

ПОВОРОЗНЮК В.В.¹,КОРЖ М.О.²,ГРИГОР'ЄВА Н.В.¹,КЛИМОВИЦЬКИЙ Ф.В.³¹ ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ² ДУ «Інститут патології хребта й суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», м. Харків³ Науково-дослідний інститут травматології та ортопедії Донецького національного медичного університету ім. М. Горького

ВПЛИВ БІВАЛОСУ НА РЕПАРАТИВНУ РЕГЕНЕРАЦІЮ КІСТКИ: ДАНІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТА КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Остеопороз — системне захворювання скелету, що характеризується зменшенням кісткової маси, погіршенням якості й вираженими структурними змінами кісткової тканини, які призводять до виникнення переломів навіть при незначній травмі. Остеопороз уражає від третини до половини жінок у постменопаузальному періоді, що пов'язано з більш низькими показниками піку кісткової маси порівняно з чоловіками та більш високими темпами її втрати в цей період. У чотирьох із десяти жінок протягом життя виникає один або більше остеопоротичних переломів. Дані ВООЗ свідчать про те, що щорічна кількість ліжко-днів у жінок постменопаузального періоду з остеопоротичними переломами проксимального відділу стегнової кістки перевищує цей показник для таких хвороб, як рак молочної залози, гострий інфаркт міокарда, хронічні захворювання легень, цукровий діабет та ін. Важливою особливістю остеопоротичних переломів є те, що при їх виникненні значно збільшується ризик подальших вертебральних і периферичних переломів.

Вік-залежне прискорення процесів ремоделювання кісткової тканини (КТ) із домінуванням резорбції над її формуванням, що є основою для розвитку остеопорозу, істотно погіршує перебіг фізіологічних фаз репарації перелому. Зниження темпів формування КТ характеризується зменшенням кількості й тривалості життя остеобластів, їх функціональної активності, що сприяє сповільненню процесів зрощення кістки. Оскільки такі хворі входять до групи ризику ускладненого перебігу посттравматичного періоду й часто потребують проведення додаткових хірургічних втручань для досягнення репарації кістки, ефективне лікування є важливою проблемою травматології та ортопедії.

На сьогодні відомо, що переломи в ділянках компактної (кортикальної) та губчастої (трабекулярної) КТ відрізняються термінами консолидації. Це пов'язано з особливостями структурної організації КТ. Губчаста КТ більш сприятлива для зрощення переломів, оскільки в її структурі знаходяться елементи, необхідні для формування регенерату (міжтрабекулярні простори містять кістковий мозок із поліпотентними стромальними клітинами, що беруть участь в утворенні пулу клітин регенерату, а на поверхні кісткових трабекул розташовується шар остеобластів). Компактна КТ характеризується низькою щільністю судин порівняно з губчастою, а також має певні особливості кровопостачання (кісткові канали містять судини, які забезпечуються кров'ю за рахунок судинних мереж мозкового каналу) [1, 2]. Вищевказані відмінності впливають на характер переломів і строки консолидації кісткових відламків.

Процес репаративної регенерації (консолидації) кістки є складним і багатоетапним. Клітинні й молекулярні процеси консолидації можна розподілити на чотири стадії, що частково перекривають одна одну: I — запальна реакція, II — формування тканиноспецифічних структур (грануляційної, фіброретикулярної тканин, хондроїду), III — формування кісткового регенерату, IV — ремоделювання кістки [1, 3].

Відновлення (репарація) кістки починається з утворення запальної гематоми, що виникає внаслідок розриву кровоносних капілярів у ділянці перелому. Синтезовані клітинами цитокіни стимулюють формування нових капілярів, позаклітинного матриксу, колагену й міграцію в ділянку перелому мезенхімальних клітин, що надалі диференці-

ються у фібробласти, остеобласти та хондробласти. На II стадії синтезовані остеобlastами й хондробlastами протеїни виступають субстратом для формування в ділянці травматичного ушкодження м'якотканинного регенерату. На III стадії відбувається його осифікація, утворюються кісткові містки між фрагментами зламаної кістки. Процес репаративної регенерації кістки завершується стадією ремоделювання, коли відновлюються її вихідна форма, структура й механічна міцність. Порушення на кожній із цих стадій можуть призвести до сповільнення процесу остеорепації або незрощення фрагментів кістки, що найчастіше зустрічається в пацієнтів, які входять до групи ризику, таких як особи літнього та старечого віку, а також у хворих на остеопороз, у яких якісні характеристики кісткової тканини значно погіршені [1, 3].

