

Н.М. Шуба

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

**Ключевые слова:** костная ткань, остеопороз, ремоделирование, Бивалос.

# ОСТЕОПОРОЗ — АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА XXI ВЕКА: СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ

**Резюме.** В статье представлены современные данные литературы о причинах, факторах риска и механизме развития остеопороза. Детально изложены подходы к лечению и профилактике системного остеопороза. Проанализировано влияние стронция ранелата (препарат Бивалос, компания «Servier») на структуру и ремоделирование костной ткани. На основе данных клинических исследований доказан факт не только снижения интенсивности резорбции, но и стимулирования образования костной ткани препаратом Бивалос. С учетом изложенных данных Бивалос рекомендуется в качестве препарата первой линии для лечения постменопаузального остеопороза.

**Остеопороз — прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением структуры (микроархитектоники) костной ткани, приводящее к повышению хрупкости кости и риску возникновения переломов** (Melton L.J., Cooper C., 2001; Cummings S.R., Melton L.J., 2002; Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.), 2004).

Широкое распространение остеопороза, в том числе у лиц среднего трудоспособного возраста, обуславливает большое социально-экономическое значение этой проблемы. Поэтому в число приоритетных направлений, рекомендуемых Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) к детальному изучению в рамках «Декады костей и суставов» (The Bone and Joint Decade 2000–2010), отнесен остеопороз наряду с ревматоидным артритом, остеоартрозом, болью в нижней части спины и травмами (WHO, 1999).

**Большой интерес к остеопорозу прежде всего вызван высокой распространенностью среди населения как самого заболевания, так и его последствий — переломов периферических костей и позвоночника, которые становятся причиной временной нетрудоспособности, инвалидности, а также повышенной смертности.** Согласно прогнозам среди лиц европеоидной расы приблизительно у 50% женщин и 20% мужчин в возрасте старше 50 лет в последующие годы жизни будут возникать переломы костей из-за их ломкости (Department of Health and Human Services. Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon-General, 2004). Установлено, что у женщин европеоидной расы риск перелома шейки бедра в течение жизни составляет 1:6, что выше риска развития рака молочной железы (1:9) (van Staa T.P., 2001).

**Переломы бедра — самое тяжелое осложнение остеопороза. Они требуют госпитализации пациента, обуславливают тяжелую степень нетрудоспособности и повышение смертности** (Melton L.J., Cooper C., 2001). Большинство переломов бедра происходят после падений: 80% — отмечают у женщин, 90% — среди лиц в возрасте старше 50 лет. Выявляют зна-

чительную вариабельность частоты переломов бедра среди населения разных стран. Скорректированная по возрасту частота переломов самая высокая в странах Скандинавии и Северной Америки, на юге Европы почти в 7 раз ниже; во всех странах ниже в сельских, чем в городских районах. Переломы бедра более часто случаются у худых и субтильных пациентов, чем у полных с гиперстеническим телосложением, кроме того, низкий индекс массы тела является существенным фактором риска. Длина бедра (количественно определяемая величина) также связана с риском перелома. Следовательно, создается впечатление, что частота переломов бедра возрастает в северных широтах, у лиц европеоидной расы и в популяциях с большим количеством людей пожилого возраста. Переломы проксимального отдела бедренной кости повышают смертность на 6–37% (в зависимости от предыдущего состояния здоровья пациента), причем 20% смертельных исходов отмечают в течение 1-го месяца после перелома.

**Одним из наиболее распространенных типов переломов при остеопорозе являются переломы позвонков.** В возрасте 50 лет и старше 1 из 4 женщин в США и 1 из 8 женщин в Европе имеют рентгенологические признаки перелома, по крайней мере одного позвонка. Частота переломов позвонков повышается с возрастом, достигая максимальных значений в группе лиц в возрасте 75 лет и старше, в то время как у мужчин эта тенденция отсутствовала. Переломы наиболее часто локализируются в среднегрудном отделе позвоночника на уровне T<sub>VI</sub>–T<sub>VIII</sub>, нижнегрудном — T<sub>XI</sub>–T<sub>XII</sub>, в поясничном отделе — L<sub>1</sub>.

Более высокая частота развития остеопороза у женщин объясняется тем, что у них исходно (конституционально) меньше прочность позвонков из-за их меньшего размера (меньше масса в граммах), выше средняя продолжительность жизни и значительно больше потеря костной массы на протяжении жизни (вследствие развития менопаузы). Диагноз «перелом конечности» устанавливают по принципу — кость либо сломана, либо нет. Эти типы переломов обычно являются следствием легкой травмы (обычно падения) и могут быть анатомически восстановлены.

Напротив, переломы позвонков являются следствием прогрессирования основного заболевания и могут возникнуть без травматического воздействия, при этом анатомически восстановить позвонок не представляется возможным. Более того, эти переломы часто относятся к категории клинически «немых». Установлено, что в 2/3 случаев переломы позвонков не диагностируются ни клинически, ни рентгенологически (Kim N., 2004). Поэтому ранняя эффективная терапия при остеопорозе особенно актуальна.

Частота случаев перелома запястья повышается у женщин европеоидной расы в возрасте 45–60 лет, затем стабилизируется или увеличивается незначительно. Большинство переломов костей запястья отмечают у женщин, 50% которых старше 65 лет. Частота случаев таких переломов у мужчин низкая и с возрастом повышается незначительно.

**У пациентов с любым типом переломов из-за повышенной ломкости костей возрастает риск переломов другого типа** (Ross P.D. et al., 1991; Klotzbuecher C.M. et al., 2000). **Переломы тел позвонков повышают риск повторных их переломов в 10 раз** (Melton L.J. et al., 1999). **Переломы бедра и предплечья приводят к сходному риску переломов в том же месте.**

Неблагоприятные исходы остеопоротических переломов подразделяются на три большие категории: смертность, заболеваемость и финансовые расходы. Влияние переломов на выживаемость зависит от их типа. Переломы бедра наиболее часто приводят к повышению смертности (10–20% в течение 1-го года после перелома (Center J. et al., 1999), а самый высокий риск смерти — в первые 6 мес, затем постепенно снижается). Снижение выживаемости трудно объяснить прямым влиянием перелома, а повышение смертности связано, по-видимому, с наличием и развитием сопутствующих заболеваний.

