

Остеопороз: новости диагностики и лечения

По материалам ICOBR-2014

16-19 октября в мировой медицинской науке состоялось грандиозное событие – 7-я Международная конференция по остеопорозу и исследованию костей (7th International Conference on Osteoporosis and Bone Research – ICOBR-2014), проведенная под патронатом трех влиятельных медицинских обществ, завоевавших уважение всего научного мира: Китайского общества по изучению остеопороза, костей и минерального обмена (Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research – CSOBMR), Международного общества по изучению костей и минерального обмена (International Bone and Mineral Society – IBMS), Международного китайского общества по изучению костно-мышечной системы (International Chinese Musculoskeletal Research Society – ICMRS).



В 2014 г. местом проведения конференции был выбран яркий и многоликий, энергичный и в то же время фундаментально традиционный, пронизанный духом многовековой истории Китая, а международной столицей медицинской науки в этот раз стал город Сямэнь, известный своим градостроительным ансамблем, сочетающим традиционную китайскую архитектуру и авангардный городской дизайн, древние храмы и современные небоскребы, узенькие переулочки и многополосные бульвары. Именно в этом удивительном месте собрались ведущие ученые из разных стран мира, которые на протяжении 4 дней представляли научные достижения в области остеопороза (ОП), обменивались практическим опытом и обсуждали инновации в сфере диагностики и лечения данной патологии.

Научная программа ICOBR-2014 состояла из множества пленарных лекций, клинических секций ведущих экспертов, сателлитных симпозиумов и разнообразных обучающих программ. В рамках конференции была проведена презентация постерных докладов, из которых научный комитет конгресса, возглавляемый тремя профессорами – **Zhengling Zhang, Hong Zhou** и **Mark Forwood**, – отобрал лучшие и включил их программу ICOBR-2014 в качестве устных докладов. Тематические разделы конференции освещали разнообразные аспекты ОП: переломы скелетных костей; вертебральные и невертебральные переломы; влияние старения на минеральный состав и функцию костей; метаболизм костной ткани и остеоартроз; особенности формирования и клинических проявлений костных опухолей. Основной акцент пленарных выступлений был сделан на методы диагностики и способы коррекции ОП в различных популяциях: у больных сахарным диабетом, женщин в менопаузальном периоде и пациентов пожилого возраста. В этой публикации читателям предлагается ознакомиться с наиболее интересными сообщениями, прозвучавшими в рамках ICOBR-2014.

Одним из ожидаемых событий мероприятия стало обнародование результатов систематического обзора и метаанализа, посвященного эффективности и безопасности назначения **иприфлавона** (синтетического производного природных флавоноидов) женщинам, находящимся в постменопаузальном периоде и страдающим остеопенией или ОП. Результаты работы группы ученых представила **Lili Chen (Китай)**. Докладчик отметила, что поиск результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) выполняли в крупнейших электронных базах данных – PubMed и CENTRAL. В систематический обзор были включены результаты 10 РКИ (n=1605), отвечавших критериям включения. Оказалось, что иприфлавон в большей степени способствовал повышению минеральной плотности костной ткани (МПКТ), чем плацебо (модель со случайными эффектами: стандартное отклонение составляло 0,36; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,09-0,62). Оценивая профиль безопасности иприфлавона, ученые отметили, что наиболее распространенными побочными эффектами исследуемого препарата были симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, однако частота отмены иприфлавона из-за развития нежелательных реакций была сопоставима с таковой при назначении плацебо

(6 РКИ, время наблюдения – 2 года, отношение шансов – 0,90; 95% ДИ 0,62-1,32; p=0,77; I²=0). L. Chen и коллеги пришли к выводу, что терапия иприфлавоном – безрецептурным препаратом для профилактики ОП – способствует увеличению МПКТ и оказывает ингибиторный эффект на маркеры резорбции костной ткани у женщин в постменопаузальном периоде.

