

# Генерализованный остеопороз смешанного генеза тяжелой степени с компрессионными переломами и выраженным болевым синдромом

Липатенкова А.К.\*, Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Сазонова Н.И.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва  
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

**Резюме.** Основными проблемами в лечении остеопороза являются безопасность длительного использования препаратов, особенно в случае тяжелых форм заболевания, а также оптимальные сроки и показания для замены лекарственного средства. Деносуаб – новый антирезорбтивный препарат, регулирующий костную резорбцию за счет прямого воздействия на систему RANK/RANKL/OPG и демонстрирующий эффективность в снижении риска как вертебральных, так и невертебральных переломов. Описанный клинический случай генерализованного остеопороза представляет особый интерес в свете полиэтиологии заболевания (постменопаузальный, гиперпаратиреоидный остеопороз), а также длительного применения антиостеопоротических средств, обладающих различными механизмами действия. *Ключевые слова:* постменопаузальный остеопороз, первичный гиперпаратиреоз, деносуаб, цитокиновая система RANK/RANKL/OPG.

## Generalized osteoporosis of mixed origin with severe compression fractures and pain syndrome

Lipatenkova A.K.\*, Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Sazonova N.I.

Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitriya Ulyanova dom 11, Moscow, Russian Federation, 117036

**Abstract.** The main issue in osteoporosis management is the duration of treatment with different drugs particularly in cases of severe osteoporosis with high fracture risks and indications of switching from one to other agents. Denosumab is a new class of osteoporosis treatment called a human monoclonal antibody that prevents RANKL-RANK interaction and thereby inhibits osteoclast formation, demonstrates significant efficacy for vertebral, nonvertebral and hip fracture risk reduction. This case demonstrates multifactorial reasons for osteoporosis development (postmenopausal osteoporosis, primary hyperparathyroidism), as well as the long-term applying of different osteoporosis drugs with various actions mechanisms and different effectiveness. *Keywords:* postmenopausal osteoporosis, primary hyperparathyroidism, denosumab, cytokine system RANK/RANKL/OPG.

\*Автор для переписки/Correspondence author – karintija@yandex.ru

DOI: 10.14341/ОМЕТ2013432-35

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, среди неинфекционных заболеваний остеопороз занимает четвертое место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарного диабета. К основным критериям эффективности профилактики и лечения остеопороза относятся: снижение частоты позвоночных или внепозвоночных переломов при 3 или 5 летней продолжительности антиостеопоротической терапии, увеличение минеральной плотности кости, стабилизация маркеров костного метаболизма, а также улучшение качества жизни больных в виде расширения физической активности и уменьшения болевого синдрома [1].

Препараты для профилактики и лечения остеопороза можно условно разделить на 2 группы: 1) средства с антирезорбтивным эффектом (угнетают костную резорбцию, что приводит к замедлению процессов ремоделирования при сохранении или повышении минеральной плотности костной ткани); 2) сред-

ства с анаболическим эффектом (ускоряют процессы костного ремоделирования за счет стимуляции остеобластов).

Деносуаб – антирезорбтивное лекарственное средство, регулирующее костную резорбцию за счет прямого воздействия на систему RANK/RANKL/OPG. Повышение экспрессии лиганда рецептора активатора ядерного фактора (RANKL) и его взаимодействие со специфическим рецептором RANK включает каскадные геномные трансформации в предшественниках остеокластов, превращающихся последовательно в преостеокласты, и далее в зрелые активные многоядерные остеокласты, осуществляющие резорбцию костной ткани [2]. Остеопротегерин (OPG), синтезируемый в остеобластах, действует как эндогенный растворимый рецептор-ловушка для RANKL, результатом его взаимодействия с RANKL в костной ткани является блокада дифференцировки остеокластов из их предшественников, и следовательно торможение костной резорбции [3].

Деносуаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG2, характеризующееся высокими аффинитетом и специфичностью к RANKL. Данный препарат, подобно OPG, предотвращает взаимодействие RANK с RANKL, снижая тем самым дифференциацию, активность и жизнеспособность остеокластов. Подавление резорбции костной ткани в свою очередь приводит к увеличению массы и прочности кортикального и трабекулярного слоев кости.

Первые результаты применения Деносуаба у женщин в постменопаузе с и без остеопороза были опубликованы в 2004 г. Оценивалась эффективность и безопасность различных доз (6; 14; 30; 60; 100 и 210 мг), разных режимов подкожного введения препарата (через 3 или 6 месяцев). Доказана эффективность препарата в виде прироста минеральной плотности костной ткани (МПК). В зависимости от дозы и интервала приема препарата в поясничном отделе позвоночника через 12 месяцев терапии прирост МПК составил от 3,0 до 6,7%, в проксимальном отделе бедренной кости — от 1,9 до 3,6%, а в области лучевой кости — от 0,4 до 1,3%. В группе плацебо во всех изучаемых отделах скелета наблюдалась отрицательная динамика. Положительный эффект в виде прироста МПК сохранялся в течение последующих 2 лет. Среди побочных эффектов терапии выявлялось умеренное снижение кальция и фосфора, не достигшее статистической значимости. Незначительное компенсаторное повышение паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови регистрировалось на начальных этапах лечения, в дальнейшем ПТГ возвращался к своему исходному значению. Патологических изменений показателей иммунной системы в обследованных группах не было. В основной и контрольной группах частота инфекционных осложнений достоверно не различалась [4].

FREEDOM — крупное международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, направлено на оценку эффективности и безопасности деносуаба для предотвращения переломов. В исследовании приняли участие 7868 женщин с постменопаузальным остеопорозом (Т-критерий поясничного отдела или бедра от -2,5 до -4,0). Средний возраст пациенток составил 60–90 лет. Исследуемые были рандомизированы на 2 группы, получавшие 60 мг Деносуаба (3933 человек) или плацебо (3935 человек) подкожно каждые 6 месяцев в течение 3 лет. По сравнению с группой плацебо использование Деносуаба 60 мг 2 раза в год на протяжении трех лет значительно снизило риск позвоночных (на 68%), невертебральных переломов (на 20%) и переломов бедра (на 40%). Отмечалось увеличение МПК поясничного отдела на 9,2%, проксимального отдела бедра — на 6,0% [5]. Кроме того, в сравнении с группой плацебо терапия Деносуабом приводила к существенному снижению маркеров костной резорбции. Количество нежелательных побочных реакций, а также случаев прекращения исследования из-за нежелательных реакций было сопоставимо в обеих группах. Не было зарегистрировано ни одного случая остеонекроза челюсти. После завершения основной фазы исследования FREEDOM запланировано оценить эффективность и переносимость

Деносуаба при его использовании на протяжении 10 лет. Согласно опубликованным промежуточным результатам, непрерывная терапия Деносуабом в течение 5 лет приводит к дальнейшему приросту МПК [6].

Исследование III фазы DECIDE посвящено сравнительной оценке эффективности и безопасности Деносуаба и Алендроната. В исследовании приняли участие 1189 женщин в постменопаузе с Т-критерием в поясничном отделе позвоночника меньшим или равным -2,0. Пациентки были разделены на группы, получавшие Деносуаб 60 мг дважды в год подкожно и Алендронат 70 мг 1 раз в неделю в течение года. Оценивались изменения МПК в проксимальном отделе бедра, поясничном отделе позвоночника, дистальной трети лучевой кости через 6 и 12 месяцев, маркеры костной резорбции определялись через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев. Безопасность терапии определялась путем мониторинга побочных эффектов, включая инфекционные осложнения и злокачественные новообразования, и лабораторных анализов. Прирост МПК в проксимальном отделе бедра на фоне терапии Деносуабом (total hip) составил 3,5% по сравнению с 2,6% при использовании Алендроната ( $p < 0,0001$ ), лучевой кости — на 1,1% (0,6% для Алендроната), поясничного отдела — на 5,3% (4,2% для Алендроната) ( $p < 0,0002$ ). В исследовании DECIDE продемонстрировано быстрое снижение маркеров костной резорбции при лечении Деносуабом. Относительно побочных явлений безопасность сопоставима для обоих препаратов [7].