Кроме того, **факторами, предрасполагающими к развитию остеопороза, могут быть:**

1. Генетические/антропометрические:
  - пожилой возраст;
  - этническая предрасположенность (европеоидная и монголоидная раса);
  - недостаточная масса тела;
  - семейный анамнез переломов;
  - полиморфизм гена рецептора D (BB-генотип);
  - полиморфизм гена рецепторов эстрагенов.
2. Гормональные:
  - женский пол (табл. 1);
  - ранняя менопауза;
  - позднее начало менструации;
  - аменорея;
  - бесплодие.
3. Стиль жизни/особенности питания:
  - курение;
  - недостаточная или избыточная физическая нагрузка;
  - злоупотребление кофеином;
  - алкоголизм.
4. Сопутствующие заболевания:
  - эндокринные;
  - ревматические;
  - гематологические/онкологические;
  - другие.

5. Лекарственные средства/хирургические операции:

- овариэктомия;
- гормоны щитовидной железы;
- глюкокортикоиды;
- химиотерапия и др.

Таблица 1

**Факторы риска развития остеопороза и переломов костей у женщин европеоидной расы в постменопаузальный период** (Khosla S., Melton L.J., 2007)

Основные факторы риска	
<b>Наличие переломов во взрослом возрасте в анамнезе</b>	
· Переломы в семейном анамнезе (1-я степень родства)	
· Недостаточная масса тела (<58 кг)	
· Табакокурение	
· Терапия глюкокортикоидами (перорально в суточной дозе ≥5 мг по преднизолону) >3 мес	
Дополнительные факторы риска	
· Зрительные нарушения	
· Дефицит эстрогенов в молодом возрасте (<45 лет)	
· Деменция	
· Частые заболевания	
· Недавно перенесенные падения	
· Низкий уровень потребления кальция (в течение всей жизни)	
· Низкая физическая активность	
· Потребление алкоголя в количествах, превышающих 2 стандартные порции алкогольных напитков в день (1 стандартная порция в США – 14 г, или 17,7 мл чистого спирта)	

Несмотря на то что остеопороз и остеопоротические переломы рассматривают как патологию, характерную для женщин постменопаузального и пожилого возраста, тем не менее остеопороз нередко выявляют и у мужчин (табл. 2).

Таблица 2

**Факторы риска развития остеопороза у мужчин** (Насонов Е.Л., 2003)

Степень риска	Причина
Высокая	Нетравматические переломы в анамнезе
	Остеопения при стандартном рентгенологическом исследовании
	Прием глюкокортикоидов (>5 мг/сут >6 мес)
	Гипогонадизм
Умеренная	Гиперпаратиреоз
	Прием антиконвульсантов
	Избыточное потребление алкоголя
	Злостное курение
	Ревматоидный артрит и другие воспалительные заболевания
	Множественная миелома
	Гипотиреоз и гипертиреоз
Более редкие причины	Состояние, ассоциирующееся с риском случайных потерь равновесия (деменция, гемипарез и др.)
	Семейный анамнез по остеопорозу
	Болезни Кушинга
	Хронические заболевания печени и почек
	Низкий индекс массы тела
Пернициозная анемия	
Резекция желудка	

При оценке риска переломов и принятия решения о целесообразности медикаментозной терапии следует учитывать, наряду с показателями минеральной плотности костной ткани (МПКТ), предложенные ВОЗ факторы риска:

- наличие ранее перенесенного перелома;
- применение глюкокортикоидов;
- семейный анамнез переломов;
- курение;
- злоупотребление алкоголем;
- недостаточная масса тела.

Большинство случаев заболевания (до 85%) относятся к первичному остеопорозу. Однако серьезной медицинской проблемой является и вторичный остеопороз, возникающий при различных заболеваниях (ревматических, хронических obstructивных болезнях легких и бронхиальной астме, заболеваниях почек, органов пищеварения), после продолжительной иммобилизации и длительного приема ряда медикаментов (глюкокортикоидов, иммуносупрессоров, противосудорожных препаратов, гормонов щитовидной железы и др.)

Изучение остеопороза требует, с одной стороны, более детальных исследований причин и механизмов развития заболевания, с другой — целенаправленного и рационального использования лечебных и профилактических мероприятий, направленных на предупреждение его развития и прогрессирования.

**Костная система представляет собой живую ткань, метаболически активную на протяжении всей жизни.** Костная ткань — основа для мышц и движения, в ней сохраняются минералы, особенно кальций, она является защитной и питательной средой для костного мозга. Скелетная система морфологически адаптирована к механическим нагрузкам, будучи одновременно и легкой, и прочной.

Для понимания патогенеза остеопороза фундаментальное значение имеют нормальная структура костной ткани (гистология) и процесс ее постоянной перестройки (ремоделирования).

С морфологической точки зрения существуют два основных типа костной ткани: кортикальная или компактная, составляющая 80% скелета, и губчатая или трабекулярная, составляющая 20% скелета (рис. 1).

Трубчатые кортикальные кости способны выдерживать большую давящую нагрузку не ломаясь, но не могут слишком сильно гнуться. Губчатые трабекулярные кости менее выносливы по отношению к предельной нагрузке, но обладают большей гибкостью, чем кортикальные.



**Рис. 1.** Гибкость и прочность кости – два компонента ее устойчивости к нагрузкам

Кости состоят из органического матрикса, неорганического матрикса и клеток. Органический матрикс, составляющий 1/3 массы костей, образован коллагеновыми белками и протеогликанами (табл. 3).

**Таблица 3**

Компоненты костной ткани	
Органический матрикс	Коллагеновые волокна Протеогликаны
Неорганический матрикс	Гидроксиапатитные кристаллы
Клетки	Остеокласты Остеобласты Остеоциты

Неорганический матрикс, составляющий 2/3 массы костей, состоит из солей кальция в форме гидроксиапатитных кристаллов.

Клетки костной ткани — это остеокласты, остеобласты, остеоциты и выстилающие клетки.

**Остеокласты** представляют собой многоядерные гигантские клетки, происходящие из клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров костного мозга или периферической крови (моноцитов, макрофагов), которые после слияния 3–4 клеток в окружении костной ткани дифференцируются в зрелые остеокласты. Остеокласты способны растворять минерализованный костный матрикс.

**Остеобласты** — это маленькие одноядерные клетки, которые производят и откладывают остеоид (преимущественно состоящий из коллагена) в костных углублениях, сформированных ранее остеокластами. Через несколько дней органический матрикс (коллаген, протеогликаны), созданный остеобластами на поверхности кости, подвергается минерализации путем отложения кальция и фосфора, которые формируют гидроксиапатитные кристаллы. Остеобласты происходят из мезенхимальных стволовых клеток соединительной ткани костного мозга. Остеобласты способны менять свои функциональные и морфологические характеристики: после того как их окружает созданный ими минерализованный костный матрикс, могут превращаться в выстилающие клетки, располагающиеся на поверхности кости, или в остеоциты.

