

ISSN 2072-2680 (Print)
ISSN 2311-0716 (Online)

ОСТЕОПОРОЗ^и ОСТЕОПАТИИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

TOM 22 №4 2019
2019 VOL. 22 ISS. 4

OSTEOPOROSIS^{AND} BONE DISEASES

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL



<http://osteo.endojournals.ru>

УЧРЕДИТЕЛИ:

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии Минздрава России
ОО Российская ассоциация эндокринологов
ОО Российская ассоциация по остеопорозу

«ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕОПАТИИ»:

Научно-практический рецензируемый медицинский
журнал
Выходит 4 раза в год
Основан в 1998 году

ИНДЕКСАЦИЯ:

РИНЦ
(Russian Science
Citation Index)
Ulrich's Periodicals
Directory

Google Scholar
WorldCat
SocioNet
Cyberleninka
DOAJ

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11
E-mail: osteo@endojournals.ru
WEB: www.endojournals.ru

Главный редактор

д.м.н., профессор Рожинская Людмила Яковлевна
тел. (495) 668-20-79, д. 5450
e-mail: rozh@endocrincentr.ru

Зам главного редактора

д.м.н. профессор Марова Евгения Ивановна
тел. (495) 668-20-79, д.5450

Зам главного редактора, ответственный секретарь

д.м.н. Скрипникова Ирина Анатольевна
тел./факс (495) 624-89-66
e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru

Зав редакцией

Луценко Александр Сергеевич
тел. +7 495 668-20-79, доб: 5406
e-mail: some91@mail.ru

Отдел переводов

Малыгина Анастасия Андреевна
тел. +7 495 668-20-79, доб: 5406
e-mail: malygina.aa@gmail.com

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография "Печатных Дел Мастер"
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина

Оформление А.И. Тюрина

Корректор Е.В. Селиверстова

Сдано в набор 03.06.2020 г.

Подписано в печать 03.07.2020 г.

Формат 60X90/8

Печать офсетная

Усл. печ. лист 8. Тираж 3000 экз.

Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору

в сфере связи, информационных технологий и массовых

коммуникаций 09.12.2015, свидетельство ПИ № ФС77-63962.

ПОДПИСКА:

По каталогу «Роспечать»

в любом отделении Почты России

20794 – подписной индекс

Остеопороз и остеопатии

Том 22, №4

Ноябрь-Декабрь

2019

МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Рожинская Л.Я., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Марова Е.И., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Скрипникова И.А., д.м.н. (Москва, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Алексеева Л.И., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Баранова И.А., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Белая Ж.Е., д.м.н. (Москва, РФ).

Григорьев А.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, РФ)

Дедов И.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, РФ)

Ершова О.Б., д.м.н., проф. (Ярославль, РФ)

Зазерская И.Е., д.м.н. проф. (Санкт Петербург, РФ)

Коненков В.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Новосибирск, РФ)

Кочиш А.Ю., д.м.н., проф. (Санкт Петербург, РФ)

Лесняк О.М., д.м.н., проф. (Санкт Петербург, РФ)

Насонов Е.Л., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, РФ)

Родионова С.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Торопцова Н.В., д.м.н. (Москва, РФ)

Юренева С.В., д.м.н., доцент (Москва, РФ)

Bolanowski Marek, MD, PhD, Professor (Вроцлав, Польша)

Grillari Johannes, PhD, Associate professor (Вена, Австрия)

Hackl Matthias (Вена, Австрия)

Lewiecki E. Michael, MD, Professor (Нью-Мехико, США)

Hans Didier, PhD, eMBA, Associate Professor (Лозанна, Швейцария)

Tóth Miklós, PhD, Professor (Будапешт, Венгрия)

Bollerslev Jens, MD, Professor (Осло, Норвегия)

Wim Van Hul, PhD, Professor (Антверпен, Бельгия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Аметов А.С., д.м.н., проф. (Москва)

Древаль А.В., д.м.н., проф. (Москва)

Евстигнеева Л.П., д.м.н. (Екатеринбург)

Зоткин Е.Г., д.м.н., проф. (Москва)

Мазуров В.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Санкт-Петербург)

Марченкова Л.А., к.м.н. (Москва)

Мельниченко Г.А., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)

Меньшикова Л.В., д.м.н., проф. (Иркутск)

Мкртумян А.М., д.м.н., проф. (Москва)

Оттева Э.Н., д.м.н. (Хабаровск)

Попов А.А., д.м.н., проф. (Екатеринбург)

Томилина Н.А., д.м.н., проф. (Москва)

FOUNDERS

Endocrinology Research Centre
Russian Association of Endocrinologists
Russian Association for Osteoporosis

INDEXATION

Russian Science Citation Index
Ulrich's Periodicals Directory
Google Scholar
WorldCat
SocioNet
Cyberleninka
DOAJ

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,
Russia, 117036

E-mail: osteo@endojournals.ru

WEB: www.endojournals.ru

Editor-in-Chief

Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Prof.
Phone: +7 (495) 668-20-79, ext. 5450
e-mail: rozh@endocrincentr.ru

Deputy Editor-in-Chief

Evgeniya I. Marova, MD, PhD, Prof.
Phone: +7 (495) 668-20-79, ext. 5450

Executive Secretary

Irina A. Skropnikova, MD, PhD, Prof.
Phone/Fax: +7 (495) 624-89-66
e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru

Managing Editor

Alexander S. Lutsenko
Phone: +7 495 668-20-79, ext. 5406
e-mail: some91@mail.ru

Translation department

Anastasia A. Malygina
Phone: +7 495 668-20-79, ext. 5406
e-mail: malygina.aa@gmail.com

PUBLISHER

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

SUBSCRIPTION

Open Access for all users on WEB-site
Print version should be subscribe via "Russian
Post" service with index 20794

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

Osteoporosis and Bone Diseases

Vol. 22 Issue 4 November-December 2019

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-in-CHIEF

Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

Evgeniya I. Marova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Irina A. Skripnikova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Liudmila I. Alekseeva, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Irina A. Baranova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Marek Bolanowski, MD, PhD, Professor (Wroclaw, Poland)

Jens Bollerslev, MD, Professor (Oslo, Norway)

Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Olga B. Ershova, MD, PhD, Professor (Yaroslavl, Russia)

Anatoly I. Grigoriev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Johannes Grillari, PhD, Associate professor (Vienna, Austria)

Matthias Hackl (Vienna, Austria)

Didier Hans, PhD, eMBA, Associate Professor (Lausanne, Switzerland)

Vladimir I. Konenkov, MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)

Aleksandr Y. Kochish, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Michael E. Lewiecki, MD, Professor (Albuquerque, USA)

Evganiy L. Nasonov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Svetlana S. Rodionova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Natalia V. Toroptsova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Miklós Tóth, PhD, Professor (Budapest, Hungary, Russia)

Svetlana V. Yureneva, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Van Hul Wim, PhD, Professor (Antwerp, Belgium)

Irina E. Zazerskaya, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Aleksandr S. Ametov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Aleksandr V. Dreval', MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Liudmila P. Evstigneeva, MD, PhD (Yeraterinburg, Russia)

Larisa A. Marchenkova, MD, PhD (Moscow, Russia)

Vadim I. Mazurov, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Larisa V. Menshikova, MD, PhD, Professor (Irkutsk, Russia)

Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Elvira N. Otteva, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Artem A. Popov, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Natalia A. Tomilina, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Evgeniy G. Zotkin, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
Т.О. Ялочкина, Ж.Е. Белая, Т.О. Чернова, Н.И. Сазонова, Н.В. Тарбаева, Т.Т. Цориев, Л.Я. Рожинская, Г.А. Мельниченко ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРАБЕКУЛЯРНОГО КОСТНОГО ИНДЕКСА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ ПЕРЕЛОМОВ (FRAX) У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	4	Yalochkina T.O., Belaya Z.E., Chernova T.O., Sazonova N.I., Tarbaeva N.V., Tsoriev T.T., Rozhinskaya L.Y., Melnichenko G.A. THE ASSESSMENT OF TRABECULAR BONE SCORE TO IMPROVE THE SENSITIVITY OF FRAX IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS	
ОБЗОРЫ		REVIEWS	
Ж.Е. Белая ОБЗОР ОТДЕЛЬНЫХ ДОКЛАДОВ КОНГРЕССА АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА ИССЛЕДОВАНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ И МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА 2019 (AMERICAN SOCIETY OF BONE AND MINERAL RESEARCH 2019)	12	Belaya Z.E. REVIEW OF CERTAIN ARTICLES OF THE AMERICAN SOCIETY OF BONE AND MINERAL RESEARCH (ASMBR) ANNUAL CONGRESS 2019	
Н.Г. Мокрышева, Ю.А. Крупинова, В.Л. Володичева, С.С. Мирная, Г.А. Мельниченко САРКОПЕНИЯ ГЛАЗАМИ ЭНДОКРИНОЛОГА	19	Mokrysheva N.G., Krupinova Y.A., Volodicheva V.L., Mirnaya S.S., Melnichenko G.A. A VIEW AT SARCOPENIA BY ENDOCRINOLOGIST	
Е.И. Ким, О.О. Голоунина, М.Г. Павлова, А.Е. Юдина, В.В. Фадеев ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ	27	Kim E.I., Golounina O.O., Pavlova M.G., Yudina A.E., Fadeyev V.V. EFFECT OF COMPLEX THERAPY OF MEDULLOBLASTOMA IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE ON BONE MINERAL DENSITY	

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРАБЕКУЛЯРНОГО КОСТНОГО ИНДЕКСА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ ПЕРЕЛОМОВ (FRAX) У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© Т.О. Ялочкина^{1*}, Ж.Е. Белая², Т.О. Чернова², Н.И. Сазонова², Н.В. Тарбаева², Т.Т. Цориев², Л.Я. Рожинская², Г.А. Мельниченко²

¹ ГБУЗ «Городская поликлиника №219» ДЗМ, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Изучить значение трабекулярного костного индекса (ТКИ) как инструмента для оценки риска переломов и принятия решения о начале медикаментозного лечения остеопороза при сахарном диабете 2 типа (СД2).

Материалы и методы. Проведена оценка минеральной плотности кости (МПК) и ТКИ у пациентов с СД2 (с низкотравматичными переломами в анамнезе и без них) и лиц из группы контроля. До и после получения результатов ТКИ был произведен расчет 10-летней вероятности переломов с использованием калькулятора FRAX. Полученные значения сравнили для оценки влияния показателя ТКИ на решение вопроса о начале терапии остеопороза при СД2.

Результаты. Всего было включено 48 пациентов СД2, в том числе 17 с низкотравматичными переломами в анамнезе и 31 без переломов, а также 29 человек контрольной группы. В группе пациентов с СД2 МПК была повышена в поясничных позвонках (Т-критерий 0,44; 95% ДИ -3,2–4,9) по сравнению с контролем (Т-критерий -0,33, 95% ДИ -2,9–3,0), $p=0,052$ и бедренной кости (Т-критерий 0,51; 95% ДИ -2,1–3,0) по сравнению с контролем (Т-критерий -0,03, 95% ДИ -1,4–1,2) $p=0,025$. Показатели ТКИ в обеих группах не различались. 10-летняя вероятность переломов (FRAX) достоверно не различалась у пациентов с СД2 и в группе контроля, но при использовании в расчетах ТКИ она становилась значимо выше в группе сахарного диабета (значение средней индивидуальной 10-летней вероятности переломов 8,68; 95% ДИ 0,3–25,0) по сравнению с контролем (значение средней индивидуальной 10-летней вероятности переломов 6,68; 95% ДИ 0,4–15,0) $p=0,04$. У больных СД2 с переломами 10-летняя вероятность переломов была выше, а использование ТКИ в калькуляторе FRAX уменьшало потребность в назначении терапии. Однако у лиц с низкотравматичными переломами лечение остеопороза может проводиться без оценки индивидуальной вероятности или денситометрии.

Выводы. ТКИ повышает результаты оценки индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX) и может быть одним из диагностических критериев определения вероятности переломов у пациентов с СД2. Вместе с тем необходимо дальнейшее изучение новых диагностических инструментов и их применения при СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; рентгеновская денситометрия; трабекулярный костный индекс; остеопороз; FRAX

THE ASSESSMENT OF TRABECULAR BONE SCORE TO IMPROVE THE SENSITIVITY OF FRAX IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Tatiana O. Yalochkina^{1*}, Zhanna E. Belaya², Tatiana O. Chernova², Natalia I. Sazonova², Natalia V. Tarbaeva², Timur T. Tsoriev², Liudmila Y. Rozhinskaya², Galina A. Melnichchenko²

¹ City polyclinic №219, Moscow, Russia

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Aim. To estimate the trabecular bone score (TBS) for evaluation of fracture probability in order to make decisions about starting osteoporosis treatment in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. We obtained the bone mineral density (BMD) and trabecular bone score (TBS) using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) in patients with T2DM (with and without a history of osteoporotic fractures) versus the control group. Before and after TBS measurements we assessed the ten-year probability of fracture using the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX).

Results. We enrolled 48 patients with T2DM, including 17 with a history of low-traumatic fracture, 31 patients without fractures and 29 subjects of a control group. BMD was higher in patients with T2DM compared to the control group at L1–L4 (mean T-score 0.44, 95% CI -3.2 – 4.9 vs mean T-score 0.33, 95% CI -2.9 – 3.0 in a control group $p=0.052$) and Total Hip (mean T-score 0.51, 95% CI -2.1 – 3.0 vs mean T-score -0.03, 95% CI -1.4 – 1.2 in a control group $p=0.025$). The TBS and 10-year probability of fracture (FRAX) was not different in patients with T2DM versus the control group. However, when the TBS was entered as an additional risk factor, the 10-year probability of fracture became higher in patients with T2DM (10-year probability of fracture in T2DM- 8.68, 95% CI 0.3–25.0 versus 6.68, 95% CI 0.4–15.0 in control group, $p=0.04$). Among patients with diabetes with and without fractures the FRAX score was higher in subjects with fractures, but no difference was found in regards to BMD or TBS. Entering BMD and TBS values into the FRAX tool in subjects with diabetes and fractures decreased the FRAX score. However, patients with low-traumatic fractures should be treated for osteoporosis without a BMD, TBS or FRAX assessment.



Conclusion. TBS improves the results of FRAX assessment in patients with T2DM and should be entered while evaluating FRAX in patients with T2DM. However, additional research is needed to develop a more sensitive tool to evaluate fracture risk in patients with T2DM.

