

КАЛЬЦИНИРОВАННЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ И ОСТЕОПОРОЗ: ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Н.Ю. Карпова¹, М.А. Рашид², Н.А. Шостак¹, Т.В. Казакова¹

¹Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Минздравсоцразвития России;

²Городская клиническая больница № 55, Москва

Контакты: Михаил Акрамович Рашид miran68@mail.ru

В статье обсуждаются общие клинические и лабораторные признаки кальцинированного аортального стеноза (КАС) и остеопороза у лиц пожилого возраста. Изучение минеральной плотности костной ткани, факторов риска падений и патологических переломов в сочетании с определением маркеров костного ремоделирования позволило описать 2 вида остеопороза у больных КАС. Активный характер костного обмена и кальцификации клапана аорты позволяют считать КАС регенеративным, а не дегенеративным процессом. Представлено собственное клиническое наблюдение и освещены возможности осуществления фармакологической коррекции заболевания, в том числе с применением нового препарата из класса бисфосфонатов — ксидифона.

Ключевые слова: кальцинированный аортальный стеноз, минеральная плотность костной ткани, остеопороз, костный обмен, бисфосфонаты

CALCIFIC AORTIC STENOSIS AND OSTEOPOROSIS: GENERAL MECHANISMS AND PERSPECTIVES OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION

N.Yu. Karpova¹, M.A. Rashid², N.A. Shostak¹, T.V. Kazakova¹

¹Acad. A.I. Nesterov's Therapy Department, Russian State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia;

²City Clinical Hospital № 55, Moscow

The article discusses many common clinical and laboratory features of calcific aortic stenosis (CAS) and osteoporosis in patients of advanced age. After evaluation of bone mineral density, risk factors of fractures and falls, in conjunction with bone turnover markers, 2 distinct types of osteoporosis in CAS patients were described. The active character of bone's turnover and aortic valve calcification can not regard CAS as degenerative, but regenerative process. The article is illustrated by case history, and elucidates the possibilities of pharmacological intervention, including new bisphosphonate drug — xydiphone.

Key words: calcific aortic stenosis, bone mineral density, osteoporosis, bone turnover, bisphosphonate

Кальцификация аортального клапана и нарушения минеральной плотности костной ткани

Заболевания аортального клапана (АК), связанные с нарушением его морфологической структуры или функции, занимают особое место среди болезней сердечно-сосудистой системы и имеют существенное значение для общемедицинской и хирургической практики [1]. Кальцинированный аортальный стеноз (КАС) встречается в общей популяции у лиц старше 65 лет в 2–9% случаев, а с увеличением возраста его распространенность неуклонно возрастает до 14% [2].

По данным многочисленных исследований, ведущим патоморфологическим признаком данного порока является отложение кальция в виде микроскопических очагов в толще фиброзного кольца и створок АК с последующим образованием кристаллов кальция, примитивного остеоида, зрелой костной ткани с элементами функционирующего костного мозга и зонами микропереломов в развернутой фазе заболевания [3–7]. В свою очередь это приводит к уменьшению площади аортального отверстия, утолщению и повреждению створок с формированием механической обструкции, изгнанию крови из левого желудочка (ЛЖ) в аорту [8]. Таким образом, КАС является частным случаем дистрофической эктопической кальцификации [9]. При этом под эктопической кальцификацией подразумевается внекостный ее характер, а под дистрофической – отсутствие активного процесса, который мог бы в свою очередь оказать значимое влияние на системный метаболизм кальция.

Более 300 лет назад А. Bonnet при описании трупа внезапно умершего парижского портного отметил изолированность поражения и чрезвычайную «костную» плотность створок АК [4]. В 1863 г. R. Virchow подверг створки детальному микроскопическому изучению и назвал этот процесс не кальцификацией, а оссификацией (по аналогии с костной тканью скелета) [10]. Позднее, в 1906 г., С. Bunting в створках клапанов и стенках коронарных артерий у пациентов пожилого возраста описал богато васкуляризованный красный костный мозг, содержащий адипоциты, нейтрофилы, эозинофилы, лимфоидные и эритроидные клетки, ретикулоциты, мегакариоциты и другие характерные компоненты костного мозга [3]. Им также впервые были выявлены признаки остеокластической резорбции в этих тканях. С развитием кардиохирургии и появлением возможности проведе-

ния оперативного лечения пороков сердца в пожилом возрасте в удаленных естественных и искусственных биологических клапанах сердца также было обнаружено наличие зрелой костной ткани с функционирующим костным мозгом, в связи с чем впервые был отмечен рецидивирующий характер кальцификации и остеогенеза [11]. При этом гистоморфологическая картина створок АК при КАС характеризовалась лимфогистиоцитарной инфильтрацией, неоангиогенезом, скоплениями лаброцитов и наличием очагов кальцификации. Выявленные признаки свидетельствовали в пользу не дегенеративного (как считалось ранее), а регенеративного характера кальцификации при КАС, и оказались практически идентичными таковым при остеопорозе (ОП) [3–6, 10].

