

Изменение показателя счета эрозий на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом

П. С. Коваленко, И. С. Дыдыкина, А. В. Смирнов, Е. Л. Насонов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», Москва

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) ассоциированы с прогрессированием суставных эрозий при РА. В настоящее время обсуждается возможность применения антиостеопоротической терапии для профилактики эрозивного артрита.

Цель исследования. Оценить влияние деносумаба на показатель счета эрозий у пациентов с РА и ОП с учетом активности заболевания и позитивности по РФ или АЦЦП.

Материалы и методы. В исследование включено 66 женщин в постменопаузе с достоверным диагнозом РА и ОП. Неэрозивный артрит был у 23 (35%) пациенток, эрозивный – у 21 (32%), анкилоз суставов диагностирован у 22 (33%) человек. РФ (+) был выявлен у 47 (72%), АЦЦП (+) – у 48 (74%) человек. Деносумаб 60 мг вводили подкожно раз в 6 месяцев (две инъекции). Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Активность РА оценивали по индексу DAS28. Счет эрозий осуществляли по методике Sharp / van der Heijde (SVH).

Результаты. Больные РА были распределены в четыре группы: РФ (+) и РФ (–), АЦЦП (+) и АЦЦП (–), сопоставимые по основным клиническим показателям. Вместе с тем в группе РФ (+) длительность РА, частота анкилоза суставов и показатель счета эрозий исходно были выше по сравнению с РФ (–). Через 12 месяцев терапии у 7 (14,9%) пациентов в группе РФ (+) и у 8 (16,7%) пациентов в группе АЦЦП (+) число эрозий увеличилось. В группах РФ (–) и АЦЦП (–) роста числа эрозий не отмечено. В анализируемых группах изменения счета эрозий в зависимости от активности РА не отмечено.

Выводы. Установлено увеличение показателя счета эрозий в группах РФ (+) и АЦЦП (+). В группах РФ (–) и АЦЦП (–) этот показатель не изменился. Включение деносумаба в комплексную терапию РА и ОП обосновано для профилактики прогрессирования ОП и суставных эрозий у пациенток с серонегативным РА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, деносумаб, активность ревматоидного артрита, костные эрозии, показатель счета костных эрозий.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Changes in erosion count scores during denosumab therapy in patients with rheumatoid arthritis

P. S. Kovalenko, I. S. Dydykina, A. V. Smirnov, E. L. Nasonov

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Rheumatoid factor (RF) and antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) are associated with the progression of joint erosions in RA. Currently, the efficacy of anti-osteoporotic therapy for the prevention of erosive arthritis is discussing.

The aim of the study. To evaluate the effect of denosumab on the erosion score progression in patients with RA and OP, taking into account the activity of the disease and RF or ACCP positivity.

Materials and methods. The study included 66 postmenopausal women with determined diagnosis of RA and OP. Non-erosive arthritis was in 23 (35%) patients, erosive – in 21 (32%), ankylosis of the joints was diagnosed in 22 (33%) people. RF (+) was detected in 47 (72%) people, ACCP (+) – in 48 (74%) people. Denosumab 60 mg was injected subcutaneously once every 6 months (two injections). The duration of follow-up was 12 months. RA activity was assessed by the DAS28 index. The erosion was calculated according to the Sharp / van der Heijde (SVH) method.

Results. RA patients were divided into four groups: RF (+) and RF (–), ACCP (+) and ACCP (–), comparable in basic clinical features. At the same time, in the RF (+) group, the duration of RA, the frequency of ankylosis of the joints and the erosion count were initially higher compared to the RF (–). After 12 months of therapy, 7 (14.9%) patients in the RF (+) group and 8 (16.7%) patients in the ACCP (+) group the number of erosions has increased. There was no increase in the number of erosions in the RF (–) and ACCP (–) groups. In the analyzed groups, there were no changes in the erosion count depending on RA activity.