В работе Bone H.G. и соавт. изучались изменения МПК после отмены Деносуаба. В исследовании приняли участие 256 женщин с постменопаузальным остеопорозом, получавших препарат в дозе 60 мг дважды в год в течение 24 месяцев с положительной динамикой в виде прироста МПК (в поясничном отделе позвоночника на 6,4%, в проксимальном отделе бедра — на 3,6%, в области лучевой кости — на 1,4%) с подавлением маркеров костной резорбции. Прекращение приема Деносуаба привело к снижению МПК во всех отделах в течение первых 12 месяцев, со стабилизацией МПК в течение следующего года. Несмотря на снижение МПК в группе, получавшей Деносуаб, показатели костной плотности оставались более высокими в сравнении с группой плацебо ( $P \leq 0,05$ ). После отмены препарата уровни маркеров резорбции также возвращались к исходным показателям через 24 мес. [8].

Деносуаб, в отличие от бисфосфонатов, не выводится почками, поэтому его можно применять для лечения остеопороза у пациентов с сильно скомпрометированной функцией почек, больных, получающих другие нефротоксичные препараты, независимо от клиренса креатинина. Однако принципиально важно проводить дифференциальный диагноз между ренальной остеодистрофией и остеопорозом, что в некоторых случаях можно сделать только на основании гистологического исследования. Деносуаб не испытывался и не может применяться для лечения ренальной остеодистрофии. Быстрое, устойчивое и обратимое подавление костной резорбции остеокластами, увеличение МПК, профиль безопасности и простой режим

Таблица 1

Динамика МПК в поясничном отделе позвоночника				
Trend L1-L4				
Measured Date	Age (years)	BMD <sup>1</sup> (g/cm <sup>2</sup> )	YA T-score	AM Z-score
20.12.2012	75,5	0,678	-4,2	-2,4
13.07.2012	75,1	0,743	-3,6	-1,9
19.04.2011	73,9	0,764	-3,5	-1,7
07.05.2010	72,9	0,766	-3,5	-1,7
09.11.2007	70,4	0,756	-3,5	-1,9
...	...	...	...	...
10.10.2003	66,4	0,789	-3,3	-1,7

применения – важные свойства Деносумаба, обеспечивающие перспективы широкого клинического применения.

Мы представляем описание клинического случая генерализованного остеопороза смешанного генеза – постменопаузального и гиперпаратиреоидного, тяжелой степени с компрессионными переломами и выраженным болевым синдромом. Особый интерес представляют полиэтиологичность и длительность заболевания, тяжесть течения, а также оценка эффективности различных антиостеопоротических средств, использовавшихся на разных этапах терапии.

Из анамнеза известно, что впервые боли в позвоночнике появились в 1999 г. По результатам обследования в ФГБУ ЭНЦ выявлен постменопаузальный остеопороз позвоночника тяжелой формы с выраженным болевым синдромом. Назначено комбинированное лечение препаратами кальция, активного метаболита витамина D и кальцитонина лосося. На фоне проводимого лечения пациентка отмечала субъективное улучшение самочувствия в виде уменьшения интенсивности боли. В анализах крови показатели кальция и фосфора сохранялись в пределах референсных значений, по данным динамической рентгенографии переломы не диагностировались.