Эффективность и безопасность **альфакальцидола** (аналога витамина D₃) в лечении ОП или остеопении у женщин в постменопаузальном периоде исследовала группа китайских ученых под руководством **Nan Li**. Представляя результаты этого открытого неконтролируемого клинического исследования, докладчик отметил, что в нем приняли участие 62 женщины, которые на протяжении 9 мес ежедневно принимали per os 0,5 г элементарного кальция и 1 мкг альфакальцидола. Эффективность назначенного лечения ученые анализировали при помощи метода функционального мышечного тестирования с использованием тестов «встань и иди» и «вставание со стула». Статистически значимую положительную динамику указанных параметров исследователи зафиксировали уже через 3 мес терапии. На фоне проводимого лечения значительно увеличилось количество пациентов, способных успешно выполнять перечисленные тесты: с 91,9 до 100% для теста «встань и иди» (p=0,0073) и с 62,2 до 81,1% для теста «вставание со стула» (p=0,0070). Терапия альфакальцидолом не повлияла на МПКТ (p>0,05). В то же время, анализируя маркеры ремоделирования кости, ученые зафиксировали достоверное снижение сыровоточной концентрации С-терминального телопептида коллагена I типа и аминокислотного пропептида проколлагена I типа уже через 3 мес от начала лечения (p<0,001) и отметили прогрессивное увеличение значений этих показателей к концу исследования. Докладчик подчеркнул, что безопасность принимаемого препарата оценивали в когорте пациентов, завершивших исследование по протоколу (n=37), при этом 18 человек принимали более низкую дозу альфакальцидола – 0,5 мкг/сут. Исследователи зафиксировали 30 случаев нежелательных лекарственных реакций у 21 пациента, выбывшего из исследования (распространенность – 33,9%). 17 (27,4%) больных прекратили участие в исследовании в связи с развитием рецидива гиперкальциемии. Ученые наблюдали также статистически достоверное повышение уровня сыровоточного креатинина по сравнению с исходными значениями (p<0,001), однако уровень этого показателя оставался в рамках нормативных значений. На основании полученных данных авторы исследования пришли к выводу, что ежедневный пероральный прием альфакальцидола положительно влияет на функцию мышц и метаболизм костной ткани. Невзирая на то, что альфакальцидол является относительно безопасным препаратом, N. Li и соавт. рекомендуют осуществлять регулярный и тщательный мониторинг уровня кальция в моче и при необходимости корректировать дозу принимаемого препарата.

Несовершенный остеогенез у детей и подростков стал темой научного поиска ряда ученых из разных стран мира. **Yi Liu (Китай)** представил результаты открытого 2-летнего проспективного исследования, в котором сопоставлялась эффективность ежедневного

перорального приема 70 мг алендроната и ежегодного внутривенного введения 5 мг **золедроновой кислоты** с целью лечения несовершенного остеогенеза. Докладчик обратил внимание слушателей, что в испытании приняли участие дети разного возраста (от 1 мес до 18 лет), которые дополнительно ежедневно получали препараты кальция и витамина D. Первичной конечной точкой исследования являлось изменение МПКТ в процессе лечения. Вторичная конечная точка эффективности назначенного лечения состояла из нескольких показателей: линейной скорости роста, распространенности переломов и маркеров ремоделирования кости. В обследованной когорте детей (n=159) алендронат получали 104 пациента, а золедроновую кислоту – 55 больных. Проанализировав средние значения МПКТ поясничного отдела позвоночника после завершения 2-летнего курса терапии указанными препаратами, исследователи зафиксировали статистически достоверное улучшение исследуемого показателя: в группе золедроновой кислоты МПКТ увеличилась с -2,3 до 0 единиц (p<0,001), а в группе алендроната – с -2,9 до -0,1 единиц (p<0,001). Y. Liu и коллеги отметили, что золедроновая кислота значительно превосходила алендронат в восстановлении МПКТ шейки бедренной кости (динамика МПКТ при приеме золедроновой кислоты: 0,0±1,9 vs -4,2±2,5 единиц; при приеме алендроната: -1,7±2,3 vs -4,0±2,8 единиц; p=0,019). Сыровоточная концентрация С-терминального телопептида коллагена I типа достоверно снижалась в обеих группах (26% в группе алендроната, 24% в группе золедроновой кислоты; p=0,779). Частота возникновения побочных эффектов была сопоставимой в обеих группах. Основываясь на полученных данных, Y. Liu и коллеги считают золедроновую кислоту и алендронат эффективными, хорошо переносимыми альтернативными препаратами для лечения несовершенного остеогенеза.