По определению ВОЗ, ОП – системное расстройство костного метаболизма, характеризующееся равномерной потерей минерального и органического компонентов кости, снижением ее плотности и увеличением хрупкости, что приводит к возникновению переломов, являющихся одной из серьезных проблем здравоохранения [12–15]. Переломы бедра, позвоночника и запястья в основном связаны с наличием ОП. Ежегодные затраты на лечение таких переломов, например, в Англии и Уэльсе, составляют около 1,7 млрд фунтов стерлингов. Более 90% этой суммы приходится на лечение переломов бедра. Лечение ОП в США обходится государственной казне в 14 млрд долларов ежегодно [16]. Эти цифры неуклонно растут с увеличением среднего возраста популяции. Частое сочетание ОП и различных проявлений сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе является установленным фактом [17–19]. В частности, обнаружена связь низких значений минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с сердечно-сосудистой и нетравматической смертностью [20]. Такая же связь наблюдается и у лиц пожилого возраста [21, 22]. Резкое увеличение распространенности атеросклероза у женщин с ОП свидетельствует о наличии связи между этими двумя заболеваниями, хотя вполне возможно и непричинного характера.

В недавно опубликованном исследовании у 71% обследованных больных КАС были выявлены нарушения МПКТ, представленные в 39,5% случаях остеопенией и в 31,5% – ОП [23]. Нарушения МПКТ включали сочетанное поражение костного скелета у 29% и изолированное поражение поясничного от-

дела позвоночника — у 71 % больных. Изолированно-го поражения проксимальных отделов бедра у пациентов с КАС не отмечено. Таким образом, для всей группы частота встречаемости сочетанного и изолированного поражений поясничного отдела позвоночника составила 20,8 и 47,7% соответственно. Значения МПКТ больных с КАС мужского и женского пола оказались значительно ниже таковых пациентов без изменений АК. Преобладающей зоной по тяжести поражения явился поясничный отдел позвоночника. В этой зоне Т-критерий уменьшался пропорционально увеличению выраженности кальциноза АК и не зависел от гемодинамической тяжести аортального порока [23].

Костный и кальцевый обмен при КАС

В ходе разработки теории эктопической кальцификации и оссификации рядом исследователей была обнаружена экспрессия костных маркеров в толще створок и фиброзного кольца АК у пациентов с КАС [4, 5, 9]. К данным маркерам относили Сbfa-1, остеопонтин, щелочную фосфатазу (ЩФ), остеокальцин, костный сиалопротеин, костные морфогенные белки, коллаген I типа, остеонектин, оксид азота и везикулы костного матрикса. Оказалось, что часть маркеров были экспрессированы конституционально, а другие появлялись в пожилом возрасте с участием воспалительных механизмов. Концентрация указанных маркеров определяла уровень костного обмена, который в свою очередь обуславливал риск последующего развития патологических переломов опорных частей скелета.

В последние 25 лет для оценки состояния костной ткани стали широко применять маркеры резорбции и образования кости, которые более точно отражают процессы, происходящие в хрящевой и костной ткани, по сравнению с маркерами, использующимися ранее (ЩФ и гидроксипролин) [24]. Во многих исследованиях показано изменение их уровней спустя 3–6 мес после назначения лечения антирезорбтивными препаратами. Вариабельность этих маркеров оказалась значительно более выраженной, чем колебания самой МПКТ.

Биохимические маркеры ремоделирования костной ткани (костные маркеры) принято подразделять на 3 группы: а) ферменты или белки, которые секретируются клетками, участвующими в процессе ремоделирования; б) продукты распада, появляющиеся в процессе резорбции старой кости; в) побочные продукты, образующиеся при синтезе новой кости. В связи с тем что процессы резорбции и образования кости являются взаимосвязанными и сопряженными друг с другом, эти маркеры в целом отражают костный обмен в состоянии динамического равновесия; тем не менее маркеры принято классифицировать согласно фазе процесса ремоделирования, которую они отражают. Поскольку процесс резорбции в норме го-

раздо короче, чем процесс образования кости, маркеры резорбции являются гораздо более изменчивыми, чем маркеры образования кости. Наиболее часто в клинической практике используют остеокальцин в качестве маркера остеосинтеза и С-телопептиды, отражающие суммарную резорбтивную активность остеокластов [24].

