

РОЛЬ ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ RANKL-RANK-OPG И КАТЕПСИНА К В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОПОРОЗА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

С. Сагаловски, П. Кунце, М. Шенерт

Отделение ортопедии клиники Медиан, Бад Лаузик, Германия

Контакты: Станислав Сагаловски stanislav.sagalovsky@median-kliniken.de

В обзоре литературы представлены современные взгляды на клеточно-молекулярные механизмы развития ремоделирования кости и патогенез остеопороза. Открытие цитокиновой системы RANKL-RANK-OPG и значительной роли катепсина К в процессе ремоделирования костной ткани внесло значительный прогресс в понимание механизмов развития остеопороза и позволило разработать препараты нового поколения — деносумаб, полностью человеческое моноклональное антитело к RANKL (receptor activator nucleus factor kappa B ligand), и ингибитор катепсина К оданакатиб, угнетающие процесс резорбции костной ткани.

Ключевые слова: ремоделирование кости, система RANKL-RANK-OPG, катепсин К, остеопороз, деносумаб, оданакатиб

THE ROLE OF CYTOKINE SYSTEM RANKL-RANK-OPG AND CATHEPSIN K IN THE PATHOGENESIS OF OSTEOPOROSIS: ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF DISEASE

S. Sagalovsky, P. Kunze, M. Schönert

Department of Orthopedics, Median Klinik, Bad Lausick, Germany

The article presents review of literature dedicated to the contemporary view on the cellular-molecular mechanisms of the bone remodeling and pathogenesis of the osteoporosis. The discovery of the cytokine RANKL-RANK-OPG system and significant role of the cathepsin K in process bone remodeling has made progress in understanding the mechanisms development disease and possible to development drugs of the new generation — denosumab, a fully human RANKL monoclonal antibody and inhibitor cathepsin K odanacatib that inhibits of the bone resorption.

Key words: bone remodeling, system RANKL-RANK-OPG, cathepsin K, osteoporosis, denosumab, odanacatib

Введение

Остеопороз (ОП) (по определению рабочей группы ВОЗ) — системное заболевание, характеризующееся метаболическими изменениями в структуре костной ткани скелета, приводящими к снижению массы кости и ее прочности, что существенно повышает риск переломов при минимальной травме или без нее [1]. ОП является одним из наиболее распространенных заболеваний, которое наряду с сердечно-сосудистой патологией, онкологическими процессами и сахарным диабетом занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения.

Эпидемиология

и медико-социальные проблемы ОП

Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в мире [2, 3] и Европе [4, 5], показали, что заболеваемость ОП регистрируется повсеместно. Так, по данным Häussler et al. [6], в Германии с населением в 82 млн человек ОП страдает до 7,8 млн старше 50-летнего возраста. В настоящее время в Рос-

сийской Федерации ОП подвержены около 14 млн человек, что составляет 10 % населения страны, 50 % из них впоследствии становятся инвалидами [7]. В рамках Европейского многоцентрового исследования EVOS-EPOS проведенным эпидемиологическим изучением установлено, что частота выявления ОП у женщин составляет 34 %, у мужчин — 26,4 %. Частота ОП в шейке бедренной кости достигает 19,3 % у женщин и 15,6 % у мужчин и в поясничном отделе позвоночника — 23,0 и 9,8 % соответственно [5, 8]. Одним из наиболее частых и серьезных осложнений ОП является перелом проксимального отдела бедра, приводящий к инвалидности и смертности. Показатели смертности в течение 1-го года после перелома составляют от 20 до 4 %, и этот показатель существенно выше у мужчин, чем у женщин [9]. У половины больных, выживших после перелома бедра, снижается качество жизни, они нуждаются в длительном постоянном уходе. Суммарная стоимость лечения больных с переломами, обусловленными ОП, в клиниках Европы достигает свыше 3 млрд евро ежегодно, в США — 17 млрд долл. [10, 11].

Риск переломов коррелирует с абсолютными показателями минеральной плотности кости (МПК) шейки бедра и позвоночника. Вероятность перелома увеличивается с возрастом и связана у пожилых людей с низкой МПК. Степень риска перелома бедра возрастает в 2–3 раза при каждом снижении МПК шейки бедренной кости на 1 стандартное отклонение в соответствии с критериями ВОЗ. Переломы позвонков также являются одним из наиболее распространенных типов остеопоротических нарушений целостности кости. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования ОП позвоночника в Европе (EVOS), частота переломов позвонков составляет в среднем 4,9 % у мужчин и 7,6 % у женщин [12].

Серьезной медицинской проблемой является ОП, развивающийся вследствие различных заболеваний: ревматологических, эндокринологических, онкологических, заболеваний почек и легких, органов пищеварения, а также как осложнение при длительном, неконтролируемом приеме ряда медикаментозных средств: кортикостероидов, иммунодепрессантов, тиреоидных гормонов и др. [13, 14]. При этом снижение МПК часто достигает критических величин ОП (–2,5 SD и более по Т-критерию). Таким образом, представленные материалы о значительном распространении ОП и остеопоротических переломов среди населения, тяжесть исходов, большие экономические затраты на лечение и реабилитацию больных несомненно свидетельствуют о высокой социальной значимости заболевания и проблемы ОП в целом.