Репаративна регенерація кістки — генетично запрограмований процес, проте стадійно-часові характеристики його перебігу залежать від багатьох факторів — як ендогенних, так і екзогенних. Найважливішою умовою формування повноцінного регенерату є іммобілізація фрагментів кістки, для якої часто використовують різні види остеосинтезу. Проте в клінічній практиці не завжди є можливість обмежитися лише звичайними хірургічними втручаннями, оскільки часто міцність кісткової тканини недостатня для утримання внутрішнього фіксатора, а її регенераторна здатність ослаблена. У зв'язку з цим останнім часом поряд із розробкою й удосконалюванням методів остеосинтезу значну увагу приділяють використанню сучасних підходів до фармакотерапії репаративного остеогенезу, що дозволяє значно покращити результати лікування переломів.

Експериментальні дослідження, проведені за останні роки, виявили специфічні шляхи й можливі стимулюючі засоби для формування кісткової тканини. Серед цих агентів пептиди паратиреоїдного гормону (1-34-ПТГ, 1-84-ПТГ), кальцилітики (антагоністи кальцій-сенсорних рецепторів), фактори росту (кісткові морфогенетичні протеїни, інгібін, активін, міостатини, фактори росту фібробластів та тромбоцитів, судинний ендотеліальний фактор росту та ін.), інгібітори Wnt-сигнального шляху (склеростин і антитіла до DKK1), інгібітори протеосом, вітамін D та стронцію ранелат на тлі достатнього споживання кальцію. Інгібітори кишкової форми серотоніну й аналоги окситоцину та-

кож збільшують темпи остеогенезу *in vivo*. За даними деяких дослідників, ці агенти можуть бути ефективними для стимуляції кісткоутворення при остеопорозі й консолидації перелому завдяки безпосередньому впливу на процеси проліферації та диференціювання остеобластів. Певні агенти використовують для локального введення при виконанні хірургічного лікування, деякі можна призначати системно. Перераховані агенти розподіляють на неспецифічні й кістково-специфічні анаболіки, антикатаболічні (антирезорбтивні) препарати (табл. 1). На даний час продовжуються експериментально-клінічні дослідження, необхідні для підтвердження існування стратегій, спрямованих на стимуляцію процесу репаративної регенерації кістки.

Незважаючи на те, що основною метою медикаментозного лікування остеопорозу є запобігання переломам, у разі їх виникнення необхідно підтримувати швидкий та повноцінний відновлювальний процес. Ідеальний антиостеопоротичний препарат має діяти не лише на трабекулярну, але й на компактну КТ, що дозволить запобігати як вертебральним, так і периферичним переломам. Проте ефективність впливу існуючих антиостеопоротичних препаратів на процеси репаративної регенерації кістки в людини вивчено недостатньо.

Починаючи з II стадії загоєння перелому, істотного значення набувають формування й резорбція КТ. Застосування в цей період препаратів, що модулюють дані процеси, може сприяти повноцінній консолидації відламків кісток.

Встановлено, що деякі антирезорбтивні препарати (бісфосфонати, деносумаб) можуть уповільнювати перебіг репаративної регенерації, знижуючи темпи кісткоутворення. Результати досліджень ефективності різних препаратів, що застосовуються в профілактиці й лікуванні остеопорозу, для стимуляції загоєння переломів неоднозначні [7–14]. Продовжуються дискусії про можливість призначення цих препаратів пацієнтам у ранній період після перелому. Висловлюються також припущення, що лікарські засоби, які стимулюють формування КТ, можуть впливати на процеси зрощення кісток [2, 3]. У нещодавно проведеному експериментальному дослідженні на пацієнтах з переломами порівнювали ефективність паратиреоїдного гормону й антирезорбтивного препарату алендронату. Останній вірогідно порушував процеси утворення

