

УДК 612.014.32:616.727.2-089.28

САГАЛОВСКИ С., ШЕНЕРТ М.

Отделение ортопедии клиники Медиан, Бад Лаузик, Германия

## КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АСЕПТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ЭНДОПРОТЕЗА ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

**Резюме.** В обзоре литературы представлены современные взгляды на клеточно-молекулярные механизмы развития асептической нестабильности при эндопротезировании тазобедренного сустава и новые возможности потенциальной терапии.

**Ключевые слова:** асептическая нестабильность эндопротеза, механизм развития, лечение, деносумаб, оданакатиб.

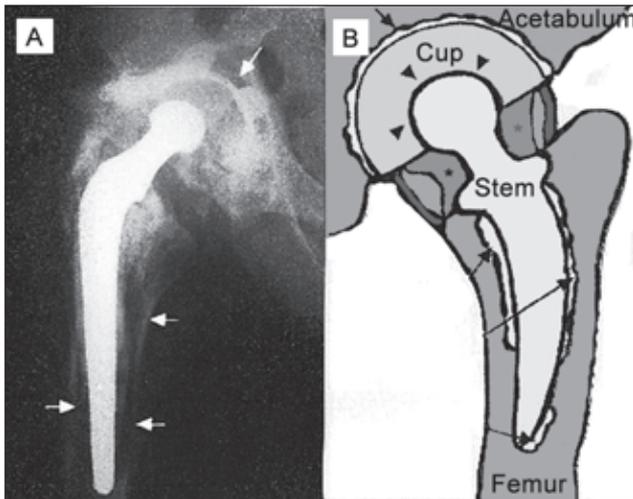
Эндопротезирование тазобедренного сустава в настоящее время является одной из распространенных ортопедических операций, направленных на восстановление нарушенной функции поврежденного органа. С момента внедрения в клиническую практику в 50-е годы прошлого столетия тотальное эндопротезирование играет все возрастающую роль в лечении различных патологических состояний опорно-двигательного аппарата. Количество операций за последние 5 лет увеличилось в Германии и странах Европейского Содружества на 80 % и составляет 175 тысяч в год (Германия) [21, 33]. Ежегодно, по данным экспертной группы Всемирной организации здравоохранения, в мире выполняется до 1 млн 500 тысяч тотальных замещений тазобедренного сустава.

После первичного эндопротезирования, по данным Drees и соавт. [5], благоприятные результаты отмечаются в 85 % случаев, однако по мере изучения отдаленных результатов количество положительных исходов существенно снижается, и это снижение закономерно связано с длительностью срока наблюдения за прооперированными больными. Клиническими наблюдениями установлено, что неудовлетворительные результаты, наблюдаемые в первые годы после операции, в 3 % случаев связаны с техническими погрешностями, в 7 % — с развитием инфекционного процесса, в 6 % — с изменением дислокации имплантированного сустава и в более 75 % случаев потребовалось повторное оперативное вмешательство вследствие возникновения асептического расшатывания (нестабильности) компонентов имплантата [30]. Таким образом, с увеличением количества первичных операций эндопротезирования и сроков наблюдения пациентов растет количество ревизионных оперативных вмешательств. По данным американских авторов, в США процент ревизионных операций достигает 10–15 % от общего числа эндопротезирований [2,

31], в Европе количество подобных вмешательств соответствует 17,5 % [32]. В определенной степени это обусловлено старением населения и ростом заболеваемости артрозами и остеопорозом, способствующими возникновению посттравматических и не связанных с травмой переломов шейки бедренной кости. В результатах, представленных 22 ведущими центрами ортопедии из 12 европейских стран (EUROHIP), показатели ревизионного эндопротезирования в связи с асептической нестабильностью практически не имеют тенденции к снижению, несмотря на постоянное совершенствование конструкций и материалов, техники выполнения операции и вариантов фиксации эндопротеза [7].

Несмотря на то что отдельные авторы по-прежнему связывают «выживаемость» имплантатов с качеством материала и их дизайном, по мнению большинства исследователей, значительная роль в развитии асептической нестабильности эндопротеза отводится нарушению процесса ремоделирования костной ткани. Авторы отмечают прямую коррелятивную связь между развитием асептического расшатывания и исходным количеством и качественным состоянием прилегающей к эндопротезу кости, а также величиной ее потери в период стрессового ремоделирования [6].

Изучение особенностей стрессового ремоделирования после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава с использованием метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии свидетельствует о выраженной потере минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в зоне, прилегающей к имплантату [30]. Исследование динамики МПКТ в системе «кость — эндопротез» в период адаптивной перестройки выявило, что на интенсивность потери и прироста прилегающей к эндопротезу костной массы оказывает влияние не только имплантат, но и исходное нарушение метаболизма костной ткани (системный остеопороз), что создает



**Рисунок 1. Фотоотпечаток рентгенограммы пациентки NN спустя десять лет после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (А) и схематическое изображение мест остеолитических изменений (В). Стрелками указаны перипротезные очаги остеолитических изменений**

предпосылки к увеличению микроподвижности и тем самым ускоряет развитие асептической нестабильности (рис. 1).

