

Костная резорбция на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом, позитивных по основным иммунологическим маркерам

П.С. Коваленко¹, И.С. Дыдыкина¹, А.В. Смирнов¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Коваленко Полина Сергеевна, polina_dydykina@mail.ru
Contacts: Polina Kovalenko, polina_dydykina@mail.ru

Поступила 13.04.2022
Принята 13.09.2022

Актуальность. Воспаление при ревматоидном артрите (РА) ведет к развитию локальной и генерализованной потери костной ткани. Считается, что ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) играют негативную роль в рентгенологическом прогрессировании РА. Антирезорбтивный препарат деносумаб, который представляет собой моноклональные антитела к RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В), снижает активность остеокластов, увеличивает минеральную плотность костной ткани (МПК), а также — потенциально — влияет на эрозивный процесс при РА.

Цель исследования — оценить влияние терапии деносумабом на минеральную плотность костной ткани и счет эрозий у больных ревматоидным артритом с остеопорозом (ОП) с учетом позитивности по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитрулинированному пептиду и исходной активности заболевания.

Материалы и методы. В 12-месячное проспективное исследование по изучению эффективности терапии деносумабом (60 мг подкожно каждые 6 месяцев) у больных РА с ОП включены 66 женщин в постменопаузе; средний возраст — $59,4 \pm 7,5$ года, длительность РА — $17,8 \pm 10,6$ года, РФ выявлен у 47 (72%), АЦЦП — у 48 (74%). Позитивной как по РФ, так и по АЦЦП (РФ/АЦЦП+) исходно была 41 (62%) пациентка, негативными (РФ/АЦЦП-) — 12 (18%). Высокая активность по DAS28 (Disease Activity Score 28) была выявлена у 9 (13%), умеренная — у 45 (68%), низкая — у 7 (11%) пациентов; у 5 (8%) больных была ремиссия. Исходно и через 12 месяцев проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с оценкой МПК в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), проксимальном отделе бедренной кости (шейка бедра и «бедро в целом»), дистальном отделе предплечья, а также рентгенография кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции с последующей оценкой изменений по методу Sharp/van der Heijde (SVH).

Результаты. Несмотря на позитивность по РФ и АЦЦП, наблюдалось статистически значимое увеличение МПК в изучаемых отделах скелета (для шейки бедра $p=0,05$), при этом статистически значимое увеличение МПК в группе больных РФ/АЦЦП- выявлено только в L1–L4. Увеличение числа эрозий отмечено в группе РФ/АЦЦП+, в то время как в группе РФ/АЦЦП- этот показатель не изменился. Вне зависимости от исходной активности РА МПК в большинстве отделов скелета удалось стабилизировать. У пациентов с умеренной активностью статистически значимо увеличилась МПК L1–L4 в группах как позитивных, так и негативных по РФ и АЦЦП пациентов, а также в «бедре в целом» — в группе РФ/АЦЦП+. Динамика счета эрозий не зависела от исходной активности РА.

Заключение. Позитивность по РФ и АЦЦП у пациентов с РА и ОП, получавших деносумаб, не оказала негативного влияния на динамику МПК, при этом счет эрозий в группе РФ/АЦЦП+ увеличился. Исходная активность РА не повлияла на динамику счета эрозий и МПК в большинстве подгрупп — МПК увеличилась или стабилизировалась.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитрулинированному пептиду, деносумаб, активность, костные эрозии, минеральная плотность кости

Для цитирования: Коваленко ПС, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ, Насонов ЕЛ. Костная резорбция на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом, позитивных по основным иммунологическим маркерам. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):573–579.

BONE RESORPTION DURING THERAPY WITH DENOSUMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS, POSITIVE FOR THE MAIN IMMUNOLOGICAL MARKERS

Polina S. Kovalenko¹, Irina S. Dydykina¹, Alexander V. Smirnov¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Objective. Inflammation in rheumatoid arthritis (RA) leads to the development of local and generalized bone loss. Rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCP) are believed to play a negative role in the radiological progression of RA. The use of such antiresorptive therapy as denosumab — monoclonal antibodies to RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), reduces the activity of osteoclasts, increases bone mineral density (BMD), and also potentially affects the erosive process at RA.