**Остеоциты** — это клетки полигональной формы с длинными отростками, которые образуют лауну (полость) для этой клетки. Каждый остеоцит посредством канальцев связан с соседними остеоцитами — так образуется клеточный синцитий.

Считается, что остеоциты располагаются в областях наибольшего механического напряжения кости (например в зонах микрповреждений) и вносят вклад в гомеостаз кальция, осуществляя периодостеоцитарную резорбцию.

**Моделированием** кости называют процесс образования кости заново на костных поверхностях, там, где костной ткани ранее не было; этот процесс происходит в период роста.

**Ремоделированием кости** называют гармонизированный, сопряженный процесс, со-



стоящий из резорбции старой кости остеокластами и последующего отложения новой кости, образуемой остеобластами. Оба эти процесса происходят в одном и том же месте, поддерживая таким образом структурную целостность кости.

Цикл костного ремоделирования (рис. 2) состоит из последовательных фаз:

1. Активация остеокластов.
2. Фаза резорбции кости.
3. Фаза реверсии — активации остеобластов.
4. Фаза формирования кости.
5. Фаза минерализации костного матрикса.
6. Фаза покоя.

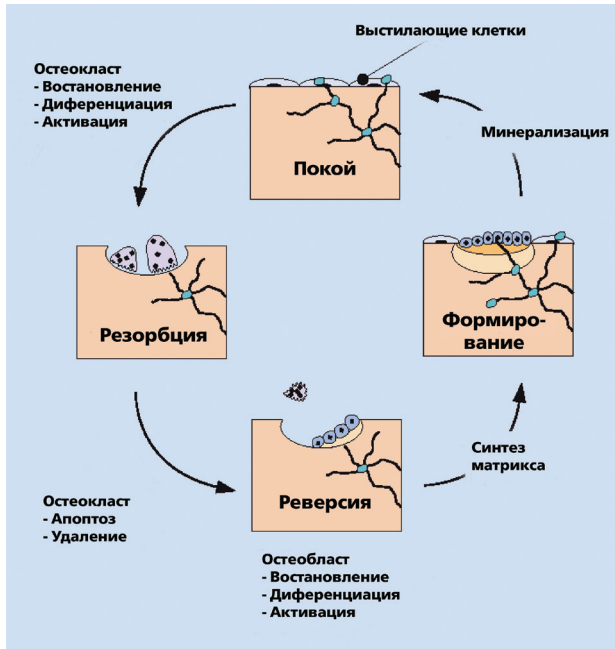


Рис. 2. Цикл костного ремоделирования

Масса кости человека на более поздних этапах жизни зависит от пика костной массы, достигаемого в период внутриутробного развития (Javaid M.K., Cooper C., 2002), детства и полового созревания, а также от последующей скорости ее потери.

Величина пика массы костной ткани — это максимальная масса кости, которая достигается в течение жизни человека.

Важность величины пика костной ткани для последующей прочности кости впервые была показана в одномоментных исследованиях, результаты которых свидетельствовали, что если у человека в возрасте 30 лет костная масса соответствует верхней границе возрастной нормы, то велика вероятность сохранения ее также в пределах возрастной нормы и в 70 лет (Naganathan V. et al., 2002).

Возраст достижения пика массы костной ткани различается в зависимости от области скелета и метода оценки. При использовании метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) показано, что максимальная «поверхностная» костная плотность в позвоноч-

нике и шейке бедренной кости достигается к 30 годам, тогда как костная масса во всем скелете 6–10 годами позже (Bonjour J.P., 2001).

На пик массы костной ткани (рис. 3) влияет множество взаимодействующих факторов: генетические, гормональные, алиментарные и физические, а также факторы окружающей среды.

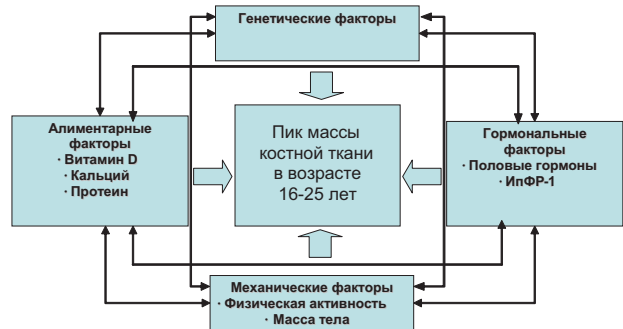


Рис. 3. Физиологические детерминанты формирования пика костной массы. ИпФР – инсулиноподобный фактор роста-1

Согласно рекомендациям рабочей группы ВОЗ состояние, при котором Т-критерий равен 2,5 SD и более от среднего значения (то есть МПКТ на  $\geq 2,5$  SD отклоняется от нормального среднего значения для взрослых молодого возраста), классифицируется как остеопороз, а когда Т-критерий отклоняется более чем на 1,0 SD, но менее чем на 2,5 SD от среднего значения — как остеопения.

Поскольку остеопения гораздо более распространена, чем остеопороз, большинство переломов отмечают в популяции пациентов с остеопенией (Melton L.J. et al., 1999).

Современный подход к диагнозу «остеопороз» состоит в тщательном сборе анамнеза и физикальном обследовании, а также в проведении общих и специальных лабораторных исследований (табл. 4 и 5).

Таблица 4

Алгоритм диагностики остеопороза

		Клинические проявления	Исследование
Было ли недавно перелом?	Да	Перелом позвоночника	Дифференциальный диагноз
		- Кифоз	
- Боль			
- Уменьшение роста (>1 см)			
- Рентгенологическое подтверждение			
Да	Нет	Перелом проксимального отдела бедренной кости	Оценка костной массы и биохимические маркеры костного метаболизма
		Другие переломы (например запястья)	
Нет	Да	Подозрение на остеопороз	
		Факторы риска развития остеопороза	
		- Переломы от небольшой травмы у родителей	
		- Переломы бедренной кости	
		- Возраст >65 лет	
		- Преждевременная менопауза	
		- Длительная аменорея	
		- Низкий индекс массы кости	
		- Применение глюкокортикоидов (>7,5 мг/сут)	
		- Заболевания, предрасполагающие к остеопорозу	
Отсутствие всего вышеперечисленного	Обследование не проводят		

Таблица 5

Дифференциальный диагноз при недостаточной массе костной ткани или при наличии переломов

