

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РОССИЙСКОГО ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ПРЕПАРАТА ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ: ДАННЫЕ ОДНОГОДИЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Торопцова Н.В., Добровольская О.В., Демин Н.В., Самаркина Е.Ю.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт ревматологии, Москва

Цель исследования: в одногодичном клиническом наблюдении у женщин с остеопорозом (ОП) оценить безопасность, переносимость воспроизведенного препарата золедроновой кислоты и его влияние на минеральную плотность кости (МПК) и маркеры костного обмена.

Материал и методы: в исследование включены 30 женщин в постменопаузе с ОП (средний возраст 64 ± 8 лет), подписавшие информированное согласие на участие в клиническом наблюдении. Критериями невключения являлись наличие у пациентов заболеваний ЖКТ и эндокринной патологии, влияющих на минеральную плотность кости (хронические гепатит и цирроз печени, синдром мальабсорбции, первичный гиперпаратиреоз и гипопаратиреоз, тиреотоксикоз, сахарный диабет I типа); уровень кальция в крови менее нижней границы лабораторной нормы и клиренс креатинина менее 35 мл/мин; прием пероральных бисфосфонатов в течение года, а парентеральных – в течение двух лет до включения в исследование. Всем пациенткам однократно внутривенно введено 5 мг/100 мл воспроизведенного препарата золедроновой кислоты (Остеостатикс, рег. удостоверение ЛП-005585 от 13.06.2019). Для определения безопасности и переносимости препарата выполняли биохимический анализ крови и фиксировали нежелательные явления (НЯ), связанные с введением препарата. Низкоэнергетические переломы, которые могли произойти во время наблюдения, также должны были регистрироваться как НЯ. Для оценки эффективности лечения проводилось денситометрическое обследование и определение маркеров костного обмена.

Результаты: постинфузионные НЯ возникли у 15 (50,0%) пациенток, которые проявлялись в 87% случаев в виде гриппоподобного синдрома. НЯ были зафиксированы в первые 48 ч после введения препарата, их продолжительность составила в среднем 2 дня, дополнительных обращений в медицинские учреждения в связи с НЯ не было. Значимо чаще НЯ встречались у пациенток, не получавших ранее противоопоротическую терапию бисфосфонатами (БФ), по сравнению с лицами, уже лечившимися БФ в анамнезе (в 62,5% и 15,4% случаев соответственно). Средний уровень кальция в крови во всей группе статистически значимо снизился через 9-11 дней после введения препарата, однако лишь у одной больной была выявлена незначительная гипокальциемия (2,02 ммоль/л при нижней границе 2,1 ммоль/л) без клинических проявлений. Также было отмечено значимое снижение уровня фосфора, у 3-х пациентов этот показатель снизился до уровня $< 0,8$ ммоль/л (0,73-0,78 ммоль/л). Клинически значимых проявлений гипофосфатемии не было. Не выявлено значимого изменения уровней общей щелочной фосфатазы, креатинина, клиренса креатинина, АЛТ и АСТ. Через 3 месяца уровни кальция и фосфора в крови значимо не отличались от исходных показателей, в то время как отмечалось снижение уровня щелочной фосфатазы ($p < 0,01$) и костных маркеров: в среднем на 29,7% для СТХ и на 25,5% для P1NP.

Отдаленных НЯ, включая низкоэнергетические переломы, за время наблюдения не зафиксировано.

Через год после введения препарата прирост МПК составил в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) 4,9% ($p < 0,001$), в шейке бедра – 2,7% ($p < 0,001$), а в проксимальном отделе бедра в целом – 3,0% ($p < 0,001$). Прирост МПК $> 2\%$, расцениваемый как положительная динамика, в L1-L4 зафиксирован у 26 (86,7%) пациенток, в проксимальном отделе бедра – у 20 (66,7%) женщин. Отрицательной динамики не было ни у одной больной. Отмечено уменьшение болевого синдрома в грудном и поясничном отделах позвоночника на 62% ($p = 0,038$) и 29% ($p = 0,022$) соответственно.

Заключение: применение воспроизведенного препарата золедроновой кислоты привело к увеличению МПК как в позвоночнике, так и проксимальном отделе бедра у большинства включенных в проспективное наблюдение пациенток, и снижению уровня маркеров костного обмена. В подавляющем числе случаев НЯ представлены острофазовыми реакциями, большинство которых отмечены у «наивных» пациенток, и разрешившимися в течение первых 2 дней.

СВЯЗЬ УРОВНЯ ВИТАМИНА Д И КАЛЬЦИЯ С ИЗМЕНЕНИЯМИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Турянская Ю.В., Мелкозерова Н.Ю.

ГАУЗ СО Областной специализированный центр медицинской реабилитации «Озеро Чусовское», г. Екатеринбург

Цель. Исследовать связь уровня витамина Д и кальция с изменением показателей функций печени у лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, проживающими в Свердловской области.

Материалы и методы. Были обследованы 76 пациентов 40-75 лет (средний возраст $61,34 \pm 6,21$ г), находившихся на лечении в центре медицинской реабилитации «Озеро Чусовское». Все они страдали гипертонической и/или ишемической болезнью сердца. Были исследованы уровни витамина Д, кальция, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего и прямого билирубина. Из исследования исключались пациенты, имеющие выраженную патологию печени с повышением трансаминаз или билирубина более чем в 2 раза.

Результаты. Средний уровень витамина Д в исследуемой группе составил $19,45 \pm 8,45$ нг/мл, а общего кальция – $2,41 \pm 0,18$ ммоль/л. У 47 человек (61,9%) был выявлен дефицит витамина Д (менее 20 нг/мл), причем у 10 (13,1%) – тяжелый (ниже 10 нг/мл), у 20 (26,3%) – была выявлена умеренная недостаточность этого витамина (20–30 нг/мл). Лишь у 9 (11,8%) наших пациентов уровень витамина Д в плазме крови соответствовал нормальным значениям (выше 30 нг/мл).

Всех пациентов разделили на две группы. В первую вошли лица с дефицитом витамина Д (менее 20 нг/мл), а во вторую – лица с его умеренной недостаточностью или нормальными значениями (более 20 нг/мл).

У пациентов с более низким уровнем витамина Д выявлен и более низкий кальций, чем во 2 группе – $2,33 \pm 0,14$ ммоль/л и $2,42 \pm 0,16$ ммоль/л, соответственно ($p=0,046$), однако гипокациемия была установлена лишь у 2 пациентов (2,6%).

У пациентов 1 группы был выявлен статистически значимо более высокий уровень АЛТ – $27,18 \pm 10,15$ МЕ/л, по сравнению со второй – $23,15 \pm 10,11$ МЕ/л ($p=0,042$). Уровни АСТ, билирубина (общего и прямого) достоверно не отличались между группами ($p=0,315$ – $0,394$). При проведении корреляционного анализа уровня витамина Д с данными показателями была установлена его достоверная положительная зависимость с уровнем общего кальция ($r=0,205$) и отрицательная – с уровнем АЛТ ($r=-0,221$).

Обсуждение. Синтез витамина Д осуществляется в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей и зависит от широты расположения региона, продолжительности светового дня, времени года, возраста и других факторов. В Свердловской области, расположенной между 56° и 62° с.ш., где большая часть ультрафиолетового излучения поглощается атмосферой, суммарная солнечная радиация составляет 80–95 ккал на кв.см/год, значительно сокращаясь зимой. У лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, также нередко происходит нарушение функции печени вследствие изменения гемодинамики и застойной сердечной недостаточности. Это в свою очередь приводит к нарушению первого этапа гидроксилирования витамина Д, которое и происходит преимущественно в печени. Снижение уровня витамина Д вызывает уменьшение усвоения кальция, и приводит не только к нарушению метаболизма костной ткани, но и к еще большему усугублению течения сердечно-сосудистой патологии. Установлено, что уровень витамина Д ниже 15 нг/мл сопряжен с риском острых сердечно-сосудистых катастроф.

Выводы. Подавляющее большинство (88,2%) сердечно-сосудистых пациентов в Свердловской области имеют пониженный уровень витамина Д, а 61,9% – его дефицит, в том числе 13,1% – тяжелый. Это состояние ассоциировано с повышением АЛТ, что является ранним маркером нарушения функции печени и диктует необходимость активного выявления и коррекции данных нарушений.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРИТА РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Тюрин А.В.¹, Ганцева Х.Х.¹, Хусаинова Р.И.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

²ФГБОУ ВО Башкирский государственный университет, г. Уфа

Введение. Остеоартрит – заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса в результате взаимодействия возрастных, гормональных, воспалительных, иммунологических, генетических и средовых факторов [1]. У пациентов с ОА часто встречаются различные проявления фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ), которая характеризуется генетической неоднородностью и многообразием клинических проявлений [2]. Учитывая, что при ОА и нДСТ выявляются изменения структуры соединительной ткани деструктивного характера, можно предположить существование общих патогенетических звеньев формирования данных патологий [3,4].

Цель. Разработка прогностических моделей диагностики остеоартрита и нДСТ, как в отдельности, так и в коморбидном состоянии, на основе клинико-генетических маркеров.

Материал и методы. В качестве материала для исследования использовали образцы ДНК 417 женщин (средний возраст $51,67 \pm 11,5$), обследованных на наличие признаков нДСТ и ОА. Группу женщин с ОА составили 256 пациенток, группу сравнения – 161 женщина без признаков ОА. Диагноз ОА выставлен в соответствии с критериями Американской ассоциации ревматологов (1995) и рентгенологическим подтверждением, нДСТ оценивали по модифицированной шкале Т.И. Кадуриной (2008). Генерализованный ОА диагностирован у 61 женщины (23,83%), ОА коленных суставов – у 139 (54,30%), ОА тазобедренных суставов – у 56 женщин (21,87%). В общей выборке женщин из 417 человек симптомокомплекс нДСТ был выявлен у 228 человек. Было проведено исследование полиморфных вариантов генов ферментов катаболизма соединительной ткани (*MMP1*, *MMP3*, *MMP13*, *ADAMTS5*), основных белков хрящевой и костной тканей (*COL1A1*, *COL2A1*), белков, участвующих в хондрогенезе (*AGC1*, *SOX9*) и генов, значимых для развития ОА, по данным полногеномного анализа ассоциаций (GWAS), расположенных вблизи генов *DOT1L*, *ALDH1A2*, *GNL3*, *GLT8D1*, *ASTN*, *FILIP1*, *SENP6*, *NCOA3*, *DVWA*, *CHST11* методом ПЦР в реальном времени с применением технологии KASP. Статистическая обработка данных осуществлялась с применением метода многофакторной логистической регрессии с построением ROC-кривых; состоятельность итоговых уравнений регрессии оценивали путем вычисления площади под кривой (AUC- area under ROC curve) в программном продукте MedCalc. Все статистические тесты выполнялись для