Системный остеопороз — многофакторное заболевание, в основе которого лежат процессы нарушения костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани и снижением синтеза кости [11, 13]. Операция эндопротезирования тазобедренного сустава все чаще выполняется на фоне этого заболевания. Нарушение ремоделирования костной ткани, присущее системному остеопорозу, часто является причиной ранней асептической нестабильности имплантата [5]. Характерные для остеопороза нарушения микроархитектоники трабекул и повышение их хрупкости увеличивают микроподвижность имплантата относительно прилегающей костной массы и оказывают негативное влияние на остеоинтеграцию.

В проведенных сравнительных исследованиях особенностей потери МПКТ в зонах Груена у пациентов с исходным остеопорозом и у больных, оперированных по поводу диспластического или деформирующего артроза и не имеющих изменений показателей МПКТ в телах позвонков поясничного отдела или в шейке бедра, установлено, что спустя 12 месяцев после операции МПКТ в зонах Груена не восстановилась до базовых значений и степень дефицита у больных с остеопорозом была в 2 раза и более выше, чем в контрольной группе [29].

Процессы нарушения костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани и снижением костеобразования, характерные для системного остеопороза, являются результатом нарушения тесного клеточного взаимодействия остеобластов (ОБ) и остеокластов (ОК), берущих начало от предшественников различных клеточных линий: ОБ — из мезенхимальных стволовых клеток, ОК — из макрофагально-моноцитарных клеток костного мозга [36]. ОБ — мононуклеарная

клетка, участвующая в процессе образования кости и минерализации клеток костного матрикса. Остеобласты играют фундаментальную роль в модуляции костного ремоделирования и регуляции метаболической активности других клеток костной ткани. ОБ секретируют ряд биологически активных соединений, посредством которых они влияют на процесс созревания клетки-предшественника ОК, превращая его в большую многоядерную клетку, способную участвовать в процессе резорбции, т.е. рассасывания костной ткани, действуя только на минерализованную кость, не изменяя собственно матрикса костной ткани. Созревание и дифференциация ОБ осуществляются под влиянием различных специфических факторов, воздействующих на процесс транскрипции, важнейшим из которых является протеин Cbfa1 (core-binding factor alpha 1; известный также как runt related transcription factor 2; RUNX2) [19]. У мышей с недостаточной функцией Cbfa1 наблюдается существенное замедление процесса костеобразования, не прослеживается созревание остеобластных клеток. Напротив, введение животным рекомбинантного Cbfa1 вызывает экспрессию в неостеогенных клетках генов, присущих ОБ [37]. Значимая роль, выполняемая протеином Cbfa1 (RUNX2) в дифференциации и созревании ОБ, проявляется также в способности белка регулировать функцию многих генов, участвующих в синтезе протеинов костной ткани: коллагена типа 1, остеопонтин, остеокальцин и костного сиалопротеина. Остеопонтин — фосфорилированный кислый гликопротеин, экспрессируется в течение активной стадии пролиферации ОБ и вовлекается в контроль взаимодействия между клеточным и внеклеточным матриксом. В отличие от остеопонтин остеокальцин (костный Gla-протеин) экспрессируется ОБ только в постпролиферативную фазу развития клетки. Он наиболее активен в течение процесса минерализации костной ткани. Считается, что остеокальцин активно участвует в регулировании механизма минерального отложения. Повышение концентрации пептида в плазме крови свидетельствует о завершении дифференциации и активности ОБ.

На рост и функциональную способность ОБ оказывают влияние также паракринные и/или аутокринные факторы, регулирующие активность процессов внутриядерной транскрипции, синтез остеопонтин и остеокальцин. К ним относится ряд факторов роста клеток (фактор роста фибробластов — FGF; инсулиноподобный фактор роста — IGF), модуляторы цитокинов ( $\beta$ -катенин), гормональные биологически активные вещества (глюкокортикоиды, паратгормон). Паратгормон (PTH), секретируемый в основном главными клетками околотитовидной железы, взаимодействует с плазматическим рецептором (PTH-R) ОБ, сопряженным с G-протеином. PTH-рецептор, оперирующий через G-белок, имеет три цепи внеклеточного фрагмента с N-концевым участком, семь трансмембранных фрагментов и внутриклеточную часть рецептора, также представленную тремя петлями полипептидной цепочки с C-концевым участком. При взаимодействии гормона с N-концевым участком рецепторного белка происходит

активация внутриклеточной части ГТФ-связывающего протеина (G-протеина), приводящей к диссоциации комплекса альфа-бета-гамма-нагруженной ГТФ. Альфа-субъединица активирует два эффекторных белка в системе клеточной сигнальной трансдукции — аденилатциклазу и фосфоорилазу С, изменяющих внутриклеточную концентрацию вторичных посредников — циклического аденозинмонофосфата, протеинкиназ типа А и С, ионизированного кальция, а также инозитолтрифосфата и диацилглицерина. Протеинкиназы А и С регулируют скорость внутриклеточных процессов, активируют индукцию экспрессии специфических генов в ядре ОБ, стимулируют пролиферацию клетки, участвуют в процессе высвобождения синтезированных клеткой биологически активных веществ.