<b>Первичный остеопороз</b> - Постменопаузальный - Старческий	<b>Остеомаляция</b> - Дефицит витамина/D- резистентность к витамину D - Гипофосфатемия - Гипофосфатазия
<b>Эндокринные расстройства</b> - Гипогонадизм, пролактинома - Гипертиреоз - Гиперпаратиреоз - Гиперкортицизм - Акромегалия - Сахарный диабет I типа - Беременность и лактация	<b>Заболевания гемопэтической системы</b> - Множественная миелома - Мастоцитоз - $\beta$ -талассемия, серповидно-клеточная анемия - Полицитемия - Болезнь Гоше - СПИД
<b>Заболевания соединительной ткани</b> - Несовершенный остеогенез - Синдром Марфана - Синдром Элерса – Данлоса - Гомоцистинурия, лизинурия - Ревматоидный артрит - Анкилозирующий спондилит	<b>Заболевания желудочно-кишечного тракта</b> - Первичный билиарный цирроз - Гемохроматоз - Воспалительные заболевания кишечника - Гастрэктомия - Синдромы мальабсорбции - Парентеральное питание
<b>Нарушение функции почек</b> - Почечная остеодистрофия - Почечный канальцевый ацидоз - Гиперкальциурия	<b>Лекарственная терапия</b> - Кортикостероиды - Длительный прием тироксина - Противосудорожные средства - Химио- и иммуносупрессивная терапия - Гонадотропин-рилизинг гормоны - Антикоагулянты - Длительное применение антацидов - Литий
<b>Различные другие причины</b> - Имобилизация - Трансплантация органов - Рефлекторная симпатическая дистрофия Зудека	

Методы визуализации повреждения костной ткани:

- На сегодня высококачественная рентгенография является базисным методом исследования, особенно когда обследование проводится в связи с болью в позвоночнике.

- В настоящее время для регулярного контроля костной структуры у женщин в постменопаузальный период в повседневную практику вошли методы оценки минеральной плотности кости, в частности ультразвуковая денситометрия. Наиболее адекватным считается метод DEXA.

- Количественная компьютерная томография (ККТ) и особенно периферическая количественная компьютерная томография (пККТ) являются простыми удобными в использовании методами, позволяют выявлять нарушения костной структуры даже на начальных стадиях. Лучевая нагрузка при этом гораздо ниже,

чем при обычной рентгенографии органов грудной клетки.

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) — очень перспективный метод, особенно для оценки состояния костей периферического скелета. Этот метод продолжает развиваться как в техническом отношении, так и в плане получения изображения, что в дальнейшем может позволить получать не только количественную информацию, но и сведения о качестве структуры кости.

Для оценки состояния пациента с остеопорозом одних визуализационных методов недостаточно. В специализированных лабораториях используют методы определения биохимических маркеров костного метаболизма (табл. 6).

Таблица 6

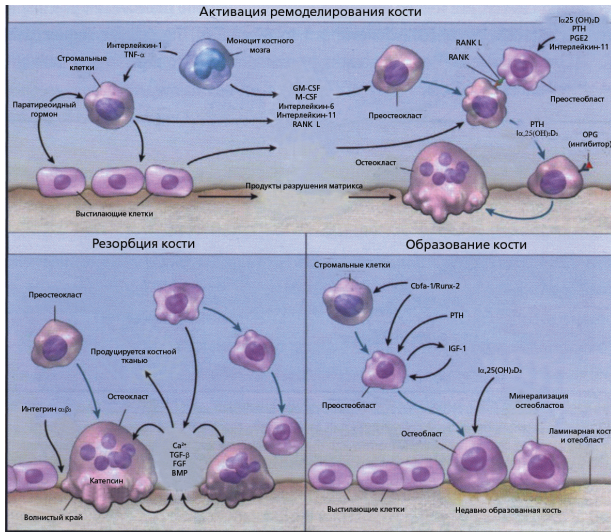
Биохимические показатели костного метаболизма

Показатель костеобразования	Показатель резорбции кости
<b>Кровь</b> + Щелочная фосфатаза (общая активность и костная фракция) + Остеокальцин (BGP) Прокollaгеновый пептид I типа (PICP)	<b>Кровь</b> Тартрат-резистентная кислая фосфатаза (TRAP) Свободная 7-карбоксихлоридная кислота
<b>Моча</b> Недиализируемый гидрооксипролин	<b>Моча</b> + Соотношение общего и диализируемого гидрооксипролина и креатинина + Соотношение кальция и креатинина Метаболиты пиридина Гидроксилизилпиридинолин Лизилпиридинолин Гликозиды гидроксилизина - лактозил-гидроксилизин - глюкозил-лактозил-гидроксилизин

Знак «+» относится к показателям, наиболее часто используемым в клинической практике, предпочтение отдается исследованию пробы мочи, собранной в течение 2 ч утром натощак.

**Для определения выбора адекватной терапии при остеопорозе большое значение имеет понимание механизмов его развития** (рис. 4). Важным патогенетическим механизмом потери костной массы у женщин в постменопаузальный период является дефицит эстрогенов. **В норме эстрогены играют центральную роль в физиологическом ремоделировании, а дефицит эстрогенов после менопаузы приводит к нарушению баланса ремоделирования. Такой дисбаланс приводит к прогрессирующей потере трабекулярной кости** (отчасти из-за увеличения остеокластогенеза), что, по-видимому, является результатом продукции остеокластогенных провоспалительных цитокинов интерлейкин (ИЛ)-1 и фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , активность которых при регуляции эстрогенами снижается (Pacifci R., 1996; Cenci S. et al., 2000; Pfeilschifter J. et al., 2002).

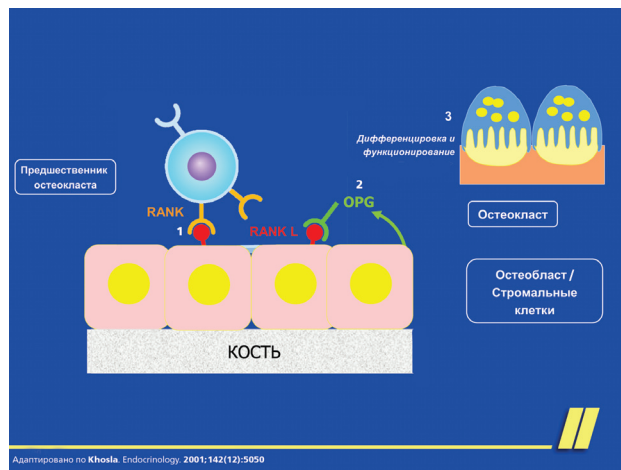
Непосредственное влияние эстрогенов на ускорение апоптоза остеокластов также обусловлено снижением продукции трансформирующего фактора роста (ТФР)- $\beta$  (Hughes D.E. et al., 1996).