Остеобласт и остеокласт: межклеточное взаимодействие

Остеопороз — многофакторное заболевание, в основе которого лежат процессы нарушения костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани и снижением синтеза кости. Образование кости превышает резорбцию в течение роста скелета, и, напротив, резорбция превалирует в течение последующего периода жизни человека. Оба процесса образования костной ткани тесно взаимосвязаны и являются результатом 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 [15]. 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 резорбции, т. е. рассасывании

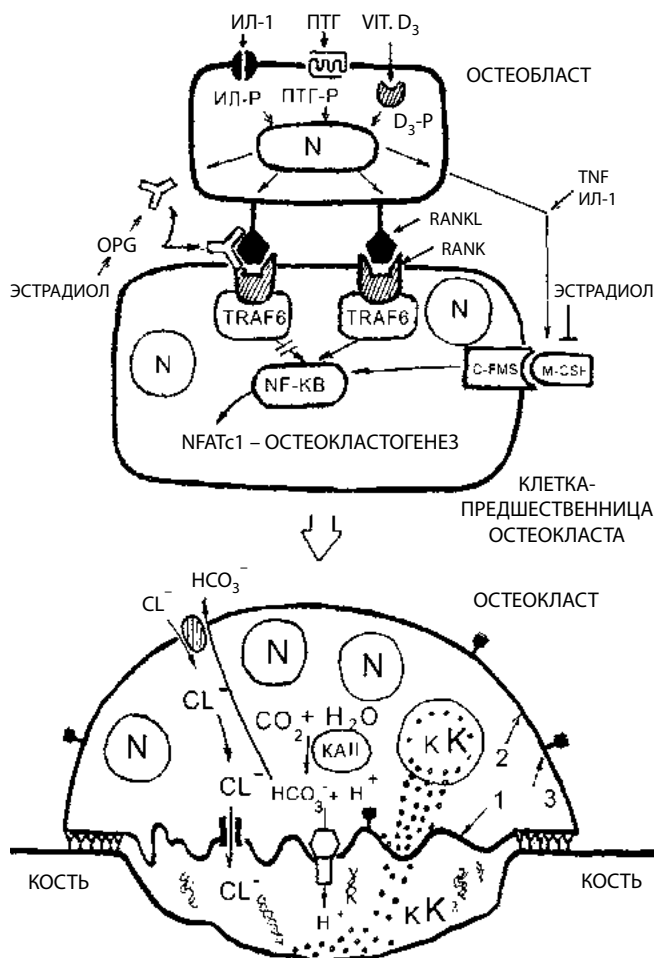
костной ткани, действуя только на минерализованную кость, не изменяя собственно матрикса костной ткани. Созревание и дифференциация ОБ осуществляется под влиянием различных специфических факторов, воздействующих на процесс транскрипции, важнейшим из которых является протеин Cbfa1 (core-binding factor alpha1; известный также как runt related transcription factor 2; RUNX2). У мышей с недостаточной функцией Cbfa1 наблюдается существенное замедление процесса костеобразования, не прослеживается созревание остеобластных клеток [16]. Напротив, введение животным рекомбинантного Cbfa1 вызывает экспрессию в неостеогенных клетках генов, присущих ОБ [17, 18]. 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 I, остеопонтина, остеокальцина и костного сиалопротеина [19].

На рост и функциональную способность ОБ оказывают влияние также паракринные и/или аутокринные факторы, регулирующие активность процессов внутриклеточной транскрипции, синтез остеопонтина и остеокальцина. К ним относится ряд факторов роста клеток: фактор роста фибробластов (FGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), модуляторы цитокинов (β -катенин), гормональные биологически активные вещества (глюкокортикоиды, паратгормон). Паратгормон (ПТГ), секретируемый в основном главными клетками околощитовидной железы, взаимодействует с плазматическим рецептором (ПТГ-Р) ОБ, сопряженным с G-протеином. При взаимодействии гормона с N-концевым участком рецепторного белка происходит активация внутриклеточной части гуанозинтрифосфат (ГТФ)-связывающего протеина (G-протеина), приводящая к диссоциации комплекса α - β - γ -субъединиц, составляющих G-протеин, с образованием активированной α -субъединицы, нагруженной ГТФ. Альфа-субъединица активирует 2 эффекторных белка в системе клеточной сигнальной трансдукции — аденилатциклазу и фосфолипазу C, изменяющих внутриклеточную концентрацию вторичных посредников — циклического аденозинмонофосфата, протеинкиназы типа A и C, ионизированного кальция, а также инозитолтрифосфата и диацилглицерина. Протеинкиназы A и C регулируют скорость внутриклеточных процессов, активируют индукцию экспрессии специфических генов в ядре ОБ, стимулируют пролиферацию клеток, 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 является следствием взаимодействия между ОБ и ОК, получило подтверждение в многочисленных исследовательских работах [20, 21].

