

Сотрудничество украинских и австрийских специалистов — новые возможности диагностики и лечения остеопороза

Запоминающимся событием прошедшей весны стала научно-практическая конференция с международным участием «Остеопороз и возраст», собравшая в г. Сваляве ведущих специалистов для обсуждения методов диагностики и лечения одного из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний современности. В рамках конференции состоялся Украинско-Австрийский симпозиум «Новое в диагностике остеопороза», вызвавший повышенный интерес присутствующих.

В последние десятилетия заболеваемость остеопорозом в связи с постарением населения планеты приобретает глобальные масштабы и оказывает заметное влияние на качество и продолжительность жизни населения. Согласно данным статистики, переломы шейки бедренной кости, возникающие как осложнение остеопороза, приводят к летальному исходу в течение первых 6 мес у 20% пациентов. В связи с этим в последние десятилетия проблеме остеопороза уделяется повышенное внимание во всем мире. Проведение представляемого симпозиума стало результатом длительного тесного сотрудничества специалистов двух мощных научно-медицинских центров Украины и Австрии.



В рамках симпозиума президент Украинской ассоциации остеопороза, директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор **Владислав Владимирович**

Поворознюк рассказал о роли двухэнергетической рентгеновской денситометрии в диагностике остеопороза. По словам профессора, показаниями для обязательного проведения денситометрии костной ткани являются:

- рентгенологические доказательства остеопении и/или деформации тел позвонков;
- наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе;
- потеря роста, кифоз грудного отдела позвоночника;
- наличие серьезных факторов риска, таких как нервная анорексия, мальабсорбция, почечная недостаточность, посттрансплантационные изменения, продолжительная иммобилизация, ранняя менопауза или вторичная аменорея (более года), недостаток эстрогенов, гиперпаратиреоз, первичный гипогонадизм, синдром Кушинга. Учитываются также данные о переломах бедренной кости у родственников первой линии, а также наличие у пациента других изменений, ассоциированных с остеопорозом.

Докладчик подчеркнул, что обследование пациента также включает лабораторные тесты: СОЭ, общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, лейкоциты), биохимический анализ крови, определение экскреции кальция с мочой. Кроме того, для отдельных групп пациентов необходимы дополнительные исследования: определение уровня паратгормона в сыворотке крови, метаболитов витамина D, общего белка сыворотки и белка в моче; у женщин определяют фолликулостимулирующий гормон и эстрадиол в сыворотке крови, у мужчин — уровень тестостерона. При подозрении на наличие переломов тел позвонков необходимо проведение рентгенографии позвоночника. Для некоторых пациентов целесообразно взятие биопсии костной ткани. Тщательная лабораторная оценка необходима в случае остеопороза у мужчин при низкой минеральной плотности костной ткани (МПКТ) либо переломах, происхождение которых сложно поддается объяснению; при незначительном ответе либо его отсутствии на лечение, а также при подозрении на присутствие вторичных причин для развития остеопороза у пациента.

Денситометрия костной ткани является нетравматичным методом измерения МПКТ в различных частях скелета. При наличии ряда денситометрических методов

золотым стандартом диагностики остается двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (DXA). С помощью этого метода можно измерить МПКТ позвоночника и бедренной кости, а также любых других участков скелета. Изучение МПКТ проводится для диагностики остеопороза, оценки риска перелома, а также для мониторинга терапии. Эти возможности принципиально отличаются данный метод от специальных опросников и системы FRAX, позволяющих только оценить возможный риск развития переломов у пациента. При проведении данного исследования у каждого пациента должны быть измерены МПКТ поясничного отдела позвоночника (L₁-L₄), бедренной кости, включая шейку. Кроме того, у пациентов с гиперпаратиреозом, выраженным ожирением либо при невозможности обследовать позвоночник и бедренную кость выполняется денситометрия предплечья (лучевой кости). У пациентов с эндокринной патологией изменения в скелете также начинаются с костей предплечья. Во всех случаях следует учитывать самый низкий Т-показатель, полученный при измерениях в этих участках скелета.