**Рис. 4.** Регулирование ремоделирования кости. GM-CSF – гранулоцитомакрофагальный колониестимулирующий фактор; M-CSF – макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-КСФ); PTH – паратиреоидный гормон; PGE<sub>2</sub> – простагландин E<sub>2</sub>; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; Cbfa-1/Runx-2 – центральный связывающий фактор; MP – металлопротеазы; FGF – фактор роста фибробластов

В последние годы отмечается быстрый прогресс в понимании клеточных основ ремоделирования, в частности установлено, что активатор рецептора нуклеарного фактора капа-β (RANK), его лиганд (RANKL) и ложный рецептор остеопротегерин (OPG) являются ключевыми регуляторами костной резорбции остеобластами *in vitro* и *in vivo* (Boyle W.J. et al., 2003). Остеобласты конституционально экспрессируют на своей поверхности RANKL, а он взаимодействует со своим распознающим рецептором RANK, который экспрессируется на предшественниках остеокластов и стимулирует дифференцировку последних. Взаимодействие RANKL с RANK на зрелых остеокластах приводит к активации и повышению их выживаемости. **OPG, находящийся в микросфере костной ткани, в основном секретируется остеобластами и стромальными клетками и блокирует взаимодействие RANKL с RANK, действуя таким образом как физиологический регулятор процессов обновления костной ткани** (рис. 5). Эстрогены также проявляют часть своих антирезорбтивных эффектов в отношении кости, стимулируя экспрессию OPG в остеобластах (Bord S. et al., 2003).

Кроме того, при снижении уровня эстрогенов (или их отсутствии) увеличивается пул Т-клеток, секретирующих ФНО-α, а также снижается содержание ТФР-β. При этом моноциты секретируют в повышенном количестве ИЛ-1. ФНО-α стимулирует синтез М-КСФ и RANKL, приводя к увеличению остеокластов. RANKL и ИЛ-1 также повышают выживаемость остеокластов, предотвращая их апоптоз (Johnell O. et al., 2002).



**Рис. 5.** RANKL, RANK и OPG – регуляторы цитобиологии остеокластов и процесса резорбции кости: 1) взаимодействие RANKL с RANK – рецептором на остеокласте является существенным для функционирования остеокласта; 2) рецептор-приманка OPG природного происхождения нейтрализует RANKL; 3) подавление RANKL замедляет дифференцировку и активацию остеокласта, тем самым предотвращая потерю костной ткани

На сегодня открыты и другие новые важные гены и пути дифференцировки и функции остеобластов — белок LRP5, рецепторы Frizzled и Kremen, белок Dickkopf, склеростин (продукт гена SOST) и др., раскрывающие механизмы ремоделирования костной ткани, но имеющие пока в основном теоретическое значение (табл. 7).

Таблица 7

**Будущие лекарственные средства, основанные на новейших механизмах фармакологического действия**

Лекарственное средство	Эффект
Виды терапии на основе антител, направленные против	
- RANKL	Антирезорбтивный
- Dickkopf-1	Анаболический
- Sclerostin	Анаболический
Ингибиторы катепсина К	Антирезорбтивный
Кальцимитетики (цинакальцет)	Антирезорбтивный?
Лептин	Анаболический?

Восприимчивость кости, а также системных и местных гормонов к фармакологическим препаратам предоставляет широкие возможности для создания препаратов, благоприятно воздействующих на костную ткань. Разработка и синтез новых лекарственных средств может быть основана на:

- 1) подавлении RANKL с помощью антител;
- 2) разработке ингибиторов катепсина К, протеазы цистеина, которые выборочно экспрессируются в остеокластах и участвуют в расщеплении коллагена, играя ключевую роль в резорбции кости;
- 3) разработке кальцимитетиков, предназначенных для связывания с кальцийчувствительными рецепторами в клетках паращитовидных желез.

Кроме того, лептин, гормон полученный из адипоцитов, который регулирует процесс воспроизводства и метаболизма липидов, также является потенциальной мишенью для создания нового лекарственного средства (Johnell O. et al., 2002; Тропцова Н.В. и соавт., 2007).

**Применяемые в настоящее время препараты имеют один из трех механизмов действия:**



- подавление резорбции кости (антирезорбтивные или антикатаболические препараты);
- стимуляция костеобразования (анаболические препараты), например терипаратид и другие формы паратиреоидного гормона;
- препараты нового поколения, комбинирующие оба механизма.

Таким средством двойного действия является препарат Бивалос (стронция ранелат) — первое лекарственное средство нового поколения.

Принцип действия стронция ранелата совершенно отличается от других современных антиостеопоротических препаратов. Большинство доступных средств являются антирезорбтивными агентами (бисфосфонаты, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, кальцитонин). Значение, эффективность и побочные явления этой группы препаратов детально представлены в современной литературе.

С 90-х годов XX в. появились многочисленные экспериментальные, а затем клинические исследования, показавшие, что соли стронция, которые рассматривались как костестимулирующий агент, обладают антирезорбтивным действием. Таким образом, созданный на основе стронция и ранеловой кислоты препарат Бивалос обладает двойным механизмом действия: повышает формирование кости и в то же время снижает ее резорбцию, регенерируя костную ткань.

При терапии стронция ранелатом отмечают минимальное накопление стронция в костной ткани, что обусловлено его взаимодействием с минеральным компонентом кости. Условно можно выделить две области минерального матрикса, где накапливаются ионы стронция.

Первая область — это поверхностный слой кристалла гидроксиапатита и тесно связанная с ним оболочка, состоящая из гидратированных ионов кальция, карбоната и фосфата. Абсорбируясь на поверхности кристалла, ионы стронция случайным образом замещают ионы кальция, включенные в кристаллическую решетку верхних слоев минерала. Такие замены постоянно происходят с ионами кальция и другими ионами в норме, входящими в структуру кристалла (изоионные замены) как в процессе его роста, так и на поверхности уже сформированного минерала.

Второй областью распределения ионов стронция в кристалле гидроксиапатита является глубокий слой минерала. Тем не менее кристалл имеет большую тропность к кальцию, нежели к стронцию, поэтому в биологическом гидроксиапатите даже при высоких концентрациях стронция количество замен кальция на стронций всегда невелико. Выявлено, что 13-недельный прием стронция в высокой дозе 750 мг/кг/сут привел к замещению менее 1 из 10 атомов кальция в кристаллической решетке. В экспериментах с исследованием костной ткани животных и людей, принимавших препараты стронция, установлено, что кристаллы, содержащие стронций, имеют более правильную форму и более стабильны. Одновременно с этим показано, что

включение стронция не сказывается на размере кристалла, параметрах кристаллической решетки и степени упорядоченности структуры (Roux C. (Ed.), 2007).

