

7. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature / M. Ramos-Casals [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2008. – Vol. 87. – P. 311–318.
8. Human parvovirus B19 and autoimmune diseases. Review of the literature and pathophysiological hypotheses / P. Cyril [et al.] // *J.Clin.Virol.* – 2015. – Vol. 72. P. 69–74.
9. Human parvovirus B19 (B19V) infection in systemic sclerosis patients / K. Zakrzewska [et al.] // *Intervirology*. – 2009. – Vol. 52. – P. 279–282.
10. Human Parvovirus B19 Infection and Antiphospholipid-Syndrome: The Two Sides of One Medal? / P. von Landenberg [et al.] // *J. Vet. Med.* – 2005. – Vol. 52. – P. 353–355.
11. Parvovirus B19 infection as a cause of cytopenia with a lupus-like presentation in the elderly: A case report / L. Federici [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 18. – P. 435–437.
12. Parvovirus B19: its role in chronic arthritis / I. Colmegna [et al.] // *Rheum. Dis.Clin. North Am.* – 2009. – Vol. 35, №1. – P. 95–110.
13. Phylogenetic analysis of human parvovirus B19 sequences from eleven different countries confirms the predominance of genotype 1 and suggests the spread of genotype 3b / J. Hubschen [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47. – P. 3735–3738.
14. Гублер, Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Ленинград : Медицина, 1978. – 293с.

## ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ К RANK-ЛИГАНДУ НА КОСТНУЮ ТКАНЬ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

П.С.Коваленко, И.С.Дыдыкина, Е.В.Петрова, Е.Л.Насонов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»  
(ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой), г.Москва, Российская Федерация

*RANK-лиганд необходим для развития остеокластов, а также является ключевым медиатором их повышенной активности при ревматоидном артрите (РА). Целью исследования было изучение эффектов длительной (24 мес) терапии деносумабом (антитело к RANKL) на кость у пациентов с РА и остеопорозом. Отмечено достоверное увеличение МПК и счета эрозий, в то время как счет суженных щелей и индекс деформаций позвонков не изменился.*

**Введение.** Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся развитием системного воспалительного поражения внутренних органов и хронического артрита (синовита) [1], характерной особенностью которого является возникновение эрозий субхондральной кости и периартикулярной остеопении [1,2].

Установлено, что в патогенезе РА основную роль играют провоспалительные цитокины, такие как ФНО-альфа, ИЛ-1,6,17 и др., которые также оказывают влияние на остеокластогенез, способствуя резорбции и деструкции костной ткани [3,4]. В последние годы при изучении локальной и генерализованной потери костной ткани особое внимание уделяется изучению различных сигнальных путей, таких как система RANKL-OPG (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand,

лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В; Osteoprotegerin, остеопротегерин); роли костных морфогенных белков, склеростина, факторов роста, влиянию цитокинов на остеокласты и остеобласты.

Активация RANKL способствует развитию локального и генерализованного ОП, в то время как OPG (эндогенный растворимый рецептор-ловушка для RANKL) ингибирует костную резорбцию, обладает антиэрозивным эффектом, но не оказывает влияние на воспаление. Нарушение баланса в системе RANKL/RANK/OPG играет фундаментальную роль в патогенезе костной резорбции при РА и, вероятно, является одним из важнейших механизмов развития генерализованного ОП. При РА гиперэкспрессия RANKL наблюдается во многих клетках, принимающих участие в развитии суставного воспаления: Т-лимфоцитах,

синовиальных фибробластах и остеокластах (ОК) в зоне паннуса [5-9]. Синовиальные макрофаги в присутствии RANKL и макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ) могут дифференцироваться в остеокласты и способствуют остеокластогенезу (при стимуляции 1,25 дигидроксивитамином D). Оба эффекта ассоциируются со снижением продукции OPG. Концентрация OPG в синовиальной жидкости пациентов РА ниже, чем при других воспалительных артритах, т.е. имеет место дисбаланс, проявляющийся увеличением соотношения RANKL/OPG [10].