Ведущими участниками системного кальциевого обмена являются витамин D и паратиреоидный гормон (ПТГ). Главная роль витамина D у человека заключается в увеличении абсорбции кальция и фосфатов в кишечнике, что необходимо для усиления минерализации костного скелета [25]. Его недостаточность (в отличие от D-дефицита, ассоциированного с остеопенией) вызывает стимуляцию паращитовидных желез, усиление костного обмена, ускоренную потерю костной массы и приводит к возникновению переломов осевого скелета [26]. Следствием этого является активация синтеза ПТГ с развитием вторичного гиперпаратиреоза. Под данным термином подразумевают повышение концентрации ПТГ по отношению к уровню сывороточного кальция, хотя абсолютные его значения могут находиться в нормативных пределах и нередко характеризуются сезонной вариабельностью. В свою очередь это приводит к усилению костного обмена и нередко — к потере костной массы, преимущественно в проксимальных отделах бедра, что подтверждают данные гистоморфометрии [27].

В то же время сведения о характере взаимосвязи концентраций витамина D и ПТГ остаются противоречивыми и во многом зависят от дизайна исследований, особенностей включенных пациентов, учета сопутствующих факторов, времени года и характера определяемых фрагментов ПТГ, обладающих различной метаболической активностью [28].

Наиболее изученным состоянием, ассоциированным с недостаточностью витамина D, является снижение МПКТ. В ходе проведения метаанализа результатов одномоментных исследований получена положительная зависимость концентрации витамина D от МПКТ бедра в различных возрастных группах. Однако эта зависимость исчезала при концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3 > 30$ нмоль/л. Отсутствие линейной зависимости может объясняться многофакторным характером причин снижения МПКТ, среди которых выделяют обратимые (аккумуляция остеоида, низкий уровень минерализации) и необратимые (отрицательный баланс костного ремоделирования у пожилых пациентов, истончение кортикального слоя кости вследствие развития эндоостеальной резорбции при вторичном гиперпаратиреозе). Дополнительное негативное влияние оказывает и низкий уровень физической активности, особенно при иммобилизации, вызванной различными причинами [29].

Следует отметить, что в пожилом возрасте частота снижения МПКТ вследствие возникновения

D-дефицита сравнима с таковой у молодых пациентов при первичном гиперпаратиреозе и составляет 5–10% в год. Этим во многом объясняется выявление в некоторых исследованиях связи низких концентраций витамина D ($< 12,5$ нмоль/л) с частотой возникновения переломов бедра [30]. В то же время в ряде работ продемонстрирована необходимость учета других факторов при оценке риска возникновения патологических переломов (склонность к падениям, прием заместительной гормональной терапии и других лекарств, а также содержание маркеров костного ремоделирования) [31]. Несмотря на высокий уровень потребления витамина D в США, частота возникновения патологических переломов у пожилых пациентов сравнима, а в отдельных штатах даже выше, чем в европейских странах [32].

Другим следствием наличия D-дефицита является развитие миопатии, вызванное нарушением процессов сокращения и релаксации и не зависящее от уровня сывороточного кальция. Наиболее часто миопатия встречается у пожилых лиц, что также объясняет склонность этой группы к падениям, особенно актуальную для больных КАС [33].

С учетом поражения органов-мишеней при расстройствах кальциевого обмена остается спорным существование зависимости уровней ПТГ от показателей функции почек, а также от потребления кальция [34]. Большинство работ было проведено с участием пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на гемодиализе, и/или страдающих нефропатией на фоне сахарного диабета. Отмечено уменьшение значений креатинина с возрастом, сопровождающееся в отдельных случаях повышением уровня ПТГ, но только в одной работе зависимость концентраций креатинина от содержания ПТГ была прямой [29, 35, 36]. По мнению M.F. Holick [37], подтвержденному результатами исследования A.G. Need et al. [38], такая зависимость может иметь место исключительно у больных ХПН. Необходимость проведения оценки уровня ПТГ и выявление его зависимости от других лабораторных данных в различных возрастных группах особенно актуальны для определения его нормативных значений [39]. В работах многочисленных авторов предложены разные границы верхней нормы для ПТГ, в частности 78, 65 и 48 пг/мл [40, 41]. Особое значение имеет проведение таких исследований у пациентов без признаков выраженного нарушения кальциевого метаболизма.

В настоящее время в стадии активной разработки находится теория генетической обусловленности расстройств кальцификации сердечно-сосудистой и костной систем [42–45]. Особенно это касается уровней RANKL и остеопротегерина – мощных регуляторов кальцификации в сыворотке крови [46–48]. Другие механизмы сочетанной регуляции кальцификации включают параметры перекисного

окисления липидов, уровень молекул межклеточной адгезии, металлопротеиназ и внесклеточных белков костного матрикса [49–51]. Необходимость дальнейшего изучения данной проблемы очевидна с учетом появляющихся возможностей модификации кальциноза с помощью как новых (остеопротегерин, тирепаратид, стронция ранелат), так и хорошо известных (статины, бисфосфонаты) лекарственных средств.