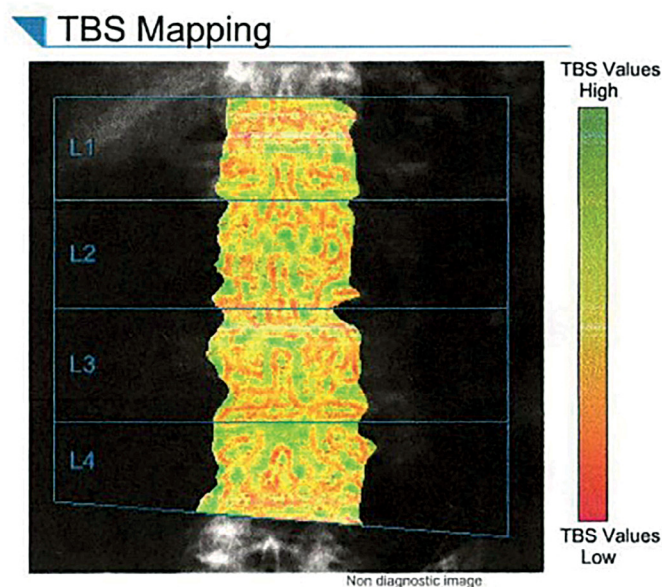
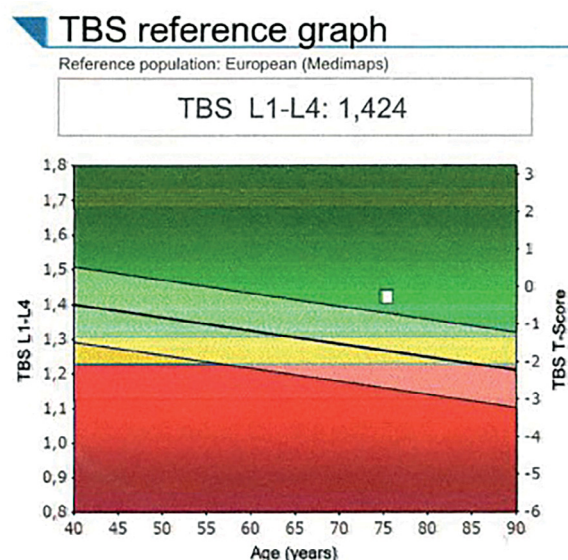
KEYWORDS: Diabetes mellitus type 2; dual-energy X-ray absorptiometry; trabecular bone score; osteoporosis; FRAX

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным исследований последних лет, риск возникновения низкотравматичных переломов при сахарном диабете 2 типа (СД2) превышает средний риск в популяции [1, 2, 3]. При этом причины увеличения хрупкости костной ткани при данном заболевании до настоящего времени остаются неясными. Исследования показали, что минеральная плотность кости (МПК) у больных СД2 обычно выше, чем у здоровых людей [4], хотя в некоторых работах значимых различий этого показателя у пациентов с СД2 и контрольной группы обнаружено не было. Вероятно, к патологическим изменениям костной ткани при СД2 приводит не снижение ее минерализации, а изменения структурных характеристик. Повышенная распространенность переломов и связанные с ними осложнения при СД2 требуют ранней диагностики остеопороза у таких больных и формирования стратегии выявления групп высокого риска переломов для своевременного начала терапии [5].

Одним из критериев установления диагноза остеопороза и основным методом оценки эффективности его терапии в настоящее время является рентгеновская денситометрия (DXA). При обнаружении с помощью DXA сниженной МПК устанавливается диагноз остеопороза и принимается решение о назначении тех или иных лекарственных препаратов для профилактики возникновения переломов. Однако у больных СД2 высокие показатели, полученные при DXA, не могут служить гарантией отсутствия остеопороза вследствие высокого уровня минерализации костной ткани при этом заболевании и неспособности денситометров определять нарушения микроархитектоники кости.

В последние годы на основе DXA было создано несколько различных диагностических программ, в частности, программа определения трабекулярного костного индекса (ТКИ). С ее помощью двумерные изображения трансформируются в трехмерные, при этом МПК остается прежней, но изменяются характеристики расположения трабекул костной ткани (рис. 1) [6]. Высокие баллы



Additional results

Region	TBS	TBS T-Score	TBS Z-Score	BMD	BMD T-Score
L1	1,416	---	---	1,140	-0,2
L2	1,429	---	---	1,294	0,4
L3	1,382	---	---	1,244	0,0
L4	1,471	---	---	1,232	-0,1
L1-L4	1,424	-0,2	1,4	1,229	0,1
L1-L3	1,409	-0,1	1,5	1,229	0,2
L1-L2	1,422	0,4	2,0	1,220	0,2
L2-L3	1,405	-0,7	1,1	1,268	0,2
L2-L4	1,427	-0,6	1,2	1,256	0,1
L3-L4	1,426	-0,9	0,9	1,238	0,0

FRAX

Comments

Рис. 1. Определение трабекулярного костного индекса у пациента с сахарным диабетом 2 типа.

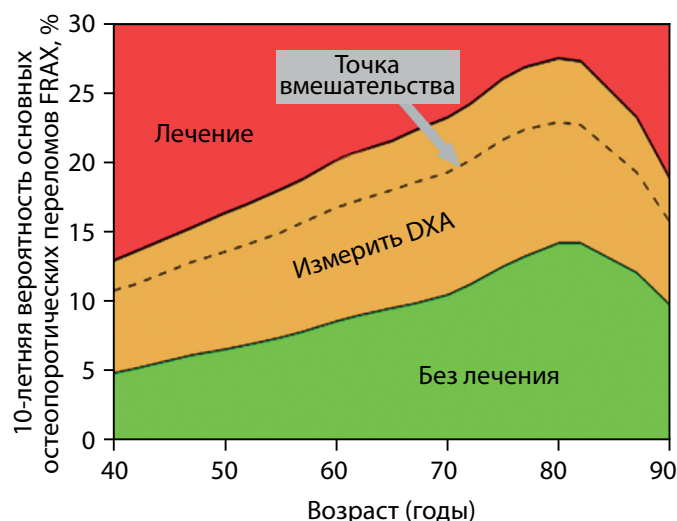


Рис. 2. Определение дальнейшей тактики ведения пациентов на основании данных FRAX.

свидетельствуют о наиболее устойчивой к перелому структуре кости, а низкие – о более слабой структуре и высокой склонности к переломам. Таким образом, с помощью ТКИ можно получить косвенные представления о нарушениях микроархитектоники кости, которые служат основной причиной повышенного риска переломов при СД2 [7].

В клинической практике основной задачей врача служит определение необходимости начала терапии остеопороза у пациента. В настоящее время для решения этого вопроса используют калькулятор FRAX, который позволяет определить 10-летнюю вероятность всех переломов и отдельно переломов бедренной кости [8]. На основании полученных результатов с помощью специальных таблиц и графиков (рис. 2) принимается решение о начале медикаментозной терапии или продолжении динамического наблюдения за пациентом. В последнее время в калькулятор FRAX добавлена возможность оценить вероятность переломов с учетом показателя ТКИ, что может повлиять на принятие решения о начале терапии, в частности, у пациентов с СД2. Однако использование FRAX с учетом ТКИ у больных с СД2 типа изучено недостаточно и требует проведения дальнейших исследований.

ЦЕЛЬ

Целью исследования стало изучение ТКИ как инструмента для оценки вероятности переломов и принятия решения о начале медикаментозного лечения остеопороза при СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании случай-контроль оценивалось состояние костной ткани у больных СД2 в сравнении со здоровым контролем, используя DXA проксимального отдела бедренной кости и поясничных позвонков (денситометр Lunar iDXA, GE Healthcare). На основе полученных данных для всех исследуемых был определен ТКИ поясничного отдела позвоночника (TBS iNsight software v2.1 Medimaps, Merignac, France), который затем исполь-

зовался для оценки индивидуальной 10-летней вероятности низкотравматических переломов FRAX (Centre for metabolic bone diseases, University of Sheffield, UK (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>)). Кроме того, внутри группы больных СД2 было проведено сравнение показателей у пациентов с наличием и отсутствием в анамнезе низкотравматических переломов.

Выборка осуществлялась случайным методом среди пациентов городской поликлиники, пришедших на прием к эндокринологу для обследования или коррекции терапии. Лица контрольной группы подбирались из условно-здоровой выборки лиц без сахарного диабета, находящихся под амбулаторным диспансерным наблюдением в этой же поликлинике. До начала работы у всех больных СД2 было определено наличие или отсутствие в анамнезе низкотравматических переломов как при опросе, так и с помощью боковой рентгенографии позвоночника на уровне Th4-L5 (метод рентгеновской морфометрии). Работа продолжалась в течение 6 месяцев, с октября 2016 г. по март 2017 г.

В исследование не были включены пациенты с сахарным диабетом 1 типа и другими заболеваниями, приводящими к развитию вторичного остеопороза (ревматоидным артритом, хроническими заболеваниями печени, онкологическими заболеваниями, тиреотоксикозом, хронической надпочечниковой недостаточностью, гиперкортицизмом), а также принимающие терапию глюкокортикоидами.

До и после получения данных DXA для всех исследуемых была рассчитана индивидуальная 10-летняя вероятность переломов с помощью калькулятора FRAX. На первом этапе исследования индивидуальная 10-летняя вероятность низкотравматических переломов рассчитывалась только с учетом факторов риска, а затем дополнительно с поправкой на значение ТКИ. Было проведено сравнение указанных значений 10-летней вероятности переломов для оценки влияния показателя ТКИ на решение вопроса о необходимости начала терапии остеопороза.

Исследование было рассмотрено и одобрено на заседании Этического комитета «ФГБУ Эндокринологический научный центр» МЗ РФ (протокол №11 от 08.10.2014 г.).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Количественные значения признаков представлены как средние и 95% доверительный интервал, а также минимальное (Мин) – максимальное (Мак) значения. Качественные параметры представлены в процентах с 95% доверительным интервалом. Для оценки различий по количественным параметрам в двух независимых выборках использовался тест Манна–Уитни. Значение $p \leq 0,05$ расценивалось как статистически значимое.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 48 больных СД2 и 29 пациентов из группы контроля, всего 77 человек. В группе СД2 у 17 пациентов (35,4%) в анамнезе произошел один или несколько низкотравматических переломов, как внепозвоночных (по данным анамнеза), так



Рис. 3. Состав исследуемой группы.

и компрессионных переломов позвонков по данным боковой рентгенографии позвоночника Th4-L5 (рис. 3).

При этом из внепозвоночных переломов в указанной группе произошло 6 переломов костей голеностопного сустава, 2 перелома костей запястья, 1 перелом шейки бедра, лучевой кости и плечевой кости. У 9 пациентов с СД2 из числа обследованных при боковой рентгенографии были обнаружены компрессионные переломы тел позвонков.

Возраст исследуемых составлял от 50 до 79 лет, средний возраст – 61,8 года. Группа СД2 состояла из 5 мужчин и 43 женщин, группа контроля – из 3 мужчин и 26 женщин, статистических различий между группами по соотношению мужчин и женщин обнаружено не было.

Результаты исследования МПК в группе СД2 и контроля представлены в таблице 1.

Т-критерий в группе СД2 был значимо выше для поясничных позвонков ($p=0,052$) и бедренной кости ($p=0,025$). Значения Т-критерия для шейки бедра в сравниваемых группах достоверно не различались ($p=0,265$).

До начала работы всем исследуемым была проведена оценка индивидуальной 10-летней вероятности переломов с использованием калькулятора FRAX. При этом не было выявлено достоверных различий риска переломов между обеими группами (см. табл. 1).

Также не было обнаружено достоверных отличий показателя ТКИ в группах СД2 и контроля. Однако при использовании этого индекса при оценке 10-летней вероятности переломов обнаружилось, что риск переломов в группе СД2 был значимо выше, чем в группе контроля (см. табл. 1).

Отдельно было проведено сравнение показателей денситометрии и риска переломов внутри группы пациентов с СД2 с наличием или отсутствием переломов в анамнезе (табл. 2). При этом не было обнаружено значимых различий МПК между группами во всех исследуемых областях, а также различий в показаниях ТКИ.

Индивидуальная 10-летняя вероятность переломов (FRAX) в группе больных СД2 с переломами в анамнезе была значимо выше, чем в контроле, и оставалась таковой после учета значения ТКИ. Однако при этом потребность в лечении (вычисляемая по графику) между группами значимо различалась до использования показателя ТКИ ($p=0,017$), а после добавления в калькулятор FRAX значения ТКИ потребность в лечении в группах достоверно не различалась ($p=0,177$).

Таблица 1. Сравнение групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа и группы контроля.

Параметр	СД2	Контроль	P
	Среднее (95% доверительный интервал)		
N	48	29	
Возраст	62,9 (50,0–79,0)	59,9 (50,0–79,0)	0,04
Пол М (%):Ж (%)	5 (10,4%):43(89,6%)	3 (10,3%):26(89,7%)	0,992
Т-критерий в поясничном отделе позвоночника	0,44 (-3,2–4,9)	-0,33 (-2,9–3,0)	0,052
Т-критерий в шейке бедра	-0,6 (-2,6–2,8)	-0,89 (-2,6–0,7)	0,265
Т-критерий общий для бедренной кости	0,51 (-2,1–3,0)	-0,03 (-1,4–1,2)	0,025
Трабекулярный костный индекс	1,36 (1,07–1,58)	1,39 (1,2–1,56)	0,437
Индивидуальная 10-летняя вероятность переломов (FRAX) до включения ТКИ	9,69 (3,8–20,0)	8,09 (2,7–23,0)	0,203
Индивидуальная 10-летняя вероятность переломов (FRAX) с включением ТКИ	8,68 (0,3–25,0)	6,68 (0,4–15,0)	0,04

Табл. 2. Сравнение групп больных сахарным диабетом 2 типа с наличием или отсутствием переломов в анамнезе.

Параметр	СД2 с низкотравматичными переломами	СД2 без низкотравматичных переломов	Р
	Среднее (95% доверительный интервал)		
N	17	31	
Возраст	65,9 (51,0–79,0)	61,3 (50,0–77,0)	0,056
Т-критерий в поясничном отделе позвоночника	0,72 (-1,7– 4,9)	0,29 (-3,2–3,4)	0,62
Т-критерий в шейке бедра	-0,8 (-2,6–2,8)	-0,5 (-2,6–1,4)	0,134
Т-критерий общий для бедренной кости	0,28 (-2,1–2,2)	0,64 (-1,6–3,0)	0,348
Трабекулярный костный индекс	1,36 (1,17–1,55)	1,36 (1,07–1,58)	0,714
Индивидуальная 10-летняя вероятность переломов (FRAX) до включения ТКИ	14,2 (6,9–20,0)	7,2 (3,8–15,0)	0,000
Индивидуальная 10-летняя вероятность переломов (FRAX) с включением ТКИ	11,4 (3,8–25,0)	7,2 (3,8–15,0)	0,002

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе была проведена оценка FRAX с учетом показателя ТКИ при СД2 и изучено влияние этого показателя на принятие решения о терапии остеопороза. Вопрос диагностики остеопороза при СД2 в рутинной клинической практике остается нерешенным вследствие высокой минерализации костей. Повышение показателей МПК при СД2 было описано в большом количестве исследований [9], и в нашей работе также удалось выявить повышенную МПК в поясничных позвонках и бедренной кости у пациентов с СД2 в сравнении с контрольной группой. Хотя снижение МПК, как и при остеопорозе в целом, служит важным критерием для назначения антиостеопоротической терапии, повышенная минерализация костной ткани при СД2 значительно ограничивает использование DXA [10]. Практическому врачу необходимо помнить, что высокие показатели МПК не означают при этом заболелании низкого риска переломов, и поэтому не следует принимать или не принимать решения о назначении лекарственных препаратов только на основании данных DXA. Раннее начало терапии остеопороза в группах высокого риска переломов способствует эффективной профилактике переломов, что особенно важно для пожилых людей и пациентов с множественными осложнениями СД2. Перелом шейки бедра при СД2 был неоднократно подтвержден как независимый предиктор увеличенного риска смертности [11]. Кроме того, у пациентов с СД2 и переломами развивается больше осложнений, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена.

Недостаточная эффективность DXA определяет необходимость поиска новых методов диагностики остеопороза при СД2. При этом нужно иметь в виду, что основной причиной повышенной хрупкости кости

и, следовательно, повышенного риска переломов, по всей вероятности, служит нарушение костной микроархитектоники. Одним из методов диагностики подобных нарушений в настоящее время служит определение ТКИ. Специальный пакет программного обеспечения для оценки этого параметра устанавливается на компьютерах остеоденситометров. С помощью этой программы происходит трансформация двумерных изображений в трехмерные, которые позволяют косвенно оценить расположение трабекул, а полученные баллы свидетельствуют о степени устойчивости костной структуры к механическому воздействию. Эффективность ТКИ как диагностического критерия риска переломов была доказана в ряде перекрестных исследований [12, 13]. В одной из работ у больных СД2 обнаружено снижение этого показателя в поясничных позвонках. Однако до настоящего времени не получено достаточного количества данных о роли ТКИ при диагностике остеопороза при СД2. В одной из работ было показано, что использование ТКИ у больных СД2 с хорошей компенсацией заболевания может позволить определить наличие компрессионных переломов позвонков [14]. Применение ТКИ у больных с пограничными значениями 10-летней вероятности переломов по FRAX может позволить определить необходимость начала терапии [15].

В нашей работе нам не удалось обнаружить статистически значимых различий показателей ТКИ между пациентами с СД2 и контролем. Однако определение необходимости лечения в настоящее время производят на основании оценки индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX), при этом необходимыми сведениями являются пол, возраст, наличие переломов в анамнезе и наличие классических факторов риска переломов. Исходя из полученного показателя индивидуальной 10-летней вероятности переломов, врач может

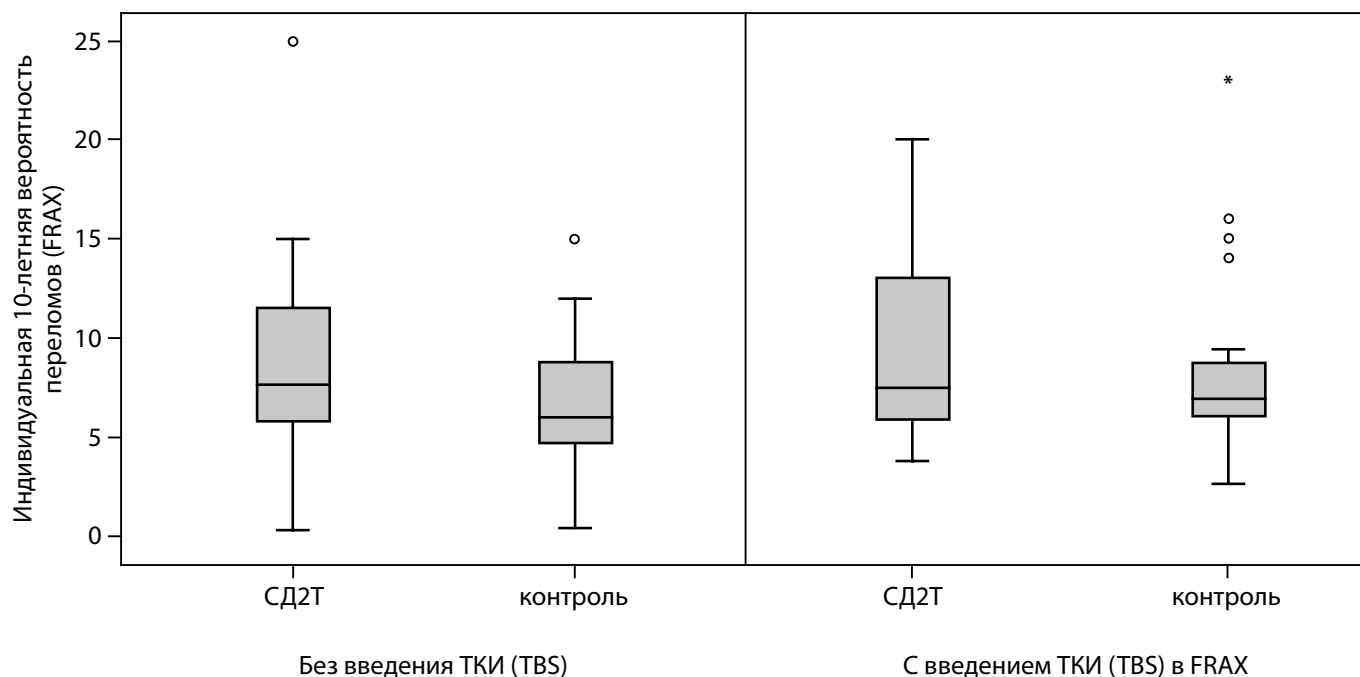


Рис. 4. Индивидуальная 10-летняя вероятность переломов (FRAX) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при внесении поправки на трабекулярный костный индекс

оценить необходимость начала лечения, пользуясь специальными графиками и таблицами [16]

В нашей работе мы не обнаружили значимых различий показателей 10-летней вероятности переломов по FRAX между больными СД2 и контрольной группой, несмотря на наличие в группе сахарного диабета пациентов с низкотравматичными переломами. Однако при учете показателя ТКИ различия стали достоверными, что свидетельствует о возможности этого показателя повышать чувствительность FRAX у пациентов с СД2.

При сравнении двух групп пациентов с СД2 (с наличием и отсутствием переломов в анамнезе) не было обнаружено значимых различий МПК ни в одной из исследуемых областей. У пациентов с переломами 10-летняя вероятность была значимо повышена. Однако следует отметить, что при использовании ТКИ в калькуляторе FRAX потребность в лечении в группе пациентов с переломами перестала отличаться от таковой в группе без переломов. Вместе с тем следует помнить, что, согласно Российским и международным клиническим рекомендациям, пациенты с низкотравматичными переломами в анамнезе должны получать лечение остеопороза независимо от суррогатных критериев оценки вероятности переломов.

Таким образом, в настоящее время для пациентов с СД2 одним из диагностических инструментов, повышающих чувствительность оценки индивидуальной 10-летней вероятности переломов, служит определение ТКИ и его использование в калькуляторе FRAX. Вместе с тем очевидно, что необходимы дальнейшие разработки по оптимизации выбора пациентов, нуждающихся в лечении остеопороза. Кроме того, сохраняются сложности с выбором терапии остеопороза у пациентов с сахарным диабетом. Подавляющее большинство исследований эффективности препаратов для лечения остеопороза оценивалось у пациентов со сниженной МПК [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Двухэнергетическая рентгеновская остеоденситометрия не является оптимальным инструментом диагностики остеопороза при СД2 вследствие высокой минерализации костной ткани и сложных нарушений микроархитектоники кости. Оценка индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX) с учетом поправки на ТКИ можно считать на сегодняшний день наиболее чувствительным методом выбора пациентов с СД2, нуждающихся в лечении остеопороза. Однако необходимо дальнейшее изучение диагностических тестов и выбора терапии остеопороза при СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование исследования. Данное исследование проводилось в рамках НИОКР «Первичный остеопороз и вторичный остеопороз на фоне эндокринопатий, в том числе нарушения костной ткани при сахарном диабете; роль сочетанной эндокринной патологии, дефицита витамина D; генетические и метаболические характеристики орфанных заболеваний костной ткани».

Исследование также было поддержано (предоставление программного обеспечения TBS) неконтролируемыми пожертвованиями компаний «Амджен» и «Тева».

Конфликт интересов. Исследование является частью диссертационной работы Ялочкиной Т.О. Остальные авторы не обладают информацией о наличии конфликта интересов при проведении данного исследования.

Данная статья является репринтом:

Ялочкина Т.О., Белая Ж.Е., Чернова Т.О., Сазонова Н.И., Тарбаева Н.В., Цориев Т.Т., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Использование трабекулярного костного индекса для повышения чувствительности оценки вероятности переломов (FRAX) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Ожирение и метаболизм. - 2017. - Т. 14. - №4. - С. 67-72. doi: 10.14341/omet2017467-72

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Koh WP, Wang R, Ang LW, et al. Diabetes and Risk of Hip Fracture in the Singapore Chinese Health Study. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1766-1770. doi: 10.2337/dc10-0067.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and Its Complications and Their Relationship with Risk of Fractures in Type 1 and 2 Diabetes. *Calcif Tissue Int*. 2008;84(1):45-55. doi: 10.1007/s00223-008-9195-5.
- Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of Fracture in Women with Type 2 Diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocr Metab*. 2006;91(9):3404-3410. doi: 10.1210/jc.2006-0614.
- Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2006;18(4):427-444. doi: 10.1007/s00198-006-0253-4.
- Ялочкина Т.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Переломы костей при сахарном диабете 2 типа: распространенность и факторы риска. // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – № 5. – С. 359-365. [Yalochkina TO, Belaya JE, Rozhinskaya LY, et al. Bone fractures in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *Diabetes mellitus*. 2016;19(5):359-365. (in Russ.)] doi: 10.14341/dm7796.
- Цориев Т.Т., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Трабекулярный костный индекс – неинвазивный метод оценки качества костной ткани на основании рутинной двухэнергетической денситометрии. Перспективы использования в клинической практике. // Альманах Клинической Медицины. – 2016. – Т. 44. – № 4. – С. 462-476. [Tsoriev TT, Belaya ZE, Mel'nichenko GA. Trabecular Bone Score – A non-Invasive Analytical Method to Evaluate Bone Quality Based on Routine Dual-Energy Absorptiometry. Perspectives of Its Use in Clinical Practice. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(4):462-476. (in Russ.)] doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-462-476.
- Hans D, Barthe N, Boutroy S, et al. Correlations Between Trabecular Bone Score, Measured Using Anteroposterior Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Acquisition, and 3-Dimensional Parameters of Bone Microarchitecture: An Experimental Study on Human Cadaver Vertebrae. *J Clin Densitom*. 2011;14(3):302-312. doi: 10.1016/j.jocd.2011.05.005.
- Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Краткое изложение клинических рекомендаций по диагностике и лечению остеопороза Российской Ассоциации Эндокринологов. // Остеопороз и Остеопатии. – 2016. – № 3. – С. 28-36. [Melnichenko GA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Summary of Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis of the Russian Association of Endocrinologists. *Osteoporosis and bone diseases*. 2016;19(3):28-36. (in Russ.)] doi: 10.14341/osteo2016328-36.
- Белая Ж.Е., Смирнова О.М., Дедов И.И. Роль физических нагрузок в норме и при сахарном диабете. // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т.51. – №2. – С. 28-37. [Belaya ZhE, Smirnova OM, Dedov II. Rol' fizicheskikh nagruzok v norme i pri sakharanom diabete. *Problems of endocrinology*. 2005;51(2):28-37. (In Russ.)]
- Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Diabetes Is Associated Independently of Body Composition With BMD and Bone Volume in Older White and Black Men and Women: The Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res*. 2004;19(7):1084-1091. doi: 10.1359/jbmr.040311.
- Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic Review of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Fracture. *Am J Epidemiol*. 2007;166(5):495-505. doi: 10.1093/aje/kwm106.
- Rabier B, Héraud A, Grand-Lenoir C, et al. A multicentre, retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score (TBS) in menopausal Caucasian women with low areal bone mineral density (BMDa): Analysing the odds of vertebral fracture. *Bone*. 2010;46(1):176-181. doi: 10.1016/j.bone.2009.06.032.
- Winzenrieth R, Dufour R, Pothuau L, Hans D. A Retrospective Case-Control Study Assessing the Role of Trabecular Bone Score in Postmenopausal Caucasian Women with Osteopenia: Analyzing the Odds of Vertebral Fracture. *Calcif Tissue Int*. 2009;86(2):104-109. doi: 10.1007/s00223-009-9322-y.
- Zhukouskaya VV, Ellen-Vainicher C, Gaudio A, et al. The utility of lumbar spine trabecular bone score and femoral neck bone mineral density for identifying asymptomatic vertebral fractures in well-compensated type 2 diabetic patients. *Osteoporos Int*. 2015;27(1):49-56. doi: 10.1007/s00198-015-3212-0.
- Hans D, Šteňová E, Lamy O. The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice. *Current Osteoporosis Reports*. 2017;15(6):521-531. doi: 10.1007/s11914-017-0410-z.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Development and use of FRAX® in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21(S2):407-413. doi: 10.1007/s00198-010-1253-y.
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Ибандронат (Бонвива) – новое направление в лечении бисфосфонатами. Лучшая приверженность к лечению – лучший результат. // Остеопороз и остеопатии. – 2006. – № 3. – С. 23-29. [Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA. Ibandronat (Bonviva) – novoe napravlenie v lechenii bisfosfonatami. Luchshaya priverzhennost' k lecheniyu – luchshiy rezul'tat. *Osteoporosis and bone diseases*. 2006;9(3):23-30. (In Russ.)] doi: 10.14341/osteo2006323-30.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ялочкина Татьяна Олеговна [Tatiana O. Yalochkina, MD];** адрес: 125373, г. Москва, бульвар Яна Райниса, д. 47 [Address: 47, bulvar Yana Raynisa, Moscow, 125373 Russian Federation]; e-mail: tatiana540@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1097-4557>; eLibrary SPIN: 8837-3254

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

Чернова Татьяна Олеговна, к.м.н. [Tatiana O. Chernova, MD, PhD]; e-mail: tatcher2@ya.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1966-0159>

Сазонова Наталья Ивановна [Natalia I. Sazonova, MD]; e-mail: sazonova_nataliya@list.ru

Тарбаева Наталья Викторовна, к.м.н. [Natalia V. Tarbaeva, MD, PhD]; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7965-9454>; eLibrary SPIN: 5808-8065

Цориев Тимур Тамерланович [Timur T. Tsoriev, MD]; e-mail: timur.tsoriev@gmail.com;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9074-2291>; eLibrary SPIN: 7234-2499

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Мельниченко Галина Афанасьевна, акад. РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Ялочкина Т.О., Белая Ж.Е., Чернова Т.О., Сазонова Н.И., Тарбаева Н.В., Цориев Т.Т., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Использование трабекулярного костного индекса для повышения чувствительности оценки вероятности переломов (FRAX) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Остеопороз и остеопатии. — 2019. — Т. 22. — №4. — С. 4-11. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12464>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yalochkina TO, Belaya ZE, Chernova TO, Sazonova NI, Tarbaeva NV, Tsoriev TT, Rozhinskaya LYa, Melnichenko GA. The assessment of Trabecular bone score to improve the sensitivity of FRAX in patients with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporosis and bone diseases*. 2019;22(4):4-11. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12464>

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-Йорке Джон Белизикян и Директор Центра Здоровья Мышц и Скелета Линда Боневальд из Индианаполиса, штата Индиана каждый год выбирают наиболее значимые, 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 представлена только очень ограниченная выборка тезисов конгресса, объединенных 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 у пациентов, которые перенесли патологический перелом. Пациенты с переломами вследствие остеопороза подвержены риску повторного перелома уже в течение ближайшего года [1]. Функции 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-травматологов 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 на 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 Ярославле. Исследование, проведенное в Швеции, определяет эффективность этих мер и создает предпосылки для дальнейшего развития службы профилактики повторных переломов в РФ и мире.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ 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 года. 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 предотвращает 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 – БФ. У 35 пациентов имелись полные данные, включая минеральную плотность кости (МПК) при последующем наблюдении. Из них 20 пациентов получали пероральные БФ и 15 – 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 интервале 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 мониторингирования 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 по сравнению с исходным уровнем, 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 соавт. 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 ресайклингом 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 гемопоэтических 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 РАНКЛ и последующим небольшим повышением количества остеокластов. Эти изменения сопровождались 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, посвященных биологии РАНКЛ, 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 РАНКЛ 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 РАНКЛ, 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 подвергали воздействию 200 нг/мл рекомбинантного РАНКЛ. 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 активности анаболического пути АКТ/mTOR. Это позволяет предположить, что РАНКЛ 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

РАНКЛ 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 подробнее изучить эти эффекты и потенциальные механизмы.

Достаточно неожиданно была выявлена связь между РАНКЛ и углеводным обменом. Megan Weivoda и соавт. [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 РАНКЛ, 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 дипептидилпептидазу 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) года. 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 группой 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 (mg^2/dl^2) 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 была относительно стабильной, 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 Caraco и соавт. [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)₂D 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)₂D 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 г. 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 Е.О. и соавт. [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 ново-

рожденную 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, 22]. 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, гипоплазия 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 клинической картине и диагностике редких заболеваний.

Второй клинический случай, представленный российскими авторами, был посвящен лечению гипофосфатазии. Гипофосфатазия – это наследственное метаболическое рахитоподобное заболевание, характеризующееся низкой активностью щелочной фосфатазы (ALP) и плохой минерализацией кости, вызванной мутациями в гене *ALPL*, который кодирует неспецифический изофермент щелочной фосфатазы [23]. Асфотаз 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 асфотаз 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 м за 6 минут, улучшить МПК. 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 [24]. 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 деносуида 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 Saeidi, 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, Przhlyakovskaya 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. Elalaoui 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. 12-18. 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):12-18. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12466>

САРКОПЕНИЯ ГЛАЗАМИ ЭНДОКРИНОЛОГА



© Н.Г. Мокрышева, Ю.А. Крупинова, В.Л. Володичева*, С.С. Мирная, Г.А. Мельниченко

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

Одним из синдромов, существенно влияющим на состояние здоровья и жизнь пациента, является саркопения. Саркопения – это мультиэтиологический синдром со сложным, недостаточно изученным патогенезом, в котором эндокринные факторы играют одну из ведущих ролей. Коморбидность пожилых пациентов создает трудности дифференциальной диагностики имеющейся патологии. Сочетание саркопии с различными эндокринными патологиями, такими как ожирение, остеопороз, гипотиреоз, гипопаратиреоз, дефицит витамина D, приводит к более тяжелому течению заболеваний и худшему прогнозу для качества и продолжительности жизни пациента. При этом вторичный генез саркопии в ряде ситуаций может позволить улучшить состояние пациента путем оценки патогенетических причин и их устранения.

Таким образом, эндокринологу следует уделять более пристальное внимание синдрому саркопии и его коррекции, а также мерам его профилактики на самых ранних стадиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: саркопения; витамин D; мышечная сила; мышечная слабость

A VIEW AT SARCOPENIA BY ENDOCRINOLOGIST

© Natalia G. Mokrysheva, Julia A. Krupinova, Victoria L. Volodicheva*, Svetalana S. Mirnaya, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Sarcopenia is one of the syndromes that significantly affects the health and life of the patient. Sarcopenia is a polyetiological syndrome with a complex, insufficiently studied pathogenesis, in which endocrine factors play a leading role. Comorbidity of elderly patients creates difficulties in differential diagnosis of existing pathology. The combination of sarcopenia with various endocrine pathologies, such as obesity, osteoporosis, hypothyroidism, hypoparathyroidism, vitamin D deficiency leads to a more severe course of disease and a worse prognosis for the quality and life expectancy of the patient. In this case, in some situations, the patient's condition can be improved by assessing pathogenetic causes and their elimination. Thus, the endocrinologist should pay more attention to the sarcopenia syndrome and its correction, as well as for its prevention at the earliest stages.

KEYWORDS: sarcopenia; vitamin D; muscle strength; muscle weakness

Одним из синдромов, существенно влияющих на здоровье и жизнь пациента, является саркопения. Саркопения (от греч. *sarx* – тело, плоть + *penia* – снижение) – состояние, характеризующееся прогрессирующей и генерализованной утратой мышечной массы и силы с повышением риска неблагоприятных событий, таких как ухудшение качества жизни, инвалидизация и смерть (Европейский консенсус по саркопии 2010 г.) [1]. Снижение мышечной силы описывал еще Гиппократ, однако термин «саркопения» впервые предложил в 1989 г. американский профессор I. Rosenberg [2]. Диагностические, профилактические и лечебные мероприятия при саркопии должны разрабатываться с учетом повышения коморбидности с возрастом. Это особенно актуально в практике эндокринолога, так как множество эндокринопатий может приводить к формированию данного синдрома.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность саркопии в популяции по разным источникам варьирует от 4,3% до 73,3% и зависит от возрастных критериев включения и особенностей

исследуемых групп (пациенты, получающие амбулаторную помощь, и жители домов престарелых имеют значимые отличия). Чаще встречаются данные о распространенности в диапазоне 5–13% среди лиц 60–70 лет и на уровне 50% – в группе старше 80 лет [3, 4]. В российской популяции частота составила 13% у пациентов старше 85 лет [5].

ЭТИОЛОГИЯ

Этиологически саркопию разделяют на первичную и вторичную. Первичную саркопию рассматривают в рамках возрастных изменений мышечной ткани, вторичную – как следствие других заболеваний и патологических состояний (онкологической патологии, сахарного диабета (СД) 2 типа, хронической сердечной недостаточности, гиподинамии и прочего, а также вследствие приема некоторых лекарственных препаратов).

Также обсуждается и генетическая предрасположенность к саркопии. Например, доказана связь генов *ACE* (кодирует ангиотензинпревращающий

фермент), *ACTN3* (кодирует альфаактинин 3), *MSTN* (кодирует миостатин), *CNTF* (кодирует цилиарный нейротрофический фактор), *IGF1* (кодирует ИФР-1), *IL-6* (кодирует интерлейкин 6) и *VDR* (кодирует рецептор витамина D) с силой и/или массой мышечной ткани. Особый интерес для изучения представляют такие гены-кандидаты, как *GREM1* (кодирует Gremlin1), *TRHR* (кодирует рецептор тиреотропин-рилизинг-гормона), *ACVR1B* (кодирует рецептор активина 1B). В ряде двойных слепых исследований продемонстрировано, что наследуемость некоторых показателей мышечной массы и силы достигает 80% [6, 7].

ПАТОГЕНЕЗ

Саркопения – это мультиэтиологичный синдром со сложным патогенезом, в котором эндокринные факторы играют одну из ведущих ролей. Патогенез данного состояния изучен недостаточно, однако уже известно, что на развитие саркопении значимое влияние оказывает снижение уровня гормона роста (ГР), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), половых гормонов, витамина D, инсулинорезистентность. В то же время активно изучаются такие факторы, способствующие развитию саркопении, как особенности образа жизни (качество питания, физическая активность, иммобилизация) и пи-

щевой статус. Снижение последнего приводит к недостаточному синтезу белка, развитию дегенеративных процессов, митохондриальной дисфункции и атрофии мышечных волокон, вследствие чего происходит потеря мышечной массы и силы [8]. На развитие саркопении также может влиять течение гестационного периода матери, окружающая среда в раннем детском возрасте, вес тела при рождении и в младенчестве, который прямо связан с мышечной массой и ее функциональными возможностями в старшем возрасте [6].

В основе патогенеза саркопении лежит утрата мышечной массы. Зрелые мышечные волокна состоят из многоядерных клеток, неспособных к делению, поэтому рост и регенерация мышц происходят за счет пролиферации клеток-сателлитов. При саркопении в первую очередь снижается количество клеток-сателлитов и волокон II типа, приводя к невозможности совершения пациентом быстрых движений [9]. Будучи ключевым звеном большинства клеточных процессов (обеспечение энергией, регуляция внутриклеточного гомеостаза кальция, активация клеточной пролиферации), митохондриальная дисфункция и дальнейшая потеря целостности митохондрий в миоцитах приводят к снижению окислительной способности, нарастанию уровня окислительного стресса, повреждению клеток и развитию атрофии мышечных волокон (рис. 1).

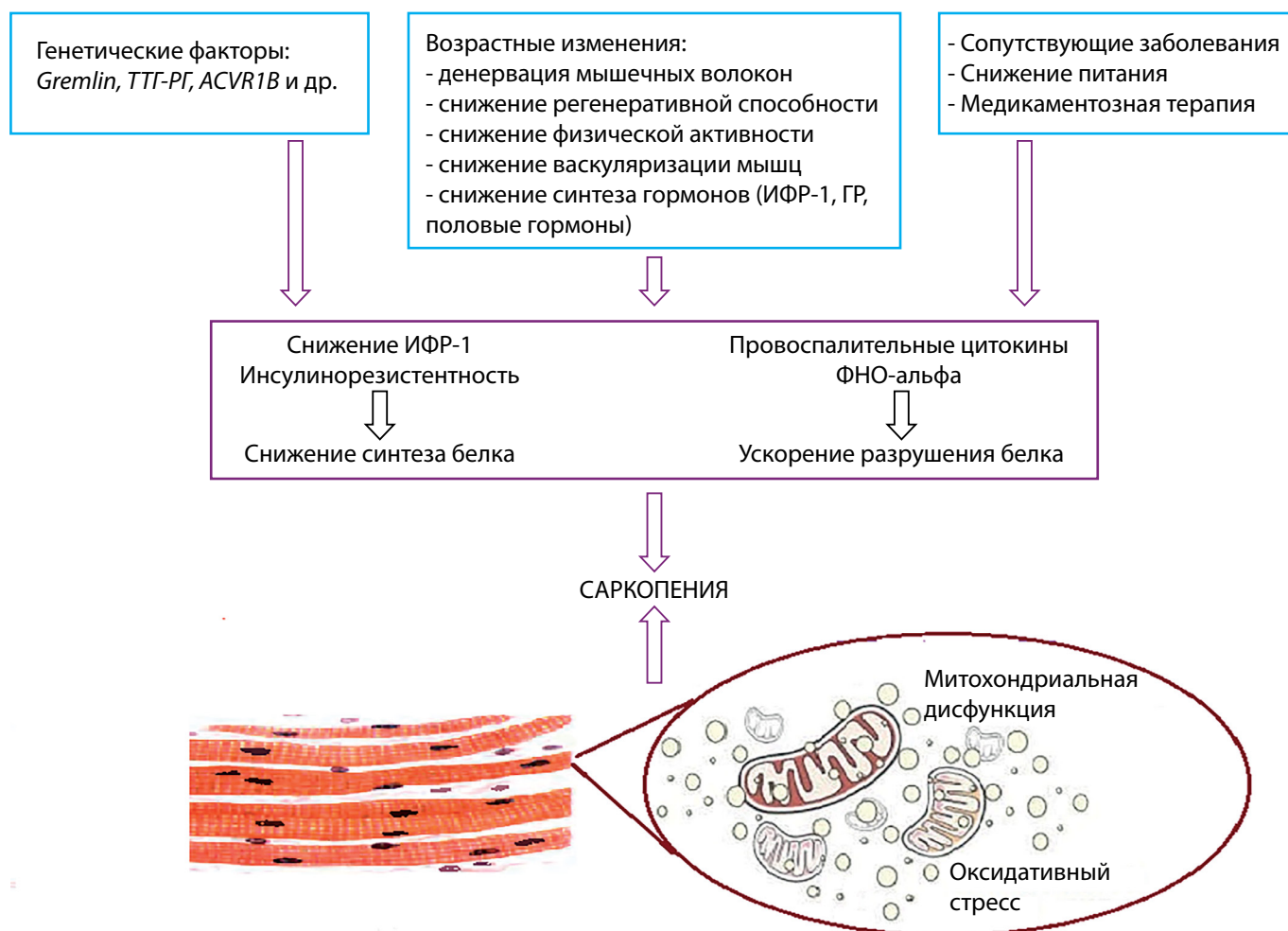


Рис. 1. Этиология и патогенез саркопении.

Инсулиноподобный фактор роста-1, механизмы контроля состояния митохондрий и воспалительный путь являются одними из наиболее важных путей синтеза медиаторов, контролирующих мышечную массу [11].

Значительную роль играют системное воспаление, трансформация митохондрий и их взаимное усиление дегенеративного влияния на мышцы. В скелетных мышцах происходит повреждение транспортной цепи электронов, которое может определяться фокально в митохондриях или в дискретных областях отдельной клетки, и приводит к снижению активности цитохрома С-оксидазы и повышению активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) [10].

Доказательства, подтверждающие ключевую роль мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК) в патогенезе старения, были получены в эксперименте на животных моделях, у которых имела место ошибка считывания в мтДНК-полимеразе γ (PolG), что проявлялось преждевременным старением, характеризующимся алопецией, кифозом, потерей слуха, остеопорозом, саркопенией и сокращением продолжительности жизни. У этих мышцей накапливались соматические мутации мтДНК и демонстрировали системную дисфункцию митохондрий, включая снижение функции дыхательной цепи, ускоренный апоптоз в постмитотических тканях, при этом повышенного уровня окислительного стресса у них не наблюдалось. Интересно, что делеции мтДНК локализуются совместно с мутациями транспортной цепи электронов и при повышении определенного порога значений приводят к нарушению ее активности. В целом эти данные подтверждают гипотезу о том, что делеции мтДНК, накапливаясь в мышечных волокнах, компрометируют митохондриальную биоэнергетику и способствуют развитию атрофии мышц [10].

Другой путь, регулирующий метаболизм митохондрий во время старения, включает ИФР-1. Этот путь осуществляется путем фосфорилирования АТФ-цитрат-лиазы, фермента, катализирующего митохондриальное производное цитрат в оксалоацетат и ацетил-КоА. Предполагается, что возрастное снижение уровня ИФР-1 может нарушать митохондриальную активность посредством снижения АТФ-цитрат-лиазы, способствуя развитию саркопении [10].

Наличие воспалительной реакции также тесно связано с риском развития саркопении. Повышение фактора некроза опухоли- α способствует развитию воспаления через активацию ядерного фактора κ -B, что приводит к потере мышечной массы (см. рис. 1) [11].

Таким образом, ИФР-1, механизмы контроля качества митохондрий и воспалительный путь являются основными звеньями, контролирующими мышечную массу.

Повреждения на любом уровне контроля состояния митохондрий сохраняются на протяжении их жизни, таким образом накапливаются поврежденные органеллы. Как следствие, увеличение отношения АМФ/АТФ и оксидативный стресс активируют катаболический путь, который приводит к атрофии мышц. Этот путь включает в себя как посредников, связанных с аутофагами, так и индукторов мышечного катаболизма (MuRF-1, атрогин), приводящих к деградации митохондрий и белка для обеспечения альтернативных источников энергии [11].

В исследовании, изучавшем взаимосвязь скелетной мышечной массы с сохранностью капиллярной сети при старении, сравнивались данные гистологического исследования мышечной ткани между группами молодых здоровых лиц (средний возраст – 22 года, мужчины

($n=14$), женщины ($n=5$)) и пожилых лиц (средний возраст – 74 года, мужчины ($n=22$), женщины ($n=6$)). Степень мышечной капилляризации и распределения капилляров определяли методом капиллярных доменов. Окислительную способность мышечных волокон оценивали с помощью количественной гистохимии. Обеспечение капиллярами волокон определялось главным образом размером волокна и лишь в малой степени окислительной способностью. Несмотря на атрофию волокон II типа на 18% ($p=0,019$) и снижение количества капилляров на одну клетку на 23% ($p<0,002$) у пожилых людей, существенных различий в распределении капилляров между молодыми и пожилыми людьми выявлено не было. При исследовании активности СДГ максимальное потребление кислорода, поддерживаемое капилляром, не сильно различалось между молодыми и пожилыми людьми, но волокна I типа имели, как и ожидалось, более высокую активность СДГ по сравнению с волокнами II типа [12].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА САРКОПЕНИИ

Клиническая картина характеризуется снижением объема мышц, их силы и общей активности пациента. Больные отмечают трудности в выполнении привычных действий, выраженную мышечную и общую слабость, боли в мышцах, невозможность самостоятельного передвижения и самообслуживания, что постепенно приводит к инвалидизации и снижению продолжительности жизни. С целью предотвращения таких тяжелых последствий необходимо выявлять данный синдром на самом раннем этапе его развития.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Заподозрить саркопению возможно с помощью опросников. Наиболее часто используются опросники SarQoL (Sarcopenia and Quality of Life – качество жизни при саркопении) и SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls – сила, помощь при ходьбе, подъем со стула, подъем по лестнице и падения). Опросник SarQoL разработан в 2015 г. французской научной группой для пациентов старше 65 лет в целях оценки мышечной функции и качества жизни. Он состоит из 22 вопросов, разделенных на модули: физическое и психическое здоровье, активность, состав тела, функциональность, деятельность в повседневной жизни и во время досуга [3]. Опросник SARC-F состоит из 5 вопросов и является скрининговым методом обследования, позволяющим быстро оценить мышечную функцию (чувствительность 4–10%, специфичность 94–99%).

Европейская рабочая группа по изучению саркопении у пожилых людей (EWGSOP) рекомендует в качестве стандартного метода оценки физического состояния пациента определять скорость ходьбы на короткое расстояние (4 м). Отрезной точкой является скорость 0,8 м/с, ниже которой необходимо заподозрить саркопению. Вторым этапом следует анализ мышечной силы и массы. Сила мышц оценивается с помощью динамометрии, а масса – с помощью денситометрии (двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, DXA) и биоимпедансного анализа [13]. Для оценки мышечной силы определяют

силу сжатия кисти с помощью кистевых динамометров. Наиболее часто используется в зарубежных исследованиях динамометр Jamar. У пациентов с заболеваниями суставов более предпочтителен Martin Vigorimeter, который измеряет давление обхватывающей руки и не зависит от размера кисти. Для более достоверной оценки мышечной силы требуется выполнение двух методик. При проведении проспективного когортного исследования «Хрусталь» в Северо-Западном регионе России был произведен расчет возрастных норм результатов кистевой динамометрии для здоровых людей старше 65 лет. Средняя скорость снижения силы сжатия кисти в российской популяции у мужчин была выше, чем у женщин, и составила примерно 1 кг/год в возрасте от 65 до 76 лет и 0,5 кг/год в возрасте старше 76 лет. Средняя скорость снижения силы сжатия у женщин была 2 кг за 5 лет. Представленные результаты согласуются с результатами других исследований: например, средняя скорость снижения силы сжатия в исследовании H. Frederiksen и соавт., основанном на анализе трех крупных популяционных исследований, была также выше у мужчин по сравнению с женщинами и составила $0,65 \pm 0,02$ кг/год, в то время как у женщин – $0,34 \pm 0,01$ кг/год. В исследовании «Возраст и здоровье женщин II» (The Women's Health and Aging Study II) скорость снижения силы сжатия у женщин была в среднем 1,10–1,31 кг в возрасте от 70 до 75 и 0,50–0,39 кг в возрасте старше 75 лет [14].

Однако кистевые динамометры не могут достоверно отобразить силу мышц верхних и нижних конечностей. В настоящее время ни один из инструментальных методов не может быть рекомендован для оценки мышечной силы в рутинной клинической практике. Функциональные тесты более информативны, однако также имеют ряд ограничений, например, у пациентов с заболеваниями суставов, неврологическими расстройствами, нарушением координации, головокружением и других. Тест SPPB (Short Physical Performance Battery – характеристика короткой физической активности) позволяет оценить кратковременную физическую активность и включает определение скорости ходьбы на короткое расстояние (4 м), а также 5-кратное вставание со стула и возможность удержания равновесия в положении стоя в течение 10 с [15].

При оценке индекса тощей массы (ИТМ) скелетных мышц с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрии, DXA) рассчитывается частное аппендикулярной мышечной массы (АММ), полученной как сумма тощей массы рук и ног, и роста человека в квадратных метрах, то есть $АММ/рост^2$, и измеряется в $кг/м^2$. Саркопения диагностируется при снижении ИТМ более чем на 2 стандартных отклонения, что, по разным источникам, соответствует ИТМ у мужчин менее 7,26–8,5 $кг/м^2$, а у женщин – менее 5,5–5,75 $кг/м^2$ [16, 17].

Биоэлектрический импедансный анализ является альтернативой денситометрии, будучи более дешевым, легко воспроизводимым и мобильным методом диагностики. В таблице 1 представлены референсные значения ИТМ для диагностики саркопии.

Вместе с тем биоимпедансный метод исследования недостаточно точен, особенно у пациентов с заболеваниями, проявляющимися отеком синдромом (хроническая сердечная недостаточность, почечная недостаточность и лимфедема). Антропометрические измерения, такие как окружность икроножной мышцы или толщина кожной складки, неточны главным образом потому, что ожирение, отеки, а также изменения в жировой ткани и потеря эластичности кожи, связанные с возрастом, снижают специфичность метода в оценке мышечной массы. Они не рекомендуются для использования в целях диагностики саркопии, но могут быть альтернативными в случае отсутствия других методов [16, 18]. Антропометрический метод недостаточно информативен и при саркопическом ожирении, включающем критерии саркопии и увеличение объема подкожной жировой клетчатки у мужчин $\geq 25\%$, у женщин $\geq 35\%$. При данном состоянии наблюдается жировое перерождение клеток-сателлитов, жировая инфильтрация мышц, которые способствуют снижению силы нижних конечностей и гиподинамии – возникает порочный круг. Однако на данный момент невозможно оценить, что развивается первично: саркопия или ожирение, так как при ожирении наблюдается хроническое воспаление, которое, в свою очередь, приводит к снижению мышечной массы и силы [16].

ОСТЕОСАРКОПИЯ

Остеосаркопия – это относительно новое понятие, включающее в себя сочетание низкой мышечной массы и сниженной минеральной плотности костной ткани (МПК), связанное со старением и общим патогенезом [19]. Учитывая повышение риска развития как саркопии, так и остеопороза у пожилых лиц, требуется оценка состояния мышечной ткани у таких пациентов [20].

Состав тела пациентов с остеосаркопией характеризуется снижением мышечной массы, МПК, ИМТ и индекса общего жира по сравнению с пациентами с изолированным остеопорозом или саркопией. Клинические проявления остеосаркопии характеризуются слабостью, низкой скоростью ходьбы, потерей подвижности. В настоящее время отсутствуют специфические маркеры остеосаркопии, однако отмечено, что у пациентов с данной патологией уровень тестостерона, витамина D и гемоглобина ниже, чем у пациентов с изолированным остеопорозом или саркопией.

Помимо возраста, существует ряд других факторов, которые способствуют развитию остеосаркопии. Генетические полиморфизмы *GLYAT*, *METTL21C*, *MSTN*, *ACTN3*

Таблица 1. Критерии саркопии по данным биоимпедансного анализа.

ИТМ	Муж.	Жен.
Норма	$> 10,75 \text{ кг/м}^2$	$> 6,75 \text{ кг/м}^2$
Обратимая саркопия	$8,51\text{--}10,75 \text{ кг/м}^2$	$5,76\text{--}6,75 \text{ кг/м}^2$
Выраженная саркопия	$8,5 \text{ кг/м}^2$	$5,75 \text{ кг/м}^2$

PGC-1 α и *MEF-2C* связаны с потерей костной и мышечной ткани. Эндокринные заболевания (в основном СД, нарушение функции щитовидной железы и низкий уровень витамина D, половых гормонов, ГР, ИФР-1), алиментарная недостаточность, ожирение и прием кортикостероидов также влияют на развитие остеосаркопении [19]. Отмечено, что саркопения и мышечная слабость, так же как и частота переломов, встречаются чаще у пациентов с СД 2 типа, чем у здоровых людей [21].

Жировая инфильтрация мышц у пожилых вносит свой вклад в развитие остеосаркопении, что, возможно, связано с отрицательным воздействием продукции воспалительных цитокинов костным мозгом и жировой тканью. Установлено, что пациенты с саркопенией и остеопенией имеют высокие концентрации воспалительных цитокинов, преобладание интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α), которые связаны как с системной, так и с локальной липотоксичностью. Кроме того, изменения в костном мозге тесно ассоциированы с изменениями мышечной массы. Скелетная и мышечная ткань взаимодействуют механически, физически, а также биохимически посредством паракринных и эндокринных факторов. В этом процессе существует много возможных путей, которые могут объяснить развитие и прогрессирование остеосаркопении. Один из них включает остеокальцин, который стимулирует пролиферацию β -клеток, секрецию инсулина и действует непосредственно на скелетную мышцу, коррелируя с мышечной силой. Другим внутренним механизмом, связывающим мышцы и кость, является секреция сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) с помощью мезенхимальных стромальных клеток костного мозга, что стимулирует пролиферацию миобластов. Мышцы также секретируют несколько гормонов и активных веществ, влияющих на кость, таких как ИФР-1, остеоглицин, ирисин, остеоонектин, фактор роста фибробластов-2, IL-6, IL-15 и миостатин. Миостатин является членом надсемейства бета-трансформирующего фактора роста, экспрессируемого в основном в скелетных мышцах. Изучен его эффект на рост мышц и влияние на кость. Дефицит гена *MSTN* и системное введение ACVR2B-Fc (inhibitor of the Activin Receptor 2B – блокатора рецептора активина 2B) приводят к гипертрофии мышечной ткани и увеличению костной массы [18]. Мышечная ткань также секретирует декорин, который, связывая миостатин, способствует росту мышечной ткани. Обнаружен и его противоопухолевый эффект. При изучении генетически модифицированных животных с выключенным геном *DCN*, кодирующим декорин, зафиксирован спонтанный рост опухолей. Однако влияние этого белка на физиологию человека изучено недостаточно.

Постменопаузальная остеосаркопения, развитие которой обусловлено генетическими факторами, изменением состава тела, низкой физической активностью, дефицитом эстрогенов и витамина D, приводит к снижению мышечной массы, силы, функциональных возможностей, а также к снижению МПК, что в сочетании с коморбидностью пожилых пациентов реализуется в увеличении частоты переломов, инвалидизации и смертности [20].

Также существует такое понятие как остеосаркопеническое ожирение, критериями которого являются снижение МПК по Т-критерию $\leq -1,0$ SD по данным DXA, сниже-

ние ИТМ $<5,5$ кг/м² для женщин и $<7,23$ кг/м² для мужчин, повышение массы жира $\geq 38\%$ для женщин и $\geq 28\%$ для мужчин, а также соотношение висцерального/подкожного жирового соотношения >1 (для андроида типа ожирения) или <1 (для гиноидного типа ожирения). Распространенность остеосаркопенического ожирения, по данным перекрестного исследования в Италии, составила 6,86%, из которых частота гиноидного и андроида типа ожирения составила соответственно 2,1% и 4,7%.

В группе пациентов с остеосаркопеническим висцеральным ожирением (по сравнению с другими когортами) отмечен более высокий уровень С-реактивного белка ($>2,34$ мг/дл), гликемии (>112 мг/дл), а также более высокий риск переломов (FRAX $>15\%$, $r=0,316$; $p<0,05$) [22].

САРКОПЕНИЯ И ВИТАМИН D

Установлено, что витамин D играет важную роль в метаболических процессах в мышечной и костной ткани. Так, снижение его уровня на 10 нг/мл приводит к увеличению частоты развития саркопении в 1,5 раза в течение последующих 5 лет. Однако результаты рандомизированных контролируемых исследований не смогли установить патогенетическую роль витамина D в развитии заболеваний мышечной системы [23].

Было показано, что прием витамина D в дозе от 700 до 800 МЕ/день повышает прочность мышц и костей, снижает риск падений, переломов бедренной кости и смертности, однако оптимальная доза приема витамина D все еще остается неопределенной. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и скелетно-мышечных заболеваний (ESCEO) также оценивает адекватное потребление витамина D в 800 МЕ/день для поддержания сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D >30 нг/мл (50 нмоль/л) [18]. Баланс между витамином D и паратиреоидным гормоном (ПТГ) является ключевым регулятором мышечной силы: ПТГ способен модулировать работу мышечной ткани через увеличение внутриклеточного кальция.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА САРКОПЕНИИ

В настоящее время отсутствует специфическое лечение саркопении, первичной является профилактика. Физические упражнения, особенно постепенно увеличивающиеся силовые нагрузки, являются стимулом для синтеза мышечного белка. Выполнение физических упражнений в течение минимум 20 минут в неделю значительно повышает мышечную и костную массу, силу, снижает функциональные ограничения, предотвращает падения и переломы у пожилых людей. Однако у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (такими как нейрокогнитивные и сердечные-сосудистые патологии) могут возникнуть сложности в достижении рекомендуемого уровня физической активности [18].

В ходе метаанализа, включившего 37 исследований, 34 рандомизированных клинических исследования, оценивали влияние физических упражнений на мышечную массу у пожилых людей (почти в 80% случаев мышечная масса увеличилась с помощью физических упражнений). Влияние дополнительного питания на мышечную массу

Таблица 2. Рекомендуемое количество потребления белка в сутки различным группам людей.

Критерий	Количество потребляемого белка в сутки, г/кг массы тела
Здоровые люди старшего возраста	1,0–1,2
Пациенты с острыми и хроническими заболеваниями	1,2–1,5
Саркопения первичная (пожилые пациенты с недостаточным питанием)	свыше 2
Пациенты с ХБП С5 (до начала гемодиализа)	0,2–0,5
ХБП С1–3 А2	не более 1,0
ХБП С1–3 А3	0,6–0,8
ХБП С4	0,6–0,8
ХБП С5	0,2–0,5
ХБП С5Д (гемодиализ)	не более 1,2
ХБП С5Д (перитонеальный диализ)	не более 1,4
ХБП (после трансплантации почки)	0,8–1,0

было зафиксировано только в 23,5% случаев. Мышечная сила увеличилась в 82,8% исследований после повышения физической активности, а пищевые добавки показали дополнительные преимущества только в небольшом количестве исследований (22,8%). Таким образом, физические упражнения оказывают положительное влияние на мышечную массу и силу или физическую работоспособность у здоровых лиц в возрасте от 60 лет и старше [24].

Белок пищи оказывает косвенное влияние на ключевые регуляторные белки и факторы роста, связанные со здоровьем мышц и костей, за счет увеличения абсорбции кальция, подавления ПТГ и увеличения секреции ИФР-1 (костного и мышечного анаболического стимулятора). Потребление белка более 0,8 мг/кг массы тела в день, в основном животного происхождения, усиливает анаболизм мышечного белка наряду с защитой от возрастной потери мышц и костной ткани. У пациентов в возрасте 70–79 лет содержание белка в пище в количестве 1,1 г/кг массы тела в день приводит к отсутствию мышечной потери при 3-летнем наблюдении.

ESCEO рекомендует потребление белка с пищей от 1,0 до 1,2 г/кг массы тела в день, минимум 20–25 г чистого белка в каждой порции. Европейское общество клинического питания и обмена веществ (ESPEN) и Исследовательская группа PROT-AGE рекомендуют такое же потребление белка для здоровых людей старшего возраста, от 1,2 до 1,5 г/кг массы тела в день, а для пациентов с тяжелыми заболеваниями и недостаточным питанием – свыше 2 г/кг в сутки [18]. Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) додиализных стадий для профилактики саркопии должны снизить потребление белка до 0,2–0,5 г/кг в сутки (при СКФ <20 мл/мин/1,73 м²) вследствие возможного развития метаболического ацидоза [25]. Кроме того, потребление белка совместно с физическими упражнениями улучшает синтез мышечного белка и положительно влияет на состав тела, способствуя снижению жировой массы, увеличению или поддержанию мышечной ткани и сохранению кости [18] (табл. 2).

Таким образом для профилактики развития саркопии следует придерживаться рекомендаций ESCEO об оптимальном потреблении белка с пищей 1,0–1,2 г/кг

тела в день с содержанием по меньшей мере 20–25 г белка на каждый основной прием пищи, об адекватном потреблении витамина D 800 МЕ/сут, а также потреблении кальция в дозе 1000 мг/сут в сочетании с регулярными физическими упражнениями 3–5 раз в неделю [26].

Активно изучаются возможности патогенетического лечения саркопии. Рандомизированное клиническое исследование 2 фазы показало, что введение антител к миостатину приводит к увеличению аппендикулярной мышечной массы по сравнению с плацебо. Однако остаются нерешенными вопросы о клинической эффективности и безопасности этого метода лечения, поскольку миостатин также присутствует в сердечной мышечной ткани, его ингибирование потенциально может привести к развитию кардиомиопатии. Исследование антител к миостатину все еще находится в экспериментальной фазе испытаний для оценки эффективности и безопасности данного лечения.

В экспериментальных условиях показано, что ACVR2B/Fc, блокатор рецептора активина 2B, сохраняет мышечную массу и увеличивает костную в животных моделях с несовершенным остеогенезом и мышечной дистрофией [27]. Применение цитруллина (непротеиногенная аминокислота), как показали исследования на крысах и молодых взрослых людях, увеличивает мышечную массу, синтез белка, а также липолиз в адипоцитах [28].

В результате экспериментального введения ГР мышам после длительной иммобилизации конечности наблюдалось увеличение мышечной массы, а введение ПТГ привело к улучшению микроархитектоники костей, повышению МПК. Комбинированная терапия ГР и ПТГ оказала более выраженное влияние на параметры костной ткани, не улучшив при этом показатели мышечной массы по сравнению с монотерапией ГР. Однако клинические исследования, проведенные на людях, не дали ожидаемого результата и по применению ГР: мышечная масса увеличилась незначительно [29].

Различные другие фармакологические препараты, такие как тестостерон, ИФР-1, витамин D, ПТГ и т.д., оцениваются как потенциальные средства для лечения

саркопении, однако необходимый эффект не был достигнут [18]. Таким образом, в настоящее время можно говорить только о профилактике данного состояния, в которую входят адекватные физические нагрузки и питание с достаточным потреблением белка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее изученным последствием саркопении является повышение смертности: метаанализ 17 исследований показал, что риск смерти в 4 раза выше у пациентов с саркопенией, риск снижения функциональных возможностей мышц или инвалидности в 3 раза выше, чем у лиц того же возраста без данного синдрома [3]. Это подчеркивает кли-

ническую и социальную значимость саркопении, необходимость тщательного изучения данного состояния, поиск ее предикторов и эффективного лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Данная статья является репринтом:

Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Володичева В.Л., Мирная С.С., Мельниченко Г.А. Саркопения глазами эндокринолога // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15. — №3 — С. 21-27. doi: 10.14341/OMET9792

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
- Rosenberg IH. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. Proceedings of a conference. Albuquerque, New Mexico, October 19-21, 1988. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989;50(5 Suppl):1121-1235.
- Wright JM, Beaudart C, Zaaria M, et al. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169548. doi: 10.1371/journal.pone.0169548.
- Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2014;5(4):253-259. doi: 10.1007/s13539-014-0161-y.
- Safonova Y, Zotkin E, Lila A. Prevalence of sarcopenia in elderly northwestern region of the Russian Federation. WCO-IOF-ESCEO. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 2018 April 19-22, Krakow, Poland. Springer; 2018. p. 238. doi: 10.13140/RG.2.2.22677.01768
- Scott D. Reducing the burden of sarcopenia: a healthy lifestyle throughout the lifetime D. WCO-IOF-ESCEO. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 2018 April 19-22, Krakow, Poland. Springer; 2018. p. 99.
- Tan L-J, Liu S-L, Lei S-F, et al. Molecular genetic studies of gene identification for sarcopenia. *Hum. Genet.* 2011;131(1):1-31. doi: 10.1007/s00439-011-1040-7.
- Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, Cachexia and Aging: Diagnosis, Mechanisms and Therapeutic Options - A Mini-Review. *Gerontology*. 2014;60(4):294-305. doi: 10.1159/000356760.
- Sayer AA, Robinson SM, Patel HP, et al. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age Ageing*. 2013;42(2):145-150. doi: 10.1093/ageing/afs191.
- Picca A, Calvani R, Bossola M, et al. Update on mitochondria and muscle aging: all wrong roads lead to sarcopenia. *Biol. Chem.* 2018;399(5):421-436. doi: 10.1515/hsz-2017-0331.
- Radice M. Autoimmune sarcopenia – current knowledge and perspective. WCO-IOF-ESCEO. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 2018 April 19-22, Krakow, Poland. Springer; 2018. p. 135
- Barnouin Y, McPhee JS, Butler-Browne G, et al. Coupling between skeletal muscle fiber size and capillarization is maintained during healthy aging. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017;8(4):647-659. doi: 10.1002/jcsm.12194.
- Ji H-M, Han J, Won Y-Y. Sarcopenia and Osteoporosis. *Hip & Pelvis*. 2015;27(2):72. doi: 10.5371/hp.2015.27.2.72.
- Турушева А.В., Фролова Е.В., Дегриз Я.-М. Расчет возрастных норм результатов кистевой динамометрии для здоровых людей старше 65 лет в Северо-Западном регионе России: результаты проспективного когортного исследования «Хрусталь» // Российский семейный врач. – 2017. – Т. 21. – №4. – С. 29-35. [Turusheva AV, Frolova EV, Degryse J-M. Development of reference ranges of handgrip strength among healthy adults 65+ in Northwest Russia: a prospective population-based cohort Crystal study. *Russian Family Doctor*. 2017;21(4):29-35. (In Russ.)] doi: 10.17816/rfd2017429-35.
- Bauer J. M. Principles for the standardization of the assessment of muscle strength and power. WCO-IOF-ESCEO. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 2018 April 19-22, Krakow, Poland. Springer; 2018. p. 75.
- Rolland Y, Czerwinski S, van Kan GA, et al. Sarcopenia: Its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *The Journal of Nutrition Health and Aging*. 2008;12(7):433-450. doi: 10.1007/bf02982704.
- Carnevale V, Castriotta V, Piscitelli PA, et al. Assessment of Skeletal Muscle Mass in Older People: Comparison Between 2 Anthropometry-Based Methods and Dual-Energy X-ray Absorptiometry. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2018;19(9):793-796. doi: 10.1016/j.jamda.2018.05.016.
- Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos. Int.* 2017;28(10):2781-2790. doi: 10.1007/s00198-017-4151-8.
- Frisoli A. Clinical and biochemical phenotype of osteosarcopenia. WCO-IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 2017 March 23-26, Florence, Italy. Springer; 2017. p.106.
- Sirola J, Kröger H. Similarities in Acquired Factors Related to Postmenopausal Osteoporosis and Sarcopenia. *Journal of Osteoporosis*. 2011;2011:1-14. doi: 10.4061/2011/536735.
- Trierweiler H, Kiselewick G, Hoffmann Jonasson T, et al. Sarcopenia: a chronic complication of type 2 diabetes mellitus. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2018;10(1). doi: 10.1186/s13098-018-0326-5.
- Perna S, Spadaccini D, Nichetti M, et al. Osteosarcopenic Visceral Obesity and Osteosarcopenic Subcutaneous Obesity, Two New Phenotypes of Sarcopenia: Prevalence, Metabolic Profile, and Risk Factors. *Journal of Aging Research*. 2018;2018:1-8. doi: 10.1155/2018/6147426.
- Bruyère O. Vitamin D and muscle function. WCO-IOF-ESCEO. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 2018 April 19-22, Krakow, Poland. Springer; 2018. p.124.
- Beaudart C. Outcomes of the IOF-ESCEO sarcopenia working groups. WCO-IOF-ESCEO. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 2018 April 19-22, Krakow, Poland. Springer; 2018. p.77-78.
- National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
- Reginster J.-Y. Dairy products in the prevention and treatment of sarcopenia: outcomes of the ESCEO Working Groups. WCO-IOF-ESCEO. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 2018 April 19-22, Krakow, Poland. Springer; 2018. p. 78.
- Barreto R, Kitase Y, Matsumoto T, et al. ACVR2B/Fc counteracts chemotherapy-induced loss of muscle and bone mass. *Sci. Rep.* 2017;7(1). doi: 10.1038/s41598-017-15040-1.
- Aubertin-Leheudre M. Citrulline and muscle function. WCO-IOF-ESCEO. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 2018 April 19-22, Krakow, Poland. Springer; 2018. p.124.
- Brent MB, Brül A, Thomsen JS. PTH (1–34) and growth hormone in prevention of disuse osteopenia and sarcopenia in rats. *Bone*. 2018;110:244-253. doi: 10.1016/j.bone.2018.02.017.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Володичева Виктория Леонидовна**, научный сотрудник отделения патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России [Victoriya L. Volodicheva, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3355-2744>; eLibrary SPIN: 7175-0736 e-mail: volodicheva.v.l@gmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., член-корр. РАМН, директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>;
eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

Крупина Юлия Александровна, научный сотрудник отделения патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России [Julia A. Krupinova, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7963-5022>; eLibrary SPIN: 6279-8247; e-mail: j.krupinova@gmail.com

Мирная Светлана Сергеевна, к.м.н. научный сотрудник отделения патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» [Svetlana S. Mirnaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1341-0397>;
eLibrary SPIN: 1968-7706; e-mail: svetlanamirnaya@yahoo.com

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России [Galina A. Melnichenko, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID iD: 0000-0002-5634-7877; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мокрышева Н.Г., Крупина Ю.А., Володичева В.Л., Мирная С.С., Мельниченко Г.А. Саркопения глазами эндокринолога // Остеопороз и остеопатии. — 2019. — Т. 22. — №4. — С. 19-26. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12465>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mokrysheva NG, Krupinova YA, Volodicheva VL, Mirnaya SS, Melnichenko GA. A view at sarcopenia by endocrinologist. *Osteoporosis and bone diseases*. 2019;22(4):19-26. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12465>

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ



© Е.И. Ким^{1*}, О.О. Голоунина², М.Г. Павлова², А.Е. Юдина², В.В. Фадеев²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Медуллобластома – наиболее распространенная злокачественная опухоль задней черепной ямки детского возраста. Комплексный подход к лечению, включающий операцию, полихимиотерапию и лучевую терапию, существенно увеличивает выживаемость пациентов. Однако это неизбежно приводит к развитию различных отдаленных последствий со стороны эндокринной системы, в том числе оказывает негативное влияние на костную ткань. Снижение скорости линейного роста, низкий конечный рост, недостаточный набор пиковой костной массы – хорошо известные отдаленные последствия лечения. В обзоре на основании данных российских и зарубежных исследователей, а также собственного опыта представлены эндокринные последствия терапии злокачественных опухолей центральной нервной системы в детском и подростковом возрасте, обобщены факторы риска развития различных нарушений со стороны эндокринной системы, проанализированы многочисленные причины, влияющие на рост и развитие кости и приводящие к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Отдельное внимание в обзоре уделяется оценке МПКТ в группе пациентов, перенесших онкологическое заболевание в детском и подростковом возрасте и химиолучевую терапию, обсуждаются вопросы диагностики, профилактики и лечения системного остеопороза у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоли головного мозга; медуллобластома; лучевая терапия; краниоспинальное облучение; отдаленные последствия; минеральная плотность костной ткани; остеопороз

EFFECT OF COMPLEX THERAPY OF MEDULLOBLASTOMA IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE ON BONE MINERAL DENSITY

© Ekaterina I. Kim^{1*}, Olga O. Golounina², Maria G. Pavlova², Alla E. Yudina², Valentin V. Fadeev²

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Medulloblastoma is the most common childhood malignant tumor of the posterior cranial fossa. A comprehensive treatment approach, including surgery, polychemotherapy and radiation therapy, inevitably leads to the development of various long-term consequences from the endocrine system, including a negative impact on bone tissue. Reduced linear growth rate, low adult height and low peak bone mass are well-known long-term effects of treatment. Based on data from Russian and foreign researchers, as well as our own experience, this review presents the endocrine consequences of treatment of malignant tumors of the central nervous system in childhood and adolescence, and summarizes the risk factors for various endocrine system disorders, including a decrease in bone mineral density (BMD). The review pays special attention to the assessment of BMD in a group of patients who have had cancer in childhood and adolescence and have undergone complex treatment, as well as the prevention and treatment of osteoporosis in children.

KEYWORDS: brain tumors; medulloblastoma; radiation therapy; craniospinal irradiation; long-term effects; bone mineral density; osteoporosis

ВВЕДЕНИЕ

Стремительный рост онкологических заболеваний – одна из тенденций XXI в. Согласно имеющимся данным статистики, за 2017 г. в РФ распространенность злокачественных новообразований (ЗНО) у детей в возрасте 0–17 лет составила 88,1 случая на 100 000 детского населения. По сравнению с 2016 г. этот показатель вырос на 7,6% (2016 г. – 81,9 на 100 000) [1]. Постоянное совершенствование методов лечения и реабилитации

позволило значительно увеличить выживаемость пациентов. По данным American Cancer Society, 5-летняя выживаемость детей после онкологических заболеваний в 2007–2013 гг. увеличилась до 84% [2].

В структуре ЗНО детского населения лидирующую позицию занимают гемобластозы. Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) находятся на втором месте. Первичные опухоли ЦНС различаются по клеточному составу, степени злокачественности, клиническим проявлениям, но имеют общее происхождение из тканей



ЦНС. Прогноз выживаемости напрямую зависит от гистологического типа образования, возраста и состояния пациента [3, 4]. Наиболее распространены опухоли задней черепной ямки (ЗЧЯ): астроцитомы, медуллобластомы (МБ) и опухоли ствола мозга – глиомы [5]. Первое место по частоте встречаемости у детей занимают медуллобластомы (15–20% от всех первичных образований ЦНС). Пик заболеваемости приходится на возраст 3–6 лет [6]. Соотношение девочек и мальчиков составляет 1,1:1,7 [7].

В начале XX в. единственным методом лечения МБ было ее хирургическое удаление. Внедрение современных протоколов в 1990-х гг. способствовало значительному увеличению выживаемости, особенно в группе высокого риска. По данным различных исследований, средняя 5-летняя выживаемость в группе стандартного риска составляет от 80% до 88% [8, 9], в группе высокого риска – 60–70% [10]. На сегодняшний день терапия злокачественных опухолей ЦНС включает операцию, полихимиотерапию (ПХТ) и лучевую терапию (ЛТ) – краниальное облучение (КО) или краниоспинальное облучение (КСО). В последние годы в РФ используются протоколы HIT-MED-2014, HIT-2000/2008, HIT-REZ-2005, CLDE225C2301, M-2000, а наиболее эффективные и применяемые химиопрепараты – циклофосфамид, цисплатин и винкристин [11].

При КСО на головной и спинной мозг приходится доза 36 Гр, дополнительно пациент получает буст на ложе опухоли ЗЧЯ в суммарной дозе до 56 Гр [12]. Приблизительно 80% (73,9–84,4%) всех пациентов с опухолями головы и шеи подвергаются лучевой терапии минимум один раз в течение заболевания [13]. Подобная терапия имеет ряд нежелательных явлений со стороны эндокринной системы (до 96% случаев), в том числе снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ). В большей степени это связано с ионизирующим излучением и цитотоксичностью препаратов, используемых при проведении ПХТ [14].

ОТДАЛЕННЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Сочетание хирургического лечения, ПХТ, КО или КСО приводит к широкому спектру патологий со стороны эндокринной системы (табл. 1). Лучевая терапия оказывает повреждающее действие на гипоталамус и гипофиз, увеличивая в 86 раз риск развития гипопитуитаризма (при облучении в дозе свыше 35 Гр) либо пангипопитуитаризма (>45 Гр) [15], в то время как комбинация КСО и ПХТ поражает периферические эндокринные железы. Выраженность гормонального дефицита и степень тяжести зависят от суммарной дозы и области облучения, возраста пациента на момент лечения [16].

По результатам исследования Brignardello E. и соавт. [17] с участием 310 взрослых, наблюдавшихся в среднем в течение 16 лет после постановки диагноза онкологического заболевания в детстве, кумулятивная частота эндокринных поздних эффектов постоянно увеличивалась с течением времени. Наиболее частыми эндокринными расстройствами оказались первичный гипогонадизм (13,33% мужчин и 21,54% женщин), первичный гипотиреоз (17,74%), соматотропная недостаточность (16,13%). Почти во всех случа-

ях (92%) дефицита гормона роста (ГР) пациенты были подвержены лучевой терапии с облучением головы в дозах от 12 до 64 Гр.

Одним из наиболее радиочувствительных органов в организме является щитовидная железа. После облучения области головы и шеи, а также при спинальном облучении гораздо чаще встречаются такие состояния, как тиреотоксикоз, гипотиреоз, узловые образования, по сравнению со здоровой популяцией [16]. Распространенность гипотиреоза у пациентов, получивших КСО, составляет 40–60%, у пациентов после КО – 6–7% [18]. Центральный гипотиреоз встречается редко и, как правило, после облучения гипоталамо-гипофизарной области в дозах, превышающих 30 Гр, однако первичный гипотиреоз диагностируется гораздо чаще – в 15,3% случаях после комплексной терапии опухолей ЦНС в детском возрасте [17]. По данным Taylor A.J. и соавт. [19], относительный риск развития рака щитовидной железы после ЛТ на область головы и шеи достигает 18%.

КО в дозе свыше 30 Гр может индуцировать развитие вторичной надпочечниковой недостаточности. С увеличением времени после лечения частота развития данного осложнения заметно возрастает [20].

Преждевременное половое созревание у обоих полов в равной степени может наступить при использовании ЛТ в суммарной дозе 30–50 Гр, в то время как ПХТ приводит к повреждению гонад с развитием первичного гипогонадизма и бесплодия [21].

Нередко в комплексной терапии опухолей головного мозга при нарастающем неврологическом дефиците и признаках внутричерепной гипертензии применяются глюкокортикоидные препараты (ГК). Лечение ГК в больших дозах ингибирует секрецию соматотропного гормона (СТГ), тиреотропного гормона (ТТГ) и тестостерона, приводит к развитию ожирения, инсулинорезистентности, сахарному диабету, снижению МПКТ.

ФАКТОРЫ РИСКА СНИЖЕНИЯ МПКТ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ

Одним из осложнений комплексного лечения опухолей ЦНС является снижение МПКТ, что представляет собой сложную многофакторную проблему, требующую своевременного выявления и лечения. Точный механизм радиационно-индуцированной остеопении не известен, однако большой вклад вносят дефицит СТГ, половых и тиреоидных гормонов, витамина D, снижение потребления и всасывания кальция, недостаточная физическая активность, а также прямое цитотоксическое воздействие используемых химиопрепаратов [22]. По данным Nyoung S.C. и соавт. [23], исходные показатели возраста, пола, уровня витамина D в сыворотке крови до начала лечения являются статистически значимыми факторами, определяющими МПКТ у детей.

В детском возрасте СТГ стимулирует развитие эпифизарного хряща, воздействуя на хондроциты посредством местного увеличения инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), активирует периостальный рост, повышает костный обмен, активируя остеобласты, содержащие рецепторы к СТГ и ИФР-1. Химиотерапевтические препараты снижают продукцию ИФР-1 в печени, а также нару-

Таблица 1. Отдаленные последствия комбинированного и комплексного лечения опухолей задней черепной ямки, подходы к диагностике и лечению.

Эндокринные нарушения	Группа риска	Лабораторные методы исследования	Подходы к лечению
АКТГ-дефицит	КО ≥ 30 Гр	1. Свободный кортизол в суточной моче 2. Стимуляционные тесты с инсулиновой гипогликемией	Гидрокортизон
СТГ-дефицит	КО, КСО ≥ 30 Гр 18–24 Гр (изолированный СТГ-дефицит) Детский возраст Облучение гипоталамо-гипофизарной области Облучение всего тела (TBI)	1. Определение ИФР-1 2. Стимуляционные тесты (тест с инсулиновой гипогликемией)	Рекомбинантный человеческий гормон роста: 25–35 мкг/кг в сутки (0,07–0,1 МЕ/кг в сутки) подкожно на ночь. Лечение продолжают до полового созревания и/или до закрытия зон роста костей.
ТТГ-дефицит	КО ≥ 40 Гр Детский возраст Применение алкилирующих агентов Облучение гипоталамо-гипофизарной области Облучение всего тела (TBI)	Определения уровня T_4 свободного	Левотироксин натрия
Гипогонадотропный гипогонадизм	КО ≥ 30 Гр КСО ≥ 35 Гр Детский возраст Применение алкилирующих агентов	Определение уровня ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола (у лиц женского пола), тестостерона (у лиц мужского пола)	Индивидуальный подбор заместительной терапии через 2 года стойкой ремиссии по согласованию с нейроонкологами. В среднем у девочек – с 12–13 лет, у мальчиков – с 13–15 лет в целях имитации физиологического пубертата и предупреждения преждевременного закрытия зон роста костей
Преждевременное половое созревание	≥ 18 –24 Гр (Ж) ≥ 25 –50 Гр (М/Ж) Женский пол Детский возраст	1. Определение уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола (у лиц женского пола), тестостерона (у лиц мужского пола) 2. Определение костного возраста на основании рентгенографии недоминантной кисти и лучезапястного сустава 3. Оценка объема гонад (у лиц мужского пола) 4. УЗИ органов малого таза (у лиц женского пола)	Пролонгированные аналоги люлиберина – трипторелин, лейпрорелин – назначают 1 раз в месяц в дозе 1,875 мг для детей массой тела <15 кг и 3,75 мг – для детей массой тела >15 кг. Лечение проводят до достижения пубертатного возраста (10–12 лет у девочек, 11–13 лет у мальчиков)
Метаболические нарушения	Облучения гипоталамуса в дозе ≥ 50 Гр Вовлечение диэнцефальных структур Женский пол Детский возраст (>6 лет) Прием больших доз ГК в период ПХТ	1. Определение HbA_{1c} 2. Пероральный глюкозотолерантный тест 3. Измерение ИМТ 4. Определение триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП 5. Контроль АД	-
Снижение МПКТ	Гипогонадизм Применение алкилирующих агентов Большие дозы ГК	1. Определение МПКТ методом двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy X-rays absorptiometry – DXA) 2. Рентгенологическое исследование грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции (Th4–L5)	1. Препараты кальция, витамин D 2. При наличии зарегистрированных низкотравматических переломов в анамнезе, Z-критерии <-2SD по данным DXA возможно рассмотрение вопроса о назначении бисфосфонатов (БФ).

Примечание. ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности

шают его влияние на ростовую пластинку. Дефицит СТГ у детей приводит к снижению костной массы, уменьшению отношения ИФР-1/ИФРСБ-3 (белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста). Одновременно с этим наблюдается снижение маркеров костеобразования – остеокальцина, N-концевого проколлагена I типа, отмечается низкое содержание $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, значительное отставание костного возраста [24].

Дети, подвергшиеся облучению до 5 лет, имеют высокий риск низкорослости. Исследования показали, что КО в дозе 24 Гр приводит к снижению роста примерно на 5–10 см [25]. Тяжелая задержка роста среди больных после комплексного лечения опухолей головного мозга встречается более чем в 50% случаях при дозах облучения свыше 30 Гр на гипоталамо-гипофизарную ось. По данным литературы, конечный рост девочек и мальчиков без терапии гормоном роста составляет 145 см и 155 см соответственно [26]. Кроме того, преждевременное половое созревание, нередко встречающееся у данных больных, сопряжено с ранним закрытием ростовых зон, что также отражается на конечном росте.

Помимо СТГ-дефицита, примерно у 30–60% взрослых женщин, перенесших лучевую и интенсивную химиотерапию, наблюдаются необратимая недостаточность яичников и раннее наступление менопаузы, что усиливает резорбцию костной ткани [27]. В пубертатном периоде половые стероиды принимают активное участие в моделировании и ремоделировании костной ткани, играют важную роль в формировании пиковой костной массы. Эстрогены также необходимы для замыкания зон роста эпифизов. Гормональные нарушения не только повышают резорбцию костной ткани, но и могут снижать способность клеток костной ткани к обеспечению максимального остеогенеза в подростковый период. Отсутствие должного уровня половых стероидов в пубертате не дает стимула к росту кортикального слоя кости и вызывает нарушение формирования ее трабекулярной части. Очевидно, что у мальчиков и девочек с гипогонадизмом нарушается набор пиковой костной массы, приводя к снижению МПКТ во взрослом возрасте.

Большинство схем лечения онкологических заболеваний включают препараты, которые при системном применении оказывают токсический эффект на костную ткань и приводят к развитию остеопороза. Лучевая терапия непосредственно вызывает локальные потери костной массы и повреждение костного мозга. Системная гормональная и химиотерапия обуславливают разрежение костной ткани в целом [28]. Любая химиотерапия, индуцирующая вторичный гипогонадизм, может привести к развитию тяжелых форм остеопороза. Экспериментальные исследования постлучевых воздействий на костную ткань свидетельствуют о замедлении процессов остеогенеза, резком уменьшении количества остеобластов и остеоцитов, снижении интенсивности кровоснабжения, развитии некротических изменений у животных, получивших дозу облучения 50 Гр и выше. Гистологические исследования костной ткани демонстрируют значительное снижение роста гемопоэтических клеток и замещение их адипоцитами [29].

В число явных токсичных препаратов входят циклофосфамид, прокарбазин, мелфалан, кармустин, ломустин, цисплатин, этопозид. Циклофосфан оказывает

дозозависимый эффект на стромальные остеопрогениторные клетки костного мозга и может способствовать развитию остеопении, непосредственно повреждая остеобласты [30]. Наиболее восприимчивой к воздействию цитотоксических агентов является трабекулярная костная ткань вследствие более высокого уровня метаболизма [31]. В основном диагностируются переломы позвонков, ребер и эпифизов длинных трубчатых костей [32]. Степень деструкции и потери костной массы во многом зависит от интервалов между курсами химиотерапии. Выраженность костных потерь также коррелирует с продолжительностью лечения.

В протоколах лечения опухолей головного мозга используются соединения платины. Наиболее распространен цисплатин, который может накапливаться в корковом веществе почек, вызывая повреждение проксимальных канальцев, нередко приводя к электролитным нарушениям, в том числе острой и хронической гипомagneмии. Низкий магний в сыворотке крови вызывает дисфункцию H^+/K^+ -АТФазы, регулирующей внеклеточный pH и работу фермента 1 α -гидроксилазы, участвующего в синтезе активной формы витамина D [33].

Изофосфамид также ассоциируется с нефротоксичностью. Повреждающим действием обладает его метаболит – хлорацетальдегид, образующийся в клетках канальцев почек. Хлорацетальдегид подавляет работу дыхательной цепи в митохондриях, снижая внутриклеточный глутатион и АТФ, тем самым индуцируя клеточную гибель. Изофосфамид также повреждает собирательные трубочки, что ведет к глюкозурии, гипофосфатемии и гиперкальциурии, экскреции электролитов, аминокислот и белков с небольшим молекулярным весом. Данные комплексные нарушения лежат в основе формирования клинической картины остеомалации. Наиболее распространенное и часто встречающееся осложнение у детей – синдром Фанкони, который в долгосрочной перспективе может привести к рахиту и замедлению роста [34].

Другие химиотерапевтические агенты, такие как винкристин, даунорубин, этопозид и аспарагиназа уменьшают синтез коллагена I типа. Винкристин также вызывает неврологические нарушения, что ведет к увеличению риска падений и переломов. ГК подавляют рост и деление фибробластов и синтез коллагена, в результате чего нарушают репаративную фазу воспаления. Дексаметазон, включенный в схемы лечения, имеет более неблагоприятное действие на костную ткань, чем эквивалентные дозы преднизолона [35]. Длительное применение супрафизиологических доз усиливает резорбцию костной ткани, подавляет костеобразование, приводя к выраженному снижению МПКТ и увеличивая риск развития низкотравматических переломов.

ДИАГНОСТИКА

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-rays absorptiometry – DXA) – широко используемый метод измерения МПКТ. Диагностика низкой костной массы основывается на критериях ВОЗ, определяющих пороговый уровень остеопороза и начала специфической терапии. Определение остеопороза ВОЗ основано на сравнении МПКТ со средним значением для того возраста, когда МПКТ в данном участке скелета

достигает максимума – к 25–30 годам (Т-критерий). Критерии были разработаны для диагностики низкой костной массы у женщин в постменопаузе. В этой группе Т-критерий имеет корреляцию с риском переломов, который увеличивается с возрастом.

При проведении DXA у женщин до менопаузы, мужчин моложе 50 лет и детей используется сравнение с возрастной нормой (Z-критерий). В 2013 г. Международное общество клинической денситометрии рекомендовало устанавливать диагноз остеопороза в детском возрасте при наличии как минимум одного компрессионного перелома тела позвонка в анамнезе независимо от показателей DXA или при снижении МПК на 2 и более стандартных отклонения (SD) по Z-критерию, измеренному DXA, и наличии клинически значимых переломов крупных костей скелета (2 и более перелома длинных трубчатых костей в возрасте до 10 лет или 3 и более перелома в возрасте 10–19 лет) [36]. «Снижение костной массы относительно возрастной нормы» – наиболее предпочтительный термин для оценки результатов денситометрии у детей, когда Z-критерий $\leq -2,0$. Термин «остеопороз» в данной возрастной группе некорректен и не должен употребляться при интерпретации результатов DXA, если в анамнезе отсутствуют низкотравматические переломы крупных костей скелета.

Однако в группе пациентов, перенесших онкологическое заболевание в детском возрасте и подвергшихся комплексному лечению, нельзя провести корреляцию между хронологическим возрастом и средним значением МПКТ для данного возраста вследствие недостаточного набора пика костной массы на момент лечения [37]. В норме костная масса достигает пика примерно в 25–30 лет [38], пик заболеваемости опухолями ЦНС приходится на возраст 2–7 лет [39], острым лимфобластным лейкозом – 2–6 лет [40]. Недостаточное накопление костной массы в первые 20 лет жизни может привести к раннему развитию остеопороза и, как следствие, низкотравматическим переломам во взрослом возрасте. Если уровень костной массы в подростковом возрасте ниже нормы на 5–10%, риск перелома шейки бедра в пожилом возрасте возрастает почти на 50% [41]. Таким образом, более половины пациентов, перенесших онкологическое заболевание в детском возрасте и подвергшихся комплексному лечению, входят в группу риска по развитию тяжелых осложнений остеопороза в будущем. В то же время повышение пиковой костной массы на 1 SD ведет к снижению риска переломов в пожилом возрасте на 45% [41]. На основании вышеизложенного, своевременная диагностика, профилактика и, при необходимости, лечение могут значительно уменьшить данные риски.

В последнее время количественное ультразвуковое исследование (КУЗИ) костной ткани развивается во вполне приемлемую, недорогую и доступную альтернативу измерения МПКТ при DXA, позволяющую выявлять остеопороз и прогнозировать риск переломов. Одновременное использование КУЗИ и клинических факторов риска позволяет идентифицировать пациентов с достаточно высокой вероятностью остеопоротического перелома, у которых требуется назначение соответствующего лечения. Однако официальных рекомендаций Международного общества клинической денситометрии по применению КУЗИ у детей на сегодняшний день не разработано. Использование в педиатрической практике перифе-

рической количественной компьютерной томографии (pQCT), позволяющей, в отличие от DXA, оценить не только плотность, но и геометрию кости, необоснованно ввиду высокого уровня ионизирующей радиации при проведении данного исследования.

ЛЕЧЕНИЕ

Коррекция сниженной МПКТ у детей и подростков является одной из наиболее сложных проблем в педиатрии. В настоящее время нет официальных рекомендаций по скринингу и лечению остеопороза у детей, в том числе после комплексного лечения опухолей головного мозга. Существующая медикаментозная терапия имеет низкую доказательную базу по критериям безопасности и эффективности у молодых пациентов, так как большинство препаратов были разработаны и апробированы на популяции пациентов с постменопаузальным остеопорозом.

Зарегистрированные для лечения остеопороза препараты (БФ, терипаратид и деносумаб) рекомендованы для предупреждения низкотравматических переломов и повышения МПКТ у пациентов с постменопаузальным остеопорозом, у мужчин с остеопорозом и глюкокортикоидным остеопорозом. К тому же возраст до 18 лет является одним из противопоказаний для назначения БФ, а незакрытые зоны роста и облучение в анамнезе – для назначения терипаратида.

Несомненно, данным пациентам необходимы своевременная диагностика гипогонадизма и остеопении/остеопороза, проведение профилактического лечения (препараты кальция и витамина D) в период ЛТ и ПХТ и сразу после ее окончания, своевременное назначение заместительной терапии гипогонадизма по согласованию с нейроонкологами через 1–2 года стойкой ремиссии, а также дефицита СТГ генно-инженерными препаратами до закрытия ростовых зон у детей. Крайне важна оптимизация питания и физической активности.

Через 2 года после окончания терапии необходимо исследовать костную плотность методом DXA. При выраженном снижении МПКТ по Z-критерию больного необходимо направить к эндокринологу в специализированный центр [42]. В случаях значительного снижения МПКТ, наличия зарегистрированного как минимум одного низкотравматического перелома в анамнезе в совокупности с другими факторами риска возможно рассмотрение вопроса о назначении БФ. Учитывая, что у пациентов с опухолями ЗЧЯ нарушены статика и координация, в сочетании с низкой МПКТ такие пациенты подвержены риску множественных переломов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов после комплексного лечения злокачественных заболеваний в детском и подростковом возрасте недооценивается проблема снижения МПКТ. Введение обязательного измерения костной плотности в рамках первичной диагностики опухолей позволит избежать в будущем развития низкотравматических переломов. В зависимости от показателей МПКТ стоит на ранних этапах начинать профилактическое лечение. Выбор препарата, доза, продолжительность и интервалы между приемами основываются на выраженности костных

потерю и совокупности факторов риска. Профилактика системного остеопороза включает здоровый образ жизни (поддержание нормальной массы тела, отказ от вредных привычек, регулярные физические нагрузки с целью укрепления мышечного каркаса), добавление к пищевому рациону препаратов кальция и витамина D. Выполнение данных рекомендаций позволит снизить риск переломов в старшей возрастной группе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИПЦ» Минздрава России; 2018. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii; 2018. (In Russ.)]
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018: Cancer Statistics 2018 Slide Presentation. 2018. 23 p.
- Губернаторова Е.Е. Эндокринные и репродуктивные последствия у пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу опухолей задней черепной ямки и лейкозов в детстве. Диагностика и профилактика: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2015. [Gubernatorova EE. Endokrinnye i reproduktivnye posledstviya u patsientov, perenesших kompleksnoe lechenie po povodu opukholey zadney cherepnoy yamki i leykozov v detstve. Diagnostika i profilaktika. [dissertation] Moscow; 2015. (In Russ.)]
- Медведева О.А. Медуллобластомы у детей: особенности хирургической тактики и отдаленные последствия комплексного лечения: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2016. [Medvedeva OA. Medulloblastomy u detey: osobennosti khirurgicheskoy taktiki i otdalennye posledstviya kompleksnogo lecheniya. [dissertation] Moscow; 2016. (In Russ.)]
- Bereket A. Endocrinologic Consequences of Pediatric Posterior Fossa Tumours. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(4):253-259. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2135>
- Peris-Bonet R, Martinez-Garcia C, Lacour B, et al. Childhood central nervous system tumours—incidence and survival in Europe (1978-1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006;42(13):2064-2080. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.05.009>
- Шонус Д.Х., Щербенко О.И. Медуллобластома у детей. Клиника, диагностика, лечение, нерешенные проблемы. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. — 2013. — №13-3. — С. 34-38. [Shonus DH, Shcherbenko OI. Medulloblastoma in children. Clinical manifestations, diagnostics, treatment, the unsolved problems. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii*. 2013;(13-3):34-38. (In Russ.)]
- Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):813-820. doi: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(06\)70867-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(06)70867-1)
- Rutkowski S. Chemotherapeutic strategies for young children with brain tumors. In: Proceedings of the SIOP 2008, 40th Congress of the International Society of Paediatric Oncology; Berlin, 2-6 Oct 2008. Berlin; 2008. p. 2-6.
- Gottardo NG, Hansford JR, McGlade JP, et al. Medulloblastoma Down Under 2013: a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group. *Acta Neuropathol*. 2014;127(2):189-201. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1213-7>
- Горелышев С.К., Менткевич Г.Л., Мазеркина Н.А., и др. Клинические рекомендации «Стандарты лечения медуллобластом у детей старше 4 лет». — М.; 2014. [Gorelyshev SK, Mentkevich GL, Mazerkina NA, et al. Klinicheskie rekomendatsii «Standarty lecheniya medulloblastom u detey starshe 4 let». Moscow; 2014. (In Russ.)]
- Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):813-820. doi: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(06\)70867-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(06)70867-1)
- Borras JM, Barton M, Grau C, et al. The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project. *Radiother Oncol*. 2015;116(1):45-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.04.021>
- Cohen LE. Endocrine late effects of cancer treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34(3):769-789, xi. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jec.2005.04.008>
- Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2003;97(3):663-673. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.11095>
- Боброва Е.И., Павлова М.Г., Сотников В.М., и др. Гипопитуитаризм после облучения гипоталамо-гипофизарной системы. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2013. — Т. 9. — №3. — С. 15-20. [Bobrova EI, Pavlova MG, Sotnikov VM, et al. Hypopituitarism after radiotherapy for childhood malignant tumors. *Clinical and experimental thyroidology*. 2013;9(3):15-20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket20139315-20>
- Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):465-472. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-1043>
- Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(3):R141-159. doi: <https://doi.org/10.1677/ERC-10-0002>
- Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer*. 2009;125(10):2400-2405. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.24581>
- Patterson BC, Truxillo L, Wasilewski-Masker K, et al. Adrenal function testing in pediatric cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(7):1302-1307. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.22208>
- Heikens J, Michiels EMC, Behrendt H, et al. Long-term neuro-endocrine sequelae after treatment for childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer*. 1998;34(10):1592-1597. doi: [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(98\)00212-3](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(98)00212-3)
- Tillmann V, Darlington AS, Eiser C, et al. Male sex and low physical activity are associated with reduced spine bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res*. 2002;17(6):1073-1080. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.6.1073>
- Choi HS, Chang EJ, Lee EH, Yang HR. Changes in Bone Health During the First Year of Cancer Treatment in Children. *J Clin Densitom*. 2017;20(1):25-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.03.007>
- Achermann JC, Hindmarsh PC, Brook CG. The relationship between the growth hormone and insulin-like growth factor axis in long-term survivors of childhood brain tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(5):639-645. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00585.x>
- Landier W, Armenian S, Bhatia S. Late effects of childhood cancer and its treatment. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):275-300. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.017>
- Rutkauskienė G, Labanauskas L, Jarusevicius L. The results of the treatment of childhood medulloblastoma with radiotherapy at Kaunas University of Medicine Hospital in 1994-2000. *Medicina (Kaunas)*. 2006;42(1):22-32.

27. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med*. 1993;328(2):87-94. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199301143280203>
28. Wuster C, Abs R, Bengtsson BA, et al. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res*. 2001;16(2):398-405. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.2.398>
29. Orgel E, Mueske NM, Wren TA, et al. Early injury to cortical and cancellous bone from induction chemotherapy for adolescents and young adults treated for acute lymphoblastic leukemia. *Bone*. 2016;85:131-137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.01.027>
30. Banfi A, Podest M, Fazzuoli L, et al. High-dose chemotherapy shows a dose-dependent toxicity to bone marrow osteoprogenitors. *Cancer*. 2001;92(9):2419-2428. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20011101\)92:9<2419::aid-cncr1591>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2419::aid-cncr1591>3.0.co;2-k)
31. Kaste SC. Bone-mineral density deficits from childhood cancer and its therapy. A review of at-risk patient cohorts and available imaging methods. *Pediatr Radiol*. 2004;34(5):373-378; quiz 443-374. doi: <https://doi.org/10.1007/s00247-003-1132-1>
32. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner*. 1990;8(1):39-51. doi: [https://doi.org/10.1016/0169-6009\(91\)90139-q](https://doi.org/10.1016/0169-6009(91)90139-q)
33. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev*. 2003;24(2):47-66.
34. Kim YI, Yoon JY, Hwang JE, et al. Reversible Proximal Renal Tubular Dysfunction after One-Time Ifosfamide Exposure. *Cancer Res Treat*. 2010;42(4):244. doi: <https://doi.org/10.4143/crt.2010.42.4.244>
35. Landier W, Armenian S, Bhatia S. Late effects of childhood cancer and its treatment. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):275-300. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.017>
36. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS, International Society for Clinical D. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom*. 2014;17(2):219-224. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2014.01.007>
37. Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Version 4.0 – October 2013.
38. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(4):1060-1065. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.75.4.1400871>
39. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, et al. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2005;14(1):53-62. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2005.00513.x>
40. Белогурова М.Б. Детская онкология: руководство для врачей. — СПб: СпецЛит; 2002. [Belogurova MB. Detskaya onkologiya: rukovodstvo dlya vrachev. Saint Petersburg: SpetsLit; 2002. (In Russ.)]
41. Делягин В.М. Снижение костной плотности в разные возрастные периоды (многогранность проблемы). // Медицинский совет. — 2012. — №2. — С. 94-99. [Delyagin VM. Snizhenie kostnoy plotnosti v raznye vozrastnye periody (mnogogrannost' problemy). *Meditsinskiy sovet*. 2012;(2):94-99 (In Russ.)]
42. Nandagopal R, Laverdiere C, Mulrooney D, et al. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res*. 2008;69(2):65-74. doi: <https://doi.org/10.1159/000111809>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ким Екатерина Игоревна**, клинический ординатор [Ekaterina I. Kim, Clinical resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-8495>; eLibrary SPIN: 1628-2139; email: kat-alex2007@mail.ru

Голоунина Ольга Олеговна, студент [Olga O. Golounina, Student, Medical faculty]; e-mail: olga.golounina@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2320-1051>; eLibrary SPIN: 7793-2123

Павлова Мария Геннадиевна, к.м.н. [Maria G. Pavlova, MD, PhD]; email: mgp.med@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6073-328X>; eLibrary SPIN: 2205-1288

Юдина Алла Евгеньевна, врач-эндокринолог [Alla E. Yudina, MD]; email: alla1301@yandex.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4704-8453>; eLibrary SPIN: 9307-7889

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor];
email: walfad@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417

ЦИТИРОВАТЬ:

Ким Е.И., Голоунина О.О., Павлова М.Г., Юдина А.Е., Фадеев В.В. Влияние комплексной терапии медуллобластомы в детском и подростковом возрасте на минеральную плотность костной ткани // Остеопороз и остеопатии. — 2019. — Т. 22. — №4 — С. 27-33. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12350>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kim EI, Golounina OO, Pavlova MG, Yudina AE, Fadeev VV. Effect of complex therapy of medulloblastoma in childhood and adolescence on bone mineral density. *Osteoporosis and bone diseases*. 2019;22(4):27-33. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12350>