В период активной фазы предшественник ОК представляет собой округлую одноядерную клетку моноцитарно-макрофагального ряда костного мозга, которая в последующем под влиянием активных факторов, продуцируемых ОБ, превращается в многоядерную клетку, активный ОК, резорбирующий костную ткань. Предположение, что активация и регуляция ремоделирования костной ткани являются следствием взаимодействия между ОБ и ОК, получило подтверждение в многочисленных исследовательских работах [17, 26, 36, 37]. Значительный прогресс в понимании процессов костного ремоделирования был достигнут с открытием цитокиновой системы RANKL-RANK-OPG [14, 26], играющей ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности ОК. Открытие этой системы стало краеугольным камнем для понимания механизмов регуляции костной резорбции, а также других процессов, вовлеченных в локальное ремоделирование кости. Регуляция остеокластогенеза осуществляется в основном при помощи двух цитокинов: лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (NF- $\kappa$ B) — RANKL [38] и остеопротегерина (OPG) [25] на фоне перmissive действия макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) [20]. RANKL — это гликопротеин, продуцируемый клетками остеобластного ряда и активированными Т-лимфоцитами, принадлежит к суперсемейству лигандов фактора некроза опухоли (TNF) и является главным стимулом для созревания ОК.

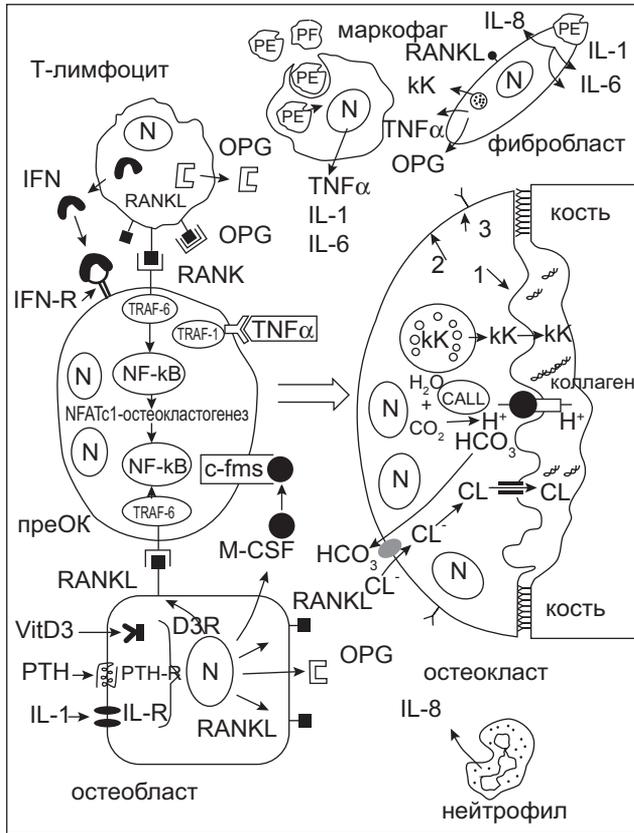
Молекулярная основа межклеточного взаимодействия с участием RANKL-RANK-OPG-системы может быть представлена следующим образом (рис. 2): RANKL, экспрессированный на поверхности ОБ, связывается с RANK-рецептором, расположенным на мембранах клеток-предшественников ОК и индуцирует процесс дифференцировки и активации ОК. Одновременно стволовые клетки костного мозга и ОБ высвобождают фактор, стимулирующий образование колоний макрофагов (M-CSF) [20]. Этот полипептидный фактор роста, взаимодействуя с его высокоаффинным трансмембранным рецептором (c-fms), активирует внутриклеточную тирозинкиназу, стимулируя процесс пролиферации и дифференциации клетки-предшественника ОК. Пролиферативная активность M-CSF значительно повышается при воздействии на ОБ паратиреоидного гормона,

витамина D<sub>3</sub>, интерлейкина-1 (IL-1), фактора некроза опухоли и, напротив, понижается под влиянием эстрогенов и остеопротегерина. Эстрогены, взаимодействуя с внутриклеточными рецепторами ОБ, повышают пролиферативную и функциональную активность клетки, одновременно понижая функцию ОК, стимулируя продукцию остеобластом OPG [18]. OPG — растворимый рецептор для RANKL, синтезируемый остеобластными клетками, а также клетками стромы, эндотелиальными клетками сосудов и В-лимфоцитами. Остеопротегерин действует как эндогенный рецептор-ловушка для RANKL, блокируя его взаимодействие с собственным рецептором (RANK), и таким образом угнетает формирование зрелых многоядерных клеток ОК, нарушая процесс остеокластогенеза, понижая активность резорбции костной ткани [40]. Синтезируемый и высвобождаемый остеобластными клетками RANKL является специфическим фактором, необходимым для развития и функционирования остеокластов. RANKL вступает во взаимодействие с тропным к нему рецептором RANK на мембране клетки-предшественника ОК (общий предшественник для ОК и моноцитов/макрофагов), приводя к внутриклеточным каскадным геномным трансформациям (рис. 2). RANK воздействует на ядерный фактор каппа-В (NF- $\kappa$ B) через сопряженный с рецептором протеин TRAF6, который активирует и транслоцирует NF- $\kappa$ B из цитоплазмы в клеточное ядро. Накопление активированного ядерного фактора каппа-В повышает экспрессию протеина NFATc1, являющегося специфическим триггером, запускающим процесс транскрипции внутриклеточных генов, формирующих процесс остеокластогенеза [20].