Для контроля избыточной концентрации RANKL синтезировано полностью человеческое моноклональное антитело (изотип иммуноглобулина IgG), механизм действия которого заключается в связывании с RANKL и предотвращении взаимодействий RANK/RANKL. Так, деносуаба является принципиально новым антирезорбтивным лекарственным средством, обладающим прямым воздействием на ключевую систему RANK/RANKL/OPG, регулирующую костную резорбцию. Сведения о применении деносуаба у больных РА ограничены.

В связи с вышеизложенным, представляется интересным изучить остеотропные эффекты деносуаба – на МПК, эрозивно-деструктивные изменения в суставах кистей и стоп, деформации позвонков при РА.

**Цель исследования** – изучить влияние терапии моноклональными антителами к RANK-лиганду на костную ткань постменопаузальных женщин с остеопорозом, страдающих РА.

В исследование было включено 27 постменопаузальных (средний возраст 58,4±7,4 лет) женщин с достоверным диагнозом РА (средняя длительность РА 19,5±11,8 лет) и ОП (в соответствии

с рекомендациями РАОП 2012г.). Пациенты не получали терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), а также антиостеопоротической терапии (кроме препаратов кальция и витамина D) в течение минимум 1 года до включения. Все пациентки получали подкожно деносуаба 60мг каждые 6 месяцев в течение 24 месяцев. Согласно классификации по Штейнброкеру, 8 (29,6%) человек имели 2-ую, 8 (29,6%) – 3-ю и 11 (40,8%) – 4-ю рентгенологическую стадию РА. 17 пациенток (62,9%) принимали глюкокортикоиды (ГК).

Основной конечной точкой служили: подсчет эрозивно-деструктивных изменений в суставах кистей и стоп при рентгенографии (счет по Sharp/van der Heijde (SVH), подсчет индекса деформаций позвонков в грудном и поясничном отделах методом Дженнант, а также измерение МПК с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Hologic в основных отделах скелета: проксимальном отделе бедренной кости, поясничном отделе позвоночника (L1-L4), дистальном отделе предплечья – через 24 месяца относительно исходных показателей. При статистическом анализе использовалась программа Statistica 6.0.

В результате проведенной терапии, средняя МПК в области L1-L4, общем бедре и дистальном отделе предплечья достоверно увеличилась через 24 месяца применения деносуаба, по сравнению с исходными значениями. В то время как в области шейки бедра – МПК осталась без значимых изменений. Средние изменения (в процентах) МПК через 24 месяца составили: +6,0% в L1-L4, +0,1% в шейке бедра, +2,8% в бедре в целом и +5,1% в дистальном отделе предплечья (табл.).

Таблица

**Динамика МПК через 24 месяца терапии (n=27)**

Область измерения	МПК (г/см <sup>2</sup> ) исходно, M±δ	МПК (г/см <sup>2</sup> ) через 24 месяца, M±δ	p	ΔМПК через 24 месяца (%) M (min; max)
L1-L4	0,789 ± 0,079	0,836 ± 0,078	p<0,0001	+6,0 (-5,3; +15,6)
Шейка бедра	0,619 ± 0,072	0,617 ± 0,074	p>0,05	+0,1 (-9,3; +8,3)
Общее бедро	0,727 ± 0,103	0,746 ± 0,097	p=0,0008	+2,8 (-12,1; +11,0)
Предплечье (дистальная 1/3)	0,480 ± 0,102	0,511 ± 0,104	p<0,0001	+5,1 (-2,3; +29,6)

В области L1-L4 достоверный рост МПК был отмечен как к 12, так и к 24 месяцу, по сравнению с исходным значением:  $0,789 \pm 0,079$  г/см<sup>2</sup> vs  $0,818 \pm 0,077$  г/см<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) и  $0,789 \pm 0,079$  г/см<sup>2</sup> vs  $0,836 \pm 0,078$  г/см<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), соответственно (Рис.1). Подобная тенденция была отмечена в области бедра в целом и дистальном отделе предплечья – увеличение МПК через 12 и 24 месяца, в то время как в области шейки бедра на первом году терапии было отмечено увеличение МПК, затем снижение этого показателя и в целом к 24 месяцу – стабилизация МПК ( $p > 0,05$ ) (рис.2-4).

