

Раскина Т.А., Королева М.В.

*Кемеровская государственная медицинская академия,
г. Кемерово*

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Цель. Оценить влияние терапии ритуксимабом на минеральную плотность кости (МПК) шейки бедра у больных ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. Под наблюдением находились 92 пациента с достоверным диагнозом РА. Все больные были рандомизированы в две группы в зависимости от варианта базисной терапии: группа 1 (n = 52) – больные, получавшие комбинированную терапию метотрексатом и ритуксимабом; группа 2 (n = 40) – пациенты с монотерапией метотрексатом. МПК определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью стационарного двухэнергетического рентгеновского костного денситометра Excell XR-46.

Результаты. Установлено, что при включении пациентов в исследование в обеих группах больных отмечалось снижение МПК шейки бедра. Через три года наблюдения получено статистически значимое повышение показателей МПК и Т-критерия шейки бедра в группе больных, получавших ритуксимаб, относительно исходных показателей. В группе больных, получавших монотерапию метотрексатом, статистически значимого изменения денситометрических показателей шейки бедра не получено. Аналогичная положительная динамика МПК наблюдалась через четыре года терапии ритуксимабом и метотрексатом.

Выводы. На фоне лечения в группе больных, получавших ритуксимаб, отмечена тенденция к стабилизации показателей МПК после двух курсов терапии. Положительное влияние ритуксимаба на МПК шейки бедра достоверно определяется после трех курсов применения и сохраняется после четвертого курса.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; остеопороз; минеральная плотность кости; ритуксимаб; метотрексат.

Raskina T.A., Koroleva M.V.

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo

THE EFFECT OF RITUXIMAB THERAPY ON BONE MINERAL DENSITY WITH RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

Aim. To assess the impact of rituximab treatment on bone mineral density (BMD) of the femoral neck in rheumatoid arthritis (RA) patients.

Materials and methods. We observed 92 patients with documented diagnosis of RA. The patients were randomized into two groups, depending on the basic of therapy variant: group 1 (n = 52) – patients who received combined therapy with methotrexate and rituximab, group 2 (n = 40) – patients with methotrexate only. BMD was measured by dual energy X-ray absorptiometry using dual energy X-ray steady bone densitometer Excell XR-46 (Norland, USA).

Results. It was established that the patients in both groups showed a decrease of BMD of the femoral neck. After three years of follow-up, a statistically significant increase of BMD and T-criterion of the femoral neck in patients treated with rituximab relative to initial data were received. In the group of patients treated with methotrexate only, a statistically significant change in densitometric parameters of the femoral neck is not received. A similar positive BMD trend was observed within four years of the therapy with rituximab and methotrexate.

Conclusions. In patients treated with rituximab, a tendency to BMD stabilization after two courses of therapy was noticed. The positive impact of rituximab on BMD of the femoral neck was determined after three courses of application and persisted after the fourth course.

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

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 с вторичным остеопорозом (ОП) [1]. Околосуставной ОП является одним из наиболее ранних признаков и диагностических критериев РА [2], который обнаруживается уже на 6-й неделе заболевания [3]. Диффузный ОП присоединяется на более поздних этапах развития болезни и характеризуется преимущественным снижением минеральной плотности костной ткани (МПК) в шейке бедренной кости и в поясничном отделе позвоночника. Социальная значимость ОП определяется его последствиями — переломами позвонков и костей периферического скелета, обуславливающими значительный подъем заболеваемости, инвалидности и смертности и, соответственно, большими материальными затратами в области здравоохранения. Среди всех переломов, связанных с ОП, переломы бедра являются наиболее серьезным осложнением. Как показали эпидемиологические исследования, частота переломов проксимального отдела бедра среди населения в возрасте 50 лет и старше в России составляет в среднем 105,9 на 100000 населения того же возраста (78,8 у мужчин и 122,5 у женщин) [1, 4].

Развитие ОП и суставной деструкции при хроническом ревматоидном воспалении имеет общие патогенетические механизмы развития и связано с активацией системы иммунитета, гиперпродукцией «провоспалительных» и недостаточным синтезом «антивоспалительных» цитокинов, дисбалансом в системе RANKL/RANK/OPG, 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, в том числе генно-инженерных биологических.

До недавнего времени считалось, что антителопродуцирующие В-клетки играют вторичную роль при РА, вырабатывая IgM, IgG, IgA, ревматоидный фактор (РФ). Сегодня несомненна роль В-клеток как антиген-презентирующих 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 (ФНО- α , ИЛ-1 и лимфотоксин) [7].