The aim of the study is to evaluate the effect of denosumab therapy on BMD and erosion count in patients with RA and osteoporosis (OP) in consideration of the positivity in the RF and ACCP in serum and the baseline RA activity. **Materials and methods.** The 12-month prospective study of the efficacy of denosumab therapy (60 mg subcutaneously every 6 months) in patients with RA and OP included 66 postmenopausal women; age — $59,4 \pm 7,5$ years, duration of RA — $17,8 \pm 10,6$ years, RF-positive — 47 (72%) patients, ACCP-positive — 48 (74%) patients. At baseline and after 12 months, dual-energy X-ray absorptiometry was performed with an assessment of BMD in the lumbar spine (L1–L4), proximal femur (hip neck and total hip), distal forearm; X-ray of the hands and distal parts of the feet in direct projection, followed by assessment of erosive-destructive changes according to the Sharp/van der Heijde method.

Results. A significant increase in BMD was established in all studied sites of the skeleton despite the positivity of the RF and ACCP (for the hip neck $p=0,05$), while a significant increase in BMD in the RF- and ACCP-negative group was detected only in L1–L4 site. The progression of the increase in erosion count was noted in the RF- and ACCP-positive

group while in the RF- and ACCP-negative group this indicator did not change. Regardless of the baseline activity of RA (by DAS28 (Disease Activity Score 28)) the BMD of most parts of the skeleton were stabilized. In patients with moderate RA activity, BMD increased significantly in L1–L4 in both groups: RF- and ACCP-positive and -negative, as well as in the total hip – in RF- and ACCP-positive group. The dynamics of the erosion count in RA patients did not depend on the baseline degree of DAS28 activity, no significant changes were detected in the analyzed groups.

Conclusions. RF and ACCP positivity in serum in patients with RA and OP treated with denosumab did not have a negative effect on the dynamics of BMD, while the number of erosions increased. The baseline RA activity level did not affect the dynamics of the erosion count and the dynamics of BMD in most subgroups – BMD levels have been increased or stabilized.

Key words: rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, denosumab, activity, bone erosions, bone mineral density

For citation: Kovalenko PS, Dydykina IS, Smirnov AV, Nasonov EL. Bone resorption during therapy with denosumab in patients with rheumatoid arthritis, positive for the main immunological markers. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5): 573–579 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-573-579

Введение

Хроническое воспаление при ревматоидном артрите (РА) рассматривается в качестве причины развития локальной и генерализованной потери костной ткани, возникновения и прогрессирования эрозивно-деструктивных изменений в суставах, локального и генерализованного остеопороза (ОП). Продукция провоспалительных цитокинов иммуннокомпетентными клетками, инфильтрирующими синовиальную оболочку пораженного сустава, сопровождается патологической активацией остеокластов и создает предпосылки для резорбции и деструкции костной ткани [1].

В последние годы широко обсуждается негативное влияние ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) на прогрессирование РА [2–6]. Представление о системе RANK/RANKL/OPG (receptor activator of nuclear factor Kappa-B/receptor activator of nuclear factor Kappa-B ligand/osteoprotegerin, рецептор активатора ядерного фактора каппа-В/лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В/остеопротегерин) как о центральном регуляторе дифференцировки и активации остеокластов стало объединяющей парадигмой для изучения всего спектра костной патологии при РА [7]. Внедрение деносумаба (моноклональные антитела к RANKL) в качестве антирезорбтивного препарата открыло перспективы не только лечения ОП у больных РА, но и предупреждения прогрессирования эрозивно-деструктивных изменений суставов [4, 8].

Цель исследования – оценить влияние терапии деносумабом на минеральную плотность костной ткани и счет эрозий у пациентов с ревматоидным артритом и остеопорозом с учетом позитивности по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитрулинированному пептиду и исходной активности заболевания.

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое нерандомизированное 12-месячное исследование по изучению эффективности деносумаба у больных РА и ОП в реальной клинической практике были включены 66 женщин в постменопаузе, средний возраст которых составил $59,4 \pm 7,5$ года, средняя длительность РА – $17,8 \pm 10,6$ года. Критерии включения: длительность менопаузы не менее 12 месяцев, диагноз РА, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance

of Associations for Rheumatology) 2010 г.; длительность РА не менее 12 месяцев. Диагноз ОП установлен в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации остеопороза (РАОП) 2012 г. Критерии исключения: терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или антиостеопоротической терапией в течение как минимум 12 месяцев до включения в исследование; наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся снижением минеральной плотности кости (МПК) (гипертиреоз, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, сахарный диабет 1-го или 2-го типа и др.).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования (№ 2 от 31.01.2013) был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Позитивными по РФ были 47 (72%), по АЦЦП – 48 (74%) пациентов, при этом позитивной по обоим иммунологическим показателям (РФ/АЦЦП+) была 41 (62%) пациентка, негативными (РФ/АЦЦП–) – 12 (18%). 45 (68%) пациентов имели умеренную, 7 (11%) – низкую, 9 (13%) – высокую активность РА по DAS28 (Disease Activity Score 28), 5 (8%) были в ремиссии. Медиана исходного значения С-реактивного белка (СРБ) составила $7,3 [2,2; 20,0]$ мг/л. Неэрозивный артрит, соответствующий рентгенологической стадии I, был у 2 (3%), стадии II – у 21 (32%) больного. Эрозивный артрит (рентгенологическая стадия III) выявлен в 21 (32%) случае, признаки анкилоза суставов кистей (рентгенологическая стадия IV) – в 22 (33%). Базисные противовоспалительные препараты (БВП) получали 57 (86%) больных: метотрексат – 33 (50%), лефлуномид – 13 (19%), сульфасалазин – 1 (2%), плаквенил – 6 (9%), другие препараты – 4 (6%). 34 (52%) больных принимали глюкокортикоиды (ГК).

Все пациенты с РА, включенные в исследование, получили по две подкожные инъекции деносумаба в дозе 60 мг с интервалом 6 месяцев. Исходно и после 12 месяцев наблюдения были проведены: двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (аппарат Hologic (США)) для оценки МПК в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), проксимальном отделе бедренной кости (шейка бедра и «бедро в целом»), дистальном отделе предплечья (ДОП); рентгенография кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции с последующей оценкой эрозивно-деструктивных изменений по методу Sharp/van der Heijde (SVH). Также по результатам проведенной денситометрии оценивалась динамика МПК в процентах (Δ). Определялись средние, минимальные, максимальные значения Δ МПК по каждому отделу, а также количество пациентов, имевших Δ МПК >0% и/или Δ МПК >2%.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью приложения Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США). Использовались общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Количественные переменные при нормальном распределении представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm d$), при ненормальном распределении признака – как медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При сравнении качественных показателей использовались χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности) и точный критерий Фишера. Для сравнения количественных показателей при нормальном распределении использовались парный и непарный t -критерии Стьюдента, при ненормальном распределении – критерий Манна – Уитни, критерий Вилкоксона. Проверка распределения на нормальность производилась тремя способами: с помощью описательной статистики, графически и с помощью критерия Колмогорова – Смирнова.

Таблица 1. Характеристика больных

Показатели	РФ/АЦЦП+ ($n=41$)	РФ/АЦЦП- ($n=12$)	p
Возраст (лет), $M \pm d$	59,5 $\pm$ 5,5	60,7 $\pm$ 11,4	$p > 0,05$
Длительность болезни (лет), $M \pm d$	19,6 $\pm$ 11,0	14,4 $\pm$ 8,1	$p > 0,05$
Рентгенологическая стадия РА, n (%):			
I стадия	1 (3)	0 (0)	$p > 0,05$
II стадия	10 (24)	6 (50)	$p > 0,05$
III стадия	12 (29)	5 (42)	$p > 0,05$
IV стадия	18 (44)	1 (8)	$p = 0,02$
Активность РА по DAS28, n (%):			
– ремиссия	2 (5)	1 (8)	$p > 0,05$
– низкая	3 (7)	1 (8)	$p > 0,05$
– умеренная	31 (76)	7 (59)	$p > 0,05$
– высокая	5 (12)	3 (25)	$p > 0,05$
Терапия БПВП, n (%)	36 (88)	10 (83)	$p > 0,05$
Лечение ГК, n (%)	21 (51)	7 (59)	$p > 0,05$
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й процентиля]	7,9 [1,9; 20,0]	5,9 [3,2; 16,5]	$p > 0,05$
МПК ($г/см^2$), $M \pm d$:			
L1–L4	0,819 $\pm$ 0,100	0,821 $\pm$ 0,133	$p > 0,05$
Шейка бедра	0,622 $\pm$ 0,086	0,639 $\pm$ 0,111	$p > 0,05$
Бедро в целом	0,735 $\pm$ 0,108	0,736 $\pm$ 0,147	$p > 0,05$
ДОП	0,493 $\pm$ 0,092	0,515 $\pm$ 0,092	$p > 0,05$
Счет эрозий, Me [25-й; 75-й процентиля] (min; max)	43,0 [13,0; 102,0] (0,0; 203,0)	16,00 [0,0; 26,5] (0,0; 34,0)	$p = 0,007$

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду; РА – ревматоидный артрит; DAS28 – Disease Activity Score 28; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; СРБ – С-реактивный белок; МПК – минеральная плотность костей; L1–L4 – поясничный отдел позвоночника; ДОП – дистальный отдел предплечья

Результаты

Для изучения влияния основных иммунологических маркеров (РФ и АЦЦП) на динамику МПК и счета эрозий на фоне терапии деносуабома больные РА и ОП были распределены в подгруппы РФ/АЦЦП+ и РФ/АЦЦП– (табл. 1).