Для КАС эта проблема имеет дополнительное значение по нескольким причинам: 1) порок является классическим примером эктопической кальцификации, что само по себе диктует заинтересованность кальциевого обмена в его развитии; 2) подавляющее число случаев КАС возникает у лиц без ХПН, сахарного диабета, болезни Педжета и других расстройств, для которых вторичный кальциноз клапанов сердца и сосудов является неотъемлемой частью клинической картины.

В работах сотрудников кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РГМУ выявлено достоверное повышение активности общей ЩФ и снижение содержания общего кальция с наличием умеренной гипокальциемии ($1,72$ – $1,78$ ммоль/л) в 75% случаях КАС [52]. У преобладающего числа больных (76,3%) определены низкие концентрации витамина 25(OH)D3 (< 50 нмоль/л). При этом содержание витамина D в группе женщин оказалось достоверно ниже ($33,03$ и $48,7$ нмоль/л соответственно); для ПТГ такой особенности не выявлено.

Наличие гиперпаратиреоза (уровень ПТГ > 65 пг/мл) установлено у 35,5% больных. Группа пациентов с дефицитом витамина D отличалась достоверно повышенными значениями ПТГ (54 и $20,9$ пг/мл). В группе с гиперпаратиреозом отмечены достоверно более высокие значения маркера остеосинтеза остеокальцина. В то же время средние значения ЩФ, общего кальция, витамина D, продуктов деградации коллагена I типа не зависели от концентрации ПТГ у больных КАС. Зависимости уровней витамина D от других показателей кальциевого обмена и костного метаболизма (за исключением ПТГ) не обнаружено. Связь ПТГ и витамина D оказалась нелинейной: при снижении витамина D < 50 нмоль/л большая часть значений ПТГ соответствовали нормальным (< 65 пг/мл). Пациенты с гиперпаратиреозом и D-дефицитом отличались достоверно старшим возрастом. Также было определено, что показатели обмена кальция и костной ткани не зависели от состояния экскреторной функции почек.

Связь концентраций витамина D и общего кальция с показателями МПКТ проксимальных отделов бедра оказалась прямой, а для маркеров остеорезорбции (С-телопептиды) – обратной. Для ПТГ такой зависимости не получено. Концентрация остеокальцина прогрессивно уменьшалась при снижении минеральной плотности костной ткани в поясничном

отделе позвоночника. В то же время увеличение выраженности кальцификации АК сопровождалось достоверным поступательным снижением уровней витамина D и остеокальцина, а также увеличением содержания ПТГ [52].

Выявленные особенности указывают на активный характер изменений кальциевого обмена у больных аортальным стенозом и позволяют считать кальцификацию АК одной из причин повышения уровня ПТГ в пожилом возрасте.

Факторы риска и клинические особенности ОП при КАС

Наиболее распространенными факторами риска развития ОП, связанными с состоянием МПКТ, являются генетически обусловленная низкая пиковая масса костной ткани, курение, уровень половых стероидов, прием стероидных гормонов, злоупотребление алкоголем, гипертиреоз, заболевания печени, костные метастазы злокачественных новообразований, миеломная болезнь, аутоиммунные заболевания, прием отдельных лекарственных препаратов [53]. Предсказательная ценность классических факторов риска возникновения ОП остается низкой [54, 55]. Это особенно актуально для пациентов пожилого возраста [56]. В данной группе больных особое внимание уделяют изучению других, «внекостных», факторов риска развития переломов [13]. В 2006 г. по аналогии с другими системными заболеваниями Канадской согласительной конференцией по ОП (SOGC) был предложен ряд «больших» и «малых» критериев оценки риска возникновения переломов, позволяющих оценить необходимость проведения исследования МПКТ (денситометрия) и решить вопрос о своевременном назначении антиостеопоротической терапии у пациентов различного возраста [15]. Очевидным является возрастание риска возникновения переломов у больных с заболеваниями сердца. Известен неблагоприятный прогноз кардиальных синкопальных состояний, ежегодная летальность с момента возникновения которых достигает 30 % [57, 58]. При КАС синкопальные состояния и последующие падения имеют множество патогенетических механизмов и характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом (см. таблицу) [13].