Прогресс в лечении РА связан с двумя обстоятельствами. Во-первых, с расширением возможностей ранней диагностики РА, позволяющей проводить ак-

тивную, тщательно контролируемую терапию базисными противовоспалительными препаратами, в первую очередь метотрексатом, начиная с дебюта заболевания. Во-вторых, с разработкой нового класса противовоспалительных средств — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [8]. Одним из представителей ГИБП является анти-В-клеточный препарат — ритуксимаб, представляющий собой химерные высокоаффинные моноклональные антитела к мембранному CD20 — антигену В-клеток.

В исследованиях REFLEX и IMAGE продемонстрирована способность комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом замедлять прогрессирование суставной деструкции при РА [9, 10]. По данным M.J. Vothmans et al. ритуксимаб оказывает подавляющее влияние на активность остеокластов и, как следствие, снижает костную резорбцию [11]. Однако исследования, оценивающие влияние ритуксимаба на системное ремоделирование костной ткани, единичны.

Цель исследования — оценить влияние терапии ритуксимабом на МПК шейки бедра у больных РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 92 пациента с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов (1987 г.). Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000 г.) и «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утвержденным Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: наличие РА, согласие больных на участие в исследовании, прием метотрексата в стабильной дозе на протяжении всего периода наблюдения, постоянный прием кальция и витамина D в рекомендованных дозах. Критерии исключения: наличие хронических заболеваний, влияющих на метаболизм кости (гиперкортицизм, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования, заболевания паразитовидных 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 месяцев, отказ больных от участия в исследовании.

Все больные были рандомизированы в две группы в зависимости от варианта базисной терапии: группа 1 (n = 52) — больные, получавшие комбинированную терапию метотрексатом (средняя доза 13,22 ± 0,28 мг/нед) и ритуксимабом по стандартной схеме (1000 мг внутривенно капельно в 1-й и 15-й дни, курс — 2 инфузии, среднее количество курсов — 3,65 ± 0,09); группа 2 (n = 40) — пациенты с монотерапией

Корреспонденцию адресовать:

КОРОЛЕВА Марина Валерьевна,
650002, г. Кемерово, пр. Шахтеров, д. 68А, кв. 14.
Тел.: 8 (3842) 58-68-41; +7-951-187-55-28.
E-mail: 576078@mail.ru

ей метотрексатом в сопоставимых дозах (средняя доза $13,51 \pm 0,33$ мг/нед).

Клиническая характеристика больных обеих групп представлена в таблице.

Группы больных с различными вариантами базисной терапии были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания. Средний возраст больных в группе больных, получавших комбинированную терапию метотрексатом и ритуксимабом, составил $50,26 \pm 1,8$ лет, в группе пациентов с монотерапией метотрексатом — $53,9 \pm 1,7$ лет ($p = 0,27$), длительность заболевания РА — $15,2 \pm 1,2$ лет и $11,9 \pm 1,2$ лет, соответственно ($p = 0,1$).

В обеих группах больных РА преобладали женщины — 80,8 % в группе больных, получавших комбинированную терапию метотрексатом и ритуксимабом, и 72,5 % в группе с монотерапией метотрексатом. У большинства пациентов отмечалась третья рентгенологическая стадия (40,4 % в первой группе и 47,5 % во второй) и второй функциональный класс (78,8 % и 75 %, соответственно).

Минеральную плотность кости (МПК) определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью стационарного двухэнергетического рентгеновского костного денситометра Exceell XR-46 в граммах на квадратный сантиметр ($г/см^2$) и по Т-критерию. Т-критерий выражали в величинах стандартных отклонений (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы здоровых людей. Результат денситометрии учитывался по наименьшему значению Т-критерия в определенных точках. Показатель МПК оценивали в шейке бедренной кости. Для оценки динамики МПК денситометрия проводилась 1 раз в год в течение 4 лет.

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica 6.1 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 ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что при включении пациентов в исследование в обеих группах больных отмечалось снижение МПК шейки бедра. В группе больных, получавших комбинированную терапию метотрексатом и ритуксимабом, МПК составила $0,7779 \pm 0,018$ $г/см^2$, что соответствует $-2,05 \pm 0,15$ SD по Т-критерию, в группе пациентов с монотерапией метотрексатом — $0,7877 \pm 0,02$ $г/см^2$, что соответствует $-1,87 \pm 0,18$ SD

Таблица
Клиническая характеристика больных РА
в зависимости от варианта базисной терапии