В 2002 г. пациентка принимала участие в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы, посвященном эффективности рекомбинантного паратиреоидного гормона человека для снижения частоты переломов у женщин в постменопаузе с подтвержденным диагнозом постменопаузального остеопороза. В течение года пациентка получала терапию рекомбинантным паратиреоидным гормоном и препаратами кальция. Несмотря на исходное умеренное снижение уровня ПТГ – 4,8 пг/мл (8,0–76,0), при гормональном исследовании крови через 12 месяцев выявлено 3-кратное повышение ПТГ – 170,5 пг/мл (<50). Пациентка исключена из исследования. По данным лабораторных тестов регистрировались гиперкальцемия с гипофосфатемией, гиперкальциурия, по УЗИ околотитовидных желез визуализировалась аденома правой верхней околотитовидной железы, что указывало на развитие первичного гиперпаратиреоза. В 2003 г. проведено оперативное лечение – удаление аденомы правой верхней околотитовидной железы с последующим морфологическим подтверждением диагноза первичного гиперпаратиреоза. Послеоперационный период осложнился парезом правого возвратного нерва.

При последующей госпитализации в ФГБУ ЭНЦ в 2004 г. данных за рецидив аденомы околотитовид-

Таблица 2

Динамика МПК в проксимальном отделе бедренной кости				
Trend: Total				
Measured Date	Age (years)	BMD <sup>1,6</sup> (g/cm <sup>2</sup> )	YA T-score	AM Z-score
20.12.2012	75,5	0,647	-2,9	-1,1
13.07.2012	75,1	0,683	-2,6	-0,8
19.04.2011	73,9	0,704	-2,4	-0,7
07.05.2010	72,9	0,718	-2,3	-0,7
09.11.2007	70,4	0,730	-2,2	-0,7
...	...	...	...	...
10.10.2003	66,4	0,732	-2,2	-0,9

ной железы не наблюдалось, показатели ПТГ, фосфорно-кальциевого обмена сохранялись в пределах референсных значений. В качестве антиостеопоротической терапии применялся кальцитонин и препараты кальция. По данным рентгенденситометрии прироста МПК в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедра, области лучевой кости не наблюдалось, однако не наблюдалось и отрицательной динамики (табл. 1, 2).

В 2007 г. выявлен хронический пиелонефрит в стадии обострения, хроническая болезнь почек 2 степени с гиперурикемией до 497 (148–357) и снижением СКФ до 53 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в связи с чем терапия по поводу остеопороза была отменена. Для снижения уровня мочевой кислоты назначался Аллопуринол, проводилась комбинированная противовоспалительная терапия.

В последующем пациентка продолжала амбулаторное наблюдение в ФГБУ ЭНЦ, по данным рентгенденситометрии диагностировался выраженный остеопороз поясничного отдела позвоночника и выраженная остеопения проксимального отдела бедренной кости. В начале 2008 г. пациентка переведена на бисфосфонаты, которые принимала в течение нескольких месяцев, но в связи со снижением СКФ терапия бисфосфонатами отменена. Пациентка получала препараты кальция и витамина D.

В июне 2012 г. пациентка отметила появление острой боли в поясничном отделе позвоночника, в связи с чем проведено МРТ. По результатам исследования обнаружен низкотравматичный компрессионный перелом L4 позвонка. В связи со свежим переломом и острым болевым синдромом госпитализирована в ЦИТО, где проводилось лечение НПВС, паравертебральные блокады, рекомендовано использование ортезов.

После проведенного лечения в ЦИТО для оценки состояния костной ткани пациентка была госпитализирована в ФГБУ ЭНЦ. Данные рентгенденситометрии соответствовали выраженному остеопорозу в поясничных позвонках (Т-критерий -4,2), в проксимальном отделе левой бедренной кости (Т-критерий -2,9), ультрадистальном отделе лучевой кости (Т-критерий -2,6) с отрицательной динамикой по сравнению с исследованием от 2011 г. В анализах крови – маркеры костного обмена в пределах референсных значений, нормокальциемия в сочетании с гипокальциурией. В гормональном анализе выявлен дефицит витамина D – 7,3 нмоль/л. При оценке почечной функции определено снижение СКФ до 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, микролиты обеих почек. Учитывая наличие сопутствующей патологии почек, снижение СКФ, пред-

шествующий опыт применения бисфосфонатов, было принято решение о назначении оригинального препарата Деносуаб с последующей оценкой состояния МПК.