Дифференцированный ОК принимает определенное положение на поверхности кости и развивает специализированный цитоскелет, который позволяет ему создавать изолированную полость резорбции, микросреду между ОК и костью. В этом процессе активное участие принимает интегрин-avb3 [39] из семейства трансмембранных гликопротеидов-рецепторов, состоящих из альфа- и бета-субъединиц. При повышенной активности ОК avb3-интегрин экспрессируется как трансмембранный рецептор клеточной поверхности, легко вступающий во взаимодействие с различными белками внеклеточного матрикса, в частности с коллагеном типа 1. Поэтому avb3-интегрин выполняет ключевую роль в контактном взаимодействии ОК с внеклеточным матриксом. Интегриновый рецептор, связывающийся с коллагеном типа 1, претерпевает конформационные изменения и индуцирует в цитоплазме ОК повышение уровня ионизированного кальция и рН, а также фосфорилирование по тирозину ряда протеинов, играющих роль в контакте ОК с внеклеточным матриксом. Среди этих белков ключевыми участками передачи внеклеточных сигналов является тирозиновая протеинкиназа, сопряженная с цитоплазматическим доменом бета-субъединицы интегрин. Фосфорилирование по тирозину протеинов цитоплазмы ОК делает их способными активировать и вовлекать в последовательную цепь передачи сигналов другим молекулам: ГТФ-связывающим белкам

(G-протеинам), цитоплазматическим протеинкиназам и транскрипционным факторам клеточного ядра, что способствует модификации экспрессии специфических генов, проявляющейся в резорбирующей активности прикрепившейся к кости клетки остеокласта. Мембрана ОК, обращенная в образованную клеткой полость, формирует множество складок, приобретает гофрированный вид, что значительно увеличивает резорбиру-

ющую поверхность. Гофрированная часть мембраны ОК, обращенная в полость резорбции, обозначается как резорбтивная мембрана в отличие от остальной части — антирезорбтивной мембраны клеточной цитоплазмы. Микросреда созданной полости резорбции подкисляется посредством электрогенной подкачки в нее протонов. Внутриклеточный pH остеокласта поддерживается с участием карбоангидразы II (CA II) посредством обмена ионами  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  через антирезорбтивную мембрану клетки. Ионы  $\text{HCO}_3^-$  выводятся из клетки в экстрацеллюлярное пространство, в то время как ионы хлора поступают из экстрацеллюлярной жидкости в цитоплазму ОК. Ионизированный хлор по анионным каналам гофрированной резорбтивной мембраны проникает в микрополость резорбции, в результате чего pH в резорбтивной полости достигает величины 4,0–4,2. Кислая среда создает условия для мобилизации минеральной фазы кости и формирует оптимальную среду для деградации органического матрикса костной ткани с участием катепсина К, фермента, синтезируемого и высвобождаемого в полость резорбции «кислыми везикулами» остеокласта [28]. Синтез и накопление катепсина К «кислыми везикулами» цитоплазмы ОК осуществляется с участием CTSK-гена и модулируется факторами, влияющими на функцию ОК, включая цитокины (RANKL, TNF, IL-1), гормоны (эстрогены), внутриядерные факторы транскрипции. Так, интерлейкин-1, провоспалительный цитокин, активно стимулирующий резорбцию кости и ингибирующий процесс накопления костной массы, в экспериментах *in vivo* с использованием клеток линии RAW 264-7 в качестве клеток-предшественников ОК значительно стимулировал экспрессию катепсина К и CA II. Нарушение функции гена, ответственного за кодирование катепсина К, вызывает изменения в процессе костной резорбции и ремоделирования костной ткани, сопровождаемые развитием остеосклероза.



**Рисунок 2. Влияние продуктов износа пары трения эндопротеза на клеточно-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани**  
**Обозначения:** 1 — резорбтивная (гофрированная) мембрана остеокласта; 2 — антирезорбтивная мембрана остеокласта; 3 — рецептор  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ -интегрина; PTH — паратгормон и его рецептор (PTH-R); IL-1 — интерлейкин-1 и его рецептор (IL-R); VitD3 — витамин D<sub>3</sub> и его рецептор (D3-R); OPG — остеопротегерин; RANKL — лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-B (NF-κB); RANK — рецептор активатор ядерного фактора каппа-B (NF-κB); TRAF1, TRAF6 — рецепторы фактора некроза опухоли (TNF-α); NFATc1 — ядерный фактор, активированный T-лимфоцитом; M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор; CA II — карбоангидраза типа II; kK — катепсин К; IL-6, IL-8 — интерлейкины; PE — полиэтиленовые и металлические микрочастицы износа эндопротеза; c-fms — рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF).

Повышение экспрессии RANKL непосредственно ведет к активации резорбции кости и снижению МПКТ скелета. Введение мышам рекомбинантного RANKL уже к концу первых суток приводило к развитию гиперкальциемии, а к концу третьих — к существенной потере костной массы и снижению показателей МПКТ [38]. Баланс между RANKL и OPG фактически обуславливает количество резорбированной кости и степень изменения МПКТ. В экспериментах на животных установлено, что повышенная экспрессия OPG у мышей приводит к увеличению костной массы, остеопетрозу и характеризуется снижением количества и активности ОК, и напротив, при выключении гена OPG наблюдается понижение МПКТ, существенное повышение количества зрелых, многоядерных ОК, снижение плотности костной ткани и возникновение спонтанных переломов позвонков. Подкожное введение мышам рекомбинантного OPG в дозе 4 мг/кг в сутки в течение семи дней восстанавливало показатели минеральной плотности кости [13]. На модели адьювантного артрита у крыс линии Lewis введение OPG (2,5 и 10 мг/кг/сутки) в течение 9 дней в начальной стадии патологического процесса блокировало функцию RANKL и предотвращало потерю