Conclusions. An increase in the erosion score was found in the RF (+) and ACCP (+) groups despite the treatment with denosumab. In the RF (–) and ACCP (–) groups this indicator did not change. The inclusion of denosumab in the complex therapy of RA and OP is reasonable for prevention of OP and erosions progression in women with seronegative RA.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, antibodies to cyclic citrullinated peptide, denosumab, activity of rheumatoid arthritis, bone erosions, bone erosion count index.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Введение

Для ревматоидного артрита (РА) – хронического иммуновоспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ) – характерны прогрессирующая деструкция суставов, системное воспаление с поражением внутренних органов и, как следствие, возникновение различных коморбидных заболеваний [1, 2]. Деструкция суставов при РА проявляется сужением щели суставов, возникнове-

нием и прогрессированием числа эрозий костной ткани, деформаций суставов, анкилозом костей. Предпосылки для деструкции суставов создает образование провоспалительных цитокинов, продуцируемых макрофагами и иммунокомпетентными клетками синовиальной оболочки пораженного сустава и активированными остеокластами [2]. В последние годы при оценке рентгенологического прогрессирования РА широко обсуждается негативная

роль иммунологических маркеров, таких как антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и ревматоидный фактор (РФ) [3–7].

При этом центральным регулятором дифференцировки и активации остеокластов для всего спектра патологических изменений костной ткани при РА считается система RANK/RANKL/OPG (Receptor Activator of Nuclear Factor Каппа-В / Receptor Activator of Nuclear Factor Каппа-В Ligand / Osteoprotegerin; рецептор активатора ядерного фактора каппа-В / лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В / остеопротегерин) [8]. Внедрение в терапию остеопороза (ОП) моноклональных антител к RANKL (деносуаб) в качестве антирезорбтивного средства открыло перспективы лечения не только ОП у больных РА, но и предупреждения прогрессирования эрозивно-деструктивных изменений в суставах [5, 9].

Цель исследования: оценить влияние терапии деносуабом на показатель счета эрозий у пациентов с РА и ОП с учетом активности заболевания и позитивности по РФ или АЦЦП в сыворотке крови.

Материалы и методы

В открытое нерандомизированное проспективное исследование длительностью 12 месяцев было включено 66 женщин в постменопаузе с длительностью не менее года, с достоверным диагнозом РА и ОП. Диагноз РА устанавливался в соответствии с критериями ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) 2010 года [10]; диагноз ОП – в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации остеопороза (РАОП) 2012 года [11]. В исследование не включались пациенты, получавшие генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), антиостеопорозные препараты в течение года до включения в исследование, имеющие сопутствующие болезни, ассоциированные со снижением минеральной плотности кости (МПК) (гипертиреоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет и др.). Все пациенты до включения в исследование и в динамике подписали информированное согласие. Локальный этический комитет НИИР имени В. А. Насоновой одобрил проведение исследования в рамках фундаментальной темы № 1021051503137–7.

Всем пациентам подкожно вводился деносуаб 60 мг. Инъекции производились раз в 6 месяцев (всего две инъекции). Счет эрозий и деструктивных изменений в суставах кистей и дистальных отделов стоп осуществлялся по методике Sharp / van der Heijde (SVH) исходно и через 12 месяцев терапии.

Концентрацию СРБ и IgM РФ в сыворотке измеряли на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия) иммунонефелометрическим методом. Нормальный уровень СРБ составлял $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ принята концентрация 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (AxisShield [Великобритания], верхняя граница нормы – 5,0 Ед/мл; Orgentec [Германия], верхняя граница нормы – 20,0 Ед/мл).

При включении в исследование возраст больных составил $59,4 \pm 7,5$ года, длительность РА – $17,8 \pm 10,6$ года. Неэрозивный артрит с рентгенологическими изменениями, соответствующими I или II стадии, был выявлен у 23 (35%) человек, эрозивный артрит (рентгенологическая стадия III) – у 21 (32%) человека, анкилоз суставов (рентгенологическая стадия IV) – у 22 (33%) человек.

Позитивный тест на РФ в сыворотке крови выявлен у 47 (72%) больных РА, позитивный АЦЦП – у 48 (74%) человек. Исходно при оценке степени активности РА по DAS 28 у 5 (8%) человек была ремиссия, у 7 (11%) человек – низкая активность, у 45 (68%) человек – умеренная, а у 9 (13%) человек – высокая активность РА. Среднее значение показателя СРБ исходно составило 7,3 [2,2; 20,0] мг/мл. При включении в исследование терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) получали 57 (86%) пациентов, в том числе метотрексат – 33 (50%), лефлуномид – 13 (19%), гидроксихлорохин – 6 (9%), сульфасалазин или другие препараты – 5 (8%) человек. Терапию глюкокортикоидами (ГК) получали 34 (52%) человека.