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по основным клиническим показателям. МПК в изучаемых отделах скелета была сопоставима. Частота анкилоза суставов (рентгенологическая стадия IV) и счет эрозий в группе РФ/АЦЦП+ были статистически значимо выше, чем в группе РФ/АЦЦП–.

Динамика МПК у пациентов с РА в зависимости от позитивности по РФ и АЦЦП

После 12 месяцев терапии деносуабома в группе РФ/АЦЦП+ отмечено статистически значимое увеличение МПК ($p < 0,05$) во всех изучаемых отделах, кроме шейки бедра ($p = 0,054$). В группе РФ/АЦЦП– выявлено статистически значимое увеличение МПК в L1–L4, в остальных отделах отмечена тенденция к увеличению или стабилизация (табл. 2).

Таблица 2. Динамика МПК ($г/см^2$), $M \pm d$

Области измерения	РФ/АЦЦП+ ($n=41$)	p	РФ/АЦЦП- ($n=12$)	p
L1–L4				
исходно	0,819 $\pm$ 0,100	–	0,821 $\pm$ 0,133	–
через 12 мес.	0,853 $\pm$ 0,100	$< 0,001$	0,876 $\pm$ 0,144	0,009
Шейка бедра				
исходно	0,622 $\pm$ 0,086	–	0,639 $\pm$ 0,112	–
через 12 мес.	0,635 $\pm$ 0,087	0,054	0,646 $\pm$ 0,101	$> 0,05$
Бедро в целом				
исходно	0,735 $\pm$ 0,108	–	0,736 $\pm$ 0,147	–
через 12 мес.	0,748 $\pm$ 0,111	0,0004	0,746 $\pm$ 0,136	$> 0,05$
ДОП				
исходно	0,493 $\pm$ 0,092	–	0,515 $\pm$ 0,092	–
через 12 мес.	0,499 $\pm$ 0,087	0,02	0,514 $\pm$ 0,090	$> 0,05$

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду; L1–L4 – поясничный отдел позвоночника; ДОП – дистальный отдел предплечья

При сравнении динамики МПК за 12 месяцев терапии (Δ) установлено, что во всех изучаемых отделах средние показатели были положительными (кроме предплечья в группе РФ/АЦЦП–), а также сопоставимы между группами ($p > 0,05$). В группах, имевших Δ МПК $> 0\%$ и/или Δ МПК $> 2\%$, не выявлено статистически значимых различий по количеству пациентов, за исключением ДОП: в группе РФ/АЦЦП+ было больше пациентов с Δ МПК ДОП $> 0\%$, чем в группе РФ/АЦЦП– ($p = 0,01$; табл. 3).

Динамика счета эрозий у пациентов с РА в зависимости от позитивности по РФ и АЦЦП

После 12 месяцев терапии деносуабома изменение счета эрозий отмечено только в группе РФ/АЦЦП+: у 7 (17%) пациентов он увеличился с 33,0 [8,0; 78,0] (2,0; 103,0) до 39,0 [10,0; 90,0] (4,0; 109,0) ($p = 0,017$); данные представлены в виде Me [25-й; 75-й процентиля] (min; max).

Таблица 3. ΔМПК через 12 месяцев, %

Области измерения	РФ/АЦЦП+ (n=41)	РФ/АЦЦП- (n=12)	p (между группами)
L1–L4, M (min; max)	4,6 (–4,8; 16,4)	5,5 (–0,1; 15,0)	>0,05
Шейка бедра, M (min; max)	2,9 (–7,9; 17,7)	2,1 (–4,6; 11,9)	>0,05
Бедро в целом, M (min; max)	1,7 (–11,9; 18,9)	4,6 (–0,9; 22,5)	>0,05
ДОП, M (min; max)	1,4 (–15,3; 30,4)	–0,3 (–5,4; 4,2)	>0,05
L1–L4			
ΔМПК>0%, n (%)	38 (93)	11 (92)	>0,05
ΔМПК>2%, n (%)	32 (78)	10 (83)	>0,05
Шейка бедра			
ΔМПК>0%, n (%)	27 (66)	8 (67)	>0,05
ΔМПК>2%, n (%)	21 (51)	5 (42)	>0,05
Бедро в целом			
ΔМПК>0%, n (%)	31 (75)	10 (83)	>0,05
ΔМПК>2%, n (%)	20 (49)	7 (58)	>0,05
ДОП			
ΔМПК>0%, n (%)	29 (71)	4 (33)	0,01
ΔМПК>2%, n (%)	15 (36)	2 (17)	>0,05