**Бивалос обладает уникальной способностью регенерировать кость благодаря разобщению процессов костеобразования и резорбции. Результаты исследований свидетельствуют, что Бивалос действует и на остеобласты, увеличивая репликацию их предшественников и приводя к образованию кости *in vitro*, и на преостеокласты, способствуя уменьшению их дифференцировки и репликации в остеобласты, и на остеобласты, приводя к увеличению их апоптоза.**

В проведенных исследованиях с учетом новых данных установлено:

- Бивалос уменьшает дифференцировку и снижает резорбтивную активность остеокластов за счет повышения экспрессии OPG;
- Бивалос подавляет экспрессию RANKL, благодаря чему также снижается активность и дифференцировка остеокластов.
- Бивалос увеличивает апоптоз остеокластов через влияние на кальцийчувствительные рецепторы.
- **Влияние Бивалоса на дифференцировку остеобластов происходит благодаря его агонистическому воздействию на кальцийчувствительные рецепторы, что приводит к стимуляции костеобразования.**
- Бивалос увеличивает ответ остеобластов также посредством других катиончувствительных рецепторов.

Таким образом, стронция ранелат (рис. 6) взаимодействует с костью как с живой тканью, благодаря чему и достигается высокая эффективность в предотвращении переломов (Roux C. (Ed.), 2007).

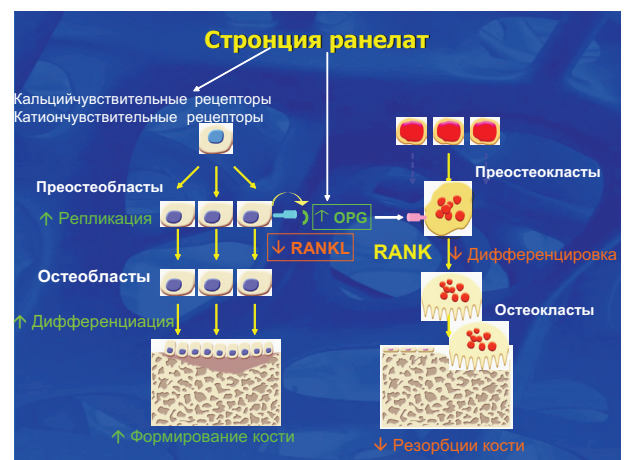


Рис. 6. Клеточные и молекулярные механизмы действия стронция ранелата, приводящие к регенерации костной ткани

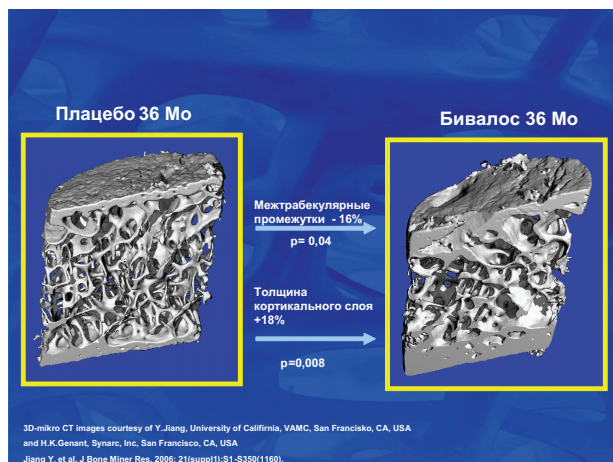
Сохранение нормальной физиологической минерализации кости наряду с **восстановлением нарушенного баланса в тонкорегулируемом процессе ремоделирования кости приводит к формированию новой, более прочной костной ткани.**

Для обоснования применения любого инновационного препарата в клинической практике необходимы

патогенетическое обоснование действия этого препарата, а также факты доказательной медицины.

Подтверждением уникального механизма действия стронция ранелата стали экспериментально-клинические исследования, показавшие, что стронция ранелат способствует регенерации кости и одновременно улучшает качество костной ткани (Johnell O. et al., 2002).

Результаты исследований биоптатов костной ткани, полученных у пациенток, принимавших стронция ранелат в ходе клинических исследований, демонстрируют, что костная ткань, синтезированная на фоне терапии стронция ранелатом, характеризуется нормальной компактной структурой и имеет хорошие качественные показатели. Стронция ранелат не нарушает кристаллическую структуру кости и процесс ее минерализации. Трехмерные микрограммы биоптатов костей подтверждают **существенное влияние стронция ранелата на микроархитектуру губчатого и компактного вещества кости.**



**Рис. 7.** Влияние терапии стронцием ранелатом на регенерацию костной ткани и восстановление ее микроархитектуры у женщин с постменопаузальным остеопорозом

Под влиянием стронция ранелата происходит увеличение как кортикального, так и трабекулярного слоя кости: увеличение количества трабекул на 14% ( $p=0,05$ ), уменьшение межтрабекулярных промежутков на 16% ( $p=0,04$ ), увеличение толщины компактного вещества кости на 18% ( $p=0,08$ ) (рис. 7). В эксперименте доказано, что на фоне применения стронция ранелата кость на 54% становится более прочной и устойчивой к нагрузке, по своим качественным характеристикам соответствуя более молодому возрасту. Таким образом, **под влиянием стронция ранелата происходит регенерация костной ткани хорошего качества, и именно этот факт объясняет его эффективность в профилактике остеопоротических переломов любой локализации независимо от сочетания факторов риска и длительности предыдущего лечения** (Meunier P.J. et al., 2004).

Новые данные по влиянию стронция ранелата на структуру костной ткани представлены профессором Буссе во время 29-го Конгресса Американского общества по изучению костной ткани и минерального обмена. **У пациентов, длительное время находившихся на терапии бисфосфонатами и переведен-**

**ных на Бивалос, по результатам парных биопсий, проведенных до начала и через 1 год терапии Бивалосом, получено достоверное увеличение объема кости на 30% и толщины трабекул на 10%.** Также зафиксировано увеличение активных участков формирования кости и положительное влияние стронция ранелата на ее качество. **Эти результаты подтверждают двойной механизм действия Бивалоса и его уникальное свойство регенерировать костную ткань** (Busse B. et al., 2007).

**Эффективность стронция ранелата доказана в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием более 9000 пациенток с постменопаузальным остеопорозом.**

В результате исследования III фазы STRATOS (STRontium Administration for the Treatment of Osteoporosis) найдена эффективная доза препарата стронция ранелат: 2 г/сут ежедневно на ночь, при использовании которой достигается наилучшая эффективность в профилактике переломов наряду с отличной переносимостью.