Таблиця 1. Особливості дії деяких фармацевтичних агентів, що впливають на репаративну регенерацію

Агенти	Неспецифічна анаболічна дія	Специфічна анаболічна дія	Катаболічна дія
Кісткові морфогенетичні білки 2, 7	↑	↑↑↑	↑↑
Ендотеліальний ростовий фактор VEGF	↑↑↑	–	↑
Паратиреоїдний гормон	?	↑↑↑	↑
Бісфосфонати	–	?	↓↓↓
Деносумаб	–	–	↓↓↓
Антитіла до склеростину	?	↑↑↑	↓

кісткової мозолі [14]. За даними деяких авторів, застосування пептидів паратиреоїдного гормону може покращувати регенерацію кістки, підсилюючи хондрогенез і кальцифікацію хрящової тканини. В експериментальних дослідженнях на тваринах однократне введення паратиреоїдного гормону та його похідного терипаратиду позитивно впливало на морфометричні й механічні властивості кісткової мозолі в ділянці перелому, що сприяє прискоренню репарації та покращенню фіксації кісткових відламків [7, 14].

На сьогодні серед усіх перерахованих вище агентів стронцію ранелат (Бівалос) є єдиним лікарським засобом, що впливає як на процеси резорбції, так і на формування КТ. Використання Бівалосу збільшує активність остеобластів шляхом стимуляції їх проліферації та диференціювання, знижує рівень апоптозу остеобластів, пролонгуючи тим самим тривалість їх життя [7]. У той самий час в експериментальних умовах продемонстровано, що при застосуванні Бівалосу підвищується рівень апоптозу остеокластів і пригнічується їх активність [8, 9, 11].

Існуючі в літературних джерелах дані свідчать про те, що **Бівалос не лише позитивно впливає на процеси ремоделювання КТ, але й сприяє покращенню мікроархітекτονіки, підвищенню якісних характеристик КТ та ендохондральної осифікації, що є важливим у загосненні перелому** [12, 13, 15].

У ряді експериментальних досліджень продемонстровано позитивний вплив Бівалосу на біохімічні й мікроструктурні властивості кісткового регенерату, остеointegraцію імплантату в кісткову тканину й, відповідно, його фіксуєчі характеристики [7, 10, 11].

В. Nabermann та співавт. оцінювали ефективність Бівалосу порівняно з терипаратидом у пацієнтів з експериментальним остеопорозом унаслідок оваріоектомії із закритими переломами в ділянці діафіза [6]. У тварин, які одержували Бівалос, резистентність кісткової мозолі до скручування була вищою, ніж у тих, що не отримували лікування ($p < 0,05$). Збільшення резистентності до скручування не було відзначено в пацієнтів, які одержували терипаратид. У той самий час об'єм кісткового регенерату в ділянці перелому був більшим у пацієнтів, що отримували лікування.

У дослідженнях S. Salvin та співавт. на аналогічній експериментальній моделі було показано, що введення стронцію ранелату тваринам вірогідно покращувало механічні параметри КТ (робота руйнування, міцність КТ), а також показники мікроархітектоніки (за даними комп'ютерної томографії) у ділянці перелому великогомілкової кістки через 4 і 8 тижнів після травми [13].

Подальшим підтвердженням репаративних можливостей Бівалосу є дані двох експериментальних досліджень щодо його впливу на остеointegraцію імплантату. Бівалос вірогідно (дозозалежно) порівняно з контрольною групою (тварини, які не одержували лікування) покращував властивості кісткової тканини та її мікроархітекτονіку в ділянці титанового імплантату.

За результатами опублікованих досліджень, проведених за участю жінок із постменопаузальним остеопорозом, показано, що застосування Бівалосу позитивно впливає на мікроархітекτονіку не лише трабекулярної, але й компактною КТ.