Цитокиновая RANKL-RANK-OPG-система и регуляция остеокластогенеза

Значительный прогресс в понимании процессов костного ремоделирования был достигнут с открытием цитокиновой системы RANKL-RANK-OPG [22, 23], играющей ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности ОК. Открытие этой системы стало краеугольным камнем для понимания патогенеза ОП, остеокластогенеза и регуляции костной резорбции, а также других процессов, вовлеченных в локальное ремоделирование кости. Регуляция остеокластогенеза осуществляется в основном при помощи 2 цитокинов: лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) и остеопротегерина (OPG) [22] на фоне перmissive действия макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) [24]. RANKL — это гликопротеин, продуцируемый клетками остеобластного ряда и активированными Т-лимфоцитами, принадлежит к суперсемейству лигандов фактора некроза опухоли (TNF) [25] и является главным стимулом для созревания ОК. Молекулярная основа межклеточного взаимодействия с участием RANKL-RANK-OPG-системы может быть представлена следующим образом (см. рисунок): RANKL, экспрессированный на поверхности ОБ, связывается с RANK-рецептором, расположенным на мембранах клеток-предшественников ОК, и индуцирует процесс дифференцировки и активации ОК [26]. Одновременно стволовые клетки костного мозга и ОБ высвобождают фактор, стимулирующий образование колоний макрофагов (M-CSF) [24]. Этот полипептидный фактор роста, взаимодействуя с его высокоаффинным трансмембранным рецептором (c-fms), активирует внутриклеточную тирозинкиназу, стимулируя процесс пролиферации и дифференциации клетки-предшественника ОК [27]. Пролиферативная активность M-CSF значительно повышается при воздействии на ОБ паратиреоидного гормона, витамина D₃, интерлейкина 1 (ИЛ-1), TNF и, напротив, понижается под влиянием эстрогенов и остеопротегерина (OPG) [28]. Эстрогены, взаимодействуя с внутриклеточными рецепторами ОБ, повышают пролиферативную и функциональную активность клетки, одновременно понижая функцию ОК, стимулируя продукцию ОБ OPG [29]. Остеопротегерин — растворимый рецептор для RANKL, синтезируемый остеобластными клетками, а также клетками стромы, эндотелиальными клетками сосудов и В-лимфоцитами. Он действует как эндогенный рецептор-ловушка для RANKL, блокируя его взаимодействие с собственным рецептором (RANK), и угнетает формирование зрелых многоядер-



Клеточно-молекулярный механизм действия RANKL-RANK-OPG-системы, регулирующей костную резорбцию

Примечание. 1 — резорбтивная (гофрированная) мембрана ОК; 2 — антирезорбтивная мембрана ОК; 3 — рецептор интегрин; c-fms — рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF); ПТГ — паратиреоидный гормон и его рецептор (ПТГ-Р); OPG — остеопротегерин; RANKL — лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (NF-κB); RANK — рецептор-активатор ядерного фактора — NF-κB; TRAF 6 — рецептор фактора некроза опухоли (подобен TNF); NFATc1 — ядерный фактор, активируемый Т-лимфоцитом; M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор; TNF — фактор некроза опухоли; ИЛ-1 — интерлейкин 1 и его рецептор (ИЛ-Р); D₃ — витамин D₃ и его рецептор (D₃-Р); КА II — карбоангидраза типа 1; кК — катепсин К; N — ядра клеток.

ных клеток ОК, нарушая процесс остеокластогенеза, понижая активность резорбции костной ткани [30]. Синтезируемый и высвобождаемый ОБ-клетками RANKL является специфическим фактором, необходимым для развития и функционирования ОК. RANKL вступает во взаимодействие с тропным к нему рецептором RANK на мембране клетки-предшественницы ОК (общий предшественник для ОК и моноцитов/макрофагов), приводя к внутриклеточным каскадным геномным трансформациям. Рецептор RANK воздействует на ядерный фактор каппа-В (NF-κB) через сопряженный с рецептором протеин TRAF 6, который активирует и транслокирует NF-κB из цитоплазмы в клеточное ядро [31]. Накопление активированного ядерного фак-

тора каппа-В повышает экспрессию протеина NFATc1, являющегося специфическим триггером, запускающим процесс транскрипции внутриклеточных генов, формирующих процесс остеокластогенеза [32].