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду; ДОП – дистальный отдел предплечья; L1–L4 – поясничный отдел позвоночника; МПК – минеральная плотность кости

В группе РФ/АЦЦП– изменения счета эрозий не отмечено. Исходно и через 12 месяцев он составлял 16,0 [0,0; 26,5] (0,0; 34,0).

Динамика МПК и счета эрозий в зависимости от активности по DAS28

Среди пациентов с высокой активностью РА наблюдались различия по исходной МПК L1–L4: в группе РФ/АЦЦП+ МПК L1–L4 была больше, чем в группе РФ/АЦЦП–: соответственно $0,799 \pm 0,057$ и $0,666 \pm 0,083$ г/см² ($p=0,03$; табл. 4). В остальном группы были сопоставимы.

После 12 месяцев терапии деносумабом статистически значимые изменения МПК отмечены только у пациентов с умеренной активностью. У них наблюдалось увеличение МПК L1–L4 в группах РФ/АЦЦП+ и РФ/АЦЦП– и МПК «бедро в целом» в группе РФ/АЦЦП+. Различий по ΔМПК между изучаемыми группами в зависимости от степени активности не выявлено.

При изучении динамики счета эрозий с учетом исходной степени активности по DAS28 статистически значимых различий не выявлено (табл. 4).

Обсуждение

В результате настоящего исследования по изучению эффективности терапии деносумабом у больных РА с ОП в реальной клинической практике установлено статистически значимое положительное влияние препарата

Таблица 4. Динамика МПК и счета эрозий в зависимости от степени активности РА

Показатели	Степень активности по DAS28							
	Ремиссия		Низкая		Умеренная		Высокая	
	РФ/АЦЦП+ (n=2)	РФ/АЦЦП- (n=1)	РФ/АЦЦП+ (n=3)	РФ/АЦЦП- (n=1)	РФ/АЦЦП+ (n=31)	РФ/АЦЦП- (n=7)	РФ/АЦЦП+ (n=5)	РФ/АЦЦП- (n=3)
МПК L1–L4 (г/см²), M±δ								
исходно	0,882±0,073	0,811	0,714±0,070	0,827	0,829±0,105	0,888±0,114	0,799±0,057	0,666±0,083*
через 12 мес.	0,907±0,071	0,810	0,731±0,063	0,872	0,864±0,102**	0,946±0,137**	0,831±0,070	0,736±0,097
МПК шейки бедра (г/см²), M±δ								
исходно	0,616±0,030	0,774	0,607±0,059	0,668	0,624±0,094	0,658±0,110	0,615±0,075	0,540±0,085
через 12 мес.	0,630±0,021	0,749	0,648±0,050	0,678	0,638±0,097	0,674±0,087	0,613±0,048	0,537±0,088
МПК бедра в целом (г/см²), M±δ								
исходно	0,757±0,043	0,995	0,687±0,021	0,814	0,739±0,119	0,748±0,122	0,721±0,078	0,597±0,091
через 12 мес.	0,760±0,034	0,986	0,713±0,017	0,816	0,754±0,123**	0,761±0,099	0,720±0,075	0,614±0,101
МПК ДОП (г/см²), M±δ								
исходно	0,456±0,161	0,546	0,370±0,134	0,558	0,511±0,083	0,527±0,090	0,470±0,046	0,463±0,129
через 12 мес.	0,460±0,166	0,556	0,416±0,128	0,579	0,511±0,084	0,522±0,089	0,491±0,013	0,462±0,115
Счет эрозий, Me [25-й; 75-й процентиля] (min; max)								
исходно	90,0 [51,0; 129,0] (51,0; 129,0)	5,0	30,0 [2,0; 70,0] (2,0; 70,0)	12,0	43,0 [8,0; 107,0] (0,0; 203,0)	20,0 [0,0; 28,0] (0,0; 32,0)	33,0 [16,0; 56,0] (13,0; 103,0)	0,0 [0,0; 34,0] (0,0; 34,0)
через 12 мес.	90,0 [51,0; 129,0] (51,0; 129,0)	5,0	30,0 [4,0; 77,0] (4,0; 77,0)	12,0	43,0 [10,0; 107,0] (0,0; 203,0)	20,0 [0,0; 28,0] (0,0; 32,0)	39,0 [16,0; 56,0] (13,0; 109,0)	0,0 [0,0; 34,0] (0,0; 34,0)