При статистической обработке использовался пакет статистического анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft, США) с применением общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Количественные переменные описывались числом пациентов, средним арифметическим значением (M) и стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ) в виде $M \pm \delta$, при отсутствии нормального распределения признака – в виде медианы (Me), 25-го и 75-го процентилей. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для сравнения качественных показателей применяли χ^2 -критерий Пирсона, критерий Фишера; для количественных показателей – парный и непарный t-критерий Стьюдента. Для количественных показателей с ненормальным распределением использовали непараметрические тесты: критерий Манна – Уитни, критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Для изучения влияния терапии деносуабом на динамику показателя счета эрозий с учетом характеристики иммунологических маркеров больные РА были распределены в четыре подгруппы: РФ (+) и РФ (–), АЦЦП (+) и АЦЦП (–). В *таблице 1* представлена клиническая характеристика пациентов в подгруппах с исходными показателями счета эрозий.

Больные РА в изучаемых группах были сопоставимы по основным клиническим показателям. Длительность РА, частота анкилоза суставов (рентгенологическая стадия IV) и показатель счета эрозий были достоверно выше в группе пациентов РФ (+) по сравнению с РФ (–). В группе пациентов АЦЦП (+) и АЦЦП (–) различий не выявлено.

Через 12 месяцев наблюдения в группе РФ (+) у 7 (14,9%) пациентов показатель счета эрозий увеличился с 46,4 (2,0; 103,0) до 52,4 (4,0; 109,0) ($p = 0,017$), а в группе АЦЦП (+) этот показатель увеличился у 8 (16,7%) человек с 41,1 (2,0; 103,0) до 46,5 (4,0; 109,0) эрозий ($p = 0,011$). В группах пациентов, негативных по РФ или АЦЦП, до-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов РА при включении в исследование с учетом характеристики основных иммунологических маркеров РА

Исследуемый показатель	РФ (+), n = 47	РФ (-), n = 19	p	АЦЦП (+), n = 48	АЦЦП (-), n = 18	p
Возраст, лет (M ± δ)	59,6 ± 5,7	58,9 ± 10,9	>0,050	58,9 ± 6,4	60,6 ± 10,0	>0,050
Длительность болезни, лет (M ± δ)	19,8 ± 11,0	13,0 ± 7,8	0,038	18,3 ± 10,9	16,6 ± 10,0	>0,050
Рентгенологическая стадия РА, n (%)						
I	2 (4)	0 (0)	>0,050	1 (3)	1 (6)	>0,050
II	12 (26)	9 (47)	>0,050	13 (27)	8 (44)	>0,050
III	13 (28)	8 (42)	>0,050	15 (31)	6 (33)	>0,050
IV	20 (42)	2 (11)	0,047	19 (39)	3 (17)	>0,050
Активность РА по DAS28, n (%)						
– ремиссия	3 (6)	2 (10)	>0,050	3 (6)	2 (11)	>0,050
– низкая	5 (11)	2 (10)	>0,050	4 (8)	3 (17)	>0,050
– умеренная	33 (70)	12 (64)	>0,050	36 (75)	9 (50)	>0,050
– высокая	6 (13)	3 (16)	>0,050	5 (11)	4 (22)	>0,050
Терапия БПВП, n (%)	41 (87)	16 (84)	>0,050	42 (87)	15 (83)	>0,050
Прием ГК, n (%)	24 (51)	10 (53)	>0,050	24 (51)	10 (53)	>0,050
СРБ, мг/л Ме [25%; 75%]	7,9 [1,9; 18,8]	6,3 [3,0; 28,4]	>0,050	7,9 [1,9; 20,8]	5,9 [3,6; 10,3]	>0,050
Счет эрозий, Ме [25%; 75%] M (min; max)	39,0 [13,0; 02,0] 57,7 (0,0; 203,0)	12,0 [0,0; 25,0] 13,7 (0,0; 34,0)	0,001	30,5 [9,5; 90,5] 53,1 (0,0; 203,0)	20,0 [0,0; 32,0] 23,6 (0,0; 122,0)	>0,050