Докладчик напомнил присутствующим, что классификация ВОЗ по Т-критерию неприменима для детей, здоровых женщин в пременопаузе и мужчин младше 50 лет; в данном случае используется только Z-критерий. При этом Z-показатель -2,0 или меньше определен как показатель «ниже референтного диапазона для данного возраста». В то же время низкий Т-показатель является основанием для установления диагноза «остеопороз». Так, при Т-критерии в диапазоне от 0 до -1 диагностируется нормальная МПКТ, от -1 до -2,5 — остеопения, ниже -2,5 — остеопороз. Однако в тех случаях, когда у пациента есть перелом в анамнезе, можно установить диагноз «остеопороз», даже если результаты денситометрии указывают на остеопению.

Профессор рассказал о современных возможностях DXA, программ, позволяющей определять МПКТ вокруг эндопротеза, что дает возможность заранее прогнозировать развитие нестабильности. Новые возможности данного метода позволяют осуществить визуализацию позвоночника (рентгенморфометрический метод), определить абсолютный риск переломов, длину оси бедренной кости и др.



Ученый с мировым именем, президент Австрийского общества Bone and Mineral Research, профессор медицинского факультета Венского университета **Генрих Реш (Heinrich Resch)** представил доклад о клиническом влиянии костной биопсии, в котором рассмотрел современные направления терапии остеопороза. Профессор подчеркнул, что костная

биопсия назначается в тех случаях, когда существует необходимость изучить ряд показателей, включая тонкую структуру костной ткани. Безусловно, в каждом конкретном случае обследование пациента начинается с неинвазивных методов исследования, включая определение МПКТ. В то же время костная биопсия — относительно простой и максимально информативный метод, который позволяет оценить статические и динамические параметры, отражающие состояние и особенности метаболизма костной ткани. Биопсия успешно применяется для изучения особенностей микроструктуры, минерализации кости, а также позволяет исключить ряд

заболеваний, в том числе онкологическую патологию. Также этот метод позволяет определить скорость ремоделирования кости (за счет предшествующего маркирования тетрациклином), применяется для оценки действия паратгормона на костную ткань. Интересно, что биопсия позволяет выявить латентную остеомалицию даже в тех случаях, когда уровень кальция в крови пациента находится в пределах нормы.

Показаниями к проведению костной биопсии являются: ювенильный остеопороз, наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе или переломов при нормальном Т-показателе, отсутствие ответа на терапию остеопороза, а также переломы у пациентов молодого возраста. Абсолютным показанием к выполнению костной биопсии считается наличие низкоэнергетического перелома у молодого человека при нормальной МПКТ.

Также большой интерес представляет исследование биоптатов костной ткани с научными целями, в частности определение гендерных особенностей строения костной ткани, изучение РНК кости и т. д. В течение последних 10 лет в медицинском центре, в котором работает профессор Г. Реш, выполнено более 600 биопсий, при этом значительная часть пациентов была моложе 40 лет. По словам профессора, взятие биоптата производится из подвздошной кости, и при этом крайне важно, чтобы полученный образец содержал все слои костной ткани. Вмешательство проводится в течение 12-14 мин под местной анестезией в условиях операционной. При правильной реализации данной методики практически исключается развитие каких-либо побочных эффектов. Уже через 2 ч после операции пациент может свободно передвигаться, а видимые следы на коже большого полноты исчезают через 10 дней после вмешательства. Значимым недостатком является инвазивность метода, что осложняет его освоение и осуществление врачами, а также требует специальных условий и оборудования.

В целом проведение биопсии позволяет лучше оценить состояние костной системы пациента, провести дифференциальную диагностику. Одним из несомненных преимуществ этого метода является возможность точно назначить лечение. Так, высокая скорость ремоделирования, определяемая при биопсии, является показанием к проведению антирезорбтивной терапии, тогда как низкая скорость — прямым показанием к терапии, улучшающей качество костной ткани (в частности, к применению паратгормона). Кроме того, с помощью биопсии можно оценить результаты назначенного лечения.