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	n	%	n	%
Пол:				
женщины	42	80,8	29	72,5
мужчины	10	19,2	11	27,5
Возраст:				
менее 50 лет	19	36,5	13	32,5
более 50 лет	33	63,5	27	67,5
Длительность заболевания:				
менее 5 лет	3	5,8	9	22,5
более 5 лет	49	94,2	31	77,5
Иммунологическая характеристика:				
серопозитивный	43	82,7	34	85
серонегативный	9	17,3	6	15
Активность по DAS28:				
низкая (DAS28 < 3,2)	5	9,6	7	17,5
средняя (DAS28 3,2-5,1)	16	30,8	14	35
высокая (DAS28 > 5,1)	31	59,6	19	47,5
Рентгенологическая стадия:				
I	3	5,8	5	12,5
II	19	36,5	13	32,5
III	21	40,4	19	47,5
IV	9	17,3	3	7,5
Функциональный класс:				
1	4	7,7	0	0
2	41	78,8	30	75
3	7	13,5	10	25
4	0	0	0	0

по Т-критерию ($p = 0,60$ и $p = 0,55$, соответственно) (рис. 1 и 2).

Через год терапии статистически значимых различий уровня МПК и Т-критерия в шейке бедра относительно исходных данных, как в группе больных, получавших комбинированную терапию метотрексатом и ритуксимабом, так и в группе с монотерапией метотрексатом, не получено (МПК пациентов группы 1 — $0,7964 \pm 0,019$ $г/см^2$, Т-критерий $-1,95 \pm 0,15$ SD, $p = 0,42$ и $p = 0,52$, соответственно; МПК больных группы 2 — $0,7702 \pm 0,021$ $г/см^2$, Т-критерий $-1,94 \pm 0,18$ SD, $p = 0,65$ и $p = 0,75$, соответственно). Статистически значимых различий в уровне МПК и Т-критерия в исследуемых группах больных не получено.

Аналогичные закономерности сохранялись и через два года лечения. Однако в группе больных, получавших комбинированную терапию метотрексатом и ритуксимабом, определялась тенденция к стабилизации показателей МПК — $0,7975 \pm 0,018$ $г/см^2$ и Т-критерия $-1,92 \pm 0,14$ SD, в то время как в группе с монотерапией метотрексатом МПК шейки бедра снижалась, хотя и не достигала уровня статистичес-

Сведения об авторах:

РАСКИНА Татьяна Алексеевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

КОРОЛЕВА Марина Валерьевна, аспирант, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: 576078@mail.ru

Рисунок 1

Динамика МПК шейки бедра на фоне терапии у больных РА

Примечание (здесь и на рис. 2): * $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями, ** $p < 0,05$ по сравнению с группой 1.