Счет эрозий и общий счет SVH увеличились через 24 месяца терапии:  $50,59 \pm 51,71$  баллов vs  $52,40 \pm 52,02$  баллов ( $p < 0,05$ ),  $153,88 \pm 83,38$  баллов vs  $156,70 \pm 84,27$  баллов ( $p < 0,05$ ), соответственно. При этом счет суженных щелей не изменился к концу наблюдения (через 24 месяца):

$103,29 \pm 38,55$  балла vs  $104,33 \pm 39,00$  балла ( $p > 0,05$ ).

Не было отмечено также и изменения индекса деформации позвонков через 24 месяца терапии деносумабом:  $0,79 \pm 0,01$  исходно и в динамике в поясничном отделе позвоночника и  $0,76 \pm 0,04$  – в грудном отделе ( $p > 0,05$ ).

За время 24 месяцев терапии и наблюдения у пациентов не было отмечено новых случаев переломов.

**Заключение.** Таким образом, в результате проведенного исследования, были сделаны следующие выводы:

1. Длительная терапия деносумабом у больных РА позволяет продолжить увеличение МПК в L1-L4, дистальном отделе предплечья, в области проксимального отдела бедра в целом и стабилизировать ее в шейке бедра.

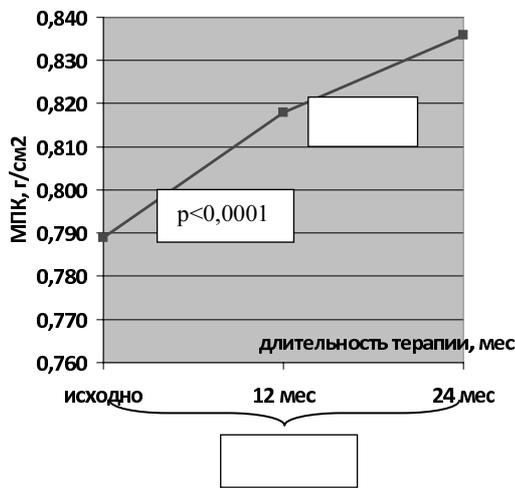


Рис.1. Динамика МПК L1-L4 через 12 и 24 месяца терапии (n=27)

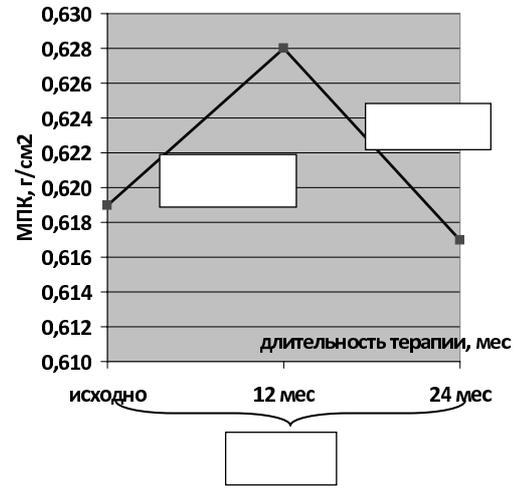


Рис.2. Динамика МПК шейки бедра через 12 и 24 месяца терапии (n=27)

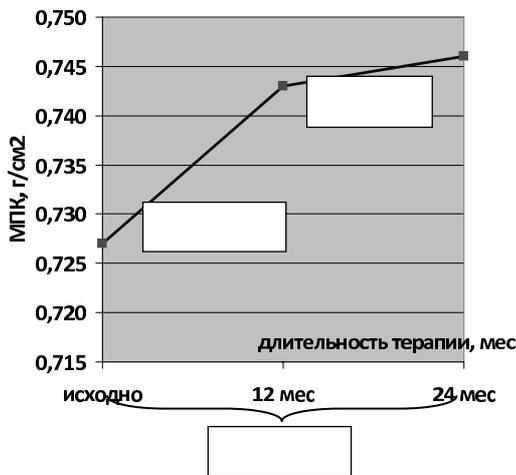


Рисунок 3. Динамика МПК общего бедра через 12 и 24 месяца терапии (n=27).