**Таблиця 1. Фармакологічні засоби, нормалізуючі процес ремоделювання кістки і запобігання асептичній нестабільності ендопротеза**

Групи лікарських засобів	Препарати	Механізм дії
Бісфосфонати	Alendronat, risedronat, zoledronat	Інгібіція активності ОК
Анаболічні речовини	Parathormon, teriparatid	Стимуляція активності ОБ
Засоби з амбівалентними властивостями	Strontium ranelat	Угнетення активності ОК і стимуляція функції ОБ
Нестероїдні протизапальні засоби	Celecoxib	Угнетення активності COX2 і PG2
Антагоністи TNF	Etanercept, infliximab, adalimumab	Інгібіція активності ОК
Антагоністи IL-1	Anakinra	Інгібіція активності ОК
Антагоністи RANKL	Denosumab (prolia)	Інгібіція активності ОК
Інгібітори катепсина К	Odanacatib*	Угнетення активності катепсина

**Примечания:** COX2 — циклооксигеназа 2; PG2 — простагландин 2; \* — завершення повних клінічних випробувань к 2012 г.

маси кісткової та хрящової тканини. Результати проведених експериментів вказують на те, що функція OPG в основному заключається в зниженні або значному «виключенні» ефектів, обумовлених RANKL. В наші часи стало очевидним, що підтримання взаємозв'язку між RANKL і OPG є важливим умовою збереження рівноваги між резорбцією та формуванням кісткової тканини. Сопряженість цих двох процесів, відносні концентрації RANKL і OPG в кістковій тканині визначають головні детермінанти маси та міцності кістки. З моменту відкриття системи RANKL-RANK-OPG як кінцевого шляху формування та диференціації ОК многими дослідженнями [38, 40] підтверджено ведуча роль цього клітинно-молекулярного механізму патогенезу кісткового ремоделювання та можливого його участю в розвитку асептичної нестабільності ендопротеза, що відкриває можливості в пошуку нових підходів до профілактики та лікування даного стану з використанням медикаментозних засобів.

Проведені гистоморфологічні дослідження підтвердили існуючі в літературі дані про те, що однією з причин, що призводять до розвитку асептичної нестабільності ендопротеза, є остеоліз та металоз, що виникає на межі комплексу «кісткова тканина — ендопротез» [6, 8]. Остеоліз виникає в результаті асептичного запалення, викликаного продуктами зносу складових частин ендопротеза — металу та поліетилену в вузлі тертя [9]. В відповідь на потрапляння мікрочастинок з продуктів тертя пар імплантата в тканину розвивається відповідна реакція з участю багатьох клітин: макрофагів, фібробластів, нейтрофілів, лімфоцитів, остеобластів та остеокластів, основних клітин, що беруть участь в процесі ремоделювання кісткової тканини (рис. 2). Зазначено, що вираженість остеолізу прямо корелює з збільшенням в оточуючій тканині продуктів зносу пари тертя ендопротеза [6, 16]. При дослідженні перипротезних тканин виявлено, що в цій області виявляється велика кількість фагоцитів та макрофагів, які відомі як актива-

тори біосинтезу провоспалительних цитокінів, в тому числі інтерлейкінів (IL-1, IL-6), фактора некрозу пухли, індуючих формування предшественників остеокластів та їх диференціювання. Крім того, макрофаги, продукуючи інтерлейкіни, впливають на метаболізм ОБ, запускаючи механізм розвитку та активації ОК [1]. Активізація клітин-предшественників ОК факторами, звільнюваними фагоцитами/макрофагами та активованими ОБ, сумарно забезпечує механізм розвитку перипротезного остеолізу, резорбцію кісткової тканини та асептичне рихляння ендопротеза [16].

Оптимізація інтенсивності резорбції та кісткоутворення в кістковій тканині, прилежачій до ендопротезу, найбільш актуальна в перший рік після тотального ендопротезування, так як стресове ремоделювання, являючись реакцією адаптації кістки до нових умов, спочатку проявляється посиленням остеолізу. Прогресивна втрата кісткової тканини в період стресового ремоделювання може супроводжуватися асептичною нестабільністю ендопротеза.

Інтенсивність резорбції кісткової тканини, по думці багатьох дослідників [1, 9, 16], є процесом, який можна регулювати різними фармакологічними засобами (табл. 1).

Традиційна патогенетична терапія включає в свій арсенал препарати, що уповільнюють кісткову резорбцію (бісфосфонати, естрогени, кальцитонін), медикаменти, що стимулюють кісткоутворення (паратиреоїдний гормон, фториди, андрогени, анаболічні стероїди), та препарати багатопланової дії (вітамін D, статини). Фармакотерапевтична ефективність цих груп лікарських засобів в достатній мірі представлена в оглядовій роботі O.V. Glubochenko та співавт. [12].