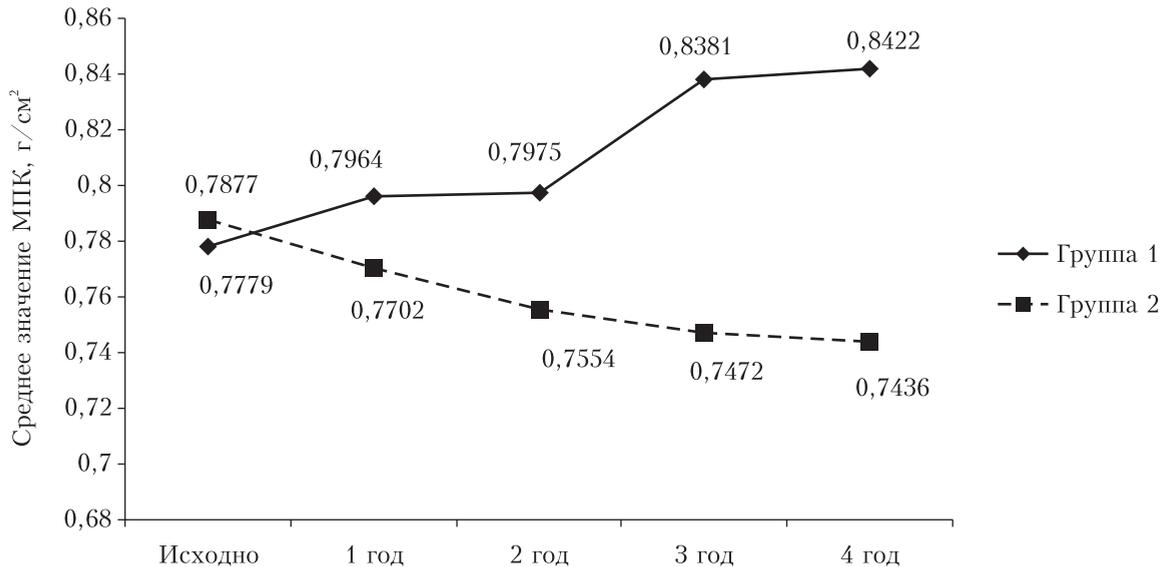
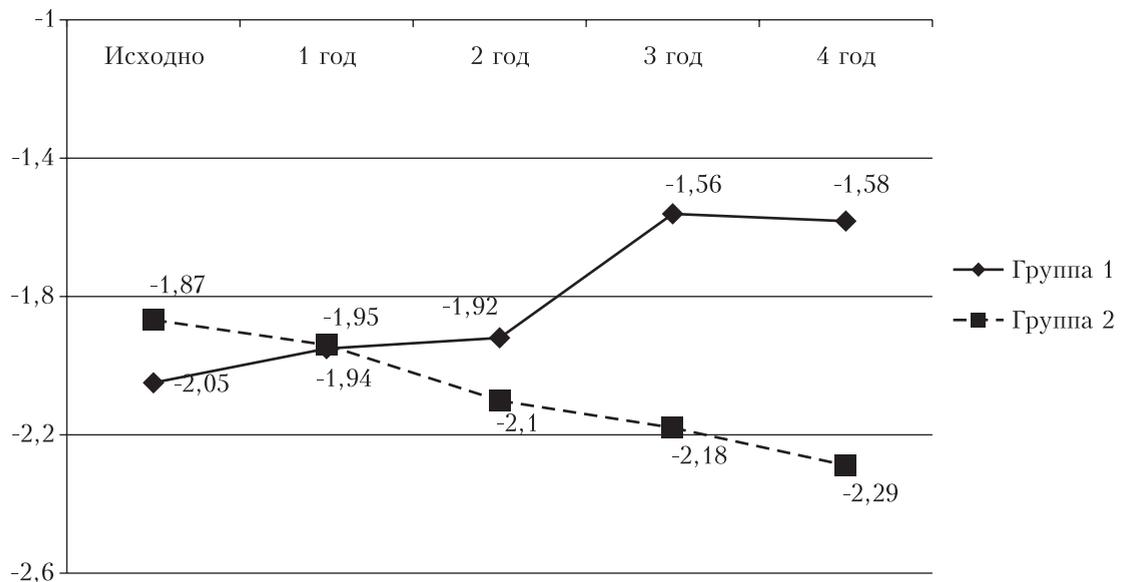


Рисунок 2

Динамика Т-критерия шейки бедра у больных РА на фоне терапии



кой значимости — $0,7554 \pm 0,020$ г/см², Т-критерий $-2,10 \pm 0,17$ SD).

Через три года наблюдения получено статистически значимое повышение показателей МПК и Т-критерия шейки бедра в группе больных, получавших ритуксимаб, относительно исходных показателей — $0,8381 \pm 0,021$ г/см², что соответствует $-1,56 \pm 0,15$ SD

по Т-критерию ($p = 0,033$ и $p = 0,022$). В группе больных, получавших монотерапию метотрексатом, статистически значимого изменения вышеуказанных показателей не получено.

При сравнительном анализе денситометрических показателей двух групп больных РА через три года терапии установлено, что в группе больных, по-

Information about authors:

RASKINA Tatiana Alekseevna, doctor of medical sciences, professor, head of propaedeutics of internal diseases department, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia.

KOROLEVA Marina Valerievna, post-graduate student, propaedeutics of internal diseases department, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: 576078@mail.ru

лучавших ритуксимаб, МПК и Т-критерий статистически значимо выше соответствующих показателей группы пациентов с монотерапией метотрексатом ($p = 0,034$ и $p = 0,009$, соответственно).

Аналогичные соотношения наблюдались при оценке МПК через четыре года терапии ритуксимабом и метотрексатом. В группе больных, получавших комбинированную терапию ритуксимабом и метотрексатом, сохранялось статистически значимое увеличение МПК и Т-критерия относительно исходных данных (МПК $0,8422 \pm 0,023$ г/см², что соответствует $-1,58 \pm 0,16$ SD по Т-критерию ($p = 0,045$ и $p = 0,048$). В группе пациентов с монотерапией метотрексатом статистически значимого изменения денситометрических показателей относительно исходных данных не получено (МПК $-0,7436 \pm 0,026$ г/см², Т-критерий $-2,29 \pm 0,23$ SD, $p = 0,20$ и $p = 0,13$, соответственно).

Установлено, что через четыре года терапии в группе больных, получавших ритуксимаб, МПК и Т-критерий статистически значимо выше соответствующих показателей группы пациентов с монотерапией метотрексатом ($p = 0,013$ и $p = 0,015$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе установлено, что снижение МПК шейки бедра отмечено у всех пациентов с РА, что согласуется с многочисленными клиническими данными о негативном влиянии РА на системное ремоделирование костной ткани [4, 12].

К настоящему времени получены данные о влиянии различных базисных противовоспалительных препаратов, применяемых для лечения РА на МПК. В экспериментальных и клинических исследовани-

ях доказано отсутствие отрицательного влияния малых доз МТХ, применяемых у пациентов для лечения РА, на риск развития ОП и частоту малотравматических переломов [13]. Ингибитор ФНО-альфа инфликсимаб приводит к снижению концентрации растворимого RANKL («прорезорбтивный» цитокин) и нормализации концентрации остеопротегерина («антирезорбтивный» медиатор), тем самым положительно влияя на МПК [8, 14]. К сожалению, работы, оценивающие влияние ритуксимаба на системное ремоделирование костной ткани, в доступной литературе крайне малочисленны.

Активный воспалительный процесс — очевидная причина не только суставной деструкции, мышечной слабости, ведущих к функциональным нарушениям, но и снижения МПК и, как следствие, переломов костей. Ритуксимаб вызывает деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов, дифференцировку и синтез провоспалительных цитокинов, среди которых центральное место в развитии синовиального воспаления, прогрессирующей костной деструкции и системных проявлений при РА занимают ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β [8].

ВЫВОДЫ:

1. На фоне лечения в группе больных, получавших ритуксимаб, отмечена тенденция к стабилизации показателей МПК после двух курсов терапии ритуксимабом, что, вероятно, связано со снижением активности заболевания.
2. Положительное влияние ритуксимаба на МПК шейки бедра достоверно определяется после трех курсов применения и сохраняется после четвертого курса лечения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Дыдыкина, И.С. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение /И.С. Дыдыкина, Л.И. Алексеева //Науч.-практ. ревматол. – 2011. – № 3. – С.13-17.
2. Каратеев, Д.Е. Синовиальная оболочка на ранней стадии ревматоидного артрита: клинко-морфологические сопоставления /Д.Е. Каратеев, С.Г. Раденска-Лоповок, В.А. Насонова //Тер. архив. – 2003. – № 5. – С. 12-20.
3. Раскина, Т.А. Минеральная плотность костной ткани у мужчин при различных клинических вариантах ревматоидного артрита /Т.А. Раскина, М.В. Летаева //Науч.-практ. ревматология. – 2011. – № 2. – С. 21-24.
4. Лесняк, О.М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации /О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленская. – М., 2011. – 270 с.
5. Goldring, S.R. The effects of inflammatory arthritis on bone remodeling /S.R. Goldring //Arthritis Res. – 2005. – V. 7(Suppl 1). – P. 12.
6. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease /T. Wada, T. Nakashima, N. Hiroshi et al. //Trends. Mol. Med. – 2006. – V. 12(1). – С. 17-25.
7. Насонов, Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите /Е.Л. Насонов //Науч.-практ. ревматология. – 2009. – № 1 (прил). – С. 3-22.
8. Насонов, Е.Л. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб /Е.Л. Насонов. – М., 2012. – 344 с.
9. Cohen, S.B. 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 /S.B. Cohen //Arthritis Rheum. – 2006. – V. 54(9). – P. 2793-2806.
10. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial /P.P. Tak, W.F. Rigby, A. Rubbert-Roth et al. //Ann. Rheum. Dis. – 2011. – V. 70. – P. 39-46.
11. Rituximab abrogates joint destruction in rheumatoid arthritis by inhibiting osteoclastogenesis /M.J. Boumans, R.M. Thurlings, L. Yeo et al. //Ann. Rheum. Dis. – 2012. – V. 71(1). – P.108-113.
12. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk /J.A. Kanis, H. Johanson, A. Oden et al. //J. Bone Miner. Res. – 2000. – V. 19. – P. 893-899.
13. Григорьева, Н.В. Метотрексат и костная ткань /Н.В. Григорьева //Новости мед. и фармации. – 2009. – № 19(293).

14. High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor (B ligand in serum of rheumatoid arthritis and their normalization after antitumor necrosis factor a treatment /M. Ziolkowska, M. Kurowska, A. Radzikowska et al. //Arthritis Rheum. – 2002. – V. 46. – P. 1744-1753.