Таблица 2

Динамика показателя счета эрозий с учетом степени активности РА у пациентов, позитивных / негативных по РФ или АЦЦП

Показатель	Степень активности РА по DAS28							
	0 (ремиссия)		I (низкая)		II (умеренная)		III (высокая)	
	РФ (+), n = 3	РФ (-), n = 2	РФ (+), n = 5	РФ (-), n = 2	РФ (+), n = 33	РФ (-), n = 12	РФ (+), n = 6	РФ (-), n = 3
Счет эрозий, баллов Ме [25%; 75%] (min; max)								
Исходно	51,0 [39,0; 129,0] (39,0; 129,0)	2,5 [0,0; 5,0] (0,0; 5,0)	30,0 [13,0; 70,0] (2,0; 122,0)	20,0 [12,0; 28,0] (12,0; 28,0)	43,0* [8,0; 102,0] (0,0; 203,0)	16,5* [6,0; 22,5] (0,0; 32,0)	29,0 [16,0; 56,0] (13,0; 103,0)	0,0 [0,0; 34,0] (0,0; 34,0)
	Через 12 мес	51,0 [39,0; 129,0] (39,0; 129,0)	2,5 [0,0; 5,0] (0,0; 5,0)	30,0 [13,0; 77,0] (4,0; 122,0)	20,0 [12,0; 28,0] (12,0; 28,0)	43,0* [10,0; 102,0] (0,0; 203,0)	16,5* [6,5; 22,5] (0,0; 32,0)	32,0 [16,0; 56,0] (13,0; 109,0)
Исходно	АЦЦП (+), n = 3	АЦЦП (-), n = 2	АЦЦП (+), n = 4	АЦЦП (-), n = 3	АЦЦП (+), n = 36	АЦЦП (-), n = 9	АЦЦП (+), n = 5	АЦЦП (-), n = 4
	51,0 [0,0; 129,0] (0,0; 129,0)	22,0 [5,0; 39,0] (5,0; 39,0)	29,0 [15,0; 50,0] (2,0; 70,0)	13,0 [12,0; 122,0] (12,0; 122,0)	29,5 [8,0; 100,0] (0,0; 203,0)	20,0 [0,0; 28,0] (0,0; 50,0)	33,0 [16,0; 56,0] (13,0; 103,0)	12,5 [0,0; 29,5] (0,0; 34,0)
Через 12 мес	51,0 [0,0; 129,0] (0,0; 129,0)	22,0 [5,0; 39,0] (5,0; 39,0)	29,0 [16,0; 53,5] (4,0; 77,0)	13,0 [12,0; 122,0] (12,0; 122,0)	30,0 [9,0; 100,0] (0,0; 203,0)	20,0 [0,0; 28,0] (0,0; 50,0)	39,0 [16,0; 56,0] (13,0; 109,0)	12,5 [0,0; 29,5] (0,0; 34,0)

Примечание: * – при сравнении показателей между группами $p < 0,050$.

стойкого роста числа эрозий не отмечено: в группе РФ (-) показатель счета эрозий увеличился у 1 (5,2%) пациента, в группе АЦЦП (-) таких пациентов не было.

Не было установлено изменения показателя счета эрозий в группах пациентов с учетом степени активности РА по DAS-28 и позитивности / негативности по РФ или АЦЦП. Отмечено, что как исходно, так и в динамике показатель счета эрозий в группе пациентов с умеренной активностью и РФ (+) был выше, чем в группе РФ (-). Результаты представлены в таблице 2.

Обсуждение

В диагностике РА большое значение имеет определение специфических биомаркеров, таких как РФ и АЦЦП, которые входят в критерии РА (ACR/EULAR 2010) и определяют течение заболевания. Увеличение числа эрозий у женщин с РА ассоциируется с хроническим воспалением и длительным течением РА, эстрогенодефицитом, пожилым возрастом, с генерализованной потерей МПК, [2, 12–14]. Некоторые авторы считают, что увеличение числа эрозий

происходит у пациентов, не достигших ремиссии РА [15], кроме того, широко обсуждается негативное влияние позитивности по РФ или АЦЦП на рост числа эрозий [2–7]. При этом у пациентов негативных по РФ и (или) АЦЦП, получающих монотерапию метотрексатом, также отмечается быстрое рентгенологическое прогрессирование [16].