Алендронат оказался в центре внимания еще одного проспективного многоцентрового исследования, результаты которого представил **Peiran Zhou (Китай)**. Ученые попытались установить взаимосвязь между полиморфизмом гена склеростина (SOST – циркулирующего ингибитора сигнального пути Wnt, который подавляет функцию рецепторсвязывающего протеина LPR5) и ответом костной ткани на прием алендроната. В этом исследовании приняли участие 632 женщины, находящиеся в постменопаузальном периоде и страдавшие ОП или остеопенией (средний возраст составил 62,4±6,83 года). Пациентки были рандомизированы для приема низкой (70 мг/2 нед) или стандартной (70 мг/нед) дозы алендроната на протяжении 1 года. В ходе исследования определяли шесть свободных однонуклеотидных полиморфизмов гена SOST и один локус SOST, ассоциированный с МПКТ. МПКТ исследовали в нескольких участках: поясничном отделе позвоночника (L2-L4), шейке бедренной кости и тазобедренном суставе. В качестве маркеров ремоделирования костной ткани использовали β-изомер карбокситерминального телопептида коллагена I типа и концентрацию общей щелочной фосфатазы (ЩФ). Определив все перечисленные параметры, ученые установили, что после завершения 12-месячного курса лечения алендронатом содержание всех маркеров костного ремоделирования значительно снизилось (p<0,01), а показатели МПКТ достоверно увеличились (p<0,05). Кроме того, была выявлена взаимосвязь между полиморфизмом rs1234612 и исходной МПКТ в поясничном отделе позвоночника, а также процентным изменением этого показателя в динамике лечения (p=0,044 и p=0,015). Подобные зависимости зафиксированы между полиморфизмом rs851054 и исходной сыровоточной концентрацией общей ЩФ и МПКТ на уровне L2-L4 (p=0,003 и p=0,020 соответственно). Носительство полиморфизма rs865429 было ассоциировано с процентными изменениями МПКТ шейки бедренной кости на момент завершения лечения алендронатом (p=0,030), а наличие полиморфизма rs1513670 оказалось взаимосвязанным с динамикой сыровоточной концентрации ЩФ после 3 мес приема препарата (p=0,005). Основываясь на полученных данных, P. Zhou и коллеги предположили, что SOST может быть важным геном-кандидатом для прогнозирования влияния алендроната на биохимические маркеры ремоделирования костной ткани и показатели МПКТ. По мнению китайских ученых, с определением полиморфизма гена SOST

связано будущее медицины – назначение персонализированного лечения в зависимости от генотипа каждого пациента. В завершение докладчик отметил необходимость проведения дальнейших исследований в этой области для определения молекулярных механизмов, при помощи которых полиморфизм SOST влияет на эффективность бисфосфонатов.

Интересные данные получены группой ученых, сопоставлявших эффективность и безопасность двух режимов терапии **ризедронатом** в лечении первичного ОП. Представляя результаты двойного слепого многоцентрового испытания, **Jiemei Gu (Китай)** отметил, что в исследовании приняли участие женщины, находившиеся в постменопаузальном периоде и страдавшие первичным ОП (n=290). Пациенток рандомизировали для однократного еженедельного приема 35 мг ризедроната (n=145) или ежедневного приема 5 мг ризедронатовой кислоты (n=145) на протяжении 1 года. В процессе наблюдения исследователи контролировали показатели МПКТ, маркеры ремоделирования костной ткани, частоту возникновения новых переломов и нежелательных явлений. Первичной конечной точкой эффективности являлось среднее процентное изменение МПКТ поясничного отдела позвоночника через 1 год после лечения по сравнению с исходными значениями данного показателя. Исследование по протоколу завершили 145 пациенток группы еженедельного приема ризедроната и 144 больных группы ежедневного приема препарата. По завершению 12-месячного курса лечения средние изменения МПКТ у женщин, принимавших 35 мг ризедроната еженедельно, составили 4,87% (95% ДИ 3,92-5,81%), тогда как у пациенток, получавших 5 мг ризедронатовой кислоты ежедневно, этот показатель был равен 4,35% (95% ДИ 3,31-5,39%). Безопасность и переносимость обоих режимов терапии были соизмеримы. «Это исследование продемонстрировало сопоставимую эффективность двух режимов приема ризедроната (35 мг однократно еженедельно и 5 мг ежедневно) в улучшении МПКТ и биохимических маркеров ремоделирования кости на протяжении 12-месячного динамического наблюдения за больными», – констатировал J. Gu.