Примечание: DAS28 – Disease Activity Score 28; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду; МПК – минеральная плотность кости; L1–L4 – поясничный отдел позвоночника; ДОП – дистальный отдел предплечья; * – при сравнении исходных показателей $p<0,05$; ** – при сравнении показателей в динамике $p<0,05$

на динамику МПК изучаемых отделов скелета в группе РФ/АЦЦП+. При этом в группе РФ/АЦЦП– МПК статистически значимо увеличилась только в L1–L4.

Увеличение счета эрозий отмечено только в группе РФ/АЦЦП+; в группе РФ/АЦЦП– счет эрозий не изменился.

При анализе динамики МПК в зависимости от активности РА статистически значимое увеличение МПК наблюдалось только среди пациентов с умеренной активностью. При этом МПК в L1–L4 увеличилась как у позитивных, так и у негативных по РФ и АЦЦП пациентов, а увеличение МПК в «бедре в целом» отмечалось только в группе РФ/АЦЦП+. В остальном динамика МПК не зависела от исходной активности РА в обеих группах, что, вероятно, объясняется недостаточной мощностью выборки.

В нашем исследовании динамика счета эрозий, а также ΔМПК во всех отделах не зависели от исходной степени активности РА в группах РФ/АЦЦП+ и РФ/АЦЦП–, что, возможно, также является следствием недостаточной мощности выборки.

Эрозивно-деструктивный полиартрит, преимущественно мелких суставов кистей и стоп, локальная (периартикулярная) и генерализованная потеря МПК являются признаками РА, хронического системного аутоиммунного заболевания [1]. Установлена связь между снижением МПК и увеличением числа эрозий у женщин с РА [9, 10], а прогрессирование патологических изменений костной ткани ассоциируется с целым рядом факторов, среди которых ведущими являются дефицит эстрогенов, пожилой возраст, терапия ГК, хроническое воспаление и длительное течение РА [1, 11]. В ряде исследований отмечалось более быстрое прогрессирование РА у пациентов, позитивных по РФ или АЦЦП [2–6]. Вместе с тем быстрое рентгенологическое прогрессирование отмечалось и у значительной части больных, негативных по РФ и/или АЦЦП, на фоне монотерапии метотрексатом [12]. Некоторые авторы считают, что эрозивные изменения прогрессируют у пациентов, которые не достигли ремиссии, несмотря на контроль активности заболевания с помощью традиционных синтетических БПВП [13].

Существующие стратегии лечения РА с использованием традиционных БПВП, ГИБП и синтетических таргетных БПВП, направлены прежде всего на подавление воспаления и предполагают снижение потери костной ткани, что было продемонстрировано G. Naegeberg и соавт. [14] в длительном проспективном исследовании. Авторы показали, что активная противовоспалительная терапия РА, в т. ч. с применением ГИБП, снижает скорость потери МПК. При этом в первые два года у пациентов, получавших ГИБП, она была значительно выше, чем при использовании БПВП; затем, со второго по пятый год, такие различия отсутствовали. Не отмечено статистически значимых различий по скорости потери МПК между пациентами, получавшими ГК в сочетании с ГИБП и с БПВП.

Антирезорбтивные препараты, доказавшие свою эффективность при лечении ОП, рассматриваются в качестве перспективных средств контроля не только МПК, но и роста числа эрозий. Внедрение в клиническую практику деносуема позволяет предупреждать потерю МПК осевого и периферического скелета, а также эрозивно-деструктивные изменения в суставах больных РА [15–17]. Ранее опубликованные результаты проведенного нами исследования

по изучению факторов положительного ответа на терапию деносуемом при РА показали, что увеличение МПК не зависело от использования ГК, а позитивность по РФ являлась предиктором увеличения МПК в шейке бедра и ДОП. Динамика счета эрозий в суставах не имела связи с иммунологическими маркерами (РФ или АЦЦП) у «ответчиков» на терапию деносуемом [18]. В настоящем исследовании, выполненном на той же популяции больных РА, без распределения пациентов в группы «ответчиков» и «неответчиков» на деносуем, при изучении динамики МПК в зависимости от позитивности по РФ и АЦЦП отмечено увеличение МПК во всех отделах скелета, несмотря на позитивность по РФ и АЦЦП.