Результатом розробки нової концепції на основі сучасного уявлення про клітинно-молекулярний механізм розвитку ремоделювання кістки став синтез специфічного людського моноклонального антитіла (ізотип імуноглобуліна IgG2; деносумаб, ком-

мерческое наименование препарата prolia) с высокой степенью аффинности к RANKL [35]. Он создан по технологии XenoMouse, позволяющей получать у мышей человеческие антитела взамен мышинных. В многочисленных лабораторных исследованиях, выполненных *in vitro* и *in vivo*, установлено, что деносумаб проявляет высокую способность ингибировать активность RANKL, в результате чего значительно замедляется и ослабляется процесс дифференцировки и активности ОК. Ингибция активности ОК под воздействием деносумаба приводит к понижению степени резорбции костной ткани у экспериментальных животных [22]. Результаты, полученные при исследовании эффективности деносумаба в лабораторных условиях, получили подтверждение в клинических наблюдениях [27].

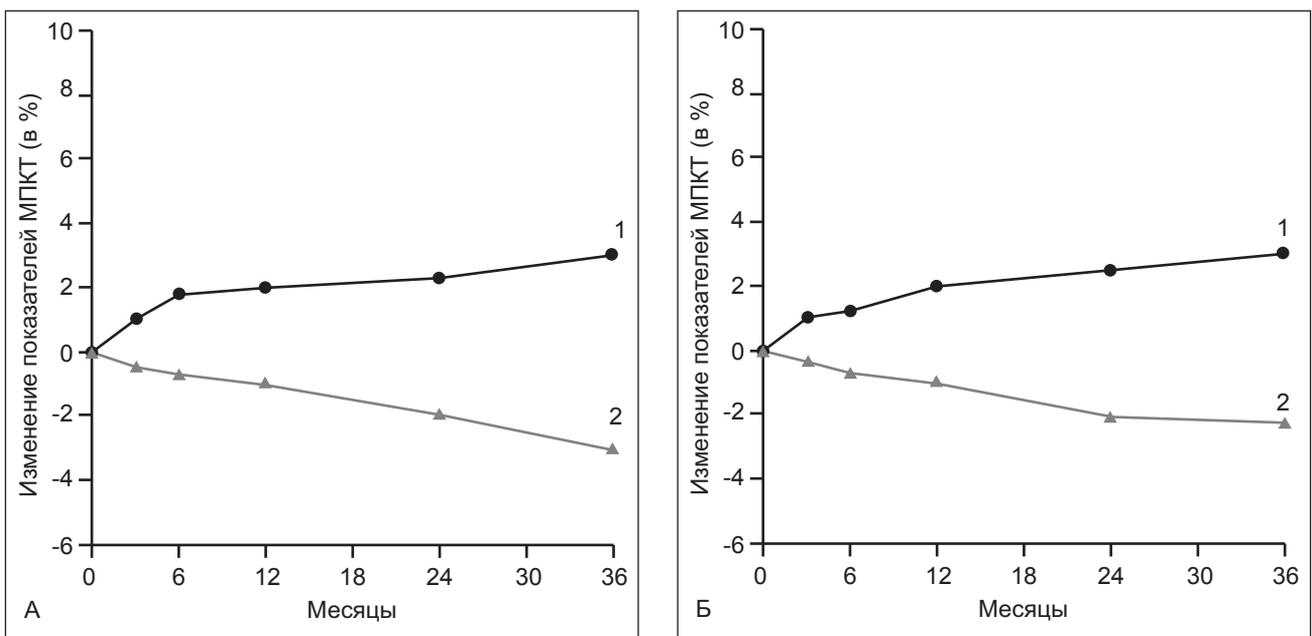
В результате проведенных клинических исследований [4] было доказано, что при назначении деносумаба в дозе 60 мг подкожно один раз в 6 месяцев эффективно подавляется костная резорбция у женщин в период менопаузы, увеличивается МПКТ и значительно снижается риск переломов костей (рис. 3). Данные рандомизированного плацебо-контролируемого изучения, направленного на оценку эффективности и безопасности деносумаба, полученные в наблюдениях 7868 женщин, больных верифицированным остеопорозом, показали снижение риска переломов позвонков на 68 %, переломов проксимального отдела бедренной кости — на 40 % по сравнению с группой лиц, получавших плацебо [4].

Проведенная терапия деносумабом в течение 36 месяцев (больные получали препарат один раз в 6 месяцев) сопровождалась повышением показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника на 9,2 %, бедренной кости — на 6,0 %. Проведенное сравнение клинической

эффективности деносумаба и алендроната зафиксировало преимущество деносумаба в плане более быстрого и существенного ингибирования процесса костной резорбции, а также значимого повышения показателей МПКТ на всех участках скелета в сравнении с алендронатом [3, 29]. В настоящее время клинически подтверждено, что деносумаб обладает благоприятным профилем долгосрочной безопасности [23].

Другим потенциальным кандидатом в качестве средства для лечения нарушений процесса ремоделирования кости является оданакатиб (МК-0822) — непептидный ингибитор катепсина К, основного протеолитического фермента ОК. Катепсин К играет ключевую роль в тканевой деструкции, осуществляемой остеокластом, ремоделировании кости и деградаци хряща [24]. При резорбции костной ткани после растворения гидроксипатитов происходит расщепление органических компонентов матрикса с участием катепсина К. В результате действия этого фермента из полости резорбции кости в кровотоки попадают большие фрагменты разрушенного коллагена, состоящие из N-телопептидов (NTX) и связанных с ними поперечных пиридиновых мостиков-сшивок, а также C-телопептидов коллагена типа I (CTX). Установлено, что протеолитическая активность катепсина К наиболее высокая при низких значениях pH [24].