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention trial) с участием 1649 женщин было достоверно доказано, что **стронция ранелат значительно снижает риск развития переломов позвонков уже в течение 1-го года лечения. Кроме того, доказана долгосрочная эффективность стронция ранелата в течение 5 лет.**

Надежная защита от переломов позвонков была продемонстрирована независимо от степени тяжести остеопороза, возраста, наличия или отсутствия переломов в анамнезе, ИМТ, семейного анамнеза и других факторов риска: у пациенток без вертебральных переломов в анамнезе **стронция ранелат обеспечивает снижение относительного риска развития вертебральных переломов на 48% ( $p<0,001$ ), у больных с хотя бы одним вертебральным переломом в анамнезе стронция ранелат обеспечивал снижение риска развития новых вертебральных переломов на 45% ( $p<0,001$ ).**

Данные, полученные в результате многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования TROPOS (Treatment Of Peripheral Osteoporosis) с участием около 5000 женщин, **подтвердили высокую эффективность стронция ранелата в предупреждении периферических переломов, которая продемонстрирована в результатах исследования через 3 года лечения: достигнуто снижение риска перелома бедра на 36% у пациенток с остеопорозом в возрасте старше 74 лет. Эти данные подтверждены и через 5 лет терапии — снижение риска развития перелома бедра на 43% в группе пациенток высокого риска** (Reginster J.Y. et al., 2005).

**Стронция ранелат позволяет достичь снижения риска переломов у пациенток с постменопаузальным остеопорозом (табл. 8), независимо от их возраста, тяжести заболевания и наличия других факторов риска, что является клиническим подтверждением регенерации костной ткани при применении препарата** (Roux C. et al., 2006).



Таблиця 8

Эффективность стронция ранелата в предотвращении переломов позвонков независимо от факторов риска

Возраст		МПКТ		Наличие переломов в анамнезе	
<70 лет	↓ риска = -37%	Т-балл > (бедро, позвонки)	↓ риска = -72%	0	↓ риска = -48%
70–80 лет	↓ риска = -42%	Т-балл ≤ (бедро, позвонки)	↓ риска = -39%	1	↓ риска = -45%
>80 лет	↓ риска = -32%	Т-балл ≤ (бедро, позвонки)	↓ риска = -33%	≥2	↓ риска = -33%

Семейный анамнез остеопороза		МПКТ		Курение	
Да	↓ риска = -31%	МПКТ ≤25,46 кг/м <sup>2</sup>	↓ риска = -37%	Да	↓ риска = -40%
Нет	↓ риска = -44%	МПКТ ≤25,46 кг/м <sup>2</sup>	↓ риска = -44%	Нет	↓ риска = -40%

Переломы позвонков при остеопорозе проявляются с прогрессирующей деформацией скелета, снижением роста и болью в спине. Именно эти факторы могут существенно снизить качество жизни. С помощью специальных опросников для пациенток с остеопорозом (SF-36 и QUALIOST) **установлено, что стронция ранелат существенно улучшает качество жизни этих больных. По сравнению с контрольной группой у пациенток, получавших стронция ранелат, на 20% уменьшилось снижение роста, а из них избавились от боли в спине. Пациентки отмечали улучшение физического и эмоционального самочувствия.**

В исследовании III фазы продемонстрированы отличная переносимость и благоприятный профиль безопасности стронция ранелата. Препарат хорошо переносился больными, поскольку, в отличие от бисфосфонатов, не вызывал раздражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В целом, частота развития побочных эффектов не отличается от плацебо, при этом они обычно кратковременные и имеют легкую или среднюю степень тяжести. Наиболее частыми побочными эффектами были тошнота (6,6% в группе лечения против 4,3% в группе плацебо), диарея (6,5% против 4,6%). Указанные побочные эффекты отмечали на начальной стадии терапии и в дальнейшем проходили без отмены препарата.

Учитывая двойной механизм действия Бивалоса, направленный на регенерацию костной ткани, эффективность Бивалоса в предотвращении как позвоночных, так и периферических переломов и его безопасность, данный препарат может быть важной альтернативой антирезорбтивной терапии и занять место препарата первой линии в лечении пациенток с постменопаузальным остеопорозом.

Стронция ранелат занял достойное место среди препаратов для лечения при постменопаузальном остеопорозе и рекомендован как препарат первой линии в клинических руководствах Франции, Италии, Германии, Бельгии, Венгрии, Болгарии, Латвии. Стронция ранелат также включен в Американские клинические рекомендации по лечению остеопороза (ICSIHealth Care Guide-lines for Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, www.icsi.org).

Таким образом, стронция ранелат обладает способностью регенерировать кость, которая обусловлена его механизмом действия, направленным на основные патогенетические звенья развития остеопороза. Исходя из результатов клинических испытаний с учетом данных биопсии, МРТ, биэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, безопасности этого препарата, **стронция ранелат (Бивалос) может быть рекомендован как препарат первой линии для лечения постменопаузального остеопороза и использован в практике как терапевтов, так и ревматологов, травматологов, эндокринологов и геронтологов.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.) (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Київ., 156 с.
- Насонов Е.Л. (2003) Проблема остеопороза у мужчин. РМЖ, 11 (23): 1308–1311.
- Тропцова Н.В., Никитинская О.А., Беневоленская Л.И. (2007) Остеопороз – социальная проблема XXI века. РМЖ, 15(4): 315–318.
- Bonjour J.P., Chevatley T., Ammann P., Slosman D., Rizzoli R. (2001) Gain in bone mineral mass in prepubertal girls 3.5 years after discontinuation of calcium supplementation: a follow-up study. Lancet 3583: 1208–1212.
- Bord S., Ireland D.C., Beavan S.R., Compston J.E. (2003) The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL, and estrogen receptor expression in human osteoclasts. Bone, 32: 136–141.
- Boyle W.J., Scott Simonet W., Lacey D.L. (2003) Osteoclast differentiation and activation. Nature, 423: 337–342.
- Busse B., Priemel M., Jobke B. et al. (2007) Effects of Strontium Ranelate Therapy after Long Term Bisphosphonate Treatment. Histomorphometric and  $\mu$ XRF/EDX Analysis of Paired Iliac Bone Biopsies in 15 patients. J. Bone Miner. Res., 22 (1): 484–485. Abstract W477.
- Cenci S., Weitzmann M.N., Roggia C. et al. (2000) Estrogen deficiency induces loss by enhancing N-cell production of TNF- $\alpha$ . J. Clin. invest., 106: 1229–1237.
- Center J., Nguyen T., Schneider D., Sambrook P., Eisman J. (1999) Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet, 353: 878–882.
- Cummings S.R., Melton L.J. (2002) Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures, Lancet, 359: 1761–1767.
- Department of Health and Human Services. Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon-General. Rockville: US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, 2004.
- Javaid M.K., Cooper C. (2002) Prenatal and childhood influences on osteoporosis. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 16: 349–367.
- Johnell O., Oden A., de Laet C., Gamero P., Delmas P.D., Kanis J.A. (2002) Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture prodadilly. Osteoporos int., 13: 523–526.
- Hughes D.E., Dai A., Tiffie J.C., Li K.K., Mundy G.R., Boyce B.F. (1996) Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF- $\beta$ . Nat. Med., 2: 131–136.
- Khosla S., Melton L.J. (2007) III Osteopenia, N. Engl., J. Med., 356: 2293–2300.
- Kim N. et al. (2004) Underreporting of vertebral fractures on routine chest radiography. Am. J. Rentgen., 182 (2): 297–300.
- Klotzbuecher C.M., Ross P.D., Landsman P.B., Abbott T.A., Berger M. (2000) Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J. Bone Miner. Res., 15: 721–739.
- Melton L.J., Atkinson E.J., Cooper C., O'Fallon W.M., Riggs B.L. (1999) Vertebral fractures predict subsequent fractures. Osteoporos int., 10: 214–221.