Остеокласт и регуляция костной резорбции

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 участвует интегрин — $\alpha\text{v}\beta 3$ [33] семейства трансмембранных гликопротеидов-рецепторов, состоящих из α - и β -субъединиц. При повышенной активности ОК $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегрин экспрессируется как трансмембранный рецептор клеточной поверхности, легко вступающий во взаимодействие с различными белками внеклеточного матрикса, в частности с коллагеном типа 1. Поэтому $\alpha\text{v}\beta 3$ -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 pH, а также фосфорилирование по тирозину ряда протеинов, играющих роль в контакте ОК с внеклеточным матриксом. Среди этих белков ключевыми участками передачи внутриклеточных сигналов является тирозиновая протеинкиназа, сопряженная с цитоплазматическим доменом β -субъединицы интегрин. Фосфорилирование по тирозину протеинов цитоплазмы ОК делает их способными активировать и вовлекать в последовательную цепь передачи сигналов другие молекулы: ГТФ-связывающие белки (G-протеины), цитоплазматические протеинкиназы и транскрипционные факторы клеточного ядра, что способствует модификации экспрессии специфических генов, проявляющейся в резорбирующей активности прикрепившейся к кости клетки ОК. Мембрана ОК, обращенная в образованную клеткой полость, формирует множество складок, приобретает гофрированный вид, что значительно увеличивает резорбирующую 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 ОК поддерживается с участием карбоангидразы (КА II) посредством обмена ионами $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ через антирезорбтивную мембрану клетки. Ионы 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 микро-

полость резорбции, в результате чего pH в резорбтивной полости достигает величин 4,2–4,5. Кислая среда создает условия для мобилизации МПК и формирует оптимальную среду для деградации органического матрикса костной ткани с участием катепсина К, фермента, синтезируемого и высвобождаемого в полость резорбции «кислыми везикулами» ОК [34]. Синтез и накопление катепсина К «кислыми везикулами» в цитоплазме ОК осуществляется с участием *CTSK*-гена и модулируется факторами, влияющими на функцию ОК, включая цитокины (*RANKL*, *TNF*, *ИЛ-1*), гормоны (эстрогены), внутриядерные факторы транскрипции [35, 36]. Так, интерлейкин-1 (*ИЛ-1*), провоспалительный цитокин, активно стимулирующий резорбцию кости и ингибирующий процесс накопления костной массы [37], в экспериментах *in vivo* с использованием клеток линии RAW 264.7 в качестве клеток-предшественников ОК значительно стимулировал экспрессию катепсина К и карбоангидразы (КА II) [38]. Нарушение функции гена, ответственного за кодирование катепсина К, вызывает изменения в процессе костной резорбции и ремоделирования костной ткани, сопровождаемые развитием остеопороза [39].

Повышение экспрессии *RANKL* непосредственно ведет к активации резорбции кости и снижению МПК скелета. Введение мышам рекомбинантного *RANKL* уже к концу 1-х суток приводило к развитию гиперкальциемии, а к концу 3-х — существенной потере костной массы и снижению показателей МПК [40]. Баланс между *RANKL* и *OPG* фактически обуславливает количество резорбированной кости и степень изменения МПК. 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 МПК, 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 7 дней восстанавливало показатели минеральной плотности кости [41]. На модели адьювантного артрита у крыс введение *OPG* (2,5 и 10 мг/кг/сутки) в течение 9 дней в начальной стадии патологического процесса блокировало функцию *RANKL* и предотвращало потерю массы костной и хрящевой ткани [42]. Проведенные эксперименты указывают на то, что функция *OPG* в основном заключается в понижении или значительном «выключении» эффектов, обусловленных *RANKL*. В настоящее время стало очевидным, что поддержание взаимосвязи между *RANKL* и *OPG* является важным условием сохранения равновесия между резорбцией и формированием костной ткани. Сопряженность этих двух процессов, относительные

концентрации RANKL и OPG в костной ткани определяют главные детерминанты массы и прочности кости. С момента открытия системы RANKL-RANK-OPG как конечного пути формирования и дифференциации ОК многими исследованиями подтверждена ведущая роль этого клеточно-молекулярного механизма патогенеза ОП, что открывает возможности в поиске новых подходов в лечении данного заболевания.

Традиционная патогенетическая терапия включает в свой арсенал препараты, замедляющие костную резорбцию (бисфосфонаты, кальцитонины, эстрогены, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов), медикаменты, стимулирующие костеобразование (фрагменты 1–34, 1–38 синтетического паратиреоидного гормона, фториды, андрогены, анаболические стероиды), препараты, действующие многопланово на процесс костного ремоделирования: стронция ранелат, активные метаболиты витамина D, оссеин-гидроксиапатитный комплекс, иприфлавон. Фармакотерапевтическая эффективность этих групп лекарственных средств в достаточной степени представлена в систематизированных обзорных работах Gehrig L. et al. [43], Yang R.S и Liu S.H. [44].