Основные факторы риска возникновения ОП-переломов

Фактор	Описание
Костный	Снижение МПКТ, низкий индекс массы тела, архитектура костной ткани, уровень костного обмена, предшествующие переломы
Внекостный	Пожилой возраст, предшествующие падения, нарушения походки, деменция, нарушения координации

При изучении клинико-анамнестических данных 50 больных КАС (за исключением случаев традиционных факторов риска развития вторичного ОП, таких как сахарный диабет, ХПН, онкологическая патология, заболевания крови и гепатобилиарной системы) было установлено, что общим основным фактором риска возникновения ОП у больных являлся возраст старше 65 лет (Н.Ю. Карпова, М.А. Рашид, Н.А. Шостак, неопубликованные сведения). Наряду с этим у подавляющего большинства пациентов (74,3 %) была отмечена склонность к падениям, обусловленная выраженными головокружениями, связанными в 72 % случаев с сосудистыми и в 28 % — с кардиальными причинами. У 27 % больных имели место переломы, возникшие в возрасте старше 40 лет и представленные переломами голени, предплечий и шейки бедра. Однако только в 1 наблюдении (перелом бедра) была зарегистрирована длительная (> 3 мес) иммобилизация. Обращает на себя внимание наличие только у 6 % больных рентгенологически подтвержденных признаков компрессионных переломов позвоночника, отмеченных исключительно у женщин с ранней менопаузой и сопровождавшихся снижением роста на ≥ 18 см по сравнению с ростом в 25 лет [23]. При изучении семейного анамнеза пациентов в 10 % случаев установлено наличие переломов у их родителей (у матери — в 9 % и у отца — в 1 % наблюдений).

Среди малых факторов риска развития ОП у 5 % больных отмечены клинические случаи гипертиреоза, обусловленные наличием аутоиммунного тиреоидита, что в дальнейшем привело в 1 % наблюдений к приему ГКС и в 2 % — к выполнению струмэктомии. Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки наблюдалась у 12 %, а хронический гастрит с гиперсекрецией — у 20 % пациентов, в том числе у 15 % больных, периодически принимавших антацидные препараты [23]. Низкое потребление пищевого кальция, зафиксированное у 7 % пациентов, было обусловлено непереносимостью молока и молочных продуктов. Другие больные принимали данные продукты с частотой $4,4 \pm 1,9$ дня в неделю. Злоупотребление алкоголем не зарегистрировано ни в одном случае, а курение — только у 4 % мужчин с КАС. Наличие болей в спине отмечали 68 % больных: 12 % — в грудном и 56 % — в поясничном отделах позвоночника. Начало возникновения болей зафиксировано у пациентов в среднем в возрасте $42,4 \pm 5,8$ года. Ни один из факторов гинекологического анамнеза, за исключением большей продолжительности периода менопаузы, не встречался в группе с ОП чаще, чем в группе с нормальными значениями МПКТ. Частота встречаемости других факторов риска возникновения ОП, имеющих прогностическое значение и/или наблюдавшихся у наших больных, также оказалась не зависимой от состояния МПКТ [23]. Исключение составила масса тела пациентов, которая является известным защитным фактором развития нарушений МПКТ.

Зависимости МПКТ поясничного отдела позвоночника от конституциональных факторов не обнаружено.

Таким образом, при КАС были выявлены 2 типа нарушений [59]. Нарушения МПКТ первого типа имели место у 25 % больных в проксимальных отделах бедра и характеризовались зависимостью от конституциональных факторов, уровня общего кальция и маркеров резорбции костной ткани, что соответствует общепринятым представлениям о сенильном ОП. Для нарушений второго типа, обнаруженных у 71 % пациентов в поясничном отделе позвоночника, была характерной зависимость от выраженности кальциноза АК, уровня ЩФ и маркера остеосинтеза остеокальцина. Антропометрические факторы не оказывали влияния на данный тип нарушений МПКТ. Полученные результаты подтверждают наше предположение об особенностях развития нарушений МПКТ в указанной зоне у больных с КАС [59].

Возможности применения бисфосфонатов при ОП у пожилых пациентов

На сегодняшний день препаратами 1-й линии для лечения ОП признаны бисфосфонаты и стронция ранелат, высокая эффективность и удовлетворительная переносимость которых доказаны в многочисленных исследованиях [60, 61]. К настоящему времени в реальной клинической практике накоплен большой опыт применения бисфосфонатов при лечении ОП [62].

Бисфосфонаты — синтетические аналоги неорганического пирофосфата, обладающего свойствами эндогенного регулятора костного обмена. Бисфосфонаты отличаются от пирофосфата тем, что атом кислорода у них замещен на атом углерода (P—C—P), благодаря чему они приобретают устойчивость к ферментному гидролизу сывороточными пирофосфатазами. Кроме того, наличие молекулы углерода за счет осуществления разнообразных замен боковых цепей позволяет синтезировать препараты, обладающие различными биологическими характеристиками.

Несмотря на то что первые исследования воздействия бисфосфонатов на кость были проведены более 40 лет назад, активное применение их в лечении ОП начато только в последние 15–20 лет. Разработка нескольких поколений препаратов бисфосфонатов с различной антирезорбтивной активностью и модифицирующими свойствами сделало этот класс соединений перспективным в лечении ОП. В результате проведения фармакотерапии бисфосфонатами можно достигнуть существенного сокращения потерь костной массы, добиться нормализации показателей костного обмена с уменьшением болей в костях, снижением риска возникновения переломов и улучшением качества жизни больных.