N. Ishiguro и соавт. [4] установили, что позитивность по РФ или АЦЦП является фактором риска увеличения числа эрозий. Вывод сделан на основании изучения динамики счета эрозий после 12 месяцев терапии деносуемом (60 мг подкожно 1 раз в 2, 3 или 6 месяцев) или плацебо у больных РА ($n=340$). Было отмечено, что увеличение кратности назначения деносуема способствует более выраженному замедлению роста числа эрозий как во всей группе больных РА, так и в подгруппах РФ+ и/или АЦЦП+. Статистически значимое уменьшение счета эрозий у пациентов, негативных по РФ, наблюдалось только при назначении деносуема по 60 мг подкожно каждые 2 месяца по сравнению с плацебо. Среди больных, негативных по АЦЦП, различий между группами плацебо и деносуема не наблюдалось. Авторы считают, что деносуем потенциально «полезен» для лечения пациентов с РА, имеющих такой прогностически неблагоприятный фактор, как позитивность по РФ и/или АЦЦП. В нашем исследовании в группе РФ/АЦЦП+ отмечено увеличение числа эрозий, в то время как в группе РФ/АЦЦП– этот показатель статистически значимо не изменился.

В статье Y. Tanaka и соавт. [19] представлены результаты объединенного анализа эффекта деносуема по данным 12-месячных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований DRIVE (II фаза) и DESIRABLE (III фаза). Одной из задач исследования было определение субпопуляции пациентов с РА, для которых деносуем был бы наиболее эффективным средством лечения. В анализ было включено 909 больных РА, получавших деносуем по 60 мг подкожно каждые 3 или 6 месяцев или плацебо. Авторы установили, что деносуем статистически значимо уменьшал прогрессирование общего счета Шарпа и счета эрозий через 12 месяцев в обеих группах по сравнению с плацебо и при этом не влиял на счет сужения суставных щелей. Изменения общего счета Шарпа по сравнению с плацебо наблюдались в группах деносуема независимо от терапии ГК и исходного счета эрозий. Деносуем был особенно эффективен в группе пациентов позитивных по АЦЦП. Авторы сделали вывод о том, что деносуем значительно замедляет прогрессирование деструкции суставов у позитивных по АЦЦП пациентов с РА и может быть рекомендован для лечения таких больных.

Имеются данные, указывающие, что, помимо РФ, АЦЦП, терапии ГК и длительности РА, предикторами потери костной ткани являются исходное число припухших/болезненных суставов, скорость оседания эритроцитов и уровень СРБ [12, 20]. Недостаточная мощность выборки не позволила нам провести более тщательный анализ значения активности РА и позитивности по изучаемым иммунологическим маркерам. Однако полученные

данные показывают, что динамика счета эрозий не зависела от исходной степени активности. Не зависела от активности и динамика МПК в большинстве отделов: отмечалась ее стабилизация, за исключением L1–L4, где она статистически значимо увеличилась у пациентов с умеренной активностью РА в группах РФ/АЦЦП+ и РФ/АЦЦП–, и «бедр в целом», где увеличение МПК наблюдалось у пациентов группы РФ/АЦЦП+ с умеренной активностью.

Как и ряд японских исследователей, мы считаем целесообразным включение деносумаба в комплексную терапию больных РА с остеопорозом с целью предупреждения потери МПК и прогрессирования эрозивных изменений в суставах.

Прозрачность исследования

Исследование выполнено в рамках поискового научного исследования «Ревматоидный артрит и коморбидная патология: диагностика и персонализированная терапия» (АААА-А20-120040190015-5, 0397-2020-0002).