В предклинических экспериментах и клинических наблюдениях определена высокая и избирательная, ингибирующая функцию катепсина К способность оданакатиба [10]. При приеме препарата в дозе 50 мг внутрь еженедельно в течение 36 месяцев отмечалось снижение концентрации в плазме крови маркеров резорбции костной массы (CTX и NTX) на 80 % в сравнении с исходными показателями. Прием оданакатиба 399 жен-



**Рисунок 3. Влияние деносумаба (1) в сравнении с плацебо (2) на изменение показателей МПКТ тазобедренного сустава (А) и шейки бедренной кости (В), наблюдаемых в течение 36 месяцев лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом (с разрешения S.R. Cummings и соавт. [4])**

щинами в постменопаузальном периоде с верифицированными признаками остеопороза в течение 36 месяцев понижал риск развития повторных нетравматических переломов проксимального отдела бедренной кости на 8,3 %, позвонков — на 10,7 %. Одновременно отмечалось повышение абсолютных показателей минеральной плотности костной массы шейки бедра и позвонков [34]. По данным American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, направленное на оценку клинической эффективности и безопасности оданакатиба, назначаемого для лечения и предотвращения переломов, должно завершиться к 2012 году.

## Список литературы

1. Abu-Amer L., Darwech J., Clohisy J.C. Aseptic loosening of total joint replacements: mechanisms underlying osteolysis and potential therapies // *Arthritis Res. Ther.* — 2007. — Vol. 9 (Suppl. 1). — S. 6.
2. Bozic K.J., Kurtz S.M., Lau E. et al. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 2009. — Vol. 91, № 1. — P. 128-133.
3. Brown J.P., Prince R.L., Deal Chad et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low mass: a randomised, blindet, phase 3 trial // *J. Bone Miner. Res.* — 2009. — Vol. 24, № 1. — P. 153-161.
4. Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis // *N. Eng. J. Med.* — 2009. — Vol. 361, № 8. — P. 756-765.
5. Drees P., Eckardt A., Gay S. et al. Molecular pathways in aseptic loosening of orthopaedic edoprothesis // *Biomed. Technik.* — 2008. — Vol. 53, № 3. — P. 93-103.
6. Drees P., Huber L.C. Molekulare und zelluläre Mechanismen der aseptischen Prothesenlockerung // *Rheuma Nachrichten, Zürich.* — 2005. — № 37. — P. 12-17.
7. Dreinhofer K., Dieppe P., Sturmer T. et al. Indication for total hip replacement comparison of assessments orthopaedic surgeons and referring physicians // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 65, № 10. — P. 1346-1350.
8. Filippenko V.A., Deduch N.V., Schkodovskaja N.Y. et al. Clinical and morphological aspects of aseptic loosening of the hip endoprothesis // *Orthop. Traumatol. Prosthetics.* — 2009. — № 3. — P. 65-69.
9. Gallo J., Raska M., Mrazek F., Petrek M. Bone remodeling, particle disease and individual susceptibility to periprosthetic osteolysis // *Physiol. Res.* — 2008. — Vol. 57, № 3. — P. 339-349.
10. Gauthier J.Y., Chauret N., Cromlish W. et al. The discovery of odanacatib (MK-0822), a selective inhibitor of cathepsin K // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2008. — Vol. 18, № 3. — P. 923-928.
11. Gehrig L., Lane J., O'Connor M. Osteoporosis: manegment and treatment strategies for orthopaedic surgeons // *J. Bone Joint Surgery.* — 2008. — Vol. 90, № 6. — P. 1362-1374.
12. Glubochenko O.V., Glubochenko V.G., Zacharchuk T.V. Contemporary aspects of the treatment of osteoporosis // *Clin. and Experim. Pathol.* — 2010. — Vol. 9, № 4(34). — P. 137-146.
13. Hamdy N.A.T. Osteoprotegerin as a potential therapy for osteoporosis // *Curr. Rheumatol. Res.* — 2006. — Vol. 8, № 1. — P. 50-54.
14. Hofbauer L., Rachner T. Die rolle RANK/RANKL/OPG-signalwegs in Knochenstoffwechsel // *Fortbildung Osteologie.* — 2010. — Vol. 3, № 5. — P. 118-121.
15. Holding C.A., Findlay D.M., Stamenkov R. et al. The corellation of RANK, RANKL and TNFalpha expression with bone loss volume and polyethylene wear debris around hip implants // *Biomaterials.* — 2006. — Vol. 27, № 30. — P. 5212-5219.
16. Iolascon G., Di Pietro D., Capaldo A., Gloria C. Periprosthetic bone density as outcome of therapeutic response // *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* — 2010. — Vol. 7, № 1. — P. 27-31.
17. Jakob F., Seefried L., Ebert R. Pathophysiology of bone methabolism // *Internist.* — 2008. — Vol. 49, № 10. — P. 1159-1169.
18. Kato S. Hormones and osteoporosis update. Estrogen and bone remodeling // *Clin. Calcium.* — 2009. — Vol. 19, № 7. — P. 951-956.
19. Kawamura N., Kugimiya F., Oshima Y. et al. Act 1 in osteoblasts and osteoclasts controls bone remodeling // *PLoS One.* — 2007. — Vol. 2, № 10. — P. 1058-1062.
20. Kitaura H., Zhou P., Novack D.V. et al. M-CSF mediates TNF-induced inflammatory osteolysis // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115, № 12. — P. 3418-3427.
21. Kreuzer J., Schneider M., Schiegel U. et al. Cemented total hip arthroplasty in Germany — an update // *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* — 2005. — Vol. 143, № 1. — P. 48-55.
22. Lewiecki E.M. Denosumab — an emerging treatment for postmenopausal osteoporosis // *Expert. Opin. Biol. Ther.* — 2010. — Vol. 10, № 3. — P. 467-476.
23. Moen M.D., Klam S.J. Denosumab: a review of its use in the treatment of menopausal osteoporosis // *Drugs. Aging.* — 2011. — Vol. 28, № 1. — P. 63-82.
24. Nagase Y., Tanaka S. Odanacatib (MK-0822) // *Clin. Calcium.* — 2011. — Vol. 21, № 1. — P. 59-62.
25. Pivonka P., Zimak J., Smith D.W. et al. Theoretical investigation of the role of the RANK-RANKL-OPG system in bone remodeling // *J. Theoretical. Biol.* — 2010. — Vol. 262, № 2. — P. 306-316.
26. Raggatt L.J., Partridge N.C. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling // *J. Biol. Chem.* — 2010. — Vol. 285, № 33. — P. 25103-25108.
27. Reid I.R., Miller P.D., Brown J.P. et al. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies // *J. Bone Miner. Res.* — 2010. — Vol. 25, № 10. — P. 2256-2265.
28. Reves Garcia R., Munoz-Torres M. Cathepsin K: biological aspects and therapeutic possibilities // *Med. Clin. (Barc.).* — 2008. — Vol. 131, № 6. — P. 218-220.
29. Rodionova S.S., Klyushnichenko I.V. The impact of osteoporosis on periprosthetic bone mineral density // *Calcif. Tissze Int.* — 2007. — Vol. 8, № 1. — P. 145.
30. Schönert M., Mayer-Wagner S., Mayer W. et al. Use of (18)F-FDG-Pet in the diagnosis of endoprothetic loosening