По данным экспериментальных исследований, применение бисфосфонатов способствует ингибированию костной резорбции и предотвращению разви-

тия остеолита, индуцированного многими факторами, такими как паратиреоидный гормон, ретиноиды, кальцитриол, цитокины, прямые антикоагулянты (в частности, гепарин) при длительном использовании, глюкокортикоиды, а также при гипогонадизме и злокачественных новообразованиях [63].

Результаты плацебоконтролируемых исследований и данные метаанализа свидетельствуют о том, что лечение бисфосфонатами приводит к дозозависимому увеличению МПКТ и снижению риска возникновения позвоночных и непозвоночных переломов на 30–50 % у больных с первичным и глюкокортикоидным ОП [53].

Среди бисфосфонатов выделяют препараты алендроновой, ризедоновой, этидроновой и ибандроновой кислот.

Особого внимания заслуживает препарат отечественного производства ксидифон, представляющий калий-натриевую соль 1-гидроксиэтилендифосфоновой кислоты и, так же как и этидронат (двунариевая соль 1-гидроксиэтилендифосфоновой кислоты), являющийся производным этидроновой кислоты. Ксидифон регулирует кальциевый обмен посредством предупреждения чрезмерного выведения кальция из костей, что препятствует развитию ОП и предупреждает возникновение патологической эктопической кальцификации [64, 65]. Препарат выпускают в виде 20 % раствора в полиэтиленовых емкостях по 100 мл и во флаконах по 50 и 100 мл соответственно. В последующем ксидифон используют в виде 2 % раствора для приема внутрь. Суточная доза препарата составляет 5–7 мг/кг массы тела, прерывистыми курсами.

Ксидифон имеет широкий спектр применения в клинической практике. Наибольшей значимостью препарат обладает при использовании его у пациентов с ОП (профилактика и лечение), в особенности после длительной иммобилизации [66].

Согласно экспериментальным и клиническим данным применение синтетического аналога неорганического пирофосфата ксидифона способствует восстановлению нормального минерального обмена, предотвращению чрезмерного выведения кальция из костных тканей и отложению его в виде малорастворимых солей в мягких тканях и суставах, а также снижению количества и активности остеокластов [64].

Результаты открытого сравнительного клинического исследования по использованию ксидифона при системном ОП продемонстрировали увеличение числа остеобластов губчатой и кортикальной кости, восстановление объема остеоида и губчатой кости. При этом при проведении монотерапии ксидифоном положительные результаты лечения были получены у 70 % больных, а при сочетании ксидифона с другими антиостеопоретическими препаратами — у 84 % [66].

При применении ксидифона в Центральном институте травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова

при постменопаузальном и вторичном ОП (ревматические заболевания) отмечено снижение скорости резорбции и повышение МПКТ в среднем на 2%. Схожие результаты были получены при лечении ОП в течение 12 мес у 146 больных системной красной волчанкой. Наряду с этим использование ксидифона сопровождалось достоверным снижением уровня сывороточного и внутриклеточного холестерина, уменьшением пролиферирующей активности клеток, нормализацией энзиматического спектра лизосом, адипоцитов и тромбоцитов [66]. Это позволило рекомендовать применение ксидифона больным ОП с сопутствующей дислипидемией.

Важным аспектом любой фармакотерапии является переносимость лекарственных препаратов. Известно, что использование бисфосфонатов ограничено в связи с вероятностью развития побочных эффектов, наиболее значимыми из которых являются желудочно-кишечные нежелательные лекарственные реакции [67]. К преимуществам ксидифона относят хорошую его переносимость и отсутствие серьезных побочных явлений при курсовом приеме.

Преимуществами отечественного препарата ксидифон являются:

- 1) возможность осуществления регуляции кальциевого обмена на различных уровнях;
- 2) сохранение нормального баланса микроэлементов;
- 3) отсутствие токсичности (даже при применении в педиатрической популяции)
- 4) возможность длительного использования;
- 5) доступность чрезкожных форм введения препарата (электрофорез, аппликации и пластыри).