Влияние противовоспалительных доз **рыбьего жира** на МПКТ анализировалось в многоцентровом двойном слепом исследовании, результаты которого презентовал **Jiansheng Chen (Австралия)**. В этом испытании приняли участие 202 больных остеоартрозом коленного сустава в возрасте старше 40 лет (49% – лица женского пола), которых впоследствии рандомизировали для приема низких (суммарное количество эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот – 0,45 г/сут) или высоких (ЭПК + ДГК – 4,5 г/сут) доз рыбьего жира на протяжении 2 лет. Докладчик обратил внимание присутствующих на тот факт, что МПКТ оценивали с помощью двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии, полученные результаты (г/см²) конвертировали в стандартизованные значения МПКТ (мг/см²), используя общепринятые уравнения. Исходные значения МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости у пациентов, принимавших низкие дозы рыбьего жира, составили 1198±198 и 1035±165 мг/см² соответственно; у больных, получавших рыбий жир в высоких дозах, значения этих показателей были равны 1157±169 и 1017±174 мг/см² соответственно. По завершению 2-летнего курса лечения исследователи не зафиксировали значимых межгрупповых различий в значениях МПКТ по сравнению с исходными показателями: поясничный отдел позвоночника – 3,7 (95% ДИ от -7,9 до 15,3 мг/см²); шейка бедренной кости – 5,5 (95% ДИ от -14,9 до 3,9 мг/см²). Полученные результаты после поправки на возраст и пол пациентов, место проведения исследования, применение лекарственных средств, влияющих на метаболизм костной ткани (во всех случаях p≥0,25), не изменились. По истечению 2-летнего периода наблюдения ученые отметили незначительное снижение МПКТ шейки бедренной кости (-0,8%; 95% ДИ от -0,3 до -1,2%);

подобных изменений в поясничном отделе позвоночника J. Chen и соавт. не наблюдали (0,3%; 95% ДИ от -0,2 до 0,8%). Наиболее распространенными нежелательными явлениями были головная боль и гастроинтестинальная непереносимость, которые с одинаковой частотой регистрировались в обеих группах. Исследование австралийских ученых доказало, что длительный прием высоких доз омега-3 жирных кислот, содержащихся в рыбьем жире, не ассоциируется с дополнительной пользой в отношении МПКТ по сравнению с низкими дозами рыбьего жира.

Эффективность двух различных комбинированных режимов приема **альфакальцидола** в профилактике снижения МПКТ вокруг бедренного имплантата оказалась в центре внимания группы ученых под руководством **Fei Wang (Китай)**. Приступая к изложению полученных результатов, докладчик отметил, что в исследовании приняли участие 120 пациентов, перенесших первичное тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Участники были поровну распределены на 3 группы. Больные, вошедшие в группу А (n=40), принимали кальцитонин и альфакальцидол; пациентам группы В рекомендовали алендронат и альфакальцидол (n=40), тогда как больным группы С не назначали медикаментозного лечения. Околопротезную МПКТ и биохимический профиль (костноспецифическая ЩФ, N-терминальный телопептид коллагена I типа) исследовали по истечению 1, 12, 24 и 48 нед после хирургического вмешательства. Ученые обратили внимание на тот факт, что при каждом измерении МПКТ в области эндопротеза в группах А и В была значительно выше, чем в группе С. В то же время сывороточная концентрация N-терминального телопептида коллагена I типа у пациентов, вошедших в группу С, значительно превышала аналогичные показатели у больных групп А и В. Наилучшие результаты при каждом измерении фиксировали у пациентов, принимавших комбинацию алендроната и альфакальцидола. Таким образом, любой из рассматриваемых режимов (кальцитонин + альфакальцидол и алендронат + альфакальцидол) более эффективно препятствует снижению МПКТ вокруг бедренного эндопротеза по сравнению с отсутствием медикаментозного лечения.

Adiwirawan Mardjuadi и соавт. (Индонезия) описали интересный клинический случай и поделились с присутствующими собственным опытом купирования болевого синдрома у 83-летней женщины с множественными компрессионными переломами позвоночника. Описывая анамнез болезни, докладчик отметил, что пациентка на протяжении многих лет страдала ревматоидным артритом и длительное время принимала глюкокортикоиды. Кроме того, сопутствующий тяжелый ювенильный сколиоз значительно усиливал остеопоротический болевой синдром в поясничном отделе позвоночника. Первоначально для купирования боли индонезийские врачи использовали бисфосфонаты: еженедельный прием 35 мг ризедроната и внутривенное введение 3 мг ибандроната, которые впоследствии были заменены инъекциями терипаратида (рекомбинантного паратиреоидного гормона) на протяжении 18 мес. Применение терипаратида позволило увеличить МПКТ, но не снизило интенсивность болевого синдрома. Чрезвычайно мучительная боль в поясничном отделе позвоночника побудила врачей назначить пациентке комбинацию 3 препаратов: инфузию 5 мг золедронатовой кислоты, ежедневное подкожное введение 20 мкг терипаратида и инъекции 60 мг деносумаба (специфического высокоаффинного человеческого моноклонального антитела, избирательно связывающегося с лигандом рецептора-активатора ядерного фактора κВ). Именно эта комбинация позволила уменьшить интенсивность болевого синдрома до минимальных значений. «Прошел уже год с момента, как пациентке была выполнена последняя инъекция. Она периодически предъявляет жалобы на возникновение минимально выраженного болевого синдрома, не отмечает каких-либо нежелательных реакций и имеет

хорошие значения Т-показателя МПКТ», – резюмировал докладчик.