Профессор Г. Реш подчеркнул, что результаты проведенных в Австрии эпидемиологических исследований за последние 2 года демонстрируют тенденцию к снижению частоты развития переломов шейки бедренной кости. Аналогичные данные получены и в других странах, что вызывает оптимизм и подтверждает эффективность современных методов лечения. Препараты, применяемые сегодня в терапии остеопороза, позволяют влиять на скорость ремоделирования костной ткани, на рецепторы, регулирующие процессы формирования кости, а также на анаболические сигналы (паратгормон, стронция ранелат, антагонисты склеростина). Все препараты разных групп, которые используются в настоящее время, тем или иным образом влияют на остеокласты и, следовательно, на процессы апоптоза в костной ткани. Лекарственные средства, обладающие антирезорбтивным воздействием, приводят к гибели остеокластов; антагонисты катепсина К уменьшают резорбтивную активность остеокластов, не вызывая их гибели. Особенностью стронция ранелата является влияние как на остеокласты, так и на остеобласты.

Прогресс фармакотерапии обеспечивает уникальную возможность при равной эффективности выбирать различные режимы приема препаратов. Определяя оптимальный для каждого пациента режим приема (ежедневный, один раз в неделю, один раз в месяц или в год), а также форму введения препарата, удается значительно увеличить комплаенс, а значит — эффективность

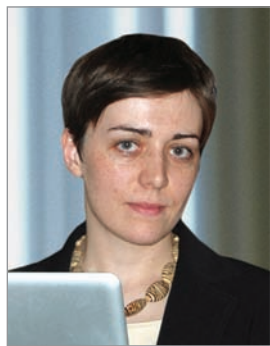
проводимой терапии. Прорывом в группе бисфосфонатов стало появление золедроновой кислоты, которая вводится пациенту 1 раз в год и достоверно снижает частоту вертебральных и невертебральных переломов. Важным эффектом золедроновой кислоты является снижение смертности пациентов, которое связано не только с уменьшением частоты переломов. Данный феномен, предположительно, может быть обусловлен положительным влиянием бисфосфонатов на состояние сердечно-сосудистой системы.

Оптимальная продолжительность терапии бисфосфонатами до сих пор не определена. Безусловно, очень длительное лечение может привести к угнетению восстановления кости, поэтому ведение пациентов, длительно принимающих препараты этой группы, требует особого внимания от врача. Во избежание остеонекроза нижней челюсти при проведении стоматологических процедур у таких больных необходима крайняя осторожность. Кроме того, терапия остеопороза должна проводиться обязательно с назначением препаратов кальция и витамина D.

По словам профессора Г. Реша, назначение паратормона пациентам рекомендовано в двух случаях — при отсутствии реакции больного на лечение бисфосфонатами, а также на основании результатов анализа биоптата. Недавние исследования показали, что паратормон способствует более быстрому срастанию переломов. Этот гормон эффективен у мужчин и женщин, стимулирует пролиферацию преостеобластов, повышает активность зрелых клеток, продолжительность их жизни, а также угнетает активность склеростина — белка, ингибирующего выработку остеокластов. Воздействие на этот белок открывает возможности для повышения активности остеобластов.

В свою очередь, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, оказывая гормоноподобное действие, являются единственной группой препаратов, для которых доказано предупреждение развития первого перелома у пациента. Это позволяет рекомендовать данные препараты для профилактики переломов, хотя их профилактическое воздействие в отношении переломов шейки бедренной кости еще не доказано. Данные препараты обладают рядом дополнительных преимуществ: снижают риск развития рака молочной железы, положительно влияют на состояние сердечно-сосудистой системы, не проявляют побочных эффектов, характерных для заместительной гормональной терапии.

Мировая медицинская общественность с нетерпением ожидает появления на рынке первого в остеологии лекарственного средства биологической терапии. Препарат представляет собой специфические моноклональные антитела к RANKL. При длительных (7-8 лет) клинических исследованиях этого средства доказана его эффективность в снижении риска переломов, не выявлено побочных эффектов. В отличие от бисфосфонатов биологический препарат не имеет пролонгированного воздействия, в то время как терапевтические эффекты от его применения подобны таковым золедроновой кислоты. Предполагается, что моноклональные антитела займут свою нишу в терапии остеопороза и будут назначаться пациентам с почечной патологией — в отличие от бисфосфонатов моноклональные антитела не влияют на функцию почек.