На сьогодні в літературних джерелах описано ряд клінічних випадків ефективного застосування Бівалосу в травматології та ортопедії й показано його нові можливості в лікуванні перелому кісток, зменшенні вираженості больового синдрому та скороченні термінів лікування [13, 15]. Останніми роками в низці провідних журналів (*Bone, Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism, Rheumatology International* та ін.) з'явилися клінічні повідомлення про потенційний ефект Бівалосу в процесах зрощення кісток після переломів у пацієнтів із постменопаузальним і вторинним остеопорозом та у хворих на ревматоїдний артрит. У статті D.N. Alegre та співавт. описано позитивний досвід використання Бівалосу в лікуванні ускладнених переломів довгих кісток в осіб різного віку [4]. Незважаючи на деякі обмеження при аналізі даних клінічних випадків (особливості навантаження, репозиція відламків, тривалість консолидації, індивідуальні особливості фізіології КТ), що також можуть впливати на зрощення перелому в хворого, результати терапії свідчать про потенційні можливості застосування Бівалосу в клінічній практиці [3].

Нижче наведено декілька клінічних прикладів успішного застосування Бівалосу в пацієнтів з переломами.

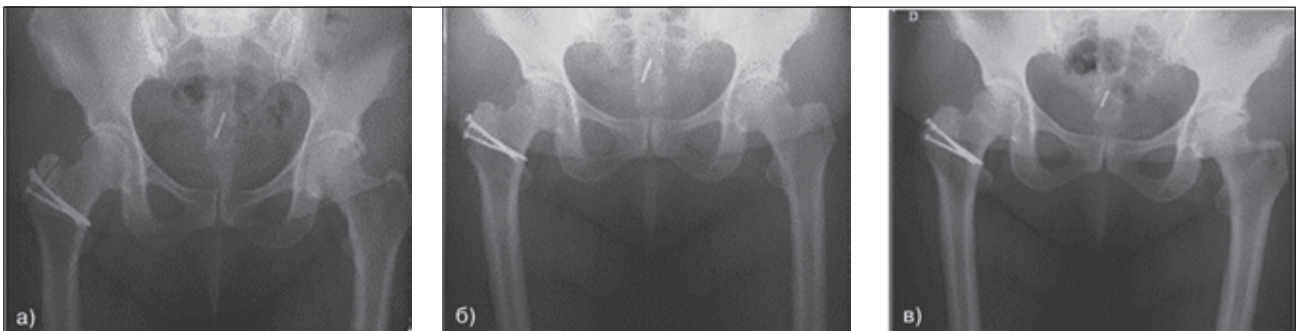


Рисунок 1. Фото рентгенограм стегнових кісток. Відсутність консолидації перелому протягом 12 місяців після остеотомії і встановлення штифтів (а), консолидація через 3 (б) і 6 місяців (в) лікування Бівалосом

Клінічний випадок 1 [3]. Жінка, 52 років, із первинним остеоартрозом кульшового суглоба після остеотомії стегнової кістки та фіксації штифтами. Через 6 міс. пацієнтка поскаржилася на посилення больового синдрому й зростаюче обмеження обсягів рухів у кульшовому суглобі. На контрольній рентгенограмі зареєстровано відсутність зрощення перелому в ділянці остеотомії й часткову рарефікацію КТ. Через 12 міс. після оперативного втручання діагностовано псевдоартроз на рівні вертлюга стегнової кістки (рис. 1а). Хворій призначено лікування Бівалосом (2 г/д). У динаміці через 3 і 6 міс. лікування пацієнтка істотних скарг не пред'являла. На рентгенограмі відзначені ознаки консолідації відламків (рис. 1б, 1в).

Клінічний випадок 2 [3]. Жінка, 63 років, із переломом кісток нижньої третини гомілки після падіння. Після 4 тижнів імобілізації у гіпсовій пов'язці зареєстровано порушення зіставлення кісткових

відламків. При плановому хірургічному втручанні великогомілкову кістку фіксували пластиною та спицями. Через 2 міс. проведено повторне оперативне втручання у зв'язку з неспроможністю фіксаторів. Застосовано додатковий зовнішній фіксатор з аутологічної кісткової тканини, та введені локально фактори росту. Після 4 міс. спостереження фіксатор був видалений, хворій дозволено пересуватися в гіпсовій пов'язці. На контрольних рентгенограмах діагностовано псевдоартроз (рис. 2а), у зв'язку з чим через 20 міс. після перелому призначено Бівалос і заплановане ще одне оперативне втручання. Під час наступного обстеження через 6 міс. на рентгенограмах відзначено консолідацію відламків. У хворої зник біль і пов'язані з ним клінічні симптоми (рис. 2в, 2г).