Проблема быстрого разрежения (рарефикации) костной ткани у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), привлекла внимание группы американских ученых под руководством **Huifang Linda Lu (США)**. В ходе ретроспективного исследования ученые попытались определить факторы риска развития переломов в этой популяции больных. H. Lu подчеркнула масштабность проведенной работы: исследователи проанализировали 7650 историй болезни пациентов, перенесших ТГСК, за 15-летний временной промежуток. Средний возраст больных составил 49,29±13,51 года, наиболее распространенной причиной проведения данного вмешательства являлись злокачественные опухоли крови (89,5%), подавляющее большинство из которых было представлено множественной миеломой (22,2%). На протяжении всего периода наблюдения переломы развились у 8% (n=631) больных, при этом 11% (n=440) пациентам была проведена пересадка аутогенного трансплантата, а 5% (n=191) больным введен аллогенный трансплантат. Частота развития переломов у лиц мужского и женского пола была сопоставимой – около 8%. Исследователи установили, что вероятность возникновения переломов зависит от времени проведения ТГСК. Если ТГСК была осуществлена мужчине или женщине в возрасте 45-64 лет, то риск развития переломов в 10 раз превышал общепопуляционный, если же она была проведена пациенту мужского пола в возрасте старше 65 лет, то вероятность возникновения переломов костной ткани увеличивалась еще больше. В заключение докладчик привела результаты углубленного статистического анализа с использованием модели пропорциональных рисков Кокса: относительный риск (ОР) переломов у пациентов с аутогенной ТГСК превышал таковой у больных, перенесших аллогенную ТГСК (ОР 1,58; p<0,0001).

Группой ученых под руководством **Yuming Chen (Китай)** был проанализирован риск развития переломов шейки бедренной кости у лиц пожилого возраста обоего пола (n=724) в зависимости от диетических предпочтений. Докладчик отметил, что особенности диеты и пищевые предпочтения врачи уточняли в ходе личной беседы с пациентами. Дозозависимое снижение риска перелома шейки бедренной кости ассоциировано с увеличением потребления фруктов и овощей, морепродуктов, домашней птицы без кожи, β-каротина и других антиоксидантов при условии низкого употребления красного мяса, маринованных овощей, растительных и животных жиров. В подтверждение своих слов докладчик представил результаты многовариантного анализа, при помощи которого ученые определили ОР возникновения переломов шейки бедренной кости для различных продуктов и нутриентов по сравнению с их максимальным уровнем потребления. Оказалось, что ОР переломов при употреблении рыбы и ракообразных составил 0,47 (95% ДИ 0,28-0,79), морепродуктов – 0,31 (95% ДИ 0,18-0,52), свежей речной рыбы – 0,80 (95% ДИ 0,48-1,31), фруктов и овощей в общей сложности – 0,22 (95% ДИ 0,13-0,39), только овощей – 0,29 (95% ДИ 0,17-0,52), только фруктов – 0,62 (95% ДИ 0,36-1,08), домашней птицы без кожи – 0,52 (95% ДИ 0,34-0,82), β-каротина – 0,15 (95% ДИ 0,06-0,34), калия – 0,27 (95% ДИ 0,13-0,53), магния – 0,30 (95% ДИ 0,14-0,65), чая – 0,72 (95% ДИ 0,54-0,95), красного мяса – 2,74 (95% ДИ 1,61-4,67), субпродуктов – 1,54 (95% ДИ 1,07-2,23), маринованных овощей – 3,49 (95% ДИ 1,72-7,10), растительных и животных жиров – 4,48 (95% ДИ 2,15-9,33). По мнению китайских ученых, здоровый режим питания ассоциирован с низкой вероятностью возникновения переломов шейки бедренной кости, тогда как режим питания с высоким содержанием жира связан со значительным повышением этого риска.

Подготовила **Лада Матвеева**