Все описанное выше является актуальным для пациентов пожилого возраста в целом и больных с КАС — в частности, с учетом высокой частоты развития ОП/остеопении, активного характера костного обмена и кальцификации АК, а также исходно высокого риска возникновения инвалидизирующих переломов опорных частей скелета в данной группе. Доступность неинвазивных форм введения ксидифона, а также его безопасность позволяют обсуждать возможность использования препарата у больных с аортальным стенозом для комплексного лечения симптомов нарушений МПКТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mookadam F., Jalal U., Wilansky S. Aortic valve disease: preventable or inevitable? *Future Cardiol* 2010;6(6):777–83.
2. Nathaniel S., Saligram S., Innasimuthu A.L. Aortic stenosis: An update. *World J Cardiol* 2010;2(6):135–9.
3. Bunting C. The formation of the bone with cellular (red) marrow in a sclerotic aorta. *J Exp Med* 1906;8:365–76.
4. Demer L., Tintut Y. Mineral exploration: search for the mechanism of vascular calcification and beyond. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2003;23:1739–43.
5. Mohler E.R. 3rd. Mechanisms of aortic valve calcification. *Am J Cardiol* 2004;94(11):1396–402;A6.
6. O'Brien K.D., Reichenbach D.D., Marcovina S.M., et al. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:523–32.
7. Yetkin E., Waltenberger J. Molecular and cellular mechanisms of aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2009;135(1):4–13.
8. Freeman R.V., Otto C.M. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316–26.
9. Giachelli C. Ectopic calcification: gathering hard facts about soft tissue mineralization. *Am J Pathol* 1999;154(3):671–5.
10. Virchow R. *Cellular Pathology: as based upon physiological and pathological histology*. NY: Dover, 1971.
11. Feldman T., Glagov S., Carrol J.D. Restenosis following successful balloon valvuloplasty: bone formation in aortic valve leaflets. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993;29(1):1–7.
12. Риггс Б.Л., Мелтон Л.Д. Остеопороз. М.: Бинном, 2000.
13. Christodoulou C., Cooper C. What is osteoporosis? *Postgrad Med J* 2003;79:133–8.
14. International Osteoporosis Foundation — Servier RESEARCH AWARD IN OSTEOPOROSIS. *Endocrinology* 2005;146(8):3517.
15. Brown J.P., Fortier M., Frame H., et al. Canadian Consensus Conference on osteoporosis, 2006 update. *J Obstet Gynaecol Cancer* 2006;28(2 Suppl 1): 95–112.
16. Blume S.W., Curtis J.R. Medical costs of osteoporosis in the elderly Medicare population. *Osteoporos Int* 2010, Dec 17 [Epub ahead of print]. PMID: 21165602.
17. Cooper C., Walker-Bone K., Arden N., Dennison E. Novel insights into the pathogenesis of osteoporosis: the role of intrauterine programming. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1312–5.
18. Johnston C.C. Jr., Bjarnason N.H., Cohen F.J., et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2000;160:3444–50.
19. von der Recke P., Hansen M.A., Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999;106:273–8.
20. Browner W.S., Lui L.Y., Cummings S.R. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:631–7.
21. Kado D.M., Browner W.S., Blackwell T., et al. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1974–80.
22. Schulz E., Arfai K., Liu X., et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4246–53.
23. Рашид М.А., Шостак Н.А., Казакова Т.В., Карпова Н.Ю. Кальцинированный аортальный стеноз: костный метаболизм и кальцификация аортального клапана у пожилых. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2008;1(3):65–9.
24. Bone markers: biochemical and clinical perspectives. Eastell R., Bauman M., Hoyle N.R., et al., eds. London: Martin Dunitz Ltd., 2001.
25. Sherman S., Hollis B., Tobin J. Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex and season. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:405–13.
26. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications.