Деносумаб – синтетическое моноклональное антитело к RANKL

Результатом разработки новой концепции на основе современного представления о клеточно-молекулярном механизме развития ремоделирования кости при ОП стал синтез специфического человеческого моноклонального антитела (изотип иммуноглобулина IgG2, деносумаб) с высокой степенью аффинности к RANKL [45, 46]. В многочисленных лабораторных исследованиях, выполненных *in vitro* и *in vivo*, установлено, что деносумаб проявляет высокую способность ингибировать активность RANKL. Связывая RANKL подобно OPG, деносумаб предотвращает взаимодействие RANK с RANKL, в результате чего значительно замедляется и ослабляется процесс дифференциации и активности ОК. Ингибция активности ОК под воздействием деносумаба приводит к понижению степени резорбции костной ткани у экспериментальных животных [47, 48]. Результаты, полученные при исследовании эффективности деносумаба в лабораторных условиях, получили подтверждение в клинических наблюдениях.

В предварительных клинических исследованиях I фазы было установлено, что эффективной дозой является 60 мг деносумаба, содержащейся в 1 мл и вводимой п/к 1 раз в 6 мес. Наблюдения, в которых деносумаб сравнивали с другими человеческими моноклональными антителами, показали, что препарат имеет нелинейную фармакокинетику [49]. Клиренс деносумаба осуществляется 2 способами: один из них – прямое связывание с RANKL, второй – неспецифический катаболизм препарата клетками ретикулоэндотелиальной системы. Биологическая доступность при п/к

введении составляет 61 %. При исследовании фармакокинетики с повышением доз при единичной инъекции деносумаба у 49 здоровых женщин отмечались 3 этапа: продолжительная фаза адсорбции с максимальным содержанием в сыворотке крови ($C_{\text{макс}} = 7,73$ мкг/л) на 3–26-й день после инъекции, длительная β -фаза с периодом полураспада 32 дня при максимальной дозе и быстрая завершающая фаза, при которой содержание препарата в плазме крови снижалось ниже концентрации 1000 нг/мл.

Результаты основных рандомизированных плацебо-контролируемых II и III фаз исследований деносумаба у женщин, больных верифицированным ОП, были суммированы в систематизированных обзорах [49–51]. В результате проведенных клинических исследований [45–56] было доказано, что при назначении деносумаба в дозе 60 мг п/к 1 раз в 6 мес эффективно подавляется костная резорбция у женщин в период менопаузы, увеличивается МПК и значительно снижается риск переломов костей. Данные рандомизированного плацебо-контролируемого изучения FREEDOM, направленного на оценку эффективности и безопасности деносумаба, полученные в наблюдениях 7868 женщин, больных верифицированным ОП, убедительно показали снижение риска переломов позвонков на 68 %, переломов проксимального отдела бедренной кости на 40 % по сравнению с группой лиц, получавших плацебо [50]. Проведенная терапия деносумабом в течение 36 мес (больные получали препарат 1 раз в 6 мес) сопровождалась повышением показателей МПК поясничного отдела позвоночника на 9,2 %, бедренной кости на 6,0 %. Проведенное в ходе исследования III фазы программ DECIDE [52] и STAND [53] сравнение клинической эффективности деносумаба и алендроната (бисфосфоната, широко применяющегося при лечении ОП), зафиксировало преимущество деносумаба в плане более быстрого и существенного ингибирования процесса костной резорбции, а также значимого повышения показателей МПК на всех участках скелета в сравнении с алендронатом [54]. В ходе исследования оценивали влияние препаратов на МПК и показатели концентраций маркеров костной резорбции у женщин в постменопаузе с низкой костной массой. В исследовании приняли участие 1189 женщин (2 равные группы по 594 человека) в постменопаузе с Т-показателем бедренной кости и поясничного отдела позвоночника от –2,0 и ниже. Участницы одной группы получали 1 мл раствора деносумаба (60 мг) каждые 6 мес и таблетку плацебо внутрь ежедневно, другой группе 1 раз в 6 мес делали инъекцию 1 мл плацебо и 1 раз в неделю испытуемые получали таблетку алендроната (70 мг). Все женщины ежедневно принимали не менее 500 мг кальция и витамин D₃.

Среднее процентное изменение МПК в общем показателе бедра за 12 мес с начала исследования у при-

Сравнительная клиническая эффективность деносумаба и алендроната по их способности изменять МПК (%) и концентрацию маркеров костной резорбции (CTX и P1NP, %) в плазме крови женщин с постменопаузальным ОП

Исследовательская программа	DECIDE n = 1189	Значимость различий	STAND n = 504	Значимость различий
Источник	Brown et al. [2]		Kendler et al. [23]	
Исследуемые препараты	D vs A		D vs A	
Продолжительность исследования (мес)	12		12	
Лучевая кость	1,1 vs 0,6	$p < 0,0001$	1,25 vs 0,25	$p < 0,0001$
Бедренная кость	3,5 vs 2,6	$p < 0,0001$	1,9 vs 1,05	$p < 0,0001$
Вертел бедренной кости	4,5 vs 3,4	$p < 0,0001$	1,3 vs 0,38	$p < 0,0001$
Поясничный отдел позвоночника	5,3 vs 4,2	$p < 0,0001$	3,03 vs 1,85	$p < 0,0001$
CTX	89 vs 64	$p < 0,0001$	54 vs 34	$p < 0,0001$
P1NP	76 vs 56	$p < 0,0001$	67 vs 31	$p < 0,0001$

Примечание. D — деносумаб; A — алендронат; vs — сравнение действия препаратов; n — число пациентов, участвующих в исследовательской программе; CTX — C-телопептид коллагена типа I; P1NP — N-концевой пропептид проколлагена типа I.