Антиостеопорозные препараты, в частности деносумаб, рассматриваются как перспективные средства контроля роста числа эрозий в суставах у больных РА [17–19]. Однако N. Ishiguro и соавт. [5] установили, что РФ (+) или АЦЦП (+) являются фактором риска роста числа эрозий на фоне терапии деносумабом, но увеличение кратности назначения препарата (60 мг раз в 2, или 3, или 6 месяцев) способствует его замедлению, в том числе у больных РА с РФ (+) и (или) АЦЦП (+). Значимое уменьшение показателя счета эрозий у больных РА РФ (-) отмечено среди тех, кто получал деносумаб 60 мг каждые 2 месяца по сравнению с плацебо. Среди больных АЦЦП (-) различий между группами плацебо и деносумаба не было. В нашем исследовании у больных РА РФ (+) или АЦЦП (+) также отмечен рост числа эрозий на фоне терапии

деносумабом 60 мг раз в 6 месяцев, в то время как в группе РФ (–) или АЦЦП (–) этот показатель остался без изменений.

Y. Tanaka и соавт. [20] опубликовали объединенный анализ применения деносумаба в течение года в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях DRIVE (II фаза) и DESIRABLE (III фаза). Авторы сообщили, что через 12 месяцев деносумаб у всех больных РА, независимо от схемы применения (60 мг раз в 3 или 6 месяцев), по сравнению с плацебо, достоверно уменьшал прогрессирование общего счета Шарпа и показатель счета эрозий. Препарат был особенно эффективен в группе АЦЦП (+), в связи с чем был сделан вывод о том, что деносумаб замедляет прогрессирование эрозий у пациентов РА с АЦЦП (+) и рекомендуется таким пациентам.

Ранее, изучая факторы положительного ответа на терапию деносумабом у пациентов с РА, мы установили, что динамика показателя счета эрозий у «ответчиков» и «не ответчиков» не зависела от РФ и АЦЦП [21]. В настоящем анализе, выполненном на той же популяции больных, без учета ответа на терапию, мы установили, что позитивность по РФ или АЦЦП негативно влияет на динамику показателя счета эрозий.

Небольшое число больных, включенных в исследование, не позволило нам подтвердить рост числа эрозий в зависимости от степени активности РА с учетом характеристики изучаемых иммунологических маркеров. Нам удалось показать, что исходная степень активности не оказала влияния на динамику показателя счета эрозий на фоне терапии деносумабом.

Выводы

В результате открытого нерандомизированного проспективного 12-месячного исследования по изучению влияния терапии деносумабом на показатель счета эрозий у больных РА и ОП установлено увеличение этого показателя как в группе РФ (+), так и в группе АЦЦП (+). В группе пациентов, негативных по РФ или АЦЦП, показатель счета эрозий не изменился. Исходная степень активности РА по DAS 28 с учетом характеристики иммунологических показателей по РФ и АЦЦП не оказала влияния на динамику показателя счета эрозий, что, возможно, является следствием недостаточной представительности выборки. Включение деносумаба в комплексную терапию РА и ОП патогенетически оправданно, позволяет предотвратить дальнейшую потерю МПК и рост числа эрозий в суставах у пациентов с серонегативным РА.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы ФГБНУ «НИИР имени В. А. Насоновой» № 1021051503137–7.

Сведения об авторах

Коваленко Полина Сергеевна, к.м.н., н.с. лаборатории эволюции ревматоидного артрита. ORCID: 0000-0002-6076-4374

Дыдыкина Ирина Степановна, к.м.н., в.н.с. лаборатории эволюции ревматоидного артрита. ORCID: 0000-0002-2985-8831

Смирнов Александр Викторович, д.м.н., в.н.с. лаборатории инструментальной диагностики. ORCID: 0000-0001-7418-9369

Насонов Евгений Львович, д.м.н., проф., акад. РАН, научный руководитель. ORCID: 0000-0002-1598-8360

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», Москва

Автор для переписки: Коваленко Полина Сергеевна. E-mail: polina_dydykina@mail.ru

Для цитирования: Коваленко П. С., Дыдыкина И. С., Смирнов А. В., Насонов Е. Л. Изменение показателя счета эрозий на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом. Медицинский алфавит. 2023; (31): 39–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-39-42>.