**Melton L.J., Cooper C.** (2001) Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis. 2<sup>nd</sup> ed. San Diego., Academic Press., 557–567 p.

**Meunier P.J., Roux C., Seeman E. et al.** (2004) The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 350: 459–468.

**Naganathan V., MacGregor A., Snieder H., Nguyen T., Spector T., Samdook P.N.** (2002) Gender differences in the genetic factors responsible for variation in bone density and ultrasound. *J. Bone Miner. Res.*, 17: 725–733.

**Pacifici R.** (1996) Estrogen, cytokines and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*, 11: 1043–1051.

**Pfeilschifter J., Koditz R., Pfohl M., Schatz H.** (2002) Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr. Rev.*, 23: 90–119.

**Reginster J.Y., Seeman E., de Vemejoul M.C. et al.** (2005) Strontium ranelate reduces the risk of non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 90: 2816–2822.

**Ross P.D., Davis J.W., Epstein R.S., Wainwright R.D.** (1991) Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fractures incidence in women. *Ann. Intern. Med.*, 114: 919–923.

**Roux C. (Ed.)** (2007) The living skeleton, wolters kluwer Health, 112 p.

**Roux C., Reginster J.Y., Fechtenbaum J.Y. et al.** (2006) Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J. Bone Mineral Res.* Online since January 2006.

**van Staa T.P., Dennison E.M., Leufkens H.E., Cooper C.** (2001) Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone.*, 29: 517–522.

## ОСТЕОПОРОЗ — АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА XXI СТОЛІТТЯ: СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ І ТЕРАПІЮ

**Н.М. Шуба**

**Резюме.** У статті викладено сучасні дані літератури про причини, фактори ризику та механізми розвитку остеопорозу. Докладно описано підходи

до лікування та профілактику системного остеопорозу. Проаналізовано вплив стронцію ранелату (препарат Бівалос, компанія «Servier») на структуру і ремоделювання кісткової тканини. На основі даних клінічних досліджень доведено факт не лише зниження інтенсивності резорбції, а й стимулювання утворення кісткової тканини препаратом Бівалос. З урахуванням викладених даних Бівалос рекомендується як препарат першої лінії для лікування постменопаузального остеопорозу.

**Ключові слова:** кісткова тканина, остеопороз, ремоделювання, Бівалос.

## OSTEOPOROSIS — ACTUAL PROBLEM OF XXI CENTURY: MODERN VIEW OF PATHOGENESIS AND THERAPY

**N.M. Shuba**

**Summary.** Current data of osteoporosis reasons, risk factors and development mechanism are given in the article. The management and prevention approaches of systemic osteoporosis are also detailed presented. The influence of strontium ranelate (preparation Bivalos, «Servier») on a bone structure and remodeling are regarded. Taking into account results of clinical trials it is proved that Bivalos reduces the bone rezorbition and has got bone stimulation properties. These data give an opportunity to appropriate Bivalos as a first line preparation in the treatment of postmenopausal osteoporosis.

**Key words:** bone tissue, osteoporosis, remodeling, Bivalos.

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

**Циркулирующие уровни хемокина CCL 18, но не CXCL16 повышаются и коррелируют с активностью заболевания при ревматоидном артрите**  
*van Lieshou tA.W.T., Fransen J., Flendrie M., Eijsbouts A.M.M., van den Hoogen F.H.J., van Riel P.L.C., T.R.D.J. Radstake T.R.D.J. (2007)*

*Circulating levels of the chemokine CCL18 but not CXCL16 are elevated and correlate with disease activity in rheumatoid arthritis.*

*Ann. Rheum. Dis.*, 66: 1334–1338.

Роль антиген-презентирующих клеток (АПК) и Т-клеток рассматривается в качестве имеющих достоверное значение в патогенезе развития ревматоидного артрита (РА). CCL18 и CXCL16 — два хемокина, которые способствуют привлечению Т-клеток АПК, роль которых в патогенезе РА определена.

Цель исследования — определить циркулирующие уровни CCL18 и CXCL16 при РА в сравнении с контролем и определить взаимосвязь CCL18 и CXCL16 с активностью заболевания и поражением суставов.

Циркулирующие уровни CCL18 и CXCL16 определялись методом ИФА у 61 пациента с РА (продолжительностью заболевания около 6 лет) и в контрольной группе 41 здорового лица. Уровни хе-

мокинов коррелировали с демографическими данными, активностью заболевания (DAS28) и степенью поражения суставов (модифицированный индекс Шарпа). Дополнительно сывороточные уровни CCL18 и CXCL16 из когорты пациентов, принимающих терапию анти-ТНФ-α, коррелировали с активностью заболевания.

Уровни сывороточного CCL18 были достоверно выше среди пациентов с РА по сравнению с контрольной группой, тогда как уровни сывороточного CXCL16 не повышались. В сравнении с CXCL16 сывороточный уровень CCL18 положительно коррелировал с активностью заболевания. Уровни и CCL18, и CXCL16 понижались под влиянием терапии анти-ТНФ-α. Но ни CCL18 ни CXCL16 не коррелировал со степенью поражения суставов или степенью прогрессирования болезни.

В данном исследовании впервые показано, что циркулирующие уровни CCL18, а не CXCL16 повышаются при РА по сравнению с группой контроля и коррелируют с активностью заболевания. Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению роли регуляции и функции как CCL18, так и CXCL16 для точного определения их значения в патогенезе РА.