нимавших деносумаб составило 3,5 %, у принимавших алендронат — 2,6 % ($p < 0,0001$) (см. таблицу). Деносумаб способствовал повышению МПК вертела бедренной кости на 4,5 % (3,4 % для алендроната), поясничного отдела — на 5,3 % (4,2 % для алендроната; $p < 0,0001$ во всех точках) и нижней трети лучевой кости на 1,1 % против 0,6 % для алендроната. Исследования DECIDE и STAND показали быстрое снижение концентрации маркеров костной резорбции в плазме крови при лечении деносумабом. Максимальное снижение наблюдалось в 1-й мес после приема препарата для CTX: 89 % против 61 % у женщин, получавших алендронат ($p < 0,0001$); к 3-му мес — 89 % против 66 % ($p < 0,0001$). Снижение показателей маркеров костной резорбции аминотерминального пропептида протоколлагена 1 типа (P1NP) также было более значимо в группе против 11 % для принимавших алендронат. Максимальное снижение концентрации P1NP было отмечено через 3 мес — на 76 % в группе женщин, получавших деносумаб, против 56 % в группе алендроната и сохранялось на протяжении 12 мес лечения ($p < 0,0001$).

Содержание P1NP в группе принимавших деносумаб в 1-й мес после приема снизилось на 26 %, что отличалось от таковой в контрольной группе. В настоящее время клинически подтверждено, что деносумаб обладает благоприятным профилем долгосрочной безопасности. По данным Leonard M. et al. [55], частота нежелательных явлений у пациентов, получавших терапию деносумабом, не отличалась от таковой в контрольной группе. Анализ результатов рандомизированных клинических исследований и 6-летнего изучения деносумаба свидетельствует о том, что лечение препаратом хорошо переносится и в целом безопасно для больных ОП [56].

Таким образом, успешный международный опыт клинического применения и обширная доказательная база деносумаба демонстрируют его хороший профиль переносимости и высокую клиническую эффективность, позволяющую существенно улучшить прогноз пациентов с ОП. Потенциальная возможность применения деносумаба в качестве монотерапии у пациентов с ОП, удобство применения (1 раз в 6 мес п/к) свидетельствуют о несомненных перспективах использования препарата для лечения и профилактики системного ОП и предупреждения переломов костей на фоне этого заболевания. Деносумаб (Пролиа, Amgen Inc.) является первым препаратом, представляющим собой человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к RANKL. Он разрешен к применению в США (FDA, 9.06.2009) и странах ЕС (EMA, 2.06.2010). В настоящее время лечение деносумабом получают 520 000 пациентов более чем в 58 странах мира.

Введение в лечебную практику деносумаба позволяет больным системным ОП с оптимизмом смотреть в будущее.

Ингибитор катепсина К — оданакатиб

Еще одно средство для лечения постменопаузального ОП — оданакатиб (МК-0822), непептидный ингибитор катепсина К, основного протеолитического фермента ОК [57]. Катепсин К играет ключевую роль в тканевой деструкции, осуществляемой ОК, ремоделировании кости и деградациии хряща [34]. При резорбции костной ткани после растворения гидроксил-апатитов происходит расщепление органических компонентов матрикса с участием катепсина К. В результате действия этого фермента из полости резорб-

ции кости в кровоток попадают большие фрагменты разрушенного коллагена, состоящие из N-телопептидов и связанных с ними поперечных пиридиновых мостиков-сшивок, а также C-телопептидов коллагена типа I (CTX) [58]. Установлено, что протео-литическая активность катепсина К наиболее высокая при низких значениях pH [34].

В преклинических экспериментах на животных и клинических наблюдениях определена высокая и избирательная, ингибирующая функцию катепсина К, способность оданакатиба [59]. При приеме препарата в дозе 50 мг внутрь еженедельно в течение 36 мес 399 женщинами с верифицированными признаками ОП отмечалось снижение концентрации в плазме крови маркеров резорбции костной массы – CTX, NTX и PINP на 50, 60 и 25 % соответственно в сравнении с исходными показателями. Одновременно отмечалось повышение абсолютных показателей МПК бедренной кости на 5,8 %, вертела бедренной кости на 5,0 % и поясничного отдела позвоночника на 7,9 % [60]. Прием оданакатиба в течение 36 мес снижал риск развития повторных нетравматических переломов проксимального отдела бедренной кости на 8,3 %, в поясничном отделе позвоночника – на 10,7 %. По данным American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, выполняемое с участием 16 000 пациентов, направлен-

ное на оценку клинической эффективности и безопасности оданакатиба, назначаемого для лечения и предотвращения переломов у женщин, больных постменопаузальным ОП, должно завершиться в 2012 г.

