

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

ОСТЕОПОРОЗ^и ОСТЕОПАТИИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

TOM 26 №3 2023
2023 VOL. 26 ISS. 3

OSTEOPOROSIS^{AND} BONE DISEASES

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL



<https://www.osteopendojournals.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)	Google Scholar
Ulrich's Periodicals Directory	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. +7 499 124-34-22, д. 5442
e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Зам главного редактора

д.м.н., профессор Белая Жанна Евгеньевна
тел. +7 499 124-34-22, д. 5440

Зам главного редактора, ответственный секретарь

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

Зав редакцией

Луценко Александр Сергеевич
тел. +7 499 124-34-22, д. 1635
e-mail: some91@mail.ru

Отдел переводов

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

Отпечатано в типографии:

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

Верстка А.И. Тюрина

Оформление А.И. Тюрина
Корректор Н.П. Тарасова

Сдано в набор 15.02.2024 г.

Подписано в печать 28.02.2024 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

Издание «Остеопороз и остеопатии» 23.12. 2020 г.
включено в перечень рецензируемых научных
изданий, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты кандидатских
и докторских диссертаций по 5 научным
специальностям и соответствующих им отраслям науки:
Физиология (03.03.01), клеточная биология, цитология,
гистология (03.03.04), Эндокринология (14.01.02),
Травматология и ортопедия (14.01.15),
Ревматология (14.01.22)

Остеопороз и остеопатии

Том 26, №3

Июль-Сентябрь

2023

МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Белая Ж.Е., д.м.н., профессор (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)

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)

Марова Е.И., д.м.н., проф. (Москва, 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 (499) 124-34-22, ext. 5442
e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Deputy Editor-in-Chief

Janna E. Belaya, MD, PhD, Prof.
Phone: +7 (499) 124-34-22, ext. 5440

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 (499) 124-34-22, ext. 1635
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. 26 Issue 3

July-September

2023

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-in-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

Janna E. Belaya, 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)

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)

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

Matthias Hackl (Vienna, Austria)

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

Vladimir I. Kononov, 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)

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

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

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

Natalia V. Toropectova, 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 (Yekaterinburg, 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)

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ		REVIEWS
Н.В. Торопцова, И.А. Баранова СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ БИСФОСФОНАТОВ. ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА БИСФОСФОНАТОВ НА КОСТНУЮ ТКАНЬ (ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)	4	Toroptsova N.V., Baranova I.A. CURRENT VISION ON MECHANISM OF ACTION OF BISPHOSPHONATES. THE EFFECT OF LONG-TERM ADMINISTRATION OF BISPHOSPHONATES ON BONE TISSUE (PRECLINICAL STUDIES)
С.Ю. Шкиреева, О.М. Лесняк ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БИСФОСФОНАТАМИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ПРЕИМУЩЕСТВА, ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И РИСКИ	12	Shkireeva S.U., Lesnyak O.M. LONG-TERM TREATMENT WITH BISPHOSPHONATES IN CLINICAL PRACTICE: ADVANTAGES, MAIN PROBLEMS AND RISKS
К.Ю. Белова, О.Б. Ершова, И.А. Скрипникова РЕЗУЛЬТАТЫ ОТМЕНЫ БИСФОСФОНАТОВ: ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АНТИРЕЗОРБТИВНОЙ АКТИВНОСТИ, ПЕРЕЛОМЫ, ИЗМЕНЕНИЯ МПК И МАРКЕРОВ КОСТНОГО ОБМЕНА	18	Belova K.Y., Ershova O.B., Skripnikova I.A. RESULTS OF BISPHOSPHONATE WITHDRAWAL: DURATION OF ANTIRESORPTIVE ACTIVITY, FRACTURES, CHANGES IN BMD AND BONE TURNOVER MARKERS
Д.А. Мармалюк, Г.Е. Рунова, В.В. Фадеев РОЛЬ КАЛЬЦИЙ-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РЕЦЕПТОРА В РЕГУЛЯЦИИ СИНТЕЗА ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ	25	Marmalyuk D.A., Runova G.E., Fadeyev V.V. THE ROLE OF THE CALCIUM-SENSING RECEPTOR IN THE REGULATION OF PARATHYROID HORMONE SECRETION IN PHYSIOLOGY AND IN CALCITROPIC DISEASES
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
Г.Е. Рунова, Е.Д. Пешева, А.А. Вастистова, Л.Я. Рожинская, И.В. Полубояринова, М.П. Василевская, О.Ю. Гурова, В.В. Фадеев ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ С РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, НЕФРОЛИТИАЗА ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МАСЛЯНЫХ РАСТВОРОВ В МЫШЦЫ	33	Runova G.E., Pesheva E.D., Vastistova A.A., Rozhinskaya L.Y., Poluboyarinova I.V., Vasilyeva M.P., Gurova O.Y., Fadeev V.V. HYPERCALCEMIA WITH THE DEVELOPMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE, NEPHROLITHIASIS AFTER INTRAMUSCULAR INJECTION OF OIL SOLUTIONS

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ БИСФОСФОНАТОВ. ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА БИСФОСФОНАТОВ НА КОСТНУЮ ТКАНЬ (ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)



© Н.В. Торопцова^{1*}, И.А. Баранова²

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Остеопороз (ОП) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний у лиц пожилого возраста, которое требует продолжительной терапии. Бисфосфонаты (БФ) относятся к препаратам первого выбора для лечения ОП, однако в ходе длительного применения этих препаратов выявлена связь между ними и такими патологическими состояниями, как атипичные переломы бедра, медикаментозный остеонекроз челюсти (МОНЧ), а также рассматриваются вопросы возможного их влияния на процессы консолидации переломов, что привлекает повышенное внимание к текущему широкому их использованию.

В статье представлены существующие классы БФ, различия в их строении и антирезорбтивной активности. Рассматриваются вопросы механизма действия простых и азотсодержащих БФ на кость, а также данные исследований на животных моделях по их влиянию на механические свойства кости, консолидацию переломов, а также развитию МОНЧ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз; бисфосфонаты; костный обмен; ремоделирование; преклинические исследования.

CURRENT VISION ON MECHANISM OF ACTION OF BISPHOSPHONATES. THE EFFECT OF LONG-TERM ADMINISTRATION OF BISPHOSPHONATES ON BONE TISSUE (PRECLINICAL STUDIES)

© Natalia V. Toroptsova^{1*}, Irina A. Baranova²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Osteoporosis (OP) is one of the common chronic diseases in the elderly, which requires long-term therapy. Bisphosphonates (BP) belong to the first-line choice medications for the treatment of OP, however, prolonged period of bisphosphonates use has been associated with increased risk of atypical femoral fractures (AFFs), medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) and the impact on fracture healing, which attracts increased attention to the current widespread use of them.

The article presents the existing classes of BP according to their chemical structure and mechanism of action, differences in their antiresorptive potencies. The data of studies on animal models on the effect of BP on the mechanical properties of bone, fracture repair, as well as the development of MRONJ are presented.

KEYWORDS: osteoporosis; bisphosphonates; bone turnover; remodeling; preclinical studies.

С момента своего появления в клинической практике более пяти десятилетий назад бисфосфонаты (БФ) все чаще используются для лечения целого ряда заболеваний, таких как наследственные заболевания скелета у детей и взрослых, постменопаузальный и глюкокортикоидный остеопороз (ГКОП), метастазы в кости у пациентов со злокачественными новообразованиями, костная болезнь Педжета, множественная миелома. Однако в ходе длительного применения этих препаратов выявлена связь между ними и такими патологическими состояниями, как атипичные переломы бедренной кости, медикаментозный остеонекроз челюсти (МОНЧ), а также рассматриваются вопросы возможного их влияния на процессы консолидации переломов, вследствие низкого костного обмена, что привлекает повышенное внимание к текущему широкому использованию БФ.

СТРОЕНИЕ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БФ

Структурно БФ являются химически стабильными производными неорганического пирофосфата (НПФ), природного соединения, в котором две фосфатные группы связаны с центральным негидролизующим углеродом (рис. 1). В организме человека НПФ высвобождается как побочный продукт многочисленных метаболических реакций и его можно легко обнаружить во многих тканях, включая кровь и мочу [1]. Новаторские исследования, проведенные в 1960-х годах, показали, что НПФ способен ингибировать кальцификацию путем связывания с кристаллами гидроксиапатита, что привело к гипотезе о том, что регуляция уровня НПФ может быть механизмом, с помощью которого регулируется минерализация костей [2].

Бисфосфонаты — синтетические аналоги пирофосфата

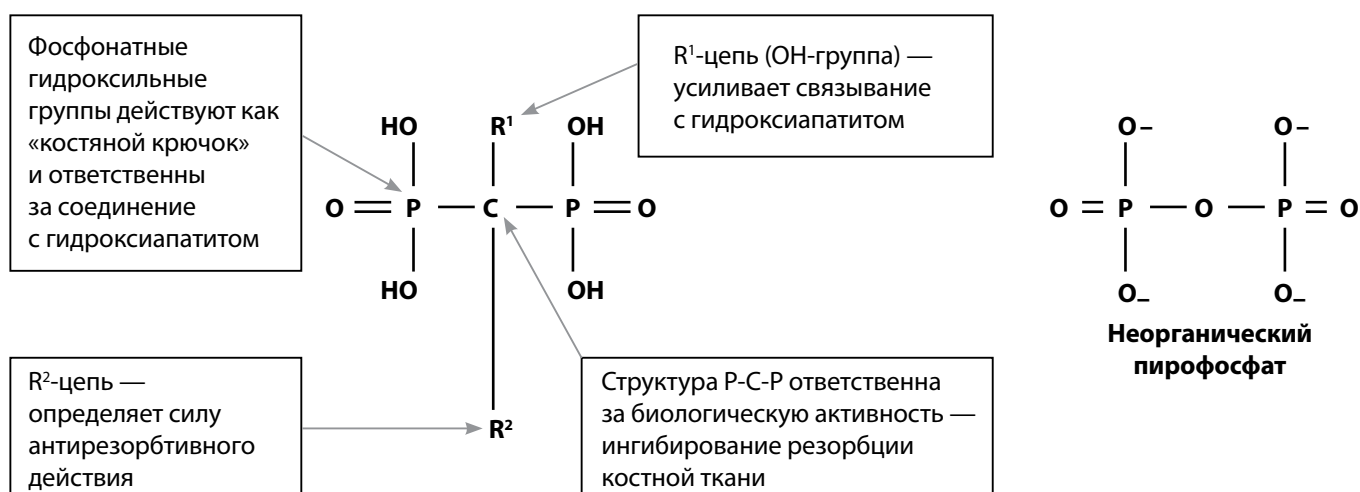


Рисунок 1. Строение неорганического пирофосфата и БФ.

БФ обладают очень высоким сродством к костному минералу, поскольку они связываются с кристаллами гидроксиапатита. Они преимущественно включаются в участки активного ремоделирования кости, что обычно происходит в условиях, характеризующихся ускоренным обновлением скелета. БФ, не поглощенные костной тканью в скелете быстро выводятся, быстро выводятся из кровообращения путем почечной экскреции. Помимо способности ингибировать кальцификацию, БФ ингибируют распад гидроксиапатита, тем самым эффективно подавляя резорбцию костной ткани [3]. Это фундаментальное свойство БФ привело к их клиническому использованию. Также было высказано предположение, что БФ также ограничивают апоптоз остеобластов и остеоцитов [4, 5]. Относительная важность этой функции для активности БФ в настоящее время не ясна [6].

Модификация химической структуры БФ увеличила различия между их эффективными концентрациями, необходимыми для антирезорбтивной активности, по сравнению с концентрациями, подавляющими минерализацию костного матрикса, делая циркулирующие концентрации всех БФ, используемых в настоящее время в клинической практике, активными, по существу, только для подавления скелетной резорбции. В отличие от НПФ, почти все БФ также имеют гидроксильную группу, присоединенную к центральному углероду (R¹ боковая цепь), которая еще больше увеличивает способность БФ связывать кальций (рис. 1). В совокупности фосфатные и гидроксильные группы создают третичное, а не бинарное взаимодействие между БФ и костным матриксом, придавая этим препаратам их важную специфичность для кости [1].

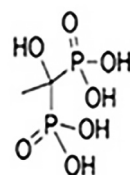
Хотя фосфатные и гидроксильные группы необходимы для прикрепления БФ к костному матриксу, R² боковая цепь, связанная с центральным атомом углерода, является основным фактором, определяющим активность БФ для подавления резорбции кости.

БФ обнаруживаются в печени после перорального и парентерального введения, но эти лекарственные средства обычно не подвергаются в ней метаболизму. Важнейшей фармакологической особенностью всех БФ является их чрезвычайно высокое сродство к костной ткани. Это позволяет БФ достигать высокой локальной концентрации по всему скелету. Соответственно, БФ стали основной терапией скелетных заболеваний, характеризующихся чрезмерным или несбалансированным ремоделированием костной ткани с преобладанием остеокласт-опосредованной резорбции кости. Некоторое количество БФ высвобождается в кровоток во время резорбции из кости, а некоторое — после апоптоза и гибели остеокластов, хотя нет данных о фактическом вкладе любого из этих процессов в долгосрочное выведение их с мочой. БФ, высвобождаемые из кости, могут подвергаться повторному поглощению на ее поверхности, процесс, который может зависеть от их относительного сродства к костному минералу. БФ обнаруживаются в моче в течение многих лет после прекращения лечения [7]. Период полувыведения для них может составлять от 1 до 10 лет.

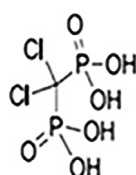
Простые (неазотсодержащие) БФ (этидронат, клодронат и тилудронат) считаются препаратами первого поколения. Из-за их близкого структурного сходства с НПФ они включаются в молекулы новообразованного аденозинтрифосфата (АТФ) с помощью аминоацил-трансферной РНК-синтетаз класса II после поглощения остеокластами с поверхности костного минерала [1]. Считается, что внутриклеточное накопление этих негидролизуемых аналогов АТФ (AppCr) является цитотоксическим для остеокластов, поскольку они ингибируют множественные АТФ-зависимые клеточные процессы, что приводит к апоптозу этих клеток.

В отличие от первых препаратов, БФ второго и третьего поколений содержат атом азота в R² боковой цепи

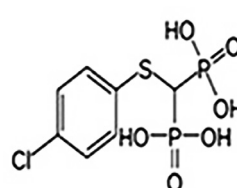
■ «Первое» поколение: простые БФ



Этидронат

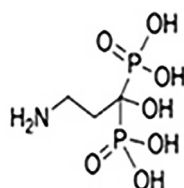


Клодронат

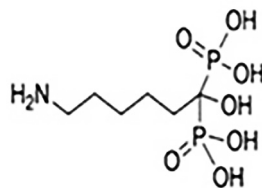


Тилудронат

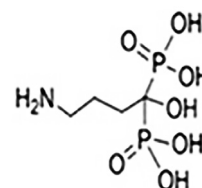
■ «Второе» поколение: азотсодержащие БФ с короткими алкильными цепями



Памидронат

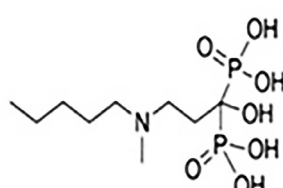


Неридронат

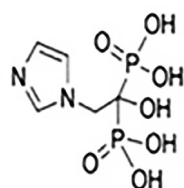


Алендронат

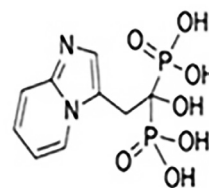
■ «Третье» поколение: азотсодержащие БФ с разветвленной или кольцевой структурой



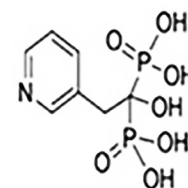
Ибандронат



Золидронат



Минодронат



Ризедронат

Рисунок 2. Строение бисфосфонатов.

(рис. 2). Присутствие азота или аминогруппы увеличивает антирезорбтивную активность БФ в 100–10 000 раз по сравнению с этидронатом — первым простым БФ [8]. Так, антирезорбтивный потенциал у алендроната превосходит в 500 раз, а золедроновой кислоты — в 10 000 раз активность этидроната.

Механизм, с помощью которого азотсодержащие БФ способствуют апоптозу остеокластов, отличается от механизма действия простых БФ. Так, азотсодержащие БФ ингибируют активность фarnезилпирофосфат (ФПФ) синтазы, ключевого регуляторного фермента в пути превращения мевалоновой кислоты, имеющей решающее значение для производства холестерина, других стеаринов и изопреноидных липидов (рис. 3). Это приводит к потере длинноцепочечных изопреноидных липидов, требующихся для пренилирования G-белков (Ras, Rho Rab и др.), являющихся сигнальными белками, необходимыми для выживания и активности остеокластов [8, 9]. Пренилированные малые ГТ-Фазы семейств Ras, Rho, Rac, Cdc42 и Rab регулируют в остеокластах различные клеточные процессы, необходимые для резорбции кости, включая расположение цитоскелета, формирование гофрированной мембраны, транспортировку внутриклеточных везикул и апоптоз [10].

Помимо предотвращения пренилирования белков, азотсодержащие БФ, индуцируя ингибирование ФПФ-синтазы, приводят к образованию нового эндогенного аналога АТФ (ApprpI), который подавляет митохондриальную транслокацию адениновых нуклеотидов, вызывая апоптоз остеокластов. В то же время ApprpI, в отличие от ApprCp простых БФ, не содержит их в своей структуре [11].

Однако, в отличие от простых БФ, антирезорбтивный эффект азотсодержащих БФ не полностью зависит от гибели остеокластов. Halasy-Nagy et al. показали, что предотвращение апоптоза остеокластов *in vitro* с помощью ингибитора каспазы не влияло на их способность блокировать резорбцию костной ткани, как это было в случае с простыми БФ [12]. В другой работе, проведенной на модели остеогенных клеток, которые не содержат минерализованного матрикса или остеокласты, было продемонстрировано влияние БФ на предшественников остеокластов в премитотической стадии. Результаты показали, что азотсодержащие БФ могут подавлять остеокластическую резорбцию *in vitro* путем прямого воздействия на очень ранние предшественники остеокластов на поверхности кости, а не путем влияния на остеокластогенную способность остеогенных клеток. Механизм действия азотсодержащих БФ включает ингибирование геранилгеранилирования белка, что указывает на молекулярный механизм, аналогичный установленному для зрелых остеокластов [13].

Кроме того, получены данные, что азотсодержащие бисфосфонаты также могут подавлять, хотя и менее мощно, другие ферменты в мевалонатном пути, включая изопентенилдифосфат (ИПФ) изомеразу и геранилгеранилдифосфат (ГГПФ) синтазу [14, 15], а также скваленсинтазу [16].

Таким образом, основной фармакологический эффект БФ заключается в снижении скорости костного ремоделирования с замедлением, в первую очередь костной резорбции, обусловленное нарушением функции и апоптозом остеокластов.

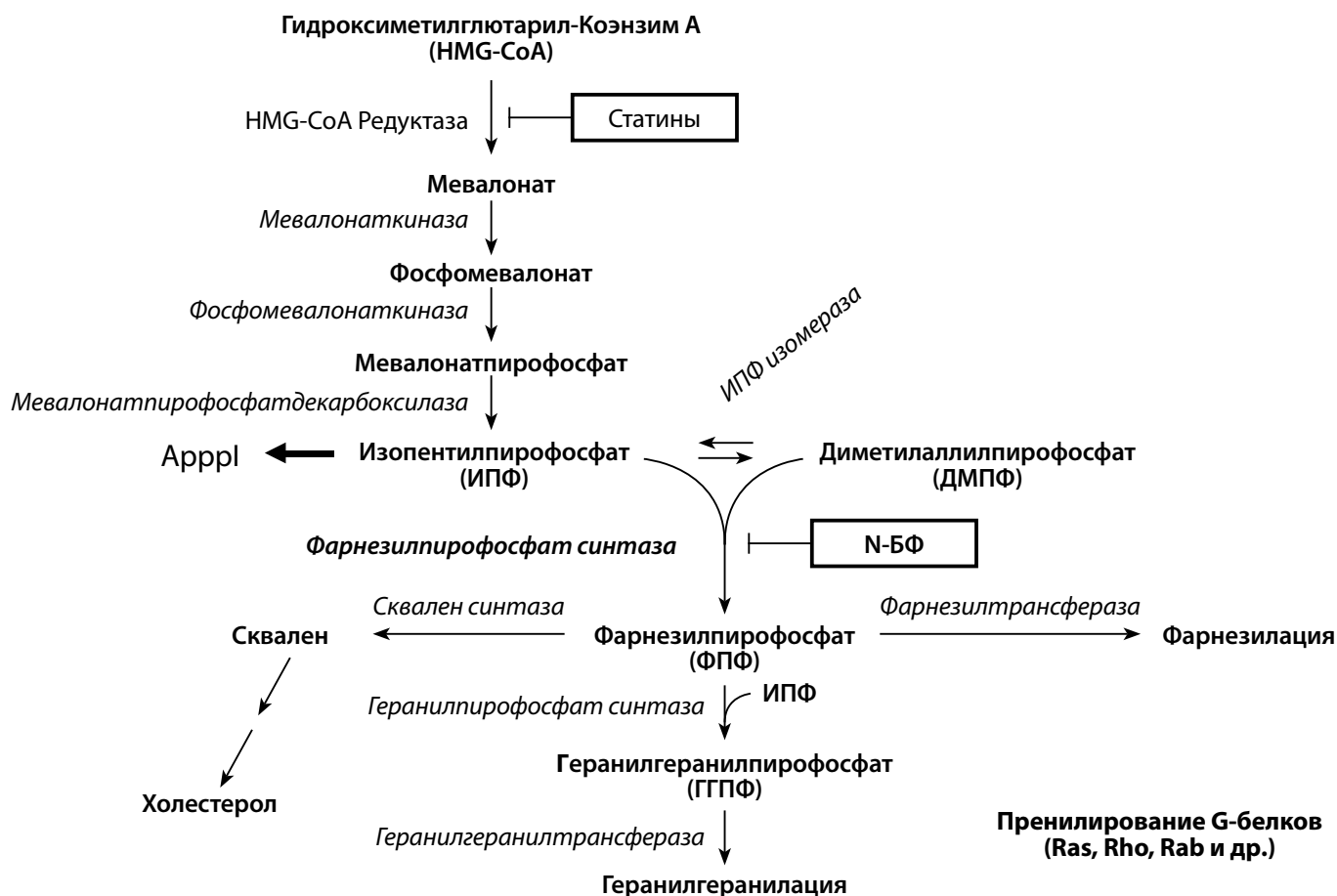


Рисунок 3. Влияние азотсодержащих бисфосфонатов на мевалонатный путь синтеза холестерина.

ИССЛЕДОВАНИЯ НА МОДЕЛЯХ ЖИВОТНЫХ

Влияние длительного приема БФ на механические свойства кости

В связи с отсутствием внутрикостного ремоделирования исследования у грызунов не могут отражать таковые процессы у людей [17]. Исследования на моделях крупных животных (собаках, овцах, приматах) не дали ясного представления об изменении механических свойств кости на фоне введения БФ — результаты различаются в зависимости от вида животных, участка скелета, продолжительности лечения, оцениваемых механических параметров, способа тестирования и пр. [17]. Так, по данным Balena с соавт., длительное введение алендроната собакам в дозе, в 5 раз превышающей таковую для лечения ОП в клинических исследованиях, не влияло на объем кортикальной или губчатой кости и показатели костной архитектуры. Толщина остеоида и время минерализации не изменились в результате лечения. Таким образом, применение БФ не вызывало нарушений ремоделирования или структуры кости [18].

Дальнейшие исследования на собаках с использованием ризедроната или алендроната перорально в высоких дозах (в 6 раз превышающих клинические дозы для лечения остеопороза у людей) в течение года показали подавление ремоделирования в интракостальных отделах ребер и трабекулярной ткани позвонка и подвздошной кости без нарушения минерализации, а также повышенное накопление микроповреждений, что приводило к снижению некоторых

механических свойств кости. По мнению авторов этой работы, исследование имело ряд недостатков: не доказана прямая причинно-следственная связь низкого обмена костной ткани с накоплением микроповреждений (это можно было доказать, если увеличение костного обмена приводило к уменьшению накопления микроповреждений); дозы бисфосфонатов, использованные в этом эксперименте, были в 6 раз выше рекомендуемой клинической дозы. Таким образом, полученные результаты не могут быть перенесены на клиническую ситуацию [19, 20]. В более поздних работах было показано, что накопление микроповреждений в ребрах и позвонках наблюдается в основном на более высоких дозах, чем клинические [21, 22]. По данным исследования Allen M.R. и Burr D.B., количество микроповреждений в позвонках через три года лечения незначительно увеличивалось по сравнению с первым годом лечения, что свидетельствовало о том, что микроповреждения появляются в начале терапии. Поскольку прочность продолжала уменьшаться в течение 3 лет применения алендроната в высокой дозе, авторы сделали вывод о том, что снижение прочности не зависит от накопления повреждений [22].

В то же время изучение внутренних механических свойств диафиза бедренной кости собак, получавших в течение года или 3 лет алендронат в различных дозах, не выявил каких-либо отличий в механической прочности от контрольной группы [23].

Vajaj D. с соавт. проведены испытания костных балок, выточенных из кортикальной ткани ребер собаки,

на циклическую нагрузку. Этот участок скелета имеет высокий костный обмен (~20% в год), который, как было показано, значительно замедляется после 3-летнего лечения алендронатом в клинически значимых дозах. Механические свойства кортикальной кости изучались при простой монотонной квазистатической нагрузке. Повреждения и микроархитектурные характеристики зависели от дозы алендроната в течение 3 лет. Снижение модуля упругости (начальные циклы нагрузки) и усталостного ресурса (количества циклов до разрушения) наблюдалось при самой высокой дозе алендроната. Не влияя на количество остеонов, лечение алендронатом уменьшало другие характеристики, связанные с ремоделированием кости, такие как размер остеонов и плотность лакун остеоцитов. При этом плотность лакун остеоцитов была прямо пропорциональна исходному модулю упругости. Эти данные свидетельствуют о том, что структурные компоненты, которые обычно способствуют здоровью кортикальной костной ткани, изменяются под воздействием высоких доз алендроната, что способствует снижению механических свойств в условиях циклической нагрузки [24]. Главным достижением этой работы явилось то, что авторы пытались смоделировать разрушение кости в более реалистичной ситуации. Исследования на усталость позволяют оценить разрушение кости с течением времени под воздействием субповреждающих нагрузок, особенно в условиях, когда активность ремоделирования значительно подавлена, и получить данные о том, как лекарства влияют на функциональные свойства костей [17].

Другое исследование оценивало кортикальные костные балки из плечевых костей собак. Животным назначали алендронат в течение 3 лет в клинически значимой дозе. Были исследованы механизмы прочности с помощью современных экспериментов с синхротронным рентгеновским излучением. Монотонные испытания и испытания на растяжение показали снижение свойств кости у животных, получавших алендронат, по сравнению с контрольной группой, хотя только некоторые параметры достигли статистической значимости. Испытания на прочность к переломам не выявили различий между контрольной группой и группой БФ по возникновению трещин и их увеличению. Тесты на растяжение показали, что две группы имели одинаковые реакции на стресс/растяжение тканей при небольших нагрузках, тогда как при более высоких нагрузках наблюдались значительные изменения в костях животных, получавших алендронат. Учитывая это, авторы пришли к выводу, что повреждение коллагена, а не минерального состава кости могли вызвать такие изменения. По данным исследования, применение БФ может увеличить неферментативное сшивание коллагена на молекулярном уровне, что ограничивает пластичность, связанную со скольжением фибрилл, и влияет на прочность кости. Также изменялась архитектура кости: наблюдалось уменьшение плотности и диаметра Гаверсовых каналов, количества остеонов, увеличение накопления и рост микротрещин, что потенциально может повышать предрасположенность кортикального слоя кости к атипичным (усталостным) переломам [25].

Влияние на сращение переломов

Учитывая, что БФ замедляют резорбцию кости — важный этап заживления переломов, этот класс соединений широко изучался в доклинических моделях на предмет их влияния на консолидацию переломов. Использовались несколько животных моделей, включая модели на мышах, крысах, кроликах, собаках и овцах. По данным исследований, использование БФ, в том числе при длительном применении, приводило к увеличению размера костной мозоли, что совпадало с задержкой ее ремоделирования — от первичной незрелой кости до зрелой ламеллярной (пластинчатой) кости, но не влияло на время заживления перелома и не снижало или даже повышало механические свойства образовавшейся мозоли [26–29].

В исследовании с применением как высоких, так и низких доз ризедроната у крыс со стрессовым переломом лучевой кости было показано, что только высокие дозы (в 2 раза превышающие терапевтические) приводили к снижению процента сросшихся переломов за счет уменьшения объема резорбированной и вновь образованной кости во время процесса ремоделирования. Обе дозы ризедроната не влияли на этапы формирования костной ткани и консолидации при заживлении стрессовых переломов [30]. На модели перелома у крыс Amapat с соавт. обнаружили, что прочность мозоли была выше, если золедроновая кислота вводилась через 1–2 недели после перелома, а не в течение первой недели [31]. Поскольку однократное применение азотсодержащего БФ приводит к образованию более прочной первичной костной мозоли со способностью к дальнейшему ремоделированию, Begkas D. с соавт. высказали мнение о целесообразности уменьшения частоты введения терапевтических доз, чтобы свести к минимуму их влияние на ремоделирование твердой мозоли [29]. Для разработки оптимальных дозировок и внедрения этой концепции в клиническую практику потребуются дальнейшие исследования.

Почки и костное ремоделирование

Большой интерес представляют процессы ремоделирования костной ткани на фоне хронической болезни почек (ХБП), которая может протекать с высоким и низким уровнем костного обмена. Ремоделирование кости оценивается у животных почти так же, как и у людей, с использованием флуоресцентных агентов, вводимых *in vivo*, с последующим гистологическим анализом. Гистологический анализ может дать множество параметров, но наиболее часто для определения скорости ремоделирования/обмена кости используется показатель скорости костеобразования (bone formation rate, BFR). Для участков трабекулярной кости эта переменная отражает образование кости в участках, которые, как предполагается, ранее подверглись резорбции в рамках стандартного связанного процесса ремоделирования (резорбция-формирование) [32]. В доклинических исследованиях на животных с ХБП 3–4 степени и признаками костных нарушений введение БФ приводило к изменениям качества костей, что улучшало их прочность. Обмен костной ткани снижался в одинаковой степени у животных с ХБП и без нее [33].

Клиническим примером высокого костного ремоделирования может быть вторичный гиперпаратиреоз. Используя модель ХБП с высоким уровнем костного обмена, Allen с соавт. показали, что при однократном внутривенном введении золедроновой кислоты (в двух разных дозах, в 5 раз отличающихся друг от друга) в течение 5 недель скорость трабекулярного костеобразования была значительно ниже, чем у нелеченых животных с ХБП и здоровых животных, но существенно не отличалась от здоровых животных, получавших золедронат [34]. Дальнейшие исследования с длительным наблюдением (до 10 недель) животных с ХБП после введения золедроновой кислоты определили значительное снижение скорости костеобразования по сравнению с такими же животными с ХБП, не получавшими золедроновую кислоту, однако показатели не отличались от нелеченых здоровых животных [33]. Таким образом, если при ХБП наблюдается высокая скорость трабекулярного костеобразования, БФ эффективно снижают ее до показателей, сравнимых для животных с нормальной функцией почек, получавших тот же препарат. И главное — отсутствуют признаки адинамической костной болезни, определяемой как полное подавление активности костных клеток [32].

При ХБП с низким ремоделированием экспериментальные данные ограничены. По результатам исследований БФ не приводили к адинамичной кости за счет подавления клеточной функции. Например, при использовании модели прогрессирующей ХБП, но на этот раз с добавками кальция (который снижает ПТГ и BFR в этой модели), наблюдалось умеренное дополнительное подавление BFR при добавлении лечения золедронатом, но она не отличалась от значений при применении у здоровых животных или животных с ХБП, получавших только кальций [35].

Таким образом, отсутствуют доказательства, что при ХБП концентрация БФ в скелете достигает токсических уровней, а подавление ремоделирования более выражено, чем у животных без ХБП.

Бисфосфонаты и остеонекроз челюсти

По данным обзора JI Aguirre с соавт., в настоящее время создано большое количество экспериментальных моделей для изучения остеонекроза челюсти, индуцированного приемом лекарственных средств. В доклинических исследованиях МОНЧ использовались несколько видов животных, включая крысу, мышь, рисовую крысу, кролика, собаку, овцу и свинью. На экспериментальных моделях оценивались отдельные факторы риска и их сочетания, которые наблюдаются у людей, такие как экстракция зуба, воспалительные заболевания зубов (например, периодонтит, периапикальная инфекция), постановка имплантов, влияние сопутствующей терапии глюкокортикоидами и пр. [36]. Экспериментальные модели позволили определить патофизиологические механизмы развития этого осложнения при длительной терапии БФ, включающие изменения числа и функции костных клеток, роль воспалительного процесса, эпителии слизистых, кровоснабжения и т.д.

Однако, как и для других экспериментальных моделей для оценки длительных эффектов БФ, у животных моделей МОНЧ имеются определенные недостатки, которые определены следующими факторами:

- различия в строении мягких и твердых тканей человека и животных. Это особенно важно при исследованиях мелких грызунов, у которых кортикальная кость имеет ламеллярную структуру, а не Гаверсов канал, и не подвергается внутрикорковому ремоделированию, за исключением случаев, связанных с вмешательством. Потенциальные последствия таких структурных и физиологических различий в патофизиологии МОНЧ в настоящее время неясны;
- необходимость использования сверхвысоких доз антирезорбтивных средств для увеличения заболеваемости МОНЧ. Таким образом, всегда следует учитывать возможность нецелевых клеточных и молекулярных эффектов, которые могут не возникнуть в клинических условиях;
- схемы антирезорбтивного лечения, включая дозу, курс лечения, общую кумулятивную дозу, путь введения, наличие сопутствующей терапии (химиотерапия, антиангиогенные факторы, иммуномодуляторы и т.д.), продолжительность предварительного лечения до или лечения после применения местных провоцирующих факторов (т.е. удаление зубов, экспериментальное пародонтальное или периапикальное заболевание, установка имплантата и т.д.) значительно различаются в исследованиях на животных;
- нет единообразного использования критериев, определяющих наличие МОНЧ в моделях животных. Клинически или гистологически наличие обнажения кости используется во многих, но не во всех исследованиях. Часто наличие гистологически некротической кости является единственным параметром, указывающим на наличие МОНЧ. Простое присутствие гистологически некротической кости без признаков воздействия не соответствует клиническому диагнозу заболевания. Даже стадия 0 МОНЧ, при которой не наблюдается обнажения кости, характеризуется неспецифическими клиническими и/или рентгенологическими данными, а не только наличием участков кости с пустыми остеоцитарными лакунами;
- использование удаления здоровых зубов в качестве местного провоцирующего фактора в большинстве исследований на животных, что, как описано ранее, не соответствует клинической реальности;
- технически сложная хирургическая процедура удаления зуба, особенно если целостность коронки нарушена, часто приводит к тому, что фрагменты корня остаются в лунках, что часто встречается в опубликованных отчетах. Такие фрагменты корня ставят под угрозу правильное заживление лунки в отсутствии или в присутствии антирезорбтивных средств и не отражают клиническую ситуацию. Животные с рентгенологическими или гистологическими доказательствами присутствия фрагментов корня должны быть исключены из анализа данных [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основное патогенетическое действие БФ связано с подавлением резорбции кости как за счет потери функции, так и апоптоза остеокластов. Проведенные доклинические исследования продемонстрировали, что негативные данные по влиянию

на костную ткань у животных получены только при использовании сверхвысоких доз БФ. Отсутствуют данные об возникновении адинамичной кости на фоне длительного приема БФ. Нет данных о том, что при ХБП концентрация БФ в скелете достигает токсических уровней, а подавление ремоделирования более выражено, чем у животных без ХБП. Лечение БФ не влияло на время заживления перелома и не снижало или даже повышало механические свойства образовавшейся мозоли. В то же время экспериментальные модели могут лишь косвенно отражать процессы в костной ткани, происходящие у человека.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов. Торопцова Н.В. — концепция, поиск литературы и написание текста; Баранова И.А. — концепция, поиск литературы и написание текста.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:367–401. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1346.041>
- Fleisch H, Russell RG, Straumann F. Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature.* 1966;212(5065):901–903. doi: <https://doi.org/10.1038/212901a0>
- Russell RG, Muhlbauer RC, Bisaz S, et al. The influence of pyrophosphate, condensed phosphates, phosphonates and other phosphate compounds on the dissolution of hydroxyapatite in vitro and on bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture and in thyroparathyroidectomised rats. *Calcif Tissue Res.* 1970;6(3):183–196. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02196199>
- Plotkin LI, Aguirre JI, Kousteni S, et al. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. *J Biol Chem.* 2005; 280:7317–7325. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M412817200>
- Bellido T, Plotkin LI. Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone.* 2011 Jul;49(1):50–5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.08.008>
- Rogers MJ, Mönkkönen J, Munoz MA. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone.* 2020, Volume 139, 115493. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115493>
- Papapoulos SE, Cremers SC. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med.* 2007;356(10):1075–1076. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc062792>
- Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296(2):235–242
- Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 May 16;103(20):7829–7834. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0601641103>
- Itzstein C, Coxon FP, Rogers MJ. The regulation of osteoclast function and bone resorption by small GTPases. *Small GTPases.* 2011;2 (3):117–130. doi: <https://doi.org/10.4161/srgtp.2.3.16453>
- Mönkkönen H, Auriola S, Lehenkari P, et al. A new endogenous ATP analog (Apppl) inhibits the mitochondrial adenine nucleotide translocase (ANT) and is responsible for the apoptosis induced by nitrogen-containing bisphosphonates. *Br J Pharmacol.* 2006;147(4):437–45. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjpp.0706628>
- Halasy-Nagy JM, Rodan GA, Reszka AA. Inhibition of bone resorption by alendronate and risedronate does not require osteoclast apoptosis. *Bone.* 2001;29(6):553–559. doi: [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(01\)00615-9](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(01)00615-9)
- Van Beek ER, Löwik CWGM, Papapoulos SE. Bisphosphonates suppress bone resorption by a direct effect on early osteoclast precursors without affecting the osteoclastogenic capacity of osteogenic cells: the role of protein geranylgeranylation in the action of nitrogen-containing bisphosphonates on osteoclast precursors. *Bone.* 2002;30(1):64–70. doi: [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(01\)00655-X](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(01)00655-X)
- Thompson K, Dunford JE, Ebetino FH, Rogers MJ. Identification of a bisphosphonate that inhibits isopentenyl diphosphate isomerase and farnesyl diphosphate synthase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002;290(2):869–873. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.6289>
- Kavanagh KL, Dunford JE, Bunkoczi G, et al. The crystal structure of human geranylgeranyl pyrophosphate synthase reveals a novel hexameric arrangement and inhibitory product binding. *J. Biol. Chem.* 2006;281(31):22004–22012. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M602603200>
- Amin D, Cornell SA, Perrone M.H, Bilder G.E. 1-Hydroxy-3-(methylpentylamino)-propylidene-1,1-bisphosphonic acid as a potent inhibitor of squalene synthase. *Arzneimittel-Forschung.* 1996;46(8):759–762
- Allen MR. Recent Advances in Understanding Bisphosphonate Effects on Bone Mechanical Properties. *Curr Osteoporosis Rep.* Apr 2018;16(2):198–204. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0430-3>
- Balena R, Markatos A, Seedor JG, et al. Long-term safety of the aminobisphosphonate alendronate in adult dogs. II. Histomorphometric analysis of the L5 vertebrae. *J Pharmacol Exp Ther.* Jan 1996;276(1):277–83
- Mashiba T, Turner CH, Hirano T, et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone.* May 2001;28(5):524–31. doi: [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(01\)00414-8](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(01)00414-8)
- Mashiba T, Hirano T, Turner CH, et al. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res.* Apr 2000;15(4):613–20. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.4.613>
- Allen MR, Reinwald S, Burr DB. Alendronate reduces bone toughness of ribs without significantly increasing microdamage accumulation in dogs following 3 years of daily treatment. *Calcif Tissue Int.* May 2008;82(5):354–60. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-008-9131-8>
- Allen MR, Burr DB. Three years of alendronate treatment results in similar levels of vertebral microdamage as after one year of treatment. *J Bone Miner Res.* Nov 2007;22(11):1759–65. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.070720>
- Burr DB, Diab T, Koivunemi A, et al. Effects of 1 to 3 years' treatment with alendronate on mechanical properties of the femoral shaft in a canine model: implications for subtrochanteric femoral fracture risk. *J Orthop Res.* Oct 2009;27(10):1288–92. doi: <https://doi.org/10.1002/jor.20895>
- Bajaj D, Geissler JR, Allen MR, et al. The resistance of cortical bone tissue to failure under cyclic loading is reduced with alendronate. *Bone.* Jul 2014;64:57–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.03.045>
- Acevedo C, Bale H, Gludovatz B, et al. Alendronate treatment alters bone tissues at multiple structural levels in healthy canine cortical bone. *Bone.* Dec 2015;81:352–363. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.08.002>
- Larsson S, Fazzalari NL. Anti-osteoporosis therapy and fracture healing. *Arch Orthop Trauma Surg.* Feb 2014;134(2):291–7. doi: <https://doi.org/10.1007/s00402-012-1558-8>
- Kates SL, Ackert-Bicknell CL. How do bisphosphonates affect fracture healing? *Injury.* Jan 2016;47 Suppl 1(0 1):S65–8. doi: [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(16\)30015-8](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(16)30015-8)

28. Gorter EA, Reinders CR, Krijnen P, et al. The effect of osteoporosis and its treatment on fracture healing a systematic review of animal and clinical studies. *Bone Rep.* Dec 2021;15:101117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2021.101117>
29. Begkas D, Pastroudis A, Touzopoulos P, et al. The Effects of Long-term Use of Nitrogen-containing Bisphosphonates on Fracture Healing. *Cureus.* Mar 25 2019;11(3):e4307. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.4307>
30. Kidd LJ, Cowling NR, Wu AC, et al. Bisphosphonate treatment delays stress fracture remodeling in the rat ulna. *J Orthop Res.* Dec 2011;29(12):1827-33. doi: <https://doi.org/10.1002/jor.21464>
31. Amanat N, McDonald M, Godfrey C, et al. Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *J Bone Miner Res.* Jun 2007;22(6):867-76. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.070318>
32. Allen MR, Aref MW. What Animal Models Have Taught Us About the Safety and Efficacy of Bisphosphonates in Chronic Kidney Disease. *Curr Osteoporos Rep.* Jun 2017;15(3):171-177. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0361-4>
33. Damasiewicz MJ, Nickolas TL. Bisphosphonate therapy in CKD: the current state of affairs. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* Mar 2020;29(2):221-226. doi: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000585M>
34. Allen MR, Chen NX, Gattone VH, et al. Skeletal effects of zoledronic acid in an animal model of chronic kidney disease. *Osteoporos Int.* Apr 2013;24(4):1471-81. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2103-x>
35. Moe SM, Chen NX, Newman CL, et al. A comparison of calcium to zoledronic acid for improvement of cortical bone in an animal model of CKD. *J Bone Miner Res.* Apr 2014;29(4):902-10. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2089>
36. Aguirre JL, Castillo EJ, Kimmel DB. Preclinical models of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Bone.* Dec 2021;153:116184. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116184>
37. Tetradis S, Allen MR, Ruggiero SL. Pathophysiology of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-A Minireview. *JBM Plus.* Aug 2023;7(8):e10785. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10785>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Торопцова Наталья Владимировна**, д.м.н., зав. лабораторией остеопороза [Natalia V. Toroptsova, MD, PhD]; ORCID: 0000-0003-4739-4302; ResearcherID: I-9030-2017; Scopus Author ID: 6507457856; eLibrary SPIN: 5650-2058; e-mail: torop@iramn.ru

Баранова Ирина Александровна, д.м.н., проф. [Irina A. Baranova, Doctor of Med Sci, Professor]; ORCID: 0000-0002-2469-7346; ResearcherID: J-3667-2017; Scopus Author ID: 7006313142; eLibrary SPIN: 6855-0720; e-mail: baranova@ro.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 29.08.2023. Одобрена к публикации: 15.09.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Торопцова Н.В., Баранова И.А. Современные представления о механизме действия бисфосфонатов. Влияние длительного приема бисфосфонатов на костную ткань (доклинические исследования) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 4–11. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13147>

TO CITE THIS ARTICLE:

Toroptsova NV, Baranova IA. Current vision on mechanism of action of bisphosphonates. The effect of long-term administration of bisphosphonates on bone tissue (preclinical studies). *Osteoporosis and bone diseases.* 2023;26(3):4-11. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13147>

ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БИСФОСФОНАТАМИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ПРЕИМУЩЕСТВА, ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И РИСКИ



© С.Ю. Шкиреева^{1*}, О.М. Лесняк^{2,3}

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия

Бисфосфонаты являются основным классом препаратов для лечения остеопороза. На протяжении последних 20 лет обсуждается вопрос о том, как долго следует проводить лечение бисфосфонатами и можно ли назначать препараты этой группы пожизненно пациентам, имеющим высокий риск перелома. Остается плохо изученной проблема сохранения эффективности и возможного ускользания эффекта бисфосфонатов, а также их безопасность при длительном приеме. Кроме того, в отношении длительной терапии бисфосфонатами данные реальной клинической практики демонстрируют очень низкую приверженность пациентов к лечению. Вместе с тем в наблюдательных исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с высоким риском переломов лечение бисфосфонатами на протяжении более чем 10 лет без инициации «лекарственных каникул» может быть эффективным. При этом чем дольше продолжается прием бисфосфонатов и чем позднее иницируются «лекарственные каникулы», тем ниже риски переломов проксимального отдела бедренной кости и клинических переломов позвонков. Однако продолжительность непрерывной терапии бисфосфонатами каждого пациента остается на усмотрение врача и устанавливается в каждом конкретном случае индивидуально, основываясь на соотношении риска и пользы с учетом наличия у пациента факторов риска переломов и коморбидных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз; длительная терапия; бисфосфонаты.

LONG-TERM TREATMENT WITH BISPHOSPHONATES IN CLINICAL PRACTICE: ADVANTAGES, MAIN PROBLEMS AND RISKS

© Svetlana U. Shkireeva^{1*}, Olga M. Lesnyak^{2,3}

¹Scientific and Research Rheumatology Institute n.a. V.A. Nasonova, Moscow, Russia

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg State Healthcare Institution "Clinical Rheumatology Hospital #25", Saint-Petersburg, Russia Abstract

Bisphosphonates are the main class of drugs for treatment osteoporosis (OP) and other diseases with increased bone resorption, as bisphosphonates are very effective in reducing risk of fracture. The problem of maintaining the effectiveness and possible loss of effect of bisphosphonates, as well as their safety during long-term use, remains actual Long-term therapy with bisphosphonates and its effects has been discussed over the past 20 years, as the risk of osteoporotic fracture may stay high in patients with presence of irreducible risk factors (continuous use of glucocorticoids etc.) despite ongoing anti-osteoporotic therapy. Real clinical practice demonstrates very low patient adherence to treatment with bisphosphonates. However, observational studies have showed that treatment with bisphosphonates for more than 10 years without initiating a drug holiday can be effective for patients at high risk of fracture. Moreover, the longer therapy with bisphosphonates is continued and the later the "drug holiday" is initiated, the lower the risks of fractures of the proximal femur and clinical vertebral fractures. However, the duration of continuous bisphosphonate therapy for each patient remains at the decision of the physician and is determined individually in each case, based on the risk-benefit ratio, taking into account the patient's risk factors for fractures and comorbid diseases.

KEYWORDS: osteoporosis; long-term therapy; bisphosphonates.

ВВЕДЕНИЕ

Бисфосфонаты являются основным классом препаратов, применяемых для лечения остеопороза (ОП) и других заболеваний, характеризующихся повышенной резорбцией кости, поскольку обладают неоспоримой эффективностью в отношении снижения рисков переломов, что послужило поводом для включения этой группы препаратов в российские и зарубежные клинические рекомендации по остеопорозу [1, 2].

К настоящему времени в соответствии с данными, полученными в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ), продолжительность терапии бисфосфонатами органичивается десятью годами для алендроната и шестью для золедроновой кислоты. Вместе с тем на протяжении последних 20 лет обсуждается вопрос о том, как долго следует проводить лечение бисфосфонатами и можно ли назначать препараты этой группы пожизненно пациентам, имеющим высокий риск перелома, поскольку при наличии сниженной минеральной



плотности костной ткани (МПК) и других неустраняемых факторов риска, таких как длительный прием глюкокортикоидов, вероятность развития остеопоротического перелома сохраняется. Остается плохо изученной проблема сохранения эффективности и возможного ускользания эффекта бисфосфонатов, а также их безопасность при длительном приеме. На эти вопросы, включая также приверженность пациентов длительной терапии бисфосфонатами, лежащими за пределами рамок РКИ, могут ответить наблюдательные исследования в реальной клинической практике.

Это определило цель данного обзора — изучить литературу, посвященную длительному лечению бисфосфонатами в реальной клинической практике.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ

Несмотря на убедительные доказательства высокой эффективности и относительной безопасности длительной терапии бисфосфонатами у пациентов с высоким риском остеопоротического перелома, данные реальной клинической практики демонстрируют очень низкую приверженность этому лечению. Так, часть пациентов с высоким риском ОП перелома либо не получает от врача должных рекомендаций по лечению ОП, либо, в тех ситуациях, когда такая антиостеопоротическая терапия назначается, она остается бесконтрольной, в связи с чем более половины больных как правило ее самостоятельно прерывают [3].

В основе низкой приверженности лечению ОП — недостаточная информированность пациента о самом заболевании и его последствиях, страх побочных эффектов, финансовые ограничения, а также сомнения в отношении эффективности долгосрочной терапии ОП. Так, в исследовании Ю.А. Сафоновой и соавт. [3] среди 1080 пациентов в возрасте 50 лет и старше с первичным ОП было показано снижение приверженности пациентов к терапии ОП на 59% в течение первого года, причем практически половина из них отказались от приема препаратов уже в первые 6 месяцев терапии. К концу второго года число приверженных пациентов сократилось до 9,7%, а к концу третьего года — до 1,6%. Основными причинами отказа пациентов от терапии были: сомнения в необходимости назначенного лечения — 23,1%, стоимость лечения — 12,5%, развитие побочных эффектов — 6,9%.

Аналогичные данные были получены в исследовании О.А. Добровольской и соавт. [4] среди 178 женщин в возрасте 50 лет и старше с ОП переломом в анамнезе. В течение первого года после перелома прерывали назначенную терапию по поводу ОП 58% пациентов, при этом 18% женщин отменили ее самостоятельно в течение первых 4 месяцев лечения. Причинами прекращения терапии послужили также высокая стоимость препаратов, по мнению больных, и недостаточная информированность о целях лечения.

Несколько зарубежных исследований, оценивавших приверженность пациентов к антиостеопоротической терапии, также показали, что в течение первого года лечения большинство больных прерывали лечение по поводу остеопороза, несмотря даже на наличие уже перенесенного остеопоротического перелома (в том числе перелома проксимального отдела бедренной кости) [5, 6].

Исследование Adami et al. (2020 г.), проведенное среди 73 800 женщин, получавших терапию бисфосфонатами в течение 4 лет, показало, что за весь период наблюдения 26 281 (35,6%) пациенток прерывали прием бисфосфонатов на более чем 12 месяцев, при этом больше всего женщин прерывали лечение в первые 2 года от начала терапии. Среди тех, кто прервал лечение, 87,6% больше к нему не вернулись в течение всего периода наблюдения, а 12,3% возобновили прием бисфосфонатов в связи со снижением МПК при повторном проведенной денситометрии или развитием низкоэнергетического перелома [7].

Другой проблемой реальной клинической практики является неназначение или несвоевременное назначение антиостеопоротической терапии пациентам, имеющим высокие риски ОП перелома, например, перелом в анамнезе. Так, в нашем исследовании среди 197 пациенток с системной красной волчанкой, находящихся в пери- и постменопаузе, диагноз ОП был установлен лишь у каждой третьей, в то время как более половины женщин (54,8%) имели достаточно критериев для диагностики ОП. При этом антиостеопоротическая терапия (бисфосфонаты в сочетании с препаратами кальция и витамина D) была назначена лишь 33 (17,8%) пациенткам [3].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И «ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КАНИКУЛЫ»

Накопленный в последние десятилетия большой научный и клинический опыт в отношении длительной терапии остеопороза продемонстрировал неоспоримую пользу назначения бисфосфонатов на пролонгированной основе у пациентов с высоким риском переломов. В то же время максимальная продолжительность терапии, пожизненное назначение бисфосфонатов, возможность ускользания эффекта этой группы препаратов при длительном их применении и целесообразность перерывов в лечении (так называемых лекарственных каникул) продолжают обсуждаться в клинических и научных сообществах.

Так, обсуждается возможность длительной непрерывной терапии бисфосфонатами у пациентов с высоким риском переломов позвонков или очень низкими значениями МПК [8]. Однако опубликованные к настоящему времени данные контролируемых исследований ограничиваются десятью годами для алендроната [8, 9] и шестью для золедроновой кислоты [10]. Кроме того, известно, что в клинических исследованиях часто применяются довольно жесткие критерии включения/исключения, из-за чего участники рандомизированных испытаний не всегда соответствуют тому контингенту, который наблюдается в общей популяции. В связи с этим большой интерес представляют наблюдения длительного приема бисфосфонатов в реальной клинической практике.

В исследовании K. Iba et al. (2020 г.) среди 55 женщин с постменопаузным ОП, наблюдавшихся амбулаторно и получавших непрерывно в течение 10 лет терапию пероральными бисфосфонатами (алендронат или ризедронат), был показан прирост МПК в позвоночнике в течение всего периода терапии, в то время как в общем

показателе бедра отмечался некоторый рост этого показателя лишь в течение первых двух лет с последующим снижением на протяжении оставшихся 8 лет терапии. При этом МПК в лучевой кости у пациенток оставалась без изменений в течение всего периода лечения. За время лечения в этой группе развилось 6 низкоэнергетических переломов, включая переломы позвонков у 4 женщин, 1 перелом проксимального отдела бедренной кости и один перелом костей голени [11]. Каких-либо тяжелых нежелательных реакций ни у одной из пациенток в наблюдаемой группе не развилось. Авторы исследования сделали вывод, что длительная непрерывная терапия постменопаузного ОП пероральными бисфосфонатами продолжительностью 10 лет без инициации «лекарственных каникул» эффективна и является относительно безопасной. В то же время данные по снижению МПК в бедре и 6 переломов на фоне лечения заставляют задуматься о необходимости переключения пациентов, получающих длительную терапию бисфосфонатами, на другие схемы лечения по прошествии 10 лет.

В исследовании D.E. Powell et al. (2023 г.) среди 213 женщин в постменопаузе в возрасте $61,1 \pm 7,1$ года, принимавших бисфосфонаты в течение 3 и более лет и при этом продолживших наблюдение в течение 1–2 лет после отмены этой группы препаратов, было показано что на фоне лечения у 32,1% женщин отмечалось значимое увеличение МПК в шейке бедра ($\geq 4\%$) и у 57,1% — в позвоночнике ($\geq 5\%$). При этом женщины, ответившие на терапию, имели исходно более низкие показатели МПК во всех измерениях. После отмены бисфосфонатов среди пациенток, ответивших на терапию, в каждом третьем случае (37,5%) отмечалось значимое снижение МПК в шейке бедра, в то время как среди женщин, не ответивших на терапию, значимое снижение МПК в шейке бедра отмечалось лишь в 14,2% случаев. При этом в течение 1,5 года после отмены у женщин, ответивших на терапию, МПК в шейке бедра оставалась на более высоком уровне по сравнению с исходными значениями [12].

В исследовании Troncoso-Marino A. и соавт. среди 3680 женщин (средний возраст 74 ± 9 лет), получавших терапию бисфосфонатами не менее 5 лет, авторы условно выделили группу пациенток с высоким риском переломов (пациентки с наличием перелома в анамнезе и/или получающие терапию ингибиторами ароматазы и/или принимающие глюкокортикоиды), которым рекомендовали продолжить терапию бисфосфонатами в течение еще двух лет (до 7 лет терапии суммарно). При этом семейные врачи, осуществлявшие курацию пациенток, самостоятельно принимали решение о продолжении или отмене терапии бисфосфонатами, руководствуясь рекомендациями исследователей по определению риска перелома. В результате в группе с высоким риском переломов (663 человека): 280 женщин продолжили получать бисфосфонаты еще в течение 2 лет (до 7 лет непрерывной терапии); 292 пациенткам, несмотря на высокий риск переломов, бисфосфонаты по тем или иным причинам были отменены; еще 53 пациентки умерли и 38 переехали в другие регионы. В группе пациенток с низким риском переломов 948 человек продолжили терапию бисфосфонатами более 5 лет (до 7 лет терапии), а у 2069 женщин она была отменена. В группе пациенток

с высоким риском переломов, прервавших терапию бисфосфонатами по прошествии 5 лет приема, частота новых переломов на протяжении всего периода наблюдения не различалась по сравнению с пациентками, также имевшими высокий риск переломов и продолжившими при этом терапию бисфосфонатами до 7 лет суммарно. При этом в группе пациенток с низким риском переломов у женщин, продолживших прием бисфосфонатов, частота всех остеопоротических переломов и переломов позвонков была значимо выше, чем у отменивших бисфосфонаты. Однако полученные результаты в данном исследовании представляются спорными, поскольку среди пациенток, продолживших терапию бисфосфонатами, были в основном женщины с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой, то есть имевшие исходно более высокий риск остеопоротического перелома, в связи с чем определение таких пациенток в группу «низкого риска перелома» является весьма относительным. Важным выводом данного исследования является тот факт, что с развитием новых переломов были ассоциированы количество принимаемых других лекарственных препаратов и наличие коморбидных заболеваний у женщин как с низким, так и с высоким риском переломов [13].

Другой вопрос, который сегодня широко обсуждается, — целесообразность перерыва в лечении бисфосфонатами по прошествии 5 лет.

Исследование J.R. Curtis et al. (2020 г.) проведено среди 81 427 женщин в возрасте от 65 лет и старше, наблюдавшихся амбулаторно и получавших терапию бисфосфонатами (алендронат, ризедронат, золедронат, пероральный ибандронат) не менее 3 лет. Абсолютное большинство из них получали терапию алендронатом (73%). У 28% был рекомендован перерыв в терапии бисфосфонатами. Пик по количеству пациенток, прервавших терапию, пришелся на четвертый год терапии. Пациентки, ушедшие на «лекарственные каникулы», имели меньший индекс коморбидности по сравнению с продолжившими прием бисфосфонатов. При этом пациентки, уже перенесшие ранее остеопоротический перелом, были менее склонны к перерыву в антиостеопоротической терапии. Риск перелома бедра после прекращения приема алендроната увеличился на 27% по сравнению с теми, кто продолжил терапию этим препаратом; также в этой группе была выше частота переломов плечевой кости и клинически манифестных переломов позвонков. Аналогичные результаты были получены и в группе женщин, принимавших ризедронат. В то же время перерывы в приеме золедроната и ибандроната не ассоциировались с повышением риска остеопоротических переломов [14]. Авторы исследования сделали вывод, что длительная терапия бисфосфонатами не только не сопровождалась «ускользанием эффекта», а наоборот, двух летний перерыв по прошествии более чем 3 лет терапии, приводил к существенному росту риска переломов. В другом исследовании этих авторов среди 9063 постменопаузальных женщин в возрасте от 60 до 78 лет, получавших терапию бисфосфонатами (алендронатом или ризедронатом) в течение не менее 2 лет и прервавших лечение на более чем 12 месяцев, было показано, что чем позже у пациентки инициировались «лекарственные каникулы» и чем дольше она

получала антиостеопоротическую терапию, тем ниже был риск перелома бедра [15].

Напротив, A.S. Solling et al. (2021 г.) показали, что пациенты, продолжавшие прием алендроната более 5 лет, имели одинаковые риски развития всех остеопоротических переломов с теми, кто сделал перерыв по прошествии 5-летней терапии [16].

Таким образом, данные клинической практики показывают, что длительная терапия бисфосфонатами (10 лет и более) без инициации «лекарственных каникул» может быть эффективной у пациенток с высоким риском переломов. При этом факторы риска переломов и коморбидные заболевания пациента должны лежать в основе определения продолжительности терапии БФ и необходимости инициации «лекарственных каникул». Чем дольше продолжается прием бисфосфонатов и чем позднее иницируются «лекарственные каникулы», тем ниже риски переломов бедра и клинических переломов позвонков. Однако вопрос о необходимости переключения пациентов, получающих длительную терапию бисфосфонатами, на другие схемы лечения по прошествии 10 лет остается открытым. Развитие новых переломов на фоне терапии БФ, может свидетельствовать о том, что старение кости и снижение качества костной ткани прогрессируют, несмотря на терапию бисфосфонатами, что в свою очередь определяет необходимость поиска новых подходов в терапии ОП.

РИСКИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Одной из главных причин отказа пациентов от антиостеопоротической терапии является возможность развития побочных эффектов, таких как поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, атипичный перелом бедра или остеонекроз челюсти.

Результаты наблюдательных исследований продемонстрировали, что поражение верхних отделов ЖКТ (диспепсия, эрозивный эзофагит, гастро-дуоденальные язвы) возникают у 10-15% пациентов на фоне терапии бисфосфонатами [17]. Вместе с тем такие повреждения могут провоцироваться неверным режимом приема препарата. Так, в исследовании Ю.А. Сафоновой [3] у 6% пациентов нежелательные реакции со стороны ЖКТ ассоциировались с несоблюдением рекомендаций по лечению при выборе таблетированных бисфосфонатов: принятием горизонтального положения, использованием малого количества воды при запивании таблетки или приемом бисфосфоната при наличии симптомов поражения верхних отделов ЖКТ. В большинстве случаев корректировка режима лечения и более детальное объяснение пациенту правил приема таблетированных бисфосфонатов приводили к устранению нежелательных реакций со стороны ЖКТ [3].

Другое возможное серьезное нежелательное явление, описанное на фоне длительной терапии бисфосфонатами, — атипичный перелом бедра, риск которого увеличивается сообразно продолжительности терапии бисфосфонатами [18–21]. Следует отметить, что число фактически развившихся атипичных переломов бедра в наблюдательных исследованиях было несопоставимо низким по сравнению с числом клинически манифест-

ных переломов и переломов проксимального отдела бедренной кости, которые удалось предотвратить терапией бисфосфонатами. Так, применение бисфосфонатов пациентами с высоким риском переломов позволяет предотвратить от 80 до 5000 переломов на каждый потенциально развившийся атипичный перелом бедра, связанный с приемом этой группы препаратов [22].

Еще одним редким побочным эффектом применения бисфосфонатов является медикаментозный остеонекроз челюсти [23], который также ассоциируется с длительностью приема БФ, но встречается крайне редко у пациентов, получающих лечение в дозах, рекомендованных для терапии остеопороза: в 0,001–0,04% случаев, что сопоставимо с его частотой в общей популяции [24–27]. Наличие дополнительных факторов риска в виде химиотерапии по поводу злокачественных новообразований (множественная миелома, рак молочной железы, предстательной железы, легкого, почки или толстой кишки), длительной терапии глюкокортикоидами, сахарного диабета или сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, стенокардия), курения повышает риски развития остеонекроза челюсти на фоне длительной терапии бисфосфонатами [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные реальной клинической практики показывают, что длительная непрерывная терапия бисфосфонатами пациентов с ОП эффективна и относительно безопасна. В наблюдательных исследованиях было продемонстрировано, что чем дольше продолжается прием бисфосфонатов и чем позднее иницируются «лекарственные каникулы», тем ниже риски переломов проксимального отдела бедренной кости и клинических переломов позвонков. Поэтому длительная терапия (10 лет и более) бисфосфонатами оправдана у пациентов с высоким риском переломов, включая низкие значения МПК. Продолжительность непрерывной терапии бисфосфонатами каждого пациента остается на усмотрение врача и устанавливается в каждом конкретном случае индивидуально, основываясь на соотношении риска и пользы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Шкиреева С.Ю. — автор внес существенный вклад в изучение и анализ данных российской и зарубежной медицинской литературы, а также интерпретацию результатов, выполнил написание статьи; Лесняк О.М. — автор внес существенный вклад в изучение и анализ данных российской и зарубежной медицинской литературы, а также интерпретацию результатов, выполнил внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4-47
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):3-44
- Сафонова Ю.А., Зубкова И.И., Зоткин Е.Г. Влияние обучающих программ на приверженность пациентов рекомендациям по профилактике и лечению остеопороза // *Российский семейный врач*. 2009;(1):32-35
- Добровольская О.В. и соавт. Приверженность терапии комбинированным препаратом кальция и витамина D при разных режимах дозирования // *Фарматека*. 2011;(10):10-13
- Khosla S, Shane E. A crisis in the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2016; 31:1485-87
- Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, et al. Making the first fracture the last fracture: ASBMR Task Force on Secondary Fracture Prevention. *J Bone Miner Res*. 2012; 27:2039-46
- Adami G, Jaleel A, Curtis JR, et al. Temporal trends and factors associated with bisphosphonate discontinuation and restart. *J Bone Miner Res*. 2020;35(3):478-487
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1189-99
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment The Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006; 296:2927-38
- Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The Effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012;27:243-54
- Iba K, Takada J, Sonoda T, Yamashita t. Effect of continuous long-term treatment for 10 years with bisphosphonate on Japanese osteoporosis patients. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2020;38:240-247
- Powell DE, Evans SF, Rakieh C. Bone mineral density response to long-term bisphosphonate treatment and discontinuation in a real-world clinical service. *Endocrine Practice*. 2023;29(8):601-605
- Troncoso-Marino A, Vázquez ML, Borge SG, et al. Fracture risk after deprescription of bisphosphonates: Application of real-world data in primary care. *Atención Primaria*. 2023;55(7)
- Curtis JR, Saag KG, Arora T, et al. Duration of Bisphosphonate Drug Holidays and Associated Fracture Risk. *Med Care*. 2020;58(5):419-426
- Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, et al. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int*. 2008;19(11):1613-20
- Solling A, Christensen D, Darvalics B, et al. Fracture rates in patients discontinuing alendronate treatment in real life: a population-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2021;32:1103-1115
- Yamamoto K, Kishino M, Nakamura S, et al. Symptoms and Upper Gastrointestinal Mucosal Injury Associated with Bisphosphonate Therapy. *Intern Med*. 2019;58(8):1049-1056
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1189-99
- Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014;29:1-23
- Black DM, Geiger EJ, Eastell R, et al. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2020;383(8):743-753
- Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014;29:1-23
- Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1479-91
- Black DM, Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;374:254-62
- Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1479-91
- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30(1):3-23
- Khan AA, Morrison A, Kendler DL, et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom*. 2017;20(1):8-24
- Ulmner M, Jarnbring F, Töring O. Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(1):76-82
- Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, et al. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(3):415-23
- Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent*. 2021;7(1):47

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Шкиреева Светлана Юрьевна, к.м.н. [Shkireeva Svetlana Urievna, PhD]; адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [address: 115522, Moscow, Kashirskoe shosse, 34A, Scientific and Research Rheumatology Institute n.a. V.A. Nasonova]; ORCID: 0009-0006-6126-4829; e-mail: shkireyeva@mail.ru

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н. [Lesnyak Olga Mikhailovna, PhD]; ORCID: 0000-0002-0143-0614; eLibrary SPIN: 6432-4188; e-mail: olga.m.lesnyak@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 20.01.2024. Одобрена к публикации: 24.01.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шкиреева С.Ю., Лесняк О.М. Длительная терапия бисфосфонатами в реальной клинической практике: преимущества, основные проблемы и риски // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 12-17. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13157>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shkireeva SU, Lesnyak OM. Long-term treatment with bisphosphonates in clinical practice: advantages, main problems and risks. *Osteoporosis and bone diseases*. 2023;26(3):12-17. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13157>

РЕЗУЛЬТАТЫ ОТМЕНЫ БИСФОСФОНАТОВ: ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АНТИРЕЗОРПТИВНОЙ АКТИВНОСТИ, ПЕРЕЛОМЫ, ИЗМЕНЕНИЯ МПК И МАРКЕРОВ КОСТНОГО ОБМЕНА



© К.Ю. Белова^{1*}, О.Б. Ершова¹, И.А. Скрипникова²

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ярославль, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» МЗ РФ, Москва, Россия

В обзоре обсуждается возможность отмены бисфосфонатов (БФ), основанная на механизме действия препаратов, продолжительности их антирезорптивной активности, критерии отмены и возврата к терапии. БФ обладают уникальной особенностью — сохранением клинического эффекта на протяжении длительного времени после отмены. Поскольку терапия БФ проводится длительно, накопление их в костной ткани — с одной стороны, и риск развития тяжелых нежелательных явлений — с другой стороны, послужили поводом для обсуждения концепции временной отмены препаратов и организации «лекарственных каникул». Основными критериями, на которые опираются в вопросе об отмене БФ и повторном назначении в настоящее время, являются: 1) риск развития новых переломов; 2) изменение минеральной плотности костной ткани (МПК) и 3) динамика маркеров костного метаболизма. Проведенные исследования позволяют предполагать, что приостановка лечения после 3–5-летней непрерывной терапии БФ возможна у женщин, не имеющих низких показателей МПК по окончании курса терапии, в то время как при сохраняющихся низких уровнях МПК вероятно дополнительная польза от продолжения терапии. Потеря костной массы в проксимальном отделе бедра и сохранение ее в позвоночнике через 2 года после прекращения лечения БФ объясняется разной локализацией и более длительным воздействием их на костный обмен в губчатой кости, т.е. в позвоночнике. Доставка и поглощение БФ в позвоночнике могут быть более интенсивными, чем в других отделах скелета. Отслеживание уровня маркеров во время перерыва в лечении БФ может быть полезно для определения момента возобновления терапии: если их концентрация приближается к исходному (до начала лечения), следует переоценить состояние пациента и обсудить вопрос о возобновлении терапии. Стоит отметить, что оптимальная продолжительность «лекарственных каникул» не установлена и должна подбираться индивидуально в зависимости от клинических обстоятельств, учитывая наличие переломов, значительное снижение МПК или увеличение маркеров костного метаболизма, а также наличие и/или появление новых клинически значимых факторов риска.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бисфосфонаты; бисфосфонаты для внутривенного введения; лекарственные каникулы; остеопорозные переломы; минеральная плотность кости; маркеры костного обмена.

RESULTS OF BISPHOSPHONATE WITHDRAWAL: DURATION OF ANTIRESORPTIVE ACTIVITY, FRACTURES, CHANGES IN BMD AND BONE TURNOVER MARKERS

© Ksenia Y. Belova^{1*}, Olga B. Ershova¹, Irina A. Skripnikova²

¹Yaroslavl State Medical University

²National Medical Research Center for therapy and preventive medicine

The review discusses the possibility of discontinuation of bisphosphonates (BPs), based on the mechanism of action of the drugs, the duration of their antiresorptive activity, criteria for discontinuation and return to therapy. BPs have a unique feature – maintaining the clinical effect for a long time after their withdrawal. Since BPs therapy is carried out for a long time, their accumulation in bone tissue, on the one hand, and the risk of developing severe adverse events, on the other hand, gave rise to discussion on the concept of temporary withdrawal of drugs and the organization of «drug holidays». The main criteria that are relied upon in the question of discontinuation of BPs and re-prescription at present are: 1) the risk of developing new fractures, 2) changes in bone mineral density (BMD), 3) dynamics of markers of bone metabolism. The conducted studies suggest that the suspension of treatment after 3–5 years of continuous therapy with BPs is possible in women who do not have low BMD indicators at the end of the course of therapy, while with continuing low levels of BMD, additional benefits from continuing therapy are likely. The loss of bone mass in the proximal femur and its preservation in the spine 2 years after discontinuation of BPs treatment is explained by their different localization and longer-term effect on bone metabolism in the spongy bone, i.e. in the spine. Delivery and absorption of BPs in the spine may be more intense than in other parts of the skeleton. Tracking the level of markers during a break in the treatment of BPs can be useful to determine the time of resumption of therapy: if their concentration approaches the baseline (before treatment), the patient's condition should be reassessed and the issue of resuming therapy should be discussed. It should be noted that the optimal duration



of «drug holidays» has not been established and should be selected individually depending on clinical circumstances, taking into account the presence of fractures, a significant decrease in BMD or an increase in markers of bone metabolism, as well as the presence and/or appearance of new clinically significant risk factors.

KEYWORDS: bisphosphonates; bisphosphonates for intravenous administration; drug holidays; osteoporotic fractures; bone mineral density; markers of bone metabolism.

ВВЕДЕНИЕ

Бисфосфонаты (БФ) обладают уникальной особенностью — сохранением клинического эффекта на протяжении длительного времени после их отмены. Это связано с механизмом действия данных препаратов, их продолжительным использованием и накоплением в костной ткани, что обусловлено сильным сродством к ионам кальция и потенциальной «рециркуляцией» БФ, которые, высвобождаясь в зонах активной резорбции, вновь прикрепляются к соседним участкам костного минерала [1, 2].

БФ имеют различия в сродстве к минералам костной ткани и ингибировании фARNезилпирофосфатсинтетазы из-за различных структур боковых цепей R1 и R2, причем золедроновая кислота, по-видимому, обладает самым высоким сродством к связыванию со скелетом, за ней следуют алендронат и ризедронат [1, 3]. Кроме того, для БФ доказан остаточный антирезорбтивный эффект после их отмены. Так, по результатам 31 костной биопсии у 16 пациенток, принимавших алендронат непрерывно на протяжении 10 лет, и 15 лиц, принимавших его 5 лет с последующим 5-летним перерывом, авторы статьи [4] обращают внимание, что отмена препарата в течение 5 лет не повлияла на ключевые параметры FTIR (инфракрасная визуализация с преобразованием Фурье), подтверждая гипотезу о том, что прекращение приема препарата не оказывает значительного влияния на состав костной ткани.

Наряду с этим нежелательные явления, которые могут развиваться при длительном использовании БФ, инициировали концепцию временной отмены препаратов, или так называемых лекарственных каникул. Предположительно, длительность лекарственных каникул может составлять два-три года, однако на сегодняшний день точных научных данных нет. Вероятно, при анализе результатов имеющихся исследований для поиска ответа на этот вопрос следует ориентироваться на три основных критерия: риск развития новых переломов, изменение минеральной плотности костной ткани (МПК) и динамику изменения маркеров костного метаболизма.

РИСК ПЕРЕЛОМОВ НА ФОНЕ ПЕРЕРЫВА В ПРИЕМЕ БФ

Среди женщин — участниц исследования FLEX, которые получали алендронат в течение 5 лет с последующим перерывом такой же длительности, по сравнению с непрерывным использованием его в течение 10 лет, не было отмечено различий в кумулятивном риске невертебральных переломов (RR 1,00; 95% ДИ 0,76–1,32). Однако на фоне перерыва в лечении риск получения клинических переломов тел позвонков был в два раза выше и составил 5,3% против 2,4% в группе пациенток, лечившихся непрерывно. В то же время различий в частоте появления морфометрических переломов тел по-

звонков в исследуемых группах получено не было [5]. В другом исследовании алендроната [6] не было выявлено различий в частоте морфометрических переломов тел позвонков среди женщин, которые либо в течение 10 лет получали алендронат в дозе 5 мг ежедневно (13,9%), либо 10 лет этот же препарат в дозе 10 мг ежедневно (5,0%), либо прекратили лечение через 5 лет и принимали плацебо 5 лет (6,6%). Возможные причины отличий от результатов предыдущего исследования заключаются в более молодом возрасте участников исследования, чем в когорте FLEX (63 года против 73 лет), и в различиях в исходной распространенности переломов [6].

У пациенток после 3-летнего ежегодного введения 5 мг золедроновой кислоты и трех лет использования плацебо риск морфометрического перелома позвонка был в два раза выше по сравнению с теми, кто продолжал непрерывную терапию до 6 лет (6,2 против 3,0% соответственно) [7]. Факторами риска возникновения морфометрических переломов тел позвонков через 3 года после прекращения введения золедроновой кислоты оказались: перенесенные морфометрические переломы тел позвонков за время лечения (OR 4,8; 95% ДИ, 1,4–16,8); сохранение T-критерия $\leq 2,5$ стандартного отклонения (SD) в шейке или в общем показателе бедренной кости на момент окончания лечения (при снижении на каждое 1 SD вероятность нового морфометрического перелома позвонка увеличивалась в три раза, 95% ДИ, 1,5–6,0). К факторам риска невертебральных переломов в этой же группе были отнесены: возникновение невертебральных переломов во время лечения (HR 2,5; 95% ДИ 1,2–5,3), наличие предшествующих переломов позвонков (HR 3,0; 95% ДИ 1,4–6,3), низкая МПК в общем показателе бедренной кости к моменту окончания терапии (при снижении на каждое 1 SD — HR 1,7; 95% ДИ 1,2–2,6) [7].

При 3-хлетнем применении ризедроната противо-переломный эффект сохранялся лишь в течение одного года после прекращения приема препарата: только 6,5% пациентов, прекративших лечение, получили новый перелом позвонка по сравнению с 11,6% в группе, получавшей плацебо на протяжении всего периода исследования [8]. Однако в исследованиях не проводилось прямого сравнения частоты переломов у пациентов, продолжавших непрерывный прием ризедроната, по сравнению с теми, у кого прием был прекращен.

В трех популяционных исследованиях с общим объемом выборки до 50 000 человек, проведенных в США и Европе, преимущественно были включены женщины в постменопаузе в возрасте 69–75 лет с уровнем приверженности >50–80%. По данным проведенных исследований, не было обнаружено значительного увеличения числа переломов в течение 5 лет наблюдения после прекращения пациентами приема бисфосфонатов, при этом длительность приема препаратов до начала перерыва составляла более трех лет [9, 10, 11]. Возможной

причиной подобного результата стал определенный подход к выявлению новых переломов: оценка проводилась на основе результатов баз данных или при интервьюировании пациентов.

С другой стороны, небольшое ретроспективное когортное исследование 166 пациенток, прекративших прием БФ после 3–5 лет их использования, показало повышение риска новых клинических переломов (HR 1,40 (95% ДИ 1,12–1,60)) [12].

В другом исследовании женщин 60–78 лет в постменопаузе, принимавших пероральные БФ 2 года, не было зафиксировано увеличения числа переломов проксимального отдела бедренной кости после 12-месячного перерыва в лечении [13]. При этом следует отметить, что группа пациентов, у которых было принято решение о прекращении терапии, имела более низкий исходный показатель FRAX, более высокую МПК и меньшее число предшествующих переломов, что позволяет предположить у этих лиц изначально более низкий риск переломов; однако даже после корректировки, с учетом этих клинических факторов, частота переломов оставалась стабильно низкой в группе пациентов, прекративших прием БФ.

При анализе большой базы данных здравоохранения США было выявлено, что у лиц, не принимавших БФ в течение 1 года, не увеличивался риск переломов проксимального отдела бедренной кости, если длительность предыдущего лечения составляла не менее двух лет [14].

Вместе с тем, по данным нескольких научных публикаций, новые переломы возникали уже через 6 месяцев после начала «каникул» [12, 14, 15]. В крупном исследовании [16] с участием более 80 000 женщин старше 65 лет, в когорте, принимавшей алендронат, риск переломов проксимального отдела бедра при перерыве в лечении более двух лет был повышен (HR=1,27, 1,12–1,44) по сравнению с продолжающейся терапией, подобные показатели были отмечены и для переломов проксимального отдела плечевой кости (HR=1,34, 1,07–1,66), и для клинических переломов позвонков (HR=1,22, 1,08–1,37). Относительно ризедроната подобные данные были получены по переломам бедренной кости (HR=1,54, 1,06–2,26) и клиническим переломам тел позвонков (HR=1,59, 1,09–2,33). По золедроновой кислоте была получена тенденция к повышению риска переломов тел позвонков (HR=1,38, 1,00–1,91), а на фоне двухлетней отмены перорального ибандроната риск переломов через два года не увеличивался по сравнению с теми, кто продолжал непрерывное лечение.

У лиц, лечившихся ризедронатом, на фоне трехлетнего перерыва риск переломов проксимального отдела бедра был на 18% выше по сравнению с принимавшими ранее алендронат [17].

Помимо плохой приверженности, дополнительные факторы риска переломов на фоне перерыва в приеме БФ, по данным когортных исследований, включали: более низкую исходную МПК, наличие предшествовавших переломов и более пожилой возраст (>78 лет по сравнению с 50–60 годами) [16, 18, 19].

Метаанализ [20], включивший данные трех РКИ [7, 21, 22], при сравнении результатов непрерывного антирезорбтивного лечения и прекращения приема БФ показал значительное снижение риска новых перело-

мов, RR 0,49 (95% ДИ 0,25–0,98) у пациенток, продолжавших терапию. Авторы делают вывод, что соотношение риска и пользы при лечении пациентов с остеопорозом и низкоэнергетическими переломами, по-видимому, говорит о пользе непрерывного лечения.

Наряду с этим другой метаанализ, включивший данные 8 исследований [23] с расчетом скорректированного коэффициента риска перелома шейки бедра и любого клинического остеопоротического перелома, не выявил существенной разницы в риске перелома бедра (суммарная оценка HR 1,09, 95% ДИ 0,87–1,37) или любого клинического перелома (суммарная оценка HR 1,13, 95% ДИ 0,75–1,70) у лиц, прекративших прием бисфосфонатов, по сравнению с лицами, постоянно их принимающими. Авторы данного метаанализа делают вывод, что приостановка лечения после 3–5-летней непрерывной терапии БФ возможна у женщин, не имеющих низких показателей МПК по окончании курса терапии, в то время как при сохраняющихся низких уровнях МПК вероятно дополнительная польза от продолжения терапии.

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ НА ФОНЕ ПЕРЕРЫВА В ПРИЕМЕ БФ

Еще в 1997 г. Stock JL с соавт. [24] было показано, что изменения МПК поясничного отдела позвоночника в группах пациентов, принимавших 5 и 10 мг алендроната (-1,4 и -0,4%) были аналогичны таковым в группе плацебо (-1,2%) через год после прекращения приема препарата, а изменения МПК поясничного отдела позвоночника в группах, принимавших 20 и 40 мг алендроната (-1,2% и 0,8%), — аналогичными по сравнению с таковыми в группе плацебо (-0,9%) через два года после отмены препарата. МПК проксимального отдела бедра изменялась по такой же схеме. Разница в МПК между группами алендроната и плацебо, выявленная в конце лечения алендронатом, сохранялась до 2 лет.

Результаты исследования FLEX показали, что через пять лет после прекращения приема алендроната МПК поясничного отдела позвоночника в среднем снизилась на 1,5%, бедренной кости — на 3,0%, при этом ее потери в проксимальном отделе бедра отмечались уже к концу первого года после прекращения терапии, достоверные различия (>2%) между продолжившими и прекратившими лечение отмечены уже через два года [25]. У трети пациенток наблюдалось более выраженное снижение МПК в общем показателе бедренной кости — более 5% [26]. Аналогичные результаты получены Chiha M. с соавт. [14]: у пациентов, ранее получавших таблетированные БФ, за четыре года наблюдения не зафиксировано значимых изменений МПК поясничного отдела позвоночника, однако уже через два года «лекарственных каникул» выявлено достоверное снижение МПК шейки бедренной кости.

У пациентов в первые два года после прекращения приема ризедроната (длительность применения в среднем пять лет) уровень МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости оставался стабильным. В то же время отмечено достоверное снижение МПК в общем показателе бедренной кости. Более длительное наблюдение выявило значительные потери МПК во всех оцениваемых отделах скелета [27].

После трехлетней терапии золедроновой кислотой отмечалось незначительное плавное снижение МПК в течение следующих трех лет наблюдения. При этом уровень МПК к концу наблюдения оставался выше исходного до начала лечения. Различия показателей МПК между группами продолживших лечение золедроновой кислотой и переведенных на плацебо в поясничном отделе позвоночника составили 1,36%, в шейке бедренной кости — 2,06% [28].

Naylor K.E. и соавт. [29] провели исследование МПК и маркеров костного обмена у женщин с остеопорозом в постменопаузе, которые ранее принимали участие в двухлетнем рандомизированном исследовании TRIO трех пероральных БФ (ибандронат, алендронат или ризедронат). Из исследования TRIO часть пациентов была приглашена принять участие в дальнейшем расширенном двухлетнем наблюдательном исследовании, в котором лечение БФ было прекращено (исследование TRIO offset). Критериями включения были: сохранение комплаенса более 80% в основном исследовании; МПК шейки бедра по Т-критерию $<-2,5$ SD и ниже; отсутствие быстрого снижения МПК в позвоночнике и бедре более 5%; отсутствие переломов. В конце исследования наблюдалось увеличение маркеров костного обмена и снижение МПК проксимального отдела бедра после прекращения лечения, однако значения не вернулись к исходным, имевшим место до начала лечения. После двух лет перерыва в лечении (96 недель) МПК в шейке бедра снизилась на 1,6%, а проксимальном отделе бедра — на -0,6%, без изменений в позвоночнике для всех групп БФ вместе взятых и без различий между тремя вариантами лечения ($p=0,85$). Тем не менее, хотя первоначально назначение БФ было рандомизированным, правила прекращения приема могли нарушить принцип рандомизации и привести к неслучайному сравнению среди участников наблюдательного исследования TRIO offset. Была существенная разница по Т-показателю позвоночника и бедра у тех, кто участвовал в исследовании TRIO offset, по сравнению с теми, кто участвовал как на исходном уровне до лечения, так и после двух лет лечения.

Для сравнения особенностей течения «лекарственных каникул» после приема алендроната (по результатам исследований FLEX) и золедроновой кислоты (HORIZON-PFT E1) [30] было выявлено, что МПК в общем показателе бедренной кости при отмене золедроновой кислоты первоначально была стабильна в течение 1,5 года, а через 3 года приема плацебо снизилась на 1,2% (95% ДИ от -1,5 до -0,8%). МПК при отмене алендроната в исследовании FLEX в течение первого года постепенно снижалась, а к третьему году уменьшилась на 2,3% (95% ДИ от -2,6% до -1,9%), что было более выражено по сравнению с HORIZON-PFT E1 ($p<0,01$). В шейке бедра наблюдалось значительное снижение МПК в обеих группах через 3 года приема плацебо (-0,5% в HORIZON-PFT E1 и -1,1% в исследовании FLEX) с тенденцией к большей потере МПК шейки бедра при отмене алендроната ($p=0,07$). В позвоночнике различия в изменениях МПК не были статистически значимыми (+1,6% в HORIZON-PFT E1, +0,8% в FLEX, $p=0,12$). Поправки на различия в исходных характеристиках между двумя исследованиями (возраст, наличие переломов тел позвонков в анамнезе и Т-критерий при исходном обследовании) дали аналогичные результаты в трех анато-

мических точках: общий показатель бедра -2,4% во FLEX против -1,1% в HORIZON-PFT E1; шейка бедренной кости -1,2% во FLEX против -0,5% в HORIZON-PFT E1; поясничный отдел позвоночника +0,9% во FLEX против +1,5% в HORIZON-PFT E1. Через 3 года изменение МПК было классифицировано как потеря, превышающая наименьшее значимое изменение, у 25,2% женщин в группе плацебо исследования FLEX против 18,7% в группе плацебо HORIZON-PFT E1 ($p=0,02$). Аналогичные результаты были получены при потере МПК шейки бедра: у 28,4% в исследовании FLEX было отмечено достоверное снижение МПК против 19,8% в HORIZON-PFT E1, $p<0,01$. Напротив, потеря МПК в позвоночнике наблюдалась у небольшого количества участников: 7,9 и 4,8% соответственно, $p=0,25$. Корректировки с учетом различий в базовых характеристиках привели к аналогичным результатам. В начале продленной фазы FLEX у 28,8% участников значения Т-критерий шейки бедра были $\leq -2,5$, через 3 года этот показатель увеличился до 33,7%, $p<0,01$. В исследовании HORIZON-PFT E1 на исходном уровне было больше участниц с низким значением Т-критерия (52,9%), доля их увеличилась через 3 года до 55,4%, $p=0,03$ [30].

Потеря костной массы в проксимальном отделе бедра и сохранение ее в позвоночнике через 2 года после прекращения лечения БФ объясняется разной локализацией и более длительным воздействием их на костный обмен в губчатой кости, содержащей красный костный мозг, т.е. в позвоночнике. Доставка и поглощение БФ в позвоночнике могут быть более интенсивными, чем в других отделах скелета [31].

МАРКЕРЫ КОСТНОГО ОБМЕНА (МКО) НА ФОНЕ ПЕРЕРЫВА В ПРИЕМЕ БФ

Рабочая группа Международного фонда остеопороза (IOF) и Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) по стандартам костных маркеров костного обмена (WG-BMS) оценила их клинический потенциал в прогнозировании риска переломов и мониторинге лечения [32]. Данные исследований свидетельствуют о том, что МКО могут давать информацию о риске переломов независимо от МПК, то есть прогнозирование риска переломов может быть улучшено за счет их включения в алгоритмы оценки. Представляет интерес и потенциальное использование МКО для прогнозирования реакции на лечение остеопороза у отдельного пациента. Вызванные лечением изменения в специфических маркерах составляют значительную долю оценки снижения риска переломов. Однако по-прежнему существует потребность в более веских доказательствах, на которых можно было бы основывать практические действия в обеих ситуациях. IOF/IFCC рекомендует использовать один маркер костеобразования (сывороточный проколлаген I типа, пропептид s-PINP) и один маркер резорбции кости (сывороточный С-концевой сшивающий телопептид коллагена I типа, s-CTX) в качестве эталонных маркеров и измерять их стандартизированными методами. Эти маркеры были выбраны на основе ряда критериев, включая приемлемую характеристику, специфичность к кости, эффективность в клинических исследованиях, биологическую и аналитическую вариабельность, доступность, возможность стандартизации методик и др.

При изучении динамики изменений МКО, полученных в ходе исследований, было отмечено, что через три года после прекращения приема алендроната в исследовании FLEX костноспецифическая щелочная фосфатаза (BSALP) и N-концевой телопептид коллагена 1-го типа (NTX) увеличились на 15,4 и 21,6% соответственно, в то время как в группах постоянного лечения маркеры оставались низкими. Наибольшее их увеличение произошло в течение первого года после прекращения лечения, далее показатели оставались стабильными к трехлетнему сроку наблюдения. После 5 лет перерыва в приеме алендроната уровень СТХ и NTX в сыворотке крови был выше более чем на 50%, а костноспецифической щелочной фосфатазы — на 28,1% по сравнению с теми, кто получал алендронат в течение 10 лет, хотя СТХ и BSALP были на 7% ниже, а NTX — на 24% ниже исходного уровня [25]. Следует отметить, что в *post hoc* анализе степень прироста маркеров костного метаболизма не предсказывала риск переломов на фоне перерыва в лечении (ни в тертيله с наибольшим увеличением NTX и BSALP, ни у тех пациентов, у кого прирост составил более 30%), что авторы связывают с небольшим числом переломов в группах наблюдения [31].

В исследовании золедроновой кислоты HORIZON-PFT к концу 6-летнего наблюдения получено снижение P1NP на 23% в группе постоянного лечения и увеличение показателя на 24% в группе, прекратившей лечение через 3 года. При продлении исследования до 9 лет (в одной группе был постоянный прием золедроновой кислоты, в другой — 6 лет активной терапии и 3 года плацебо), P1NP и СТХ лишь незначительно увеличились с 6 по 9 годы в группе, прекратившей прием препарата, но оставались значительно ниже, чем до лечения, что указывает на медленное снижение антирезорбтивной эффективности после 6 лет лечения. Увеличение BSALP было более заметным на 9-летней отметке [33].

На фоне прекращения терапии ризедронатом уровень NTX в моче значительно повысился после прекращения лечения, не отличаясь достоверно от уровня в группе плацебо, но все еще сохранялся значительно ниже исходного уровня, в то время как уровень BSALP вернулся к исходному значению уже через год перерыва [7]. Уровень NTX/Сг в моче значительно увеличился через год после отмены препарата независимо от длительности предшествующего курса терапии (2 или 7 лет), хотя также сохранялся ниже исходного уровня [34].

При сравнении изменений маркеров костного метаболизма после приема алендроната и золедроновой кислоты по результатам исследований FLEX и HORIZON-PFT E1 [30] были получены следующие результаты. По сравнению с исходными значениями до лечения средний уровень PINP в начале расширенной фазы исследований был относительно снижен и находился в нижнем диапазоне нормальных значений для женщин в менопаузе. За 3 года приема плацебо повышение PINP было достоверно больше в исследовании FLEX (+11,6 нг/мл) по сравнению с HORIZON-PFT E1 (+6,7 нг/мл, $p < 0,01$). В обоих исследованиях у большинства женщин изменения PINP превышали наименьшее значимое изменение (66,0% в FLEX, 56,5% в HORIZON-PFT E1, $p = 0,08$ для различий между группами). Поправки на возраст, наличие предшествующего перелома позвонка и значение

PINP до начала терапии дали аналогичные результаты: среднее изменение PINP составило +12,9 нг/мл в исследовании алендроната против +6,3 нг/мл в исследовании золедроновой кислоты, и у 77,0% участников FLEX и 51,4% участников HORIZON-PFT E1 были изменения PINP, превышавшие наименьшее значимое изменение. Средние значения оставались в нижнем диапазоне для женщин в менопаузе и не возвращались к уровням до лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ проведенных исследований позволяет сделать заключение: оптимальная продолжительность «лекарственных каникул» не установлена и должна подбираться индивидуально, в зависимости от клинических обстоятельств, учитывая наличие переломов, значительное снижение МПК или увеличение маркеров костного метаболизма, а также наличие и/или появление новых клинически значимых факторов риска [35, 36, 37].

Оценка риска переломов на фоне перерыва в приеме БФ:

- риск переломов позвонков удваивается через 3 года после окончания использования золедроновой кислоты и через 5 лет после прекращения приема алендроната по сравнению с продолжением приема препаратов;
- продолжение непрерывной терапии имеет преимущество относительно риска переломов;
- на фоне использования в/в препаратов отмечается более стабильный противопереломный эффект;
- требуется тщательная оценка факторов риска возникновения переломов для принятия решения о начале лекарственных каникул и их длительности, включая наличие предшествующих началу лечения и полученных на фоне курса терапии переломов, сохранение низкой МПК бедренной кости (ниже -2,5 SD), старший возраст, низкий индекс массы тела или потеря веса, более высокие исходные показатели FRAX (риск основных остеопоротических переломов >25%), низкая приверженность к терапии.

Динамика МПК на фоне перерыва в приеме БФ:

- МПК в различных участках скелета после отмены препаратов снижалась, хотя конечная МПК обычно была выше исходной;
- отмечается более выраженная потеря костной массы в проксимальном отделе бедра при сохранении ее в позвоночнике;
- более раннее снижение МПК наблюдалось у пациентов, ранее получавших алендронат или ризедронат, чем внутривенные БФ.

Динамика МКО на фоне перерыва в приеме БФ:

- уровень МКО увеличивается вскоре после прекращения лечения, хотя остается ниже показателей до лечения в большинстве исследований;
- отслеживание уровня маркеров во время перерыва в лечении БФ может быть полезно для определения момента возобновления терапии: если их концентрация приближается к исходному (до начала лечения), следует переоценить состояние пациента и обсудить вопрос о возобновлении терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Белова К.Ю. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы;

Ершова О.Б. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы; Скрипникова И.А. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(9):1032-1045. doi: <https://doi.org/10.4065/83.9.1032>
- Coxon FP, Thompson K, Roelofs AJ, et al. Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and non-resorbing cells. *Bone.* 2008;42(5):848-860. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.12.225>
- Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008;19(6):733-759. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0540-8>
- Boskey AL, Spevak L, Ma Y, et al. Insights into the bisphosphonate holiday: a preliminary FTIR study. *Osteoporos Int.* 2018;29(3):699-705. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4324-5>
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296(24):2927-2938. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.296.24.2927>
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350(12):1189-1199. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030897>
- Cosman F, Cauley JA, Eastell R, et al. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4546-4554. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1971>
- Watts NB, Chines A, Olszynski WP, et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of riserodronate. *Osteoporos Int.* 2008;19(3):365-372. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0460-7>
- Adams AL, Adams JL, Raebel MA, et al. Bisphosphonate drug holiday and fracture risk: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(7):1252-1259. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3420>
- Sølling AS, Christensen DH, Darvalics B, et al. Fracture rates in patients discontinuing alendronate treatment in real life: a population-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2021;32(6):1103-1115. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05745-x>
- Pfeilschifter J, Steinebach I, Trampisch HJ, Rudolf H. Bisphosphonate drug holidays: risk of fractures and mortality in a prospective cohort study. *Bone.* 2020;138:115431. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115431>
- Mignot MA, Taisne N, Legroux I, et al. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk. *Osteoporos Int.* 2017;28(12):3431-3438. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4215-9>
- Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, et al. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int.* 2008;19(11):1613-1620. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0604-4>
- Chiha M, Myers LE, Ball CA, et al. Long-term follow-up of patients on drug holiday from bisphosphonates: realworld setting. *Endocr Pract.* 2013;19(6):989-994. doi: <https://doi.org/10.4158/EP12425.OR>
- Bindon B, Adams W, Balasubramanian N, et al. Osteoporotic fractures during bisphosphonate drug holiday. *Endocr Pract.* 2018;24(2):163-169. doi: <https://doi.org/10.4158/EP171975.OR>
- Curtis JR, Saag KG, Arora T, et al. Duration of bisphosphonate drug holidays and associated fracture risk. *Med Care.* 2020;58(5):419-426. doi: <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000001294>
- Hayes KN, Brown KA, Cheung AM, et al. Comparative fracture risk during osteoporosis drug holidays after long-term Risedronate versus alendronate therapy: a propensity score-matched cohort study. *Ann Intern Med.* 2022;175(3):335-343. doi: <https://doi.org/10.7326/M21-2512>
- Sølling AS, Christensen DH, Darvalics B, et al. Fracture rates in patients discontinuing alendronate treatment in real life: a population-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2021;32(6):1103-1115. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05745-x>
- Curtis JR, Chen R, Li Z, et al. The impact of the duration of bisphosphonate drug holidays on hip fracture rates [abstract]. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting. San Diego, CA: Annals of the Rheumatic Diseases; 2017. Abstract number 828
- Migliaccio S, Moretti A, Biffi A, et al. Medication holidays in osteoporosis: evidence-based recommendations from the Italian guidelines on 'Diagnosis, risk stratification, and continuity of care of fragility fractures' based on a systematic literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2023;15:1759720X231177110. doi: <https://doi.org/10.1177/1759720X231177110>
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296(24):2927-2938. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.296.24.2927>
- Miller PD, Watts NB, Licata AA, et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med.* 1997;103:468-476. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00278-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00278-7)
- Nayak S, Greenspan SL. A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk. *Osteoporos Int.* 2019;30(4):705-720. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4791-3>
- Stock JL, Bell NH, Chesnut CH 3rd, et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med.* 1997;103(4):291-297. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00130-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00130-7)
- Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the fracture intervention trial long-term extension. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1259-1269. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.040326>
- McNabb BL, Vittinghoff E, Schwartz AV, et al. BMD changes and predictors of increased bone loss in postmenopausal women after a 5-year course of alendronate. *J Bone Miner Res.* 2013;28(6):1319-1327. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1864>
- Xu LH, Adams-Huet B, Poindexter JR, Maalouf NM. Determinants of change in bone mineral density and fracture risk during bisphosphonate holiday. *Osteoporos Int.* 2016;27(5):1701-1708. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3447-9>
- Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The Effect of 3 Versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):243-254. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1494>
- Naylor KE, Bradburn M, Paggiosi MA, et al. Effects of Discontinuing Oral Bisphosphonate Treatments for Postmenopausal Osteoporosis on Bone Turnover Markers and Bone Density. *Osteoporos Int.* 2018;29(6):1407-1417. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4460-6>
- Kim TY, Bauer DC, McNabb BL, et al. Comparison of BMD Changes and Bone Formation Marker Levels 3 Years After Bisphosphonate Discontinuation: FLEX and HORIZON-PFT Extension I Trials. *J Bone Miner Res.* 2019;34(5):810-816. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3654>

31. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, et al. Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy: the FLEX study. *JAMA Intern Med.* 2014;174(7):1126-1134. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.1232>
32. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(8):1271-1274. doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.602>
33. Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):934-944. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2442>
34. Eastell R, Hannon RA, Wenderoth D, et al. Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3367-3373. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0412>
35. Ashcherkin N, Patel AA, Algeciras-Schimmich A, Doshi KB. Bone turnover markers to monitor oral bisphosphonate therapy. *Cleve Clin J Med.* 2023;90(1):26-31. doi: <https://doi.org/10.3949/ccjm.90a.22002>
36. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2020 update. *Endocr Pract.* 2020;26(Suppl 1):1-46. doi: <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>
37. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595-1622. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00221>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Белова Ксения Юрьевна**, д.м.н., заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения [Kseniya Yu. Belova, MD, PhD]; адрес: Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7856-1567>; Researcher ID: 272353; Scopus Author ID: 211009011586; eLibrary SPIN: 4372-8670; e-mail: Ksbelova@mail.ru

Ершова Ольга Борисовна, д.м.н., проф. [Ol'ga B. Ershova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3175-2910>; Researcher ID: I-9576-2017; Scopus Author ID: 16734008200; Author ID: 319822; eLibrary SPIN: 8238-8201; e-mail: yarosteoporosis@list.ru

Скрипникова Ирина Анатольевна, д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний [Irina A. Skripnikova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1763-0725>; Researcher ID: O-4772-2016; Scopus Author ID: 6602554529; eLibrary SPIN: 1514-0880; e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 25.11.2023. Одобрена к публикации: 05.12.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Белова К.Ю., Ершова О.Б., Скрипникова И.А. Результаты отмены бисфосфонатов: продолжительность антирезорбтивной активности, переломы, изменения МПК и маркеров костного обмена // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т 26. — №3. — С. 18–24 doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13145>

TO CITE THIS ARTICLE:

Belova KY, Ershova OB, Skripnikova IA. Results of bisphosphonate withdrawal: duration of antiresorptive activity, fractures, changes in BMD and bone turnover markers. *Osteoporosis and bone diseases*.2023;26(3):18-24. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13145>

РОЛЬ КАЛЬЦИЙ-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РЕЦЕПТОРА В РЕГУЛЯЦИИ СИНТЕЗА ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ



© Д.А. Мармалюк*, Г.Е. Рунова, В.В. Фадеев

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Паратиреоидный гормон (ПТГ) играет ключевую роль в поддержании фосфорно-кальциевого гомеостаза. Секреция ПТГ регулируется посредством кальций-чувствительного рецептора (КЧР), преимущественно располагающегося на поверхности клеток околощитовидных желез и почечных канальцев. Активация КЧР происходит при повышении уровня кальция в организме и направлена на ингибирование синтеза ПТГ и усиление экскреции кальция с мочой, т.е. на защиту организма от неблагоприятного воздействия гиперкальциемии. Снижение экспрессии и/или изменение работы КЧР приводит к нарушению регуляции синтеза ПТГ и лежит в основе развития таких заболеваний, как первичный и вторичный гиперпаратиреоз, а также в ряде наследственных заболеваний, связанных с нарушением кальциевого гомеостаза. В данной работе рассмотрены функции КЧР в норме, а также обсуждаются потенциальные механизмы нарушения чувствительности КЧР при различных патологиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кальций-чувствительный рецептор; паратиреоидный гормон; первичный гиперпаратиреоз; вторичный гиперпаратиреоз; фактор роста фибробластов 23; Клото.

THE ROLE OF THE CALCIUM-SENSING RECEPTOR IN THE REGULATION OF PARATHYROID HORMONE SECRETION IN PHYSIOLOGY AND IN CALCITROPIC DISEASES

© Darya A. Marmalyuk*, Gyuzel E. Runova, Valentin V. Fadeyev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Parathyroid hormone (PTH) plays a key role in the regulation of calcium-phosphate metabolism. The secretion of PTH is regulated by calcium-sensing receptor (CaSR), which primarily expressed in the parathyroid glands and the renal tubules of the kidney. Increase of calcium concentration in extracellular matrix of cells is causing activation of the CaSR. Activated CaSR inhibits secretion of PTH and increases urinary calcium excretion. All CaSR effects leads to prevent development of hypercalcemia complications. Downregulation of the CaSR expression and/or altered CaSR functioning leads to dysregulation of PTH synthesis. It may be the underlying cause of the development of primary and secondary hyperparathyroidism, as well as a number of hereditary diseases associated with loss- and gain-of-function mutations of the CaSR. In this paper we discuss the function of the CaSR in physiology and also the potential mechanisms that can impaired CaSR-induced signaling in various calcitropic diseases.

KEYWORDS: calcium-sensing receptor; parathyroid hormone; primary hyperparathyroidism; secondary hyperparathyroidism; fibroblast growth factor 23; Klotho.

ВВЕДЕНИЕ

Паратиреоидный гормон (ПТГ) — это полипептидный гормон, синтезирующийся клетками околощитовидных желез (ОЩЖ). Главная роль ПТГ заключается в регуляции фосфорно-кальциевого обмена. Кальций и фосфор являются основными составляющими матрикса костной ткани. Однако, помимо костей, эти макроэлементы содержатся в крови, межклеточной жидкости и внутри клеток, где участвуют в таких физиологических процессах, как передача внутриклеточных сигналов, транскрипция генов и др.

В норме уровни ПТГ и кальция подчиняются механизму отрицательной обратной связи. Концентрация ионизированного кальция в крови является главным регулятором секреции ПТГ. Гипокальциемия увеличивает синтез ПТГ, действие которого направлено на мобилизацию кальция из костей, стимуляцию реабсорбции кальция

в почках и на повышение абсорбции кальция в кишечнике, т.е. на увеличение уровня кальция в крови. Высокие концентрации кальция, наоборот, подавляют секрецию ПТГ. Регуляторное действие кальция реализуется посредством кальций-чувствительного рецептора (КЧР).

ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ О КЧР

КЧР представляет собой димерный белок и является типичным представителем G-белок-связанных трансмембранных рецепторов и состоит из трех доменов: большого внеклеточного, трансмембранного и внутриклеточного (рис. 1). Внеклеточный домен представлен двумя протомерами, включающими в свой состав отрицательно заряженные аминокислотные остатки, за счет которых происходит связывание рецептора с его лигандами (ионами кальция и другими ионами, аминокислотами, кальцимиметиками). В неактивном состоянии эти два



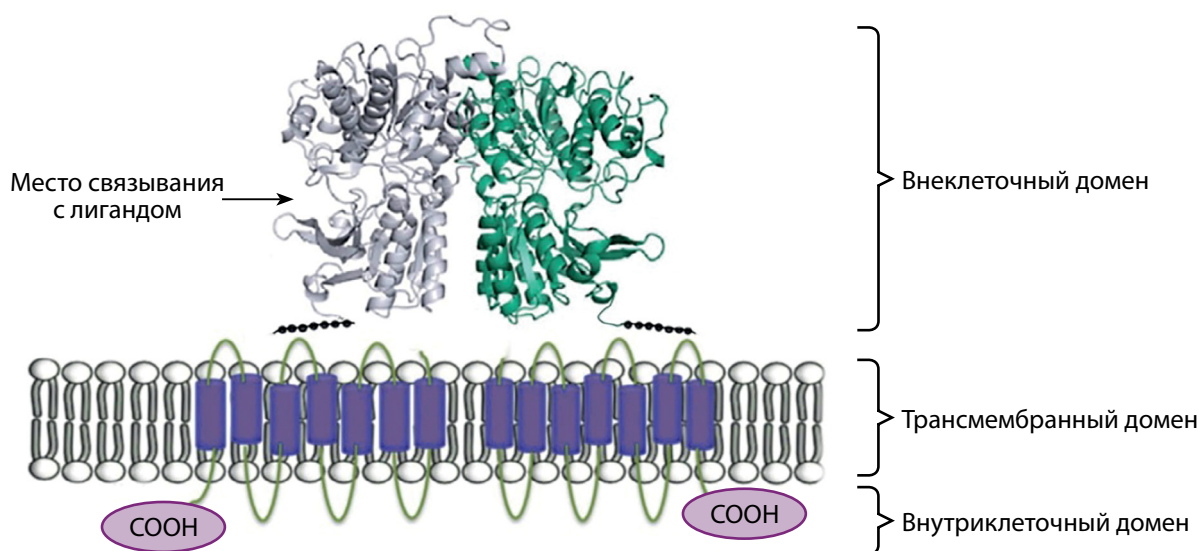


Рисунок 1. Схематическое строение кальций-чувствительного рецептора.

протомера разъединены, но связывание лиганда с внеклеточной частью рецептора вызывает конформацию всего рецептора, в результате чего оба участка домена соединяются и КЧР возбуждается. Трансмембранный домен состоит из 7 спиралей и связан с различными вторичными посредниками, активация которых приводит к каскаду внутриклеточных реакций, за счет которых и реализуются основные эффекты КЧР. Внутриклеточный домен состоит из аминокислот и ответственен за размещение рецептора на мембране клетки [1].

КЧР преимущественно располагается на поверхности клеток ОЩЖ, в которых ингибирует синтез ПТГ, и почек, где регулирует экскрецию кальция с мочой [2, 3]. Наличие КЧР также обнаружено в других тканях: в костях, кишечнике, головном мозге, легких и сердце, однако его функция в этих тканях в настоящее время до конца не установлена [4, 5, 6].

Функционирование КЧР, расположенного в клетках околощитовидных желез, представлено на рисунке 2. Активация КЧР происходит, когда ионы кальция связываются

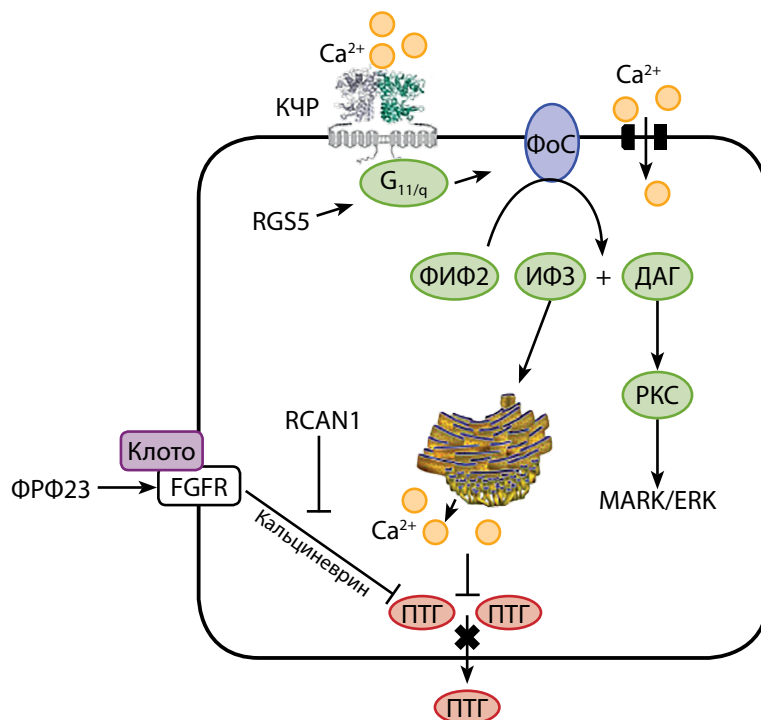


Рисунок 2. Сигнальные пути, опосредованные активацией кальций-чувствительного рецептора, в клетках околощитовидных желез.

Примечание. КЧР — кальций-чувствительный рецептор; Ca^{2+} — ионы кальция; RGS5 — регулятор передачи сигналов G-белка 5; $G_{11/q}$ — семейство G-белков; ФoC — фосфолипаза C; ФИФ2 — фосфатидилинозитол-2; ИФ3 — инозитолтрифосфат; ДАГ — диацилглицерол; PKC — протеинкиназа C; ФРФ23 — фактор роста фибробластов 23; MARK/ERK — один из видов сигнального пути MARK; FGFR — рецептор к ФРФ23; RCAN1 — регулятор кальциневрина 1; ПТГ — паратиреоидный гормон.

Функционирование КЧР связано с активацией белка $G_{q/11}$, который регулирует дальнейшую работу вторичных посредников, таких как ИФ3 и ДАГ. Действие ИФ3 направлено на увеличение внутриклеточной концентрации кальция, которая подавляет секрецию ПТГ. ДАГ совместно с растущей концентрацией ионов кальция в цитозоле клетки регулирует пролиферацию клеток ОЩЖ через сигнальный путь MARK/ERK.

с надмембранным доменом рецептора, что приводит к увеличению активности G-белков, расположенных на внутренней мембране клетки. Передача сигнала, опосредованная G-белками, контролируется при помощи белка RGS5 (регулятор передачи сигналов G