- of knee and hip implantants // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* — 2010 — Vol. 130, № 10. — P. 1231-1238.
31. Singh J.A. Epidemiology of knee and hip arthroplasty: a systematic review // *Open Orthopaedics J.* — 2011. — Vol. 5, № 1. — P. 80-85.
  32. Skutek M., Bourne R.B., MacDonald S.J. International epidemiology of revision THR // *Orthoped. Trauma.* — 2006. — Vol. 20, № 3. — P. 157-161.
  33. Steel N., Melzer D., Gardner E. et al. Need for and receipt of hip and knee replacement — a national population survey // *Pharmacology (Oxford).* — 2006. — Vol. 45, № 11. — P. 1437-1441.
  34. Stoch S.A., Wagner J.A. Cathepsin K inhibitors: a novel target for osteoporosis therapy // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 83, № 1. — P. 172-176.
  35. Suigimoto T. Anti-RANKL monoclonal antibody denosumab (AMG 162) // *Clin. Calcium.* — 2011. — Vol. 21, № 1. — P. 46-51.
  36. Tanaka J., Nakayamada S., Okada Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation // *Curr. Grug Target Inflamm. Allergy.* — 2005. — Vol. 4, № 3. — P. 325-328.
  37. Umland E.M. An update on osteoporosis epidemiology and bone physiology // *Univer. Tennessee Adv. Stud. Pharmacy.* — 2008. — Vol. 5, № 7. — P. 210-214.
  38. Vega D., Maalouf N.M., Sakhaee K. Clinical review: the role of receptor activator of nuclear factor-kappa B (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92, № 12. — P. 4514-4521.
  39. Wadas T.J., Deng H., Sprague J.E., Zheleznyak A. et al. Targeting the avb3 integrin for small-animal PET/CT of osteolytic bone metastases // *J. Nucl. Med.* — 2009. — Vol. 50, № 11. — P. 1873-1880.
  40. Wagner D., Fahrleitner-Pammer A. Levels of osteoprotegerin (OPG) and receptor activator for nuclear factor kappa B ligand (RANKL) in serum: are they of any help? // *Wien. Med. Wochenschr.* — 2010. — Vol. 160, № 17-18. — P. 452-457.

Получено 07.12.11 □

Сагаловські С., Шонерт М.  
Відділення ортопедії клініки Медіан, Бад Лаузік,  
Німеччина

Sagalovsky S., Schönert M.  
Department of Orthopaedics, Median Clinic, Bad Lausick,  
Germany

#### КЛІТИННО-МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АСЕПТИЧНОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ ЕНДОПРОТЕЗУ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА

#### CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF ASEPTIC INSTABILITY OF HIP IMPLANT

**Резюме.** В огляді літератури наведено сучасні погляди на клітинно-молекулярні механізми розвитку асептичної нестабільності при ендопротезуванні кульшового суглоба та нові можливості потенціальної терапії.

**Summary.** In literature review there is presented the contemporary views on cellular and molecular mechanisms development of the aseptic instability development at hip replacement and new possibilities of potential therapy.

**Ключові слова:** асептична нестабільність ендопротезу, механізм розвитку, лікування, деносумаб, оданакатіб.

**Key words:** aseptic instability of hip implant, mechanisms of development, therapy, denosumab, odanacatib.