Заключение

Остеопороз по своему генезу является многофакторным заболеванием, значимость которого определяется его распространенностью среди населения, тяжестью течения, причиной смерти, потерей трудоспособности, снижением качества жизни, большими экономическими затратами на профилактику и лечение. Выяснение механизмов развития ОП с учетом межклеточных и молекулярных взаимодействий открывает новые направления в поиске лекарственных средств для лечения заболевания. Открытие ключевой роли цитокиновой RANKL-RANK-OPG-системы и катепсина К в процессе ремоделирования кости явилось основополагающим моментом для расширения представления о механизме развития ОП, что позволило разработать и внедрить в практику препарат деносумаб (Пролиа) – полностью человеческое моноклональное антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа-бета (RANKL), а также оданакатиб – ингибитор катепсина К, проходящий заключительную стадию клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Assessment of fracture risk its application to screening for postmenopausal women. WHO Technical Report Series, 2007:843.
2. Dhanwal D.K., Dennison E.M., Harvey N.C., Cooper C. Epidemiology of hip fracture: worldwide geographic variation. *Indian J Orthop* 2011;45:15–22.
3. Dennison E., Cooper C. Osteoporosis in 2010: building bones and (safely) preventing breaks. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:80–2.
4. Cole Z.A., Dennison E.M., Cooper C. Osteoporosis epidemiology update. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10(2):92–6.
5. Edelman E. Epidemiologie und gesellschaftliche Knochen der Osteoporose. *Bad Aibling*: 2009.
6. Häussler B., Gothe H., Gol D. et al. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany – the BoneEVA Study. *Osteoporos Int* 2007;18(1):77–84.
7. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз в Российской Федерации: проблемы и перспективы. *Научн практ ревматол* 2010;(5):14–8.
8. Reda A., Bartoletti M.G. Osteoporosis: epidemiology, clinical and biological aspects. *BMC Geriatrics* 2010;10(Suppl 1):L71.
9. Шостак Н.А. Остеопороз: настоящее и будущее. *Клиницист* 2006;(3):4–5.
10. IOF World Congress on Osteoporosis and 10th European Congress of Clinical and Economic aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. Plenary Lectures Abstracts. *Osteoporosis Int* 2010;21(Suppl 1):1–6.
11. Harvey N., Dennison E.M., Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:99–105.
12. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008;19(4):399–428.
13. Reginster J.Y. Antifracture efficacy of currently available therapies for postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 2011;71(1):65–78.
14. Romas E. Corticosteroid-induced osteoporosis and fractures. *Aust Prescr* 2008;31:45–9.
15. Raggatt L.J., Partridge N.C. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem* 2010;285(33):25103–8.
16. Ziros P.G., Basdra E.K., Papavassiliou A.G. Runx2: of bone and stretch. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40(9):1659–63.
17. Zhang X., Yang M., Lin L. et al. RUNX2 overexpression enhances osteoblastic differentiation and mineralization in adipose-derived stem cells in vitro and in vivo. *Calcif Tissue Int* 2006;79:169–78.
18. Merciris D., Marty C., Collet C. et al. Overexpression of the transcriptional factor RUNX2 in osteoblasts abolishes the anabolic effect of parathyroid hormone in vivo. *Am J Pathol* 2007;170:1676–85.
19. Tu Q., Zhang J., James L. et al. Cbfa1/Runx2-deficiency delays bone wound healing and locally delivered Cbfa1/Runx2 promotes bone repair in animal models. *Wound Repair Regen* 2007;15:404–12.
20. Jacob F., Seefried L., Ebert R. Pathophysiology of bone metabolism. *Internist* 2008;49:1159–69.
21. Umland E.M. An update on osteoporosis epidemiology and bone physiology. *Univer Tennessee Adv Stud Pharmacy* 2008;5(7):210–4.
22. Kearns A.E., Khosla S., Kosteniuk P.G. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev* 2008;29:155–92.
23. Trouvin A.P., Goeb V. Receptor activator of nuclear factor-kB ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss. *Clin Intervent Aging* 2010;5:345–354.