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 написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА (ред.). Ревматология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Nasonov EL, Nasonova VA (eds). Rheumatology: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.)].
2. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor determines structural progression of rheumatoid arthritis dependent and independent of disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):875–880. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201517
3. Katchamart W, Koolvisoot A, Aromdee E, Chiowchanwes-awakit P, Muengchan C. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35(10):1693–1699. doi: 10.1007/s00296-015-3271-8
4. Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Yoneda T, Ohira T, Okubo N, et al. Efficacy of denosumab with regard to bone destruction in prognostic subgroups of Japanese rheumatoid arthritis patients from the phase II DRIVE study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):997–1005. doi: 10.1093/rheumatology/key416
5. Grosse J, Allado E, Roux C, Pierreisnard A, Couderc M, Clerc-Urmes I, et al. ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis: Two distinct erosive disease entities on radiography and ultrasonography. *Rheumatol Int*. 2020;40(4):615–624. doi: 10.1007/s00296-019-04492-5
6. Joo YB, Park YJ, Park KS, Kim KJ. Association of cumulative anti-cyclic citrullinated protein antibodies with radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(9):2423–2432. doi: 10.1007/s10067-019-04554-w
7. Romas E. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and therapeutic approaches with bisphosphonates. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(6):1065–1079. doi: 10.1016/j.berh.2005.06.008
8. Hu Q, Zhong X, Tian H, Liao P. The efficacy of denosumab in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and pooled analysis of randomized or matched data. *Front Immunol*. 2022;12:799575. doi: 10.3389/fimmu.2021.799575
9. Jensen T, Hansen M, Jensen KE, Pødenphant J, Hansen TM, Hyldstrup L. Comparison of dual X-ray absorptiometry (DXA), digital X-ray radiogrammetry (DXR), and conventional radiographs in the evaluation of osteoporosis and bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2005; 34(1):27–33. doi: 10.1080/03009740510017986
10. Петрова ЕВ, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ, Подворотова ММ, Таскина ЕА, Дыдыкина ПС, и др. Ассоциация между минеральной плотностью и эрозивно-деструктивными изменениями костной ткани у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты). *Терапевтический архив*. 2014;86(5): 10–17. [Petrova EV, Dydykina IS, Smirnov AV, Podvorotova MM, Taskina EA, Dydykina PS, et al. Association between bone mineral density and erosive and destructive changes in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(5):10–17 (In Russ.)].
11. Дыдыкина ИС, Алексеева ЛИ. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение. *Научно-практическая ревматология*. 2011;5:13–17. [Dydykina IS, Alekseeva LI. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2011; 5:13–17 (In Russ.)].
12. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Ron-day HK, Seys PE, Kerstens PJ, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: Post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1333–1337. doi: 10.1136/ard.2009.121160
13. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezemer PD, Boers M, Dijkman BA. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum*. 2004;50(1):36–42. doi: 10.1002/art.11481
14. Haugeberg G, Helgetveit KB, Førre Ø, Garen T, Sommer-seth H, Proven A. Generalized bone loss in early rheumatoid arthritis patients followed for ten years in the biologic treatment era. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:289. doi: 10.1186/1471-2474-15-289
15. Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Смирнов АВ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Опыт применения деносумаба в терапии остеопороза у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикостероиды. *Современная ревматология*. 2018;12(2):50–57. [Dydykina IS, Kovalenko PS, Smirnov AV, Glukhova SI, Nasonov EL. Experience with denosumab therapy for osteoporosis in rheumatoid arthritis patients receiving glucocorticoids. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):50–57 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-50-57
16. Takeuchi T, Tanaka Y, Ishiguro N, Yamanaka H, Yoneda T, Ohira T, et al. Effect of denosumab on Japanese patients with rheumatoid arthritis: A dose-response study of AMG 162 (Denosumab) in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate to validate inhibitory effect on bone erosion (DRIVE) – A 12-month, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):983–990. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208052
17. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, Ory PA, Peterfy CG, Sharp JT, et al.; Denosumab Rheumatoid Arthritis Study Group. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: A twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1299–1309. doi: 10.1002/art.23417
18. Коваленко ПС, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ, Глухова СИ, Алексеева ЛИ, Насонов ЕЛ. Опыт применения деносумаба при лечении больных ревматоидным артритом с остеопорозом. *Фарматека*. 2017;7(340):25–29. [Kovalenko PS, Dydykina IS, Smirnov AV, Glukhova SI, Alekseeva LI, Nasonov EL.

- The experience of the use of denosumab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis with osteoporosis. *Farmateka*. 2017;7(340):25-29 (In Russ.)].
19. Tanaka Y, Soen S, Ishiguro N, Yamanaka H, Yoneda T, Tanaka S, et al. Identifying the preferable rheumatoid arthritis subgroups for intervention with the anti-RANKL antibody denosumab to reduce progression of joint destruction. *RMD Open*. 2020;6(2):e001249. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001249
 20. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, St Clair EW, Smolen JS. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1114-1121. doi: 10.1093/rheumatology/kep155

Коваленко П.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>

Дыдыкина И.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

Смирнов А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>