Ученица профессора Г. Реша, доктор Янина Патш (Janina Patsch) представила доклад, посвященный методологии молекулярно-биологического исследования костной ткани. По ее словам, с каждым годом методы исследования постоянно совершенствуются, появляются новые знания по патофизиологии костной ткани. В настоящее время в центре внимания ученых находится изучение костной микроархитектоники — число публикаций, посвященных данной теме, стремительно увеличивается. Кроме того, в центре, который возглавляет профессор Г. Реш, особое внимание уделяется исследованию РНК костной ткани.

Проведение костной биопсии — инвазивный метод диагностики, требующий четких показаний. В связи с этим параллельно развиваются неинвазивные методы исследования микроструктуры костной ткани. Так, разработан метод виртуальной костной биопсии (HRMRI), позволяющий *in vivo* изучать строение костной ткани (включая кортикальный и трабекулярный слои), определять плотность костной ткани. Однако он

не дает возможности исследовать минерализацию кости и другие параметры, доступные для оценки при биопсии. Активно исследуется метод периферической количественной компьютерной томографии с высоким разрешением, позволяющий изучать структуру трабекулярной ткани, дифференцировать нормальную ткань, остеопению, остеопороз. Метод дает возможность выделить типичные картины при разных видах остеопороза, а также сделать выводы о необходимости того или иного вида лечения. В настоящее время австрийскими учеными проводится анализ полученных результатов с целью вывести стандартные схемы терапии для каждой типичной картины остеопороза, определяемой этим методом.

В том случае, когда биопсия проводится, необходимо получить максимум информации из биоптата. В некоторых случаях через один разрез производится биопсия в 2 направлениях. При этом первый образец используется для структурного анализа костной ткани (фиксируется формалином или этиловым спиртом), а второй помещается в специальную среду и в дальнейшем направляется для анализа РНК. Методика такого исследования для костной ткани значительно отличается от исследования РНК других тканей организма, что связано с высокой плотностью кости. Разработка и усовершенствование методики изучения РНК, производимая австрийскими учеными, заняла около двух лет. Для анализа можно использовать костную ткань, полученную с помощью биопсии либо во время оперативного вмешательства по поводу перелома. Крайне важно правильное хранение биоптата перед исследованием.

Во время выступления доктор Я. Патш подробно рассказала обо всех этапах выделения РНК из биоптата, а также представила документальный фильм, наглядно демонстрирующий этот процесс. По ее словам, для исследования берется более мягкая трабекулярная часть биоптата. Производится «шоковое» замораживание образца в жидком азоте, измельчение до гомогенной массы, после чего добавляется реагент, вызывающий лизис клеток. С целью разделения полученного раствора добавляется хлороформ. В результате последующего центрифугирования содержимое пробирки разделяется на 3 слоя. Содержащий РНК верхний слой раствора отделяется и помещается на хранение при низкой температуре (-20 °C). После этого производится преципитация РНК и ее отмывка раствором этилового спирта. Далее преципитат растворяется в дистиллированной воде и может использоваться для проведения молекулярных исследований.

С помощью данной методики исследовалась РНК костных биоптатов, полученных у мужчин, страдающих идиопатическим остеопорозом. Согласно гипотезе австрийских ученых, причиной развития остеопороза у мужчин является дисфункция остеобластов. Критериями включения была сниженная МПКТ по результатам денситометрии (усредненный Т-показатель для позвоночника составил -2,06 (L1-L4), для шейки бедра -2,18), наличие низкоэнергетических периферических или вертебральных переломов в анамнезе (у 90% больных), а также отсутствие специфической терапии остеопороза и другой соматической патологии. Возраст больных составил 25-85 лет (в среднем 52 года); на сегодняшний день в рамках этого исследования обследовано 11 пациентов. При изучении микроархитектоники у больных выявлены характерные изменения формы и плотности трабекул. При генетическом анализе выявлено достоверное снижение экспрессии генов RUNX2 (указывающее на проблемы с дифференциацией остеобластов) и генов склеростина SOST (что говорит об антиапоптотических свойствах). Таким образом, установлено, что у мужчин с идиопатическим остеопорозом заболевание начинается с нарушения активности остеокластов.