Клінічний випадок 3 [3]. Чоловік, 25 років, із переломом променевої кістки після падіння. Проведено репозицію відламків кістки та їх фіксацію пластинкою.

Через 4 тижні після оперативного втручання хворий поскаржився на виражений біль. На рентгенограмі виявлено виражену резорбцію кісткових відламків у ділянці перелому (рис. 3а). Призначено Бівалос. Під час наступного контрольного відвідування через 6 тижнів після початку прийому Бівалосу на рентгенограмі простежується формування кісткових трабекул у ділянці перелому. Біль у ділянці перелому пацієнта не турбував (рис. 3б).

Клінічний випадок 4 [3]. Чоловік, 47 років, із відкритим переломом кісток гомілки після падіння з мотоцикла. Після зіставлення відламків переведено зовнішню фіксацію. Хворий був виписаний, призначені анальгетики, препарати для профілактики тромбоемболії та антибіотики. Через 6 міс. зовнішній фіксатор було знято, проте ознак консолідації або утворення кісткового регенерату не виявлено. Через 8 міс. після перелому великогомілкову кістку було зафіксовано штифтом, введеним на всю довжину сегмента, одночасно виконано остеотомію малогомілкової кістки.

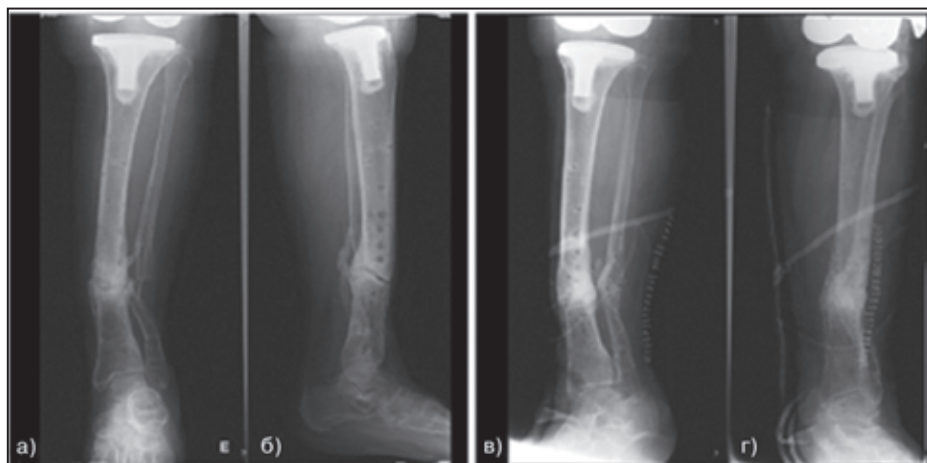


Рисунок 2. Фото рентгенограм кісток гомілки. Псевдоартроз через 20 місяців після перелому (а, б), консолідація місця перелому через 6 місяців після початку прийому Бівалосу (в, г)

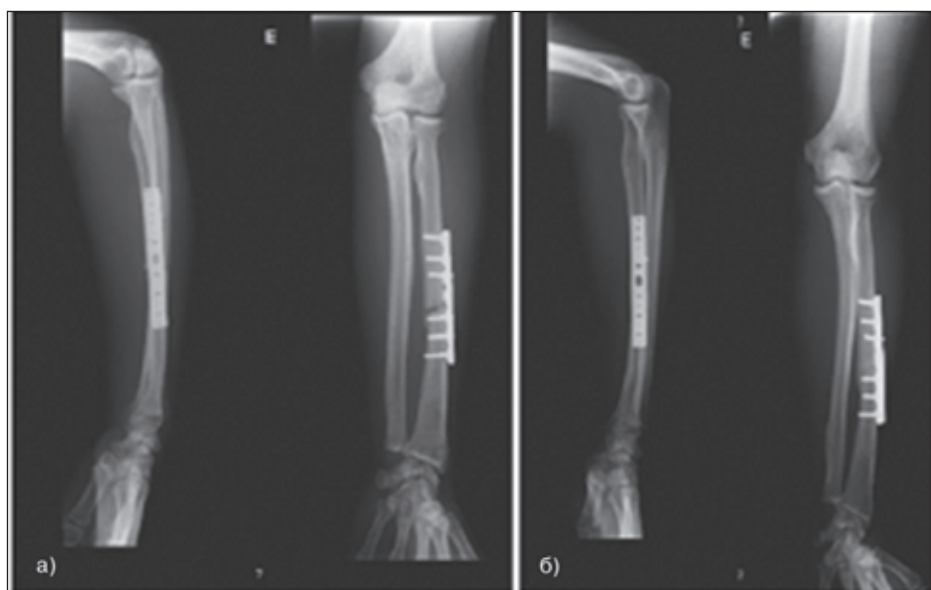


Рисунок 3. Фото рентгенограм променевої кістки. Виражена резорбція кісткових відламків через 4 тижні після хірургічної фіксації (а) і їх консолідація через 6 тижнів прийому Бівалосу (б)

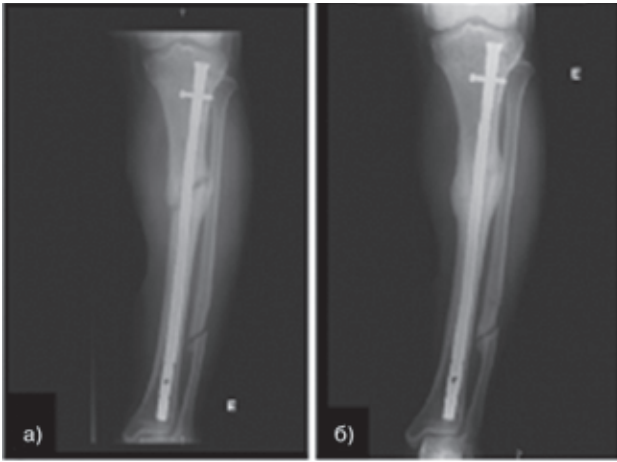


Рисунок 4. Фото рентгенограм кісток гомілки. Відсутність зрощення через 12 місяців після перелому (а) і консолідація після лікування Бівалосом (б)

Після 4 міс. консолідації відламків не відзначено, сформувався псевдоартроз у верхній третині великогомілкової кістки (рис. 4а). Хворому призначено Бівалос. Через 5 міс. на рентгенограмах видно чіткі ознаки консолідації, клінічний стан чоловіка значно покращився. Через 9 міс. на контрольних рентгенограмах псевдоартроз не виявлено, відзначене повне зрощення кістки (рис. 4б). Скарг хворий не пред'являв.

У клінічній травматології й ортопедії використання препарату, що здатний знижувати темпи резорбції й підвищувати темпи формування КТ, є фізіологічним підходом до лікування переломів. Це особливо важливо в осіб із множинними переломами або високою ймовірністю розвитку ускладнень під час відновлювального періоду. У зв'язку з позитивним впливом Бівалосу на регенерацію кістки,

яке було відзначено в експериментальних дослідженнях, на даний час проводяться декілька рандомізованих клінічних досліджень, спрямованих на вивчення ефективності Бівалосу для регенерації кістки в різних умовах:

- мультицентрове проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване міжнародне дослідження впливу стронцію ранелату в дозі 2 г/д на терміни консолідації переломів у чоловіків і жінок з остеопорозом «Дослідження з вивчення консолідації переломів кісток передпліччя» (протокол № CL3-12911-035);

- 12-місячне міжнародне відкрите дослідження в осіб з остеопорозом «Ефект стронцію ранелату (2 г/д) у пацієнтів за відсутності або з порушенням консолідації при переломах кінцівок» (протокол № CL3-12911-036);

- 12-місячне мультицентрове проспективне плацебо-контрольоване рандомізоване подвійне сліпе дослідження ефекту стронцію ранелату на стан кісткової тканини навколо ендопротеза в пацієнтів після тотальної артропластики (протокол № CL3-12911-037).

Наведені у статті експериментальні й клінічні дані свідчать про те, що **Бівалос покращує мікроархітектуру кісткової тканини й прискорює терміни консолідації переломів**. Завдяки описаному позитивному впливу терапії в наведених клінічних випадках, навіть без рандомізованого контролю, з'явилася нова інформація про клінічну ефективність медикаментозного лікування остеопорозу щодо консолідації кістки після переломів. **Рандомізовані дослідження, що проводяться в цьому напрямку, дозволять оцінити роль Бівалосу в пацієнтів після ендопротезування, а також в осіб із порушеною консолідацією.**

Список літератури

1. Корж Н.А., Горидова Л.Д., Романенко К.К. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Локальные факторы, влияющие на заживление перелома (сообщение 4) // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2006. — № 2. — С. 99-106.
2. Корж Н.А., Дедух Н.В., Никольченко О.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Системные факторы, влияющие на заживление перелома (сообщение 3) // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2006. — № 2. — С. 93-99.
3. Alegre D.N., Ribeiro C., Sousa C., Correia J., Almeida L.S.L. Possible benefits of strontium ranelate in complicated long bone fractures // Rheumatol. Int. — 2010. — DOI 10.1007/s00296-010-1687-8.
4. Alegre D.N. Clinical experience of fracture healing // OsteoOpinion. — 2010. — Vol. 6, № 17. — P. 2-3.
5. Alkhiary Y.M., Gerstenfeld L.C., Krall E. et al. Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1-34) // J. Bone Joint Surg. Am. — 2005. — 87. — P. 731-741.
6. Habermann B., Kafchitsas K., Olender G. et al. Strontium ranelate enhances callus strength more than PTH 1-34 in an osteoporotic rat model of fracture healing // Calcif. Tissue Int. — 2010. — 86. — P. 82-89.
7. Lehman R.A. Jr, Dmitriev A.E., Cardoso M.J. et al. Effect of teriparatide [rhPTH (1, 34)] and calcitonin on intertrans-

verse process fusion in a rabbit model // Spine. — 2010. — 35. — P. 146-152.

8. Li Y., Feng G., Gao Y. et al. Strontium ranelate treatment enhances hydroxyapatite-coated titanium screws fixation in osteoporotic rats // J. Orthop. Res. — 2010. — 28. — P. 578-582.

9. Li Y.F., Luo E., Feng G. et al. Systemic treatment with strontium ranelate promotes tibial fracture healing in ovariectomized rats // Osteoporos. Int. — 2010. — 21. — P. 1889-1897.

10. Little D. Biology of fracture healing and effect of osteoporotic therapies // Oral presentation at IBMS Davos Workshops Bone Biology & Therapeutics (9-11.03.2008).

11. Maimoun L., Brennan T.C., Badoud I. et al. Strontium ranelate improves implant osseointegration // Bone. — 2010. — 46. — P. 1436-1441.

12. Rizzoli R., Chapurlat R.D., Laroche J.-M. et al. Effects of strontium ranelate and alendronate on bone microstructure in women with osteoporosis Results of a 2-year study // Osteoporos. Int. — 2012. — 23. — P. 305-315.

13. Salvin S., Quartuccio L., Maset M. et al. Strontium ranelate and femoral fracture healing during rheumatoid arthritis and osteoporosis // Bone. — 2009. — 45. — S. 143.

14. Sloan A.V., Martin J.R., Li S. et al. Parathyroid hormone and bisphosphonate have opposite effects on stress fracture repair // Bone. — 2010. — 47. — P. 235-240.

15. Tarantino U., Celi M., Saturnino L. et al. Strontium ranelate and bone healing: reports of two cases // Clin. Cases Miner. Bone Metab. — 2010. — 7. — P. 65-68.

Отримано 18.12.12. ■