано снижение МПК, в то время как в группе больных, получавших комбинированную терапию РТМ и МТ, МПК существенно не менялась.

Таким образом, комбинированная терапия РТМ и МТ, приводящая к деплеции В-клеток, уменьшению воспалительной активности и замедлению деструкции суставов при РА, может также способствовать увеличению МПК, однако конкретные механизмы воздействия на системное костное ремоделирование требуют дальнейшего изучения.

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. Дыдыкина ИС, Алексеева ЛИ. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение. Научно-практическая ревматология. 2011;49(5):13-7 [Dydykina IS, Alekseeva LI. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: diagnosis, risk factors, fractures, treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):13-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1454
2. Каратеев ДЕ, Раденска-Лоповок СГ, Насонова ВА. Синовиальная оболочка на ранней стадии ревматоидного артрита: клинико-морфологические сопоставления. Терапевтический архив. 2003;(5):12-20 [Karateev DE, Radenska-Lopovok SG, Nasonova VA. The synovium in the early stages of rheumatoid arthritis: clinical and morphological comparisons. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2003;(5):12-20 (In Russ.)].
3. Раскина ТА, Летаева МВ. Минеральная плотность костной ткани у мужчин при различных клинических вариантах ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2011;49(2):21-4 [Raskina TA, Letaeva MV. Bone mineral density with men at various clinical variants of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(2):21-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-598
4. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Москва; 2011. 270 с. [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI. *Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie. Klinicheskie rekomendatsii* [Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment. Clinical guidelines]. Moscow; 2011. P. 270].
5. Goldring SR. The effects of inflammatory arthritis on bone remodeling. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(1):12. doi: 10.1186/ar1518
6. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, et al, RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med*. 2006;12(1):17-25. doi: 10.1016/j.molmed.2005.11.007
7. Насонов ЕЛ. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб). Русский медицинский журнал. 2006;25:1778-82 [Nasonov EL. New directions for rheumatoid arthritis therapy: perspectives of monoclonal antibodies against B-lymphocytes (rituximab). *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2006;25:1778-82 (In Russ.)].
8. Насонов ЕЛ. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва; 2012. 344 с. [Nasonov EL. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [The anti-B-cell therapy in rheumatology: the focus on rituximab]. Moscow; 2012. 344 p.].
9. Kanis JA, Johanson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2000;19):893-9.
10. Григорьева НВ. Метотрексат и костная ткань. Новости медицины и фармации. 2009;19:293 [Grigoreva NV. Methotrexate and bone tissue. *Novosti Mediciny i Farmacii*. 2009;19:293 (In Russ.)].
11. Ziolkowska M, Kurowska M, Radzikowska A, et al. High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor κB ligand in serum of rheumatoid arthritis and their normalization after antitumor necrosis factor a treatment. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1744-53.
12. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary effectiveness and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2793-806. doi: 10.1002/art.22025
13. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:39-46. doi: 10.1136/ard.2010.137703
14. Boumans MJ, Thurlings RM, Yeo L, et al. Rituximab abrogates joint destruction in rheumatoid arthritis by inhibiting osteoclastogenesis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):108-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200198
15. Wheater G, Hogan VE, Teng YKO, et al. Suppression of bone turnover by B-cell depletion in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2011;22:3067-72. doi: 10.1007/s00198-011-1607-0