Список литературы / References

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016; 388 (10055): 2023–2038. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
- Насонов ЕА, Насонова ВА. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 290 с. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Rheumatology: National guideline*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 290 p. (In Russ.)
- 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: 875–80. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201517.
- Katchamart W, Koolivsoot A, Aromdee E et al. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2015; 35: 1693–9. DOI: 10.1007/s00296-015-3271-8.
- Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H 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* 2019; 58: 997–1005. DOI: 10.1093/rheumatology/key416.
- Grosse J, Allado E, Roux C 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.
- 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 Sep; 38 (9): 2423–2432. DOI: 10.1007/s10067-019-04554-w.
- Romas E. Bone loss in inflammatory arthritis: Mechanisms and therapeutic approaches with bisphosphonates. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19 (6): 1065–79. DOI: 10.1016/j.berh.2005.06.008.
- 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 Jan 5; 12: 799575. DOI: 10.3389/fimmu.2021.799575.
- Aletaha D, Neogi T, Silman A. J., Funovits J., Felson D. T., Bingham, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010; 69 (9): 1580–1588. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>
- Лесняк О. М. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Ярославль: Литера. 2012. Lesnyak O. M. *Clinical recommendations for the prevention and management of patients with osteoporosis*. Yaroslavl: Litera. 2012.
- Jensen T, Hansen M, Jensen KE, Podenphant 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.
- Петрова ЕВ, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ 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, et al. Association between mineral density and erosive-destructive bone tissue changes in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results). *Therapeutic Archive*. 2014; 86 (5): 10–17. (In Russ.)
- 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. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2011; 5: 13–17. (In Russ.)
- Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ et al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 36–42. DOI: 10.1002/art.11481.
- Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK et al. A matrix risk model for the prediction of radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: Post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 1333–7. DOI: 10.1136/ard.2009.121160.
- Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Смирнов АВ и др. Опыт применения деносумаба в терапии остеопороза больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикостероиды. *Современная ревматология*. 2018; 12 (2): 50–57. Dydykina IS, Kovalenko PS, Smirnov AV et al. Experience of using denosumab in the therapy of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoids. *Modern Rheumatology*. 2018; 12 (2): 50–57. (In Russ.) Doi: 10.11412/1996-7012-2018-2-50-57.
- Takeuchi T, Tanaka Y, Ishiguro N, 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): 983–90. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208052.
- Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. 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): 1299–309. DOI: 10.1002/art.23417.
- Tanaka Y, Soen S, Ishiguro N, 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.
- Коваленко ПС, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ и др. Опыт применения деносумаба при лечении больных ревматоидным артритом с остеопорозом. *Фарматека* 2017; 7 (340): 25–29. Kovalenko PS, Dydykina IS, Smirnov AV, et al. Experience with the use of denosumab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis. *Pharmathea* 2017; 7 (340): 25–29. (In Russ.)

Статья поступила / Received 08.11.23

Получена после рецензирования / Revised 10.11.23

Принята к публикации / Accepted 13.11.23

About authors

Kovalenko Polina S., PhD Med, researcher at Laboratory of Evolution of Rheumatoid Arthritis. ORCID: 0000-0002-6076-4374

Dydykina Irina S., PhD Med, leading researcher at Laboratory of Evolution of Rheumatoid Arthritis. ORCID: 0000-0002-2985-8831

Smirnov Alexander V., DM Sci (habil.), senior researcher at Laboratory of Evolution of Instrumental Diagnostics. ORCID: 0000-0001-7418-9369

Nasonov Evgeniy L., DM Sci (habil.), professor, academicien of RAS, scientific director. ORCID: 0000-0002-1598-8360

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Corresponding author: Kovalenko Polina S. E-mail: polina_dydykina@mail.ru

For citation: Kovalenko P. S., Dydykina I. S., Smirnov A. V., Nasonov E. L. Changes in erosion count scores during denosumab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Medical alphabet*. 2023; (31): 39–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-39-42>