- Endocr Rev 2001;22(4):477–501.
27. van Doorn L., Lips P., Netelenbos J.C., Hackeng W.H. Bone histomorphometry and serum concentrations of intact parathyroid hormone (PTH(1–84)) in patients with primary hyperparathyroidism. *Bone Miner* 1993;23:233–42.
 28. Kregg J.H., Donley D.W., Marcus R. Teriparatide, osteoporosis, calcium, and vitamin D. *N Engl J Med* 2005;353:634–5.
 29. Barone A., Giusti A., Pioli G., et al. Secondary hyperparathyroidism due to hypovitaminosis d affects bone mineral density response to alendronate in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(5):752–7.
 30. Meyer H.E., Henriksen C., Falch J.A., et al. Risk factors for hip fracture in a high incidence area: a case-control study from Oslo, Norway. *Osteoporos Int* 1995;5:239–46.
 31. Melton L.J., Chrischilles E.A., Cooper C., et al. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992;7:1005–10.
 32. Cashman K.D. Vitamin D in childhood and adolescence. *Postgrad Med J* 2007;83(978):230–5.
 33. Graafmans W.C., Ooms M.E., Hofstee H.M., et al. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 1996;143:1129–36.
 34. Potts J.T. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol* 2005;187:311–25.
 35. Ledger G.A., Burritt M.F., Kao P.C., et al. Abnormalities of parathyroid hormone secretion in elderly women that are reversible by short term therapy with 1,25-(OH)2D. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:211–6.
 36. Minisola S., Pacitti M., Scarda A., et al. Serum ionized calcium, parathyroid hormone and related variables: effect of age and sex. *Bone Miner* 1993;23:183–93.
 37. Holick M.F. The parathyroid hormone D-1ema. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3499–500.
 38. Need A.G., O'Loughlin P.D., Morris H.A., et al. The effects of age and other variables on serum parathyroid hormone in postmenopausal women attending an osteoporosis center. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1646–9.
 39. Godman W.G., Salusky I.B., Juppner H. New lessons from old assays: PTH, its receptors and the potential biological relevance of PTH fragments. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1731–6.
 40. Hagström E., Hellman P., Larsson T.E., et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009;119:2765–71.
 41. Sambrook P.N., Chen J.S., March L.M., et al. Serum parathyroid hormone predicts time to fall independent of vitamin D status in a frail elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1572–6.
 42. Bagger Y.Z., Rasmussen H.B., Alexandersen P., et al. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se? *Osteoporos Int* 2007;18(4):505–12.
 43. Farhat G.N., Newman A.B., Sutton-Tyrrell K., et al., for the Health ABC study. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. *Osteoporos Int* 2007;18(7):999–1008.
 44. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *QJM* 2005;98:467–84.
 45. Périard D., Folly A., Meyer M.A., et al. Aortic calcification and the risk of osteoporotic fractures (in French). *Rev Med Suisse* 2010;6(271):2200–3.
 46. Kong Y.Y., Boyle W.J., Penninger J.M. Osteoprotegerin ligand: a regulator of immune responses and bone physiology. *Immunol Today* 2000;21:495–502.
 47. Price P.A., June H.H., Buckley J.R., Williamson M.K. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1610–6.
 48. Schoppet M., Preissner K., Hofbauer L. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:549–53.
 49. Liu Y., Dvornyk V., Lu Y., et al. A novel pathophysiological mechanism for osteoporosis suggested by an *in vivo* Gene Expression Study of Circulating Monocytes. *J Biol Chem* 2005;280:2911–6.
 50. Ghaisas N.K., Foley J.B., O'Brian D.S., et al. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2257–62.
 51. Jian B., Jones P.L., Li Q., et al. Matrix metalloproteinase-2 is associated with tenascin-C in calcific aortic stenosis. *Am J Pathol* 2001;159:321–7.
 52. Карпова Н.Ю., Шостак Н.А., Казакова Т.В., Рашид М.А. Кальцификация аортального клапана и состояние костного обмена у лиц пожилого возраста. *Кардиология* 2006;46(7):70–2.
 53. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Под ред. Л.И. Беневоленской и О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
 54. Nieves J. Osteoporosis: the role of micronutrients. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1232–9.
 55. Rosen C.J. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:595–603.
 56. Wagman R.B., Marcus R. Editorial: beyond bone mineral density – navigating the laboratory assessment of patients with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10):4429–30.
 57. Carabello B.A. Is it too late to operate on the patient with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;2(44):376–83.
 58. Otto C.M. Calcific aortic valve disease: outflow obstruction is the end stage of a systemic disease process. *Eur Heart J* 2009;30(16):1940–2.
 59. Шостак Н.А., Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Казакова Т.В. Кальцинированный аортальный стеноз и остеопороз: показатели костного метаболизма и системного обмена кальция у пожилых лиц. *Терапевтический архив* 2007;79(9):45–9.
 60. Скрипникова И.А. Эффективность Бивалоса (стронция ранелата) в снижении риска остеопоротических переломов у женщин постменопаузального периода. *Научно-практическая ревматология* 2006;(2):31–6.
 61. Ammann P., Badoud I., Barraud S., et al. Strontium ranelate treatment improves trabecular and cortical intrinsic bone tissue quality, a determinant of bone strength. *J Bone Miner Res* 2007;22(9):1419–25.
 62. Canalis E. New treatment modalities in osteoporosis. *Endocr Pract* 2010;16(5):855–63.
 63. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза (лекарственные средства для лечения и профилактики). М.: МИА, 2002.
 64. Валеева И.Х., Зиганшина Л.Е., Бурнашова З.А., Зиганшин А.У. Влияние димефосфона и ксидифона на минеральный обмен и перекисное окисление липидов крыс на модели «пульс-терапии» преднизолоном. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2003;66(1):46–9.
 65. Родионова С.С., Соловов В.Д., Дорохов В.В., Банаков В.В. Сравнительная оценка минеральной плотности костной ткани у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС методом ультразвуковой денситометрии. *Настоящее и будущее костной патологии*. М., 1997.
 66. Ершова А.К. О применении препарата ксидифон при нарушении кальциевого обмена. *Русский медицинский журнал* 2010;18(14):884–6.
 67. Моисеев С.В. Антирезорбтивные средства и остеопоротические переломы. *Клиническая фармакология и терапия* 2004;(11):5–7.