Через год после начала лечения Деносуабом проведено обследование. По результатам рентгеноденситометрии наблюдалась положительная динамика. В поясничном отделе позвоночника Т-критерий L2-L4 -4,0, прирост МПК +3%, в проксимальном отделе бедра total -2,7, прирост МПК +3%, в области лучевой кости Т-критерий -1,6, прирост МПК +7%. По КТ поясничного отдела позвоночника – старый компрессионный перелом L4, остеохондроз, протрузии межпозвонковых дисков, множественные грыжи Шморля. В анализах крови ПТГ в пределах референсных значений, нормокальциемия, нормофосфатемия, нормокальциурия, креатинин 81 мкмоль/л (44–97), СКФ 53 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Таким образом, учитывая положительную динамику по данным рентгеноденситометрии, стабильные показатели лабораторных анализов, наличие сопутствующей патологии почек и сохранение высокого риска пере-

ломов, было принято решение о продолжении терапии Деносуабом, активными метаболитами витамина D и препаратами кальция с последующим динамическим наблюдением.

Побочные эффекты, противопоказания при наличии сопутствующих заболеваний и низкая приверженность к длительной терапии – основные причины прекращения лечения и развития тяжелых осложнений остеопороза. Воздействие на сигнальный путь RANKL/RANK/OPG, регулирующий процессы костной резорбции, может стать новой эффективной стратегией лечения и помочь в преодолении недостатков других терапевтических схем. Согласно современным клиническим исследованиям, Деносуаб обладает благоприятным воздействием на метаболические процессы в костной ткани, доказанной эффективностью в виде выраженного прироста МПК и хорошим профилем переносимости, что указывает на перспективы использования Деносуаба для лечения и профилактики, предупреждения инвалидизирующих осложнений, и, следовательно, повышения качества и продолжительности жизни пациентов с остеопорозом.

## Литература

1. Рожинская Л.Я. Современная стратегия профилактики и лечения остеопороза. Русский медицинский журнал, 2005; 6: 344–352.
2. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза – применение моноклональных человеческих антител к RANKL (Деносуаб). Остеопороз и Остеопатии. 2011; 2: 19–22.
3. Jabbar S., Drury J., Fordham J.N. et al. (2011) Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis. J. Clin. Pathol.; 64: 354–357.
4. McClung M.R., Lewiecki E.M., Cohen S.B. et al. Denosumab, a RANKL inhibitor, in postmenopausal women with low bone mineral density. N. Engl. J. Med. 2006; 354: 821–831.
5. Cummings S.R., McClung M.R., Christiansen C. et al. A phase III study of the effects of denosumab on vertebral, nonvertebral, and hip fracture in women with osteoporosis: results from the FREEDOM trial. J BoneMinRes2008;23:Suppl:S80
6. Josse R., Khan A., Ngui D., Shapiro M. Denosumab, a new pharmacotherapy option for postmenopausal osteoporosis. Curr. Med. Res. Opin., 2013; 29(3): 205–216.
7. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M, Wagman RB, Newmark R, Libanati C, San Martin J, Bone HG. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. J Bone Miner Res. 2009 Jan; 24(1): 153–61.
8. Bone HG и соавт., Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab 2011 Apr; 96(4): 972–80.

Липатенкова А.К.	аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: a.lipatenkova@gmail.com
Дзеранова Л.К.	д.м.н., гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: dzeranovalk@gmail.com
Пигарова Е.А.	к.м.н., вед. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: kpigarova@gmail.com
Сазонова Н.И.	ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва