

ОБЗОР ОТДЕЛЬНЫХ ДОКЛАДОВ КОНГРЕССА АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА ИССЛЕДОВАНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ И МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА 2019 (AMERICAN SOCIETY OF BONE AND MINERAL RESEARCH 2019)



© Ж.Е. Белая

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Ежегодный конгресс Американского Общества Исследований Костной Ткани и Минерального Обмена представляет наиболее значимые результаты в области фундаментальных и клинических исследований остеопороза и других метаболических заболеваний скелета.

Профессор Медицины и Фармакологии Колумбийского Университетского колледжа врачей и хирургов города Нью-Йорк Джон Белизикян и Директор Центра Здоровья Мышц и Скелета Линда Боневольд из Индианаполиса, штата Индиана каждый год выбирают наиболее значимы, с их точки зрения абстракты, для представления в рамках обзора результатов исследований перед конгрессом. Однако не все из представленных исследований являются актуальными для России, так как довольно много значимых работ относятся к эпидемиологии и фармакоэкономике остеопороза в США или применению препаратов, которые не зарегистрированы в Российской Федерации. В настоящем обзоре представлены только очень ограниченная выборка тезисов конгресса, объединенные по темам, которые актуальны, на сегодняшний день.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: костная ткань; остеопороз; конгресс

REVIEW OF CERTAIN ARTICLES OF THE AMERICAN SOCIETY OF BONE AND MINERAL RESEARCH (ASBMR) ANNUAL CONGRESS 2019

© Zhanna E. Belaya

Endocrinology Research Centre, Moscow Russia

The annual congress of the American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR) presents the most significant results among the basic and clinical research in the field of osteoporosis and other metabolic bone diseases. Professor of Medicine John Bilezikian, M.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons New York, New York and Lynda F. Bonewald Ph.D. Director, Indiana Center for Musculoskeletal Health, Indianapolis, Indiana, every year present the most outstanding abstracts before the ASBMR. However, not all of these researches are relevant for Russia, as some of them relates to the epidemiology and pharmacoeconomics of osteoporosis specifically in the US. This review presents only a very limited selection of congress abstracts, combined on topics that seem relevant today.

KEYWORDS: bone; osteoporosis; congress

Достаточно давно обсуждается проблема лечения остеопороза, пациентам, которые перенесли патологический перелом. Пациенты с переломами вследствие остеопороза подвержены риску повторного перелома уже в течение ближайшего года [1]. Службы профилактики повторных переломов заключаются в организации передачи информации о патологическом переломе после лечения у травматолога к специалисту терапевтического профиля [2]. Как правило, врач или медицинская сестра оценивает характер травматического воздействия и все случаи перелома при минимальной травме и передает их для долечивания специалисту по остеопорозу. Однако остаются вопросы действительно ли эта мера активного направления пациентов от врачей-травматологам к специалистам по остеопорозу эффективна для предупреждения новых переломов.

Целью шведского исследования стал анализ эффективности внедрения **службы профилактики повторных переломов** для предупреждения новых перело-

мов [3]. Исследование проводилось в двух клиниках Швеции. В общей сложности за период с 2012 по 2017 гг. было выявлено 15 968 пациентов (средний возраст 73,5 года (SD 12,4), 76% женщин) с зарегистрированным патологическим переломом вследствие остеопороза (проксимальный отдел бедренной кости, клинический перелом позвоночника, плечевая кость, лучевая кость и таз). После внедрения службы профилактики повторных переломов использование препаратов для лечения остеопороза в течение первого года после перелома увеличилось с 14% до 27%. **Риск повторного перелома снизился на 21% (отношение шансов 0,79; 95% ДИ 0,70–0,89; $p < 0,001$), что предупреждает 1 перелом из 50 пациентов, вовлеченных в программу.** Таким образом, **внедрение** службы профилактики повторных переломов в двух шведских больницах сопровождалось снижением риска повторных переломов, которое достигало максимума в группе наиболее возрастных пациентов [3].

В Российской Федерации созданы пилотные программы службы профилактики повторных переломов [2], особенно активно в городе Ярославль. Исследование, проведенное в Швеции, определяет эффективность этих мер, и создает предпосылки для дальнейшего развития службы профилактики повторных переломов в РФ и мире.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОПОРОЗА. ЧТО ДЕЛАТЬ, ЕСЛИ ПРИНЯТО РЕШЕНИЕ ОТМЕНИТЬ ДЕНОСУМАБ?

Целый ряд абстрактов был посвящен последовательной терапии остеопороза и вопросам назначения бисфосфонатов (БФ) после отмены деносумаба. Так, в работе Zanchetta, et.al. [4] под наблюдением были 98 пациенток, которые в среднем получали инъекции деносумаба на протяжении 2,33 лет. После отмены деносумаба 65 женщин не получили лечения, а 33 пациентки получили различные БФ (золедронат – 24; таблетированный ризедронат – 2 и таблетированный ибандронат – 7). Пациенты не отличались по возрасту и индексу массы тела. В результате наблюдения было показано, что прием БФ уменьшает потерю костной ткани, особенно в проксимальном отделе бедренной кости, и предотвращают резкое повышение маркеров костного ремоделирования после отмены деносумаба. В ретроспективном исследовании электронных медицинских карт (с 1.01.2013 по 3.01.2019) [5] было включено 94 пациента с остеопорозом, которые получили в среднем 5,6 дозы деносумаба и затем получали БФ. У 35 пациентов имелись полные данные, включая минеральную плотность кости (МПК) при последующем наблюдении. Из них 20 пациентов получали пероральные БФ и 15 получали внутривенно золедроновую кислоту. Средняя длительность периода между последней дозой деносумаба и первой дозой БФ составила 182 дня для пероральных БФ и 275 дня для золедроновой кислоты. Задержка назначения перорального БФ после последней дозы деносумаба сопровождалась более выраженным снижением МПК, тогда как при задержке начала терапии в/в золедронатом наблюдалась тенденция к сохранению или увеличению МПК.

В исследовании, когда женщины в постменопаузе в возрасте 52–82 года в течение 15 месяцев получали терипаратид (3 месяца), далее терипаратид и его комбинацию с деносумабом, а затем в интервал между 15 и 27 месяцем золедроновую кислоту, было показано, что потеря МПК была меньше у тех, кто получил инфузию золедроновой кислоты ранее чем на 26 неделе после последней инъекции деносумаба [6]. По всей видимости время назначения золедроновой кислоты после последней инъекции деносумаба имеет значение. Вместе с тем, первые результаты исследования, когда золедронат вводился в интервале через 6 (n=20) или 9 (n=20) месяцев после инъекции деносумаба или при повышении маркера костного разрушения на 50% показали снижение МПК вне зависимости от времени введения золедроната [7]. Меньше вопросов возникает при назначении таблетированных БФ. Так, при вторичном анализе исследования DAPS у большинства пациентов алендронат позволял сохранить увеличение МПК, достигнутое спустя 1 год те-

рапии деносумабом. У пациентов с более выраженным увеличением МПК в первый год повышена вероятность снижения МПК во второй год, тогда как другие характеристики пациентов не являются предикторами ответа на лечение алендронатом [8].

Таким образом, если принято решение об отмене деносумаба, пациенту должны быть рекомендованы БФ. Таблетированные БФ можно назначать сразу через 6 месяцев после предыдущей инъекции деносумаба, а золедроновую кислоту, по всей видимости, через 7–8 месяцев после последней инъекции деносумаба. Очевидно, что сохраняется необходимость мониторинга МПК при переводе пациентов с деносумаба на БФ.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, КОТОРЫЕ МОГУТ ОБЪЯСНИТЬ НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАХОДКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕНОСУМАБОМ

После отмены деносумаба потеря МПК протекает более быстро, чем при отмене других препаратов с обратимым действием, например, при отмене терипаратида. Кроме того, отмена деносумаба сопряжена с повышением уровня маркеров костного обмена выше, чем они были исходно, а также повышением частоты переломов тел позвонков у лиц с множественными переломами тел позвонков в анамнезе [9]. Для понимания механизмов быстрой потери МПК, Michelle McDonald и соавторы разработали новую методологию прижизненной визуализации остеокластов в динамике на интактной эндокортикальной поверхности большеберцовой кости у живых мышей в режиме реального времени [10]. Они получили смешанные химерные клетки костного мозга, в которых остеокласты были как *LysMtdT+*, так и *Blimp-1gfp+* или *CSF1Rgfp+*, посредством слияния клеток. Используя лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа бета (РАНКЛ) для стимуляции остеокластов и остеопротегерин-Fc (OPG-Fc) для имитации деносумаба, они изучили динамику и функцию остеокластов. В исследовании наблюдалось повторное слияние продуктов деления остеокластов с родительскими клетками или другими остеокластами – процесс, который был назван ресайклинг остеокластов. После обработки OPG-Fc накапливались мелкие круглые клетки *LysM+Blimp-1+* (остеокласты ресайклинга). Крайне важно, что через 3–4 недели после отмены OPG-Fc (*OPG:W*) остеокласты ресайклинга вновь сливались с образованием активных остеокластов, что напоминало стимуляцию с помощью РАНКЛ. Секвенирование РНК показало, что остеокласты ресайклинга *LysM+CSF1R+* имеют уникальный транскрипционный профиль по сравнению с клетками, которые не сливались, вследствие чего можно предположить, что эта популяция клеток отличается от предшественников остеокластов. Таким образом, выявление остеокласт – ресайклингов дает новое понимание в поведении этих клеток и объясняет раннее восстановление остеокластов после отмены деносумаба, что в свою очередь объясняет повышение костного разрушения и повышение риска переломов, описанные после отмены деносумаба [10].

Уникальной особенностью деносумаба является возможность непрерывного повышения МПК в течение 10 лет наблюдения в условиях клинического

исследования. **Для понимания биологических процессов, которые происходят в костной ткани за 10 лет лечения деносумабом была создана модель симуляции 10-летнего ремоделирования костной ткани в биоптатах пациентов** [11]. Использовались 7 биоптатов гребня подвздошной кости от 7 пациентов из справочной базы данных биопсии ETH Zurich. Образцы были сопоставимы с исходными значениями в исследовании FREEDOM по возрасту и объемной доле губчатого вещества костной ткани. Костный мозг заполнялся равномерным распределением мезенхимальных и гемопозитических стволовых клеток, поверхности костной ткани покрывались выстилающими клетками, а механическая нагрузка рассчитывалась с использованием анализа микро-конечных элементов. Были выполнены симуляции двух групп (лечения и контроля) для моделирования протокола исследования FREEDOM в течение 10-летнего периода. Условия были идентичны, за исключением того, что группа лечения получала виртуальные инъекции деносумаба через 6-месячные интервалы. На симуляционных моделях удалось показать значительное снижение количества остеокластов, что сопровождалось повышением ПАНКЛ и последующим небольшим повышением количества остеокластов. Эти изменения сопровождалось умеренным увеличением толщины трабекул (что может косвенно говорить о сохранении минимальной активности остеобластов). В группе плацебо кость подверглась значительной деградации [11].

Еще два фундаментальных исследования, посвященные биологии ПАНКЛ могут объяснить неожиданную пользу, выявленную в исследовании FREEDOM [12]. Так частота падений была статистически значимо ниже в группе лечения деносумабом (4,5%) по сравнению с плацебо (5,7%) за три года наблюдения. Кроме того, у пациентов с сахарным диабетом на диетотерапии отмечалось улучшение компенсации углеводного обмена.

Pin F и коллеги [13] предположили наличие связи между мышечной силой и экспрессией ПАНКЛ на основании исследований в культурах опухолевых клеток. Опухоли внекостной локализации могут оказывать значительное влияние на массу костной ткани даже при отсутствии метастазов. Многие из таких опухолей вызывают потерю ткани скелетных мышц, что приводит к кахексии. Было обнаружено, что клетки ES-2 (серозный рак яичников) вырабатывают ПАНКЛ, о чем свидетельствует его высокий уровень в асцитической жидкости у мышей с ES-2 (140 пг/мл) и повышенная секреция в культуре клеток ES-2 (+246%, $p < 0,001$). Мышечные волокна C2C12 подвергались воздействию 200 нг/мл рекомбинантного ПАНКЛ. После обработки в течение 72 часов в них наблюдалась выраженная атрофия волокон (-20% относительно контроля, $p < 0,01$), что также соответствовало повышенному уровню TRAF6 и сниженной активации анаболического пути АКТ/мTOR. Это позволяет предположить, что ПАНКЛ может служить причиной мышечной атрофии у мышей ES2 путем непосредственного нарушения синтеза мышечных белков. Эти исследования подчеркивают, что нематастатические опухоли могут оказывать влияние на костную ткань, и указывают на необходимость адаптации лечения к типу опухоли. В настоящее время проводятся исследования, чтобы определить возможность использования антагонистов

ПАНКЛ для снижения негативных эффектов, связанных с ростом опухоли ES-2, в отношении не только костной, но и мышечной ткани.

Косвенное подтверждение этих данных, а также объяснение более низкой частоты падений у пациентов с остеопорозом, получавших деносумаб по сравнению с плацебо можно найти в небольшом пилотном проекте [14], целью которого стало определить влияние деносумаба на мышечную силу, функции и чувство равновесия у пожилых людей. В исследование было включено 79 пожилых людей (≥ 65 лет), проживающих вне дома престарелых, с высоким риском падений и/или переломов. Пациенты получали инъекцию деносумаба ($n=51$) или золедроновой кислоты ($n=28$). Через 6 месяцев время выполнения тестов «встать и идти» и «короткой платформы физических возможностей» улучшилось на $p=0,041$; $p=0,003$ соответственно. Страх падения снизился по шкале «страх упасть» на 3,1 балла (-5,5, -0,8, $p=0,01$) и уменьшился по шкале «уверенность в балансе» на 7,8% (1,0, 14,6, $p=0,025$). Таким образом, деносумаб продемонстрировал положительные эффекты в виде улучшения баланса, улучшения функциональных возможностей и уменьшения страха падения. Однако необходимы более крупные исследования, чтобы подробней изучить эти эффекты и потенциальные механизмы.

Достаточно неожиданно была выявлена связь между ПАНКЛ и углеводным обменом. Megan Weivoda и соавторы [15] изучали как остеокласты могут влиять на остеобласты и какие факторы участвуют в сопряжении процессов резорбции и формирования костной ткани. Исследователи использовали деносумаб как нейтрализующее антитело к ПАНКЛ, которое уменьшает количество остеокластов и вызывает связанное с ним снижение количества остеобластов. Женщины в постменопаузе были случайным образом распределены в группы плацебо (П) и деносумаба. Через 3 месяца после введения препарата брали образцы сыворотки крови и костного мозга и выполняли пункционную биопсию костей; полученные биоптаты центрифугировали для удаления костного мозга и гомогенизировали для выделения РНК. Образцы РНК анализировали методом РНК-секвенирования; последующий анализ методом Ingenuity Pathway Analysis выявил 63 гена, которые подавлялись деносумабом. **Гибридизация костной ткани человека in situ подтвердила, что остеокласты, в отличие от остеобластов и остеоцитов, экспрессируют депептидилпептидазу 4 (DPP4)**. Анализ DPP4 в сыворотке крови методом ИФА выявил значимое снижение у пациентов группы деносумаба после введения препарата ($P=0,023$). DPP4 является мишенью препаратов группы глиптинов для лечения сахарного диабета; ингибирование DPP4 предотвращает инактивацию глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1). Поскольку деносумаб вызывает снижение DPP4, выполнялось измерение концентрации GLP1, глюкозы и инсулина у участников исследования. Повышение уровня GLP1 у получавших деносумаб пациентов приближалось к статистической значимости ($P=0,051$), однако явные изменения концентрации глюкозы или инсулина отсутствовали. Поскольку пациенты находились в состоянии эугликемии, исследователи ретроспективно изучили эффекты у женщин с сахарным диабетом, получавших

деносумаб, бисфосфонат (БФ) или кальций/витамин D по поводу остеопороза в течение 1 года (N=115). У пациентов, получавших деносумаб, наблюдалось значимое снижение уровня HbA_{1c} в сравнении с получавшими БФ ($P < 0,001$) и кальций/витамин D ($P=0,003$). Остается не до конца понятной роль экспрессии DPP4 в остеокластах. Однако исследователи предложили объяснение этому факту. Поскольку в предыдущих исследованиях было продемонстрировано, что остеобласты преимущественно используют гликолиз в процессе формирования костной ткани, можно предположить, что в РАНКЛ-индуцированных остеокластах DPP4 увеличивает доступность глюкозы, связывая ремоделирование костной ткани с энергетическим обменом в поддержку процесса формирования костной ткани.

В целом эти данные демонстрируют новую связь между РАНКЛ, DPP4, контролем гликемии и поддерживают проведение проспективных исследований для оценки влияния деносумаба на гомеостаз глюкозы, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

НАРУШЕНИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И МИНЕРАЛИЗАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Первичный гиперпаратиреоз

Тактика ведения пациентов с мягкими формами гиперпаратиреоза вызывает много споров. Впервые были представлены результаты 10-летнего наблюдения за качеством жизни пациентов с этой формой первичного гиперпаратиреоза в зависимости от проведенного лечения [16]. Всего в исследование был включен 191 пациент, из которых 96 пациентов были рандомизированы для хирургического лечения и 95 больных остались без терапии. Средний возраст включенных пациентов составил $64,2 \pm 7,4$ (SD) лет. Комплексная психопатологическая рейтинговая шкала изучалась исходно и в конце исследования. В начале исследования все пациенты имели значительно более низкий балл во всех четырех психологических областях в SF-36 по сравнению со шведскими нормативными данными. Оценки социального функционирования ($82,7 \pm 23,3$), психического здоровья ($74,5 \pm 21,4$), жизненной силы ($57,1 \pm 26,4$) и ролевых связей ($68,1 \pm 40,7$) были ниже ($p < 0,05$), чем нормативные оценки. Через 10 лет группа пациентов, которым было проведено хирургическое лечение, набрала в среднем лучшие показатели по жизненной силе (хирургия: $65,1 \pm 20,2$ по сравнению с без лечения: $57,4 \pm 22,7$; $p=0,038$) и по эмоциональной роли (хирургия: $82,8 \pm 35,5$ по сравнению с группой без лечения: $69,6 \pm 42,4$; $p=0,037$). В группе хирургического лечения наблюдалась тенденция к улучшению социального функционирования ($p=0,070$). Не было различий между группами в физиологических подшкалах. Таким образом, результаты этого большого долгосрочного рандомизированного контролируемого исследования пациентов с мягкими формами первичного гиперпаратиреоза показывают, что психологические и ментальные области затронуты больше, чем физические области. При длительном наблюдении через 10 лет пациенты, рандомизированные для хирургического лечения, получили более высокие оценки по психологическим доменам [16].

Анализ психических особенностей пациентов с нормокальциемическими формами первичного гиперпаратиреоза в другой работе показал ухудшение когнитивных функций у таких пациентов по сравнению с контрольной группой без первичного гиперпаратиреоза [17].

Гипопаратиреоз

Впервые были представлены результаты исследования RACE – это открытое долговременное исследование безопасности и эффективности рекомбинантного человеческого паратиреоидного гормона (rhPTH [1-84]) для лечения гипопаратиреоза у взрослых пациентов (ClinicalTrials.gov NCT01297309). Первоначально пациенты получали подкожно rhPTH (1-84) в дозе 25 или 50 мкг/сутки один раз в день со ступенчатой корректировкой дозы от 25 мкг (вверх или вниз) до максимального значения 100 мкг/день. В ходе исследования дозы rhPTH (1-84), кальция (Ca) и кальцитриола можно было корректировать, чтобы поддерживать уровни кальция в сыворотке крови с поправкой на альбумин в целевом диапазоне 8,0–9,0 мг/дл. Из 49 пациентов, зарегистрированных в 12 центрах США (средний возраст $48,1 \pm 9,78$ года; 81,6% женщин), представлены данные (среднее значение \pm стандартное отклонение) от 34 пациентов, закончивших 72 месяца (M72) лечения rhPTH (1-84). Уровни кальция в сыворотке крови с коррекцией альбумина (мг/дл) поддерживались в пределах целевого диапазона (исходно $8,4 \pm 0,70$; M72, $8,4 \pm 0,68$). Экскреция кальция с мочой и уровень фосфора в сыворотке сохранялись в референсном интервале. Уровень содержания продукта кальция X фосфора (мг²/дл²) снизился (исходно $42,1 \pm 6,35$; M72, $33,7 \pm 5,01$). Маркеры костного обмена достигали пика через ~1 год после начала лечения rhPTH (1-84), а затем медленно снижались до нового относительно стабильного плато выше исходного значения, но в пределах или чуть выше нормального диапазона. МПК было относительно стабильным, за исключением дистального отдела лучевой кости, где снижение МПК в пределах нормального диапазона наблюдалось на 72 месяце наблюдения. Таким образом, непрерывное использование rhPTH (1-84) в течение 6 лет было безопасным и привело к улучшению ключевых показателей минерального гомеостаза, в частности к прогрессивному снижению содержания кальция в моче, стабилизации маркеров костного обмена [17].

Кроме того, для адекватной заместительной терапии гипопаратиреоза был предложен фрагмент молекулы паратиреоидного гормона hPTH (1-34) для перорального приема. Yosef Saqso и соавторы [18] предположили, что пероральный hPTH (1-34), вводимый несколько раз в день, может давать терапевтический эффект в течение дня без инъекций, что будет более удобно для пациентов и приведет к лучшему контролю кальция и фосфора в сыворотке и моче. На ASBMR были доложены первые результаты второй фазы рандомизированного исследования для оценки профилей фармакокинетики и фармакодинамики нескольких доз (0,5 и 1,5 мг) и схем (два, три и четыре раза в день) hPTH (1-34) для лечения гипопаратиреоза по сравнению с применением hPTH (1-84) 100 мкг. В исследование было включено 16 пациентов с гипопаратиреозом. Кальций и фосфат сыворотки

и мочи, 1,25-дигидроксивитамин D (1,25D) и hPTH (1-34) были проанализированы в дополнение к общей безопасности. Фармакодинамические параметры в день лечения сравнивали с теми же параметрами в день до лечения (исходный уровень).

В результате исследования было показано, что пероральный hPTH (1-34) четыре раза в день увеличивал сывороточный кальций приблизительно на 0,3 мг/дл (7,7–8,0) в среднем по сравнению с исходным уровнем, и увеличение сывороточного кальция сохранялось в течение 24 часов. Кроме того, фосфат сыворотки снизился в среднем на 0,5 мг P/дл (от 4,4 до 3,9) ниже исходного уровня, и это снижение сохранялось в течение 24-часового периода. Средний уровень сыворотки 1,25(OH)D увеличился на 25,3 пг/мл (с 30,4 до 55,7). Из пероральных схем наибольшее влияние оказала доза для приема 4 раза в день, которая составила приблизительно 65% от влияния 100 мг (максимальная суточная доза) hPTH (1-84) на эти три параметра. Применение hPTH (1-34) перорально четыре раза в день и hPTH (1-84) также приводило к снижению среднего уровня суточного содержания кальция в моче. Побочных явлений и гиперкальциемии зафиксировано не было.

Таким образом, пероральный прием hPTH (1-34) четыре раза в день вызывал повышение содержания кальция, снижение уровня фосфата в сыворотке, увеличение 1,25(OH)D и снижение содержания кальция в моче. Ожидается, что постоянное лечение будет иметь большее влияние на сывороточный кальций и может способствовать более безопасному увеличению сывороточного кальция с течением времени. Однако долгосрочные исследования у пациентов с гипопаратиреозом необходимы для подтверждения этой гипотезы [18].

В 2019 году препарат hPTH (1-84) был временно изъят из аптечной сети в связи с обнаружением пластика в растворе. В период ожидания ASBMR и ENDO совместно рекомендовали перевод пациентов, которые нуждались в инъекционном введении паратгормона на две инъекции терипаратида (hPTH 1-34) – препарат, зарегистрированный для лечения тяжелого остеопороза. Таким образом, заместительная терапия гипопаратиреоза является в настоящее время важным приоритетом в развитии оказания медицинской помощи этим пациентам.

РАБОТЫ РОССИЙСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ НА ASBMR 2019

От Российской Федерации на конгрессе было представлено два доклада. Мамедова ЕО и соавторы [19] впервые описали и генетически подтвердили уникальный клинический случай гипофосфатемии вследствие синдрома Рейна у взрослой 40-летней пациентки. Синдром Рейна, также известен как летальная остеосклеротическая дисплазия скелета – это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене *FAM20C*. Ген *FAM20C* расположен на хромосоме 7p22.3 и кодирует казеинкиназу комплекса Гольджи (внеклеточную серин/треонин протеинкиназу), которая фосфорилирует сериновые остатки внеклеточных белков, участвующих в биоминерализации. Рейн и соавт. описали новоро-

жденную девочку с микроцефалией, гипопластическим носом, экзофтальмом, низко посаженными ушами и остеосклерозом, которая умерла, прожив 86 минут [20]. В дальнейшем было описано еще несколько подобных клинических случаев с летальным исходом, а также случайные находки мутации в гене *FAM20C* у взрослых лиц без характерных клинических проявлений [21]. Уникальность случая, описанного в России, состоит в том, что у пациентки был представлен весь симптомокомплекс синдрома с мутацией в зоне гена, которая считается летальной. При клиническом осмотре были выявлены значительные признаки дисморфогенеза: укорочение дистальных фаланг, гипоплазию носа, низко посаженные уши, экзофтальм и гипертелоризм. В течение длительного времени пациентка страдает от болевого синдрома в длинных трубчатых костях, что сочетается со стойкой гипофосфатемией 0,51–0,6 при референсном интервале уровня фосфора 0,74–1,52. При рентгенографии у пациентки отмечаются явления остеосклероза, что регистрируется как высокая МПК при денситометрии +3,1 Z-критерий в поясничных позвонках. Кроме того, у пациентки выявлены признаки эктопической кальцификации в базальных ганглиях и паренхиматозных органах. Таким образом, появление новых технологий полноэкзомного секвенирования в ряде случаев позволяет пересмотреть наше понимание о клинике и диагностике редких заболеваний.

Второй клинический случай, представленный Российскими авторами, был посвящен лечению гипофосфатазии. Гипофосфатазия – это наследственное метаболическое рахитоподобное заболевание, характеризующимся низкой активностью щелочной фосфатазы (ALP) и плохой минерализацией кости, вызванной мутациями в гене *ALPL*, который кодирует неспецифический изофермент щелочной фосфатазы [23]. Асфотаза альфа – это заместительная человеческая рекомбинантная ферментная терапия, одобренная во многих странах, в том числе в России, для лечения пациентов с гипофосфатазией. Лечение детской формы гипофосфатазии было начато препаратом асфотаза альфа у пациента в возрасте старше 17 лет. За год терапии асфотазой альфа удалось минимизировать болевой синдром, восстановить двигательную активность с возможностью непрерывно пройти 400–500 метров за 6 минут, улучшить минеральную плотность кости. К сожалению, у пациента сохранились достаточно выраженные деформации грудной клетки, нижних конечностей, которые скорее всего потребуют хирургической коррекции в дальнейшем. Кроме того, в месте введения препарата пациент отмечал покраснение и уплотнение кожи – частое нежелательное явление, которое развивается при терапии асфотазой альфа. Таким образом, начало лечения асфотазой альфа у взрослого пациента приводит к значительному увеличению физических возможностей, что создает предпосылки для инициации препарата у пациентов любой возрастной группы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Проблемы Эндокринологии. - 2017. - Т. 63. - №6. - С. 392-426. [Mel'nichenko GA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Toroptsova NV, Alekseeva LI, Biryukova EV, и др. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392-426. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>.
2. Белова К.Ю., Ершова О.Б., Дегтярев А.А., и др. Система профилактики повторных переломов: первые итоги пилотной программы в рамках проекта «Прометей» в городе Ярославле // Остеопороз и остеопатии. - 2014. - Т. 17. - №2. - С. 3-6 [Belova KY, Yershova OB, Degtyarev AA, Belov MV, Gerasimov VO, Fedotov SY. Refracture prevention system: first results of a pilot program within the project «Prometheus» in Yaroslavl. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2014;17(2):3-6. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201423-6>
3. Kristian Axelsson, Mattias Lorentzon, Dan Lundh, Helena Johansson, Michael Möller Implementation of Fracture Liaison Services in two Swedish hospitals was associated with reduced risk of recurrent clinical fractures in patients with osteoporotic fracture. *J. Bone Miner. Res.* 2019;34(S1):S1-S442. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3936>.
4. María Belén Zanchetta, Fernando Silveira, Helena Salerni, Jose Zanchetta, Bisphosphonates Prevent Bone Loss Associated with Denosumab Treatment Discontinuation. *J. Bone Miner. Res.* 2019;34(S1):S1-S442. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3936>.
5. Laura Dickens, Tamara Vokes Oral vs Intravenous Bisphosphonates for Preventing Bone Loss After Denosumab Discontinuation. *J. Bone Miner. Res.* 2019;34(S1):S1-S442. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3936>.
6. Joy Tsai, Natalie David, Grace Sassana, Benjamin Leder. Zoledronic Acid Maintains Bone Mineral Density after Denosumab Administration (DATA-HD Extension). *J. Bone Miner. Res.* 2019;34(S1):S1-S442. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3936>.
7. Anne Sophie Sølling, Torben Harsløf, Bente Lomholt Langdahl Treatment with zoledronic acid subsequent to treatment with denosumab. *J. Bone Miner. Res.* 2019;34(S1):S1-S442. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3936>.
8. David Kendler, Patricia Clark, Peter R Ebeling, Michael McClung, Yumie Rhee, Shuang Huang, Robert Kees Stad Subject Characteristics and Changes in Bone Mineral Density After Transitioning From Denosumab to Alendronate in the Denosumab Adherence Preference Satisfaction (DAPS) Study. *J. Bone Miner. Res.* 2019;34(S1):S1-S442. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3936>.
9. Белая Ж.Е., Билезикян Л.Р., Ершова О.Б., и др. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов клинических исследований деносумаба и резолюция совета экспертов российской ассоциации по остеопорозу (РАОП) // Остеопороз и остеопатии. - 2018. - Т. 21. - №1. - С. 17-22. [Belaya ZE, Bilezikian JP, Ershova OB, et al. Long-term treatment options for postmenopausal osteoporosis: results of recent clinical studies of Denosumab. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(1):17-22. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo9760>.
10. Michelle McDonald, Pei Ying Ng, Weng Hua Khoo, Sindhu Mohanty, Mate Biro, Ryan Chai, Julian Quinn, Jessica Pettitt, Ya Xiao, Paul Baldock, Michael Rogers, Nathan Pavlos, Peter Croucher, Tri Phan Intravital imaging of osteoclasts *in vivo* reveals novel osteoclast fate which may underlie the therapeutic response to Denosumab withdrawal. *J. Bone Miner. Res.* 2019;34(S1):S1-S442. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3936>.
11. Duncan Tourolle né Betts, Charles Ledoux, Daniele Boaretti, Mauricio Aguilera, Najma Saleem, Ralph Müller Denosumab 10 Year Simulation of Bone Remodeling In Human Biopsies. *J. Bone Miner. Res.* 2019;34(S1):S1-S442. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3936>.
12. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(8):756-765. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>.
13. Fabrizio Pin, Lynda F. Bonewald, Andrea Bonetto Effects of RANKL producing compared to non-RANKL producing tumors on muscle and bone. *J. Bone Miner. Res.* 2019;34(S1):S1-S442. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3936>.
14. Steven Phu, Ebrahim Bani Hassan, Sara Vogrin, Ahmed Al Saedi, Ben Kirk, Gustavo Duque Effect of denosumab on falls, muscle strength and function in community dwelling older adults. *J. Bone Miner. Res.* 2019;34(S1):S1-S442. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3936>.
15. Megan Weivoda, Tan Tock Seng, Elizabeth Atkinson, Josh Farr, Brianne Thicke, Ming Ruan, Amanda Tweed, Brittany Eckhardt, Louise McCready, Jennifer Geske, Robert Rizza, Adrian Vella, Aleksey Matveyenko, Moustapha Kassem, Thomas Andersen, Matthew Drake, Bart Clarke, Merry Jo Oursler, Sundeep Khosla Identification of novel factors involved in the coupling of bone resorption and bone formation in humans reveals RANKL/DPP4 as a new link between bone remodeling and energy metabolism. *J. Bone Miner. Res.* 2019;34(S1):S1-S442. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3936>.
16. Mikkel Pretorius, Karolina Lundstam, Ansgar Heck, Kristin Godang, Kjersti Ringvoll Normann, Mikael Hellstøm, Jens Bollerslev Effect of Parathyroidectomy on Quality of Life: 10 Year Data from a Prospective Randomized Control Trial on Primary Hyperparathyroidism (the SIPH-study). *J. Bone Miner. Res.* 2019;34(S1):S1-S442. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3936>.
17. Lara Voss, Maira Nóbrega, Leonardo Bandeira, Pedro Rocha-Filho. Impaired Cognitive Function in Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *J. Bone Miner. Res.* 2019;34(S1):S1-S442. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3936>.
18. Yosef Caraco, Nariman Saba Khazen, Yonit Marcus, Auryan Szalat, Liana Tripto-Shkolnik, Vanessa Roach, Elena Segal, Gloria Tsvetov, Merav Fraenkel, Gregory Burshtien, Arthur Santora, Hillel Galitzer, Ariel Rothner, Anke Hoppe, Phillip Schwartz, Sofia Ish-Shalom An Evaluation of the Pharmacodynamic Effects of an Oral hPTH(1-34) formulation in Patients with Hypoparathyroidism. *J. Bone Miner. Res.* 2019;34(S1):S1-S442. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3936>.
19. Mamedova E, Dimitrova D, Przhilyakovskaya E, et al. Non-lethal Raine Syndrome in a Middle-Aged Woman Caused by a Novel FAM20C Mutation. *Calcif. Tissue Int.* 2019;105(5):567-572. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00599-w>.
20. Raine J, Winter RM, Davey A, Tucker SM. Unknown syndrome: microcephaly, hypoplastic nose, exophthalmos, gum hyperplasia, cleft palate, low set ears, and osteosclerosis. *J. Med. Genet.* 1989;26(12):786-788. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.26.12.786>.
21. Elaoui SC, Al-Sheqaih N, Ratbi I, et al. Non lethal Raine syndrome and differential diagnosis. *Eur. J. Med. Genet.* 2016;59(11):577-583. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.09.018>.
22. Rolvien T, Kornak U, Schinke T, et al. A novel FAM20C mutation causing hypophosphatemic osteomalacia with osteosclerosis (mild Raine syndrome) in an elderly man with spontaneous osteonecrosis of the knee. *Osteoporos. Int.* 2018;30(3):685-689. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4667-6>.
23. Калинин Н.Ю., Голоунина О.О., Гребенникова Т.А., и др. Опыт клинического применения асфотазы альфа у молодого пациента с детской формой гипофосфатазии // Остеопороз и остеопатии. - 2019. - Т. 22. - №1. - С. 24-29. [Kalinchenko NY, Golounina OO, Grebennikova TA, et al. Clinical application experience of asfotase alfa for a young patient with childhood hypophosphatasia. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2019;22(1):24-29. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10136>.
24. Zhanna Belaya, Natalia Kalinchenko, Olga Golounina, Tatiana Grebennikova, Anatoliy Tiulpakov, Galina Melnichenko Hypophosphatasia treatment with recombinant human TNSALP in an 18-year-old patient. *J. Bone Miner. Res.* 2019;34(S1):S1-S442. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3936>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [**Zhanna E. Belaya**, MD, PhD]; email: jannabelaya@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173.

ЦИТИРОВАТЬ:

Белая Ж.Е. Обзор отдельных докладов конгресса Американского общества исследований костной ткани и минерального обмена 2019 (American Society of Bone and Mineral Research 2019) // Остеопороз и остеопатии. - 2019. - Т. 22. - №4. - С. **XXX-XXX**. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12466>

TO CITE THIS ARTICLE:

Belaya ZE. Review of certain articles of the American Society of Bone and Mineral Research (ASMBR) annual congress 2019. *Osteoporosis and bone diseases*. 2019;22(4):**XXX-XXX**. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12466>