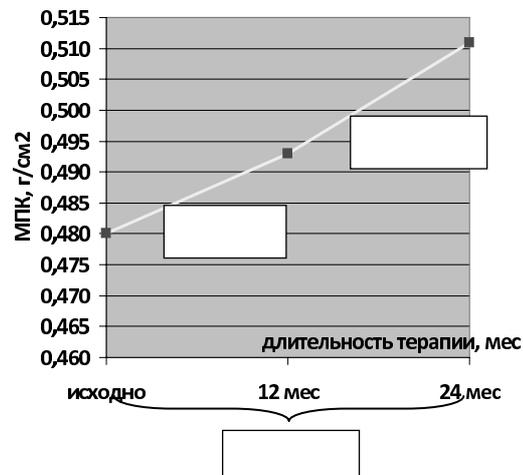


Рисунок 4. Динамика МПК дистального отдела предплечья через 12 и 24 месяца терапии (n=27).

2. Через 24 месяца терапии в суставах кистей и стоп было отмечено прогрессирование счета эрозий и общего счета SVH, однако, счет суставных щелей не изменился.

3. Не отмечено прогрессирования индекса деформаций тел позвонков в грудном и поясничном отделе позвоночника через 24 месяца терапии.

4. У пациентов не было отмечено новых случаев переломов через 24 месяца терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит // Ревматология: Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – С.290-331.
2. Goldring SR. Inflammation-induced bone loss in the rheumatic diseases. In Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. John Wiley and Sons, Inc, Hoboken 2009 Chapter 59.
3. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые направления исследования воспаления при ревматических заболеваниях // Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А. Насоновой и Н.В. Бунчука.- М.: «Медицина», 2001.-270с.
4. Насонов Е.Л. Остеопороз при ревматических заболеваниях. // Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Бенволенской.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003.- 524с.
5. Gravallesse E.M, Manning C, Tsay A, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. // Arthritis Rheum. 2000; 43: 250-258.
6. Kong Y.Y, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. // Nature, 1999; 397: 315-323.
7. Pettit A.R, Ji H, von Stechow D, et al. TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. // Am J Pathol. 2001; 159: 1689-1699.
8. Roux S, Orcel P. Bone loss. Factors that regulate osteoclast differentiation: an update. // Arthritis Res., 2000; 2: 451-456.
9. Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma. // Nature 2000; 408: 600-605.
10. Juji T, Hertz M, Aoki K, Horie D, et al. A novel therapeutic vaccine approach, targeting RANKL, prevents bone destruction in bone-related disorders. // J. Bone Miner Metab. 2002; 20: 266-268.

## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ РИТУКСИМАБОМ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

**В.Т.Комаров, О.В.Девина, А.Ю.Никишина, М.Н.Носанова, Н.С.Хичина, С.С.Фадеева**

ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница имени Бурденко»,  
г.Пенза, Российская Федерация  
ФБОУ ВПО ПГУ, Медицинский институт, г.Пенза, Российская Федерация

*Цель исследования: оценка клинической эффективности комбинированной терапии с использованием РТМ на течение ДБСТ. Под нашим наблюдением находились 12 пациентов в возрасте от 32 до 56 лет с продолжительностью болезни в среднем 3,5 года с ДБСТ, из них: СКВ – 8, ССД – 3, ДПМ – 1. Снижение активности СКВ проявлялась в купировании пульмонита, перикардита, панцитопении, уменьшении активности ГН и уменьшении неврологической симптоматики цереброваскулита, а также снижении титров АНФ и антител к ДНК. У пациентов с ССД отмечалось уменьшение степени дыхательной и сердечной недостаточности, при ДПМ пациентка стала передвигаться, у нее увеличилась подвижность мышц в руках и ногах, отмечено снижение КФК.*

*Ключевые слова: ритуксимаб, диффузная болезнь соединительной ткани, системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматополимиозит.*

**Введение.** Аутоиммунные заболевания считаются одними из самых наиболее распространенных и тяжелых заболеваний и составляют 8%. Для лечения ревматических аутоиммунных болезней

используются широкий спектр препаратов, обладающих противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью. Современные терапевтические схемы с использованием пульс-терапии глю-