Главный научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины, доктор медицинских наук Наталия Викторовна Григорьева рассказала о компьютерной программе FRAX, позволяющей с высокой точностью определить риск развития переломов. Данная программа доступна

в сети Интернет и особенно удобна для практических врачей.

Оценка риска остеопоротических переломов является важным этапом при принятии решения о том, необходима ли конкретному пациенту специфическая терапия.

Как известно, низкая МПКТ (Т-критерий менее -2,5) считается показанием к лечению, однако и нормальный Т-критерий не гарантирует отсутствия риска переломов. Так, около 70% пациентов имеют переломы при нормальных денситометрических показателях. В связи с этим подход к лечению остеопороза изменился. Данные доказательной медицины позволили выделить основные факторы риска остеопороза, при наличии которых лечение начинают даже при показателе Т-критерия -1,5.

Алгоритм FRAX создан для определения 10-летнего риска развития остеопоротических переломов разной локализации с учетом анализа совокупности факторов риска. Данная программа разработана по результатам 9 многоцентровых исследований, ее валидность подтверждена в исследованиях с участием 11 популяций из разных стран мира. FRAX предполагает количественную оценку суммарного риска у каждого конкретного больного и в отличие от других методов может быть основанием для выбора тактики лечения. Однако следует помнить, что FRAX не применяется для оценки результатов лечения остеопороза. При определении риска учитываются возраст (старше 65 лет), пол, недостаточная масса тела, низкая МПКТ, переломы в анамнезе (в т. ч. семейном), прием глюкокортикоидов, курение, злоупотребление алкоголем, наличие таких заболеваний, как ревматоидный артрит, сахарный диабет, и другие факторы. Также при расчете риска могут учитываться результаты денситометрии.

Согласно международным рекомендациям, FRAX применяется для женщин в постменопаузе и мужчин в возрасте 50 лет и старше; не используется для лиц молодого возраста и детей, а также для пациентов, получающих терапию по поводу остеопороза. Лечение больных с остеопорозом должно проводиться при наличии низкой МПКТ, а также когда 10-летний риск развития перелома шейки бедренной кости и любого остеопоротического перелома составляет 3 и около 20% соответственно.

Завершая выступление, Н.В. Григорьева отметила, что в отделе клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины под руководством профессора В.В. Поворознюка проводятся исследования с использованием FRAX. Предполагается, что дальнейшее широкое использование этого метода позволит дополнительно адаптировать данную методику для Украины.



Старший научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины, кандидат медицинских наук Наталия Ивановна Дзерович раскрыла возможности применения специальных опросников в определении риска переломов, а также рассмотрела их различные варианты.

В настоящее время разработано значительное количество опросников, которые эффективно используются для выявления пациентов, входящих в группы риска развития остеопороза и его осложнений. В отделе клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины накоплен большой опыт использования различных опросников, подтверждена их высокая информативность. Так, применение опросников позволяет оценить факторы риска, выраженность болевого синдрома и качество жизни пациента на этапе первичного осмотра. Кроме того, они эффективны при скрининге и проведении проспективных исследований. Важным преимуществом этого метода является простота в использовании, что делает их удобным инструментом в ежедневной практике врача.

Таким образом, помимо сложных методов, требующих дорогостоящего оборудования и специальных навыков, сегодня в распоряжении врачей имеются удобные и доступные методики, позволяющие с достаточно высокой точностью определить необходимость лечения или дальнейшего обследования пациента. Доступность таких методов и появление современных эффективных препаратов внушает оптимизм специалистам, посвятившим свою жизнь борьбе с остеопорозом.