24. Lee M.S., Kim H.S., Yéon J.T. et al. GM-CSF regulates fusion of mononuclear osteoclasts into bone-resorbing osteoclasts by activating the Ras/ERK pathway. *J Immunol* 2009;183:3390–9.
25. Kollias G., Sfikakis P.P. (eds.). *TNF: pathophysiology, molecular and cellular mechanisms*. Basel: Karger AG; 2010.
26. Hofbauer L., Rachner T. Die Rolle des RANKL-RANK-OPG-Signalwegs in Knochenstoffwechsel. *Fortbildung Osteologie* 2010;3:118–21.
27. Sarahrudi K., Mousavi M., Thomas A. et al. Elevated levels of macrophage colony-stimulating factor in human fracture healing. *J Orthoped Res* 2010;28(5):671–6.
28. Imai Y., Kondoh S., Kouzmenko A., Kato S. Minireview: osteoprotective action of estrogens is mediated by osteoclastic estrogen receptor- α . *Mol Endocrinol* 2010;24:877–85.
29. Weitzmann N.M., Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006;116(5):1186–94.
30. Jabbar S., Drury J., Fordham J.N. et al. Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Pathol* 2011;64:354–7.
31. Darnay B.G., Besse A., Poblentz A. et al. TRAFs in RANK signaling. *Adv Exp Med Biol* 2007;597:152–9.
32. Zhao Q., Wang X., Liu Y. et al. NFATc1: functions in osteoblasts. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42:576–9.
33. Wadas T.J., Deng H., Sprague J.E. et al. Targeting the $\alpha v \beta 3$ integrin for small-animal PET/CT of osteolytic bone metastases. *J Nucl Med* 2009;50:1873–80.
34. McClung M. Cathepsin K inhibitors: a unique mechanism of action for the treatment of osteoporosis. Oregon: Williams and Wilkins; 2009.
35. Kato S. Hormones and osteoporosis update. Estrogen and bone remodeling. *Clin Calcium* 2009;19:951–6.
36. Hikiji H., Takato T., Shimizu T., Ishii S. The roles of prostanooids, leukotrienes and platelet-activating factor in bone metabolism and disease. *Prog Lipid Res* 2008;47:107–26.
37. Lee Y.-M., Fujikado N., Manaka H. et al. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions. *Int Immunol* 2010;22:805–16.
38. Fujisaki K., Tanabe N., Suzuki N. et al. Receptor activator of NF- κ B ligand induced the expression of carbonic anhydrase II, cathepsin K, and matrix metalloproteinase-9 in osteoclast precursor RAW 264-7 cells. *Life Sci* 2007;80:1311–8.
39. Pennypacker B., Shea M., Liu Q. et al. Bone density, strength, and formation in adult cathepsin K (-/-) mice. *Bone* 2009;44:199–207.
40. Vêga D., Maalouf N.M., Sakhaee K. Clinical review: the role of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4514–21.
41. Hamdy N.A. Osteoprotegerin as a potential therapy for osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:50–4.
42. Preisinger E. RANK/RANK-Ligand/OPG: Ein neuer Therapieansatz in der Osteoporosebehandlung. *J Miner Stoffwechs* 2007;14:144–5.
43. Gehrig L., Lane J., O'Connor M. Osteoporosis: management and treatment strategies for orthopaedic surgeons. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(6):1362–74.
44. Yang R.S., Liu S.H. Current pharmacological approaches to prevent and treat postmenopausal osteoporosis. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery* 2009;3:42–53.
45. Sugimoto T. Anti-RANKL monoclonal antibody denosumab (AMG 162). *Clin Calcium* 2011;21:46–51.
46. Varenna M., Gatti D. The role of RANK-ligand inhibition in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Reumatismo* 2010;62:163–71.
47. Helas S., Götsch C., Schoppet et al. Inhibition of receptor activator of NF- κ B ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. *Am J Pathol* 2009;175:473–8.
48. Kosteniuk P.J., Nguyen H.Q., McCabe J. et al. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL. *J Bone Miner Res* 2009;24(2):182–95.
49. Lewiecki E.M. Clinical use of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2807–12.
50. Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–65.
51. Moen M.D., Keam S.J. Denosumab: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drug Aging* 2011;28:63–82.
52. Brown J.P., Prince R.L., Deal C. et al. 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;24:153–61.
53. Kendler D.L., Roux C., Benhamou C.L. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25:72–81.
54. Baron R., Ferrari S., Russell R.G. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011;48:677–92.
55. Leonard M., Lehmann M.K., White D.A., Wyman M. Denosumab: a new therapy for osteoporosis. *Pharmacotherapy Update* 2010;13:10–9.
56. Mikosch P. Osteoporosetherapie mit Denosumab: 6-Jahres-Daten zu Knochendichte, Knochenumsatz und Verträglichkeit. *J für Mineralstoffwechsel* 2011;18(1):56–7.
57. Nagase Y., Tanaka S. Odanacatib (MK-0822). *Clin Calcium* 2011;21:59–62.
58. McCormick R.K. Osteoporosis: integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. *Altern Med Rev* 2007;12:113–45.
59. Perez-Castrillon J.L., Pinacho F., De Luis D. et al. Odanacatib, a new drug for the treatment of osteoporosis: review of the results in postmenopausal women. *J Osteoporos* 2010;pii 401581.
60. Eisman J.A., Bone H.G., Hosking D.J. et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect. *J Bone Miner Res* 2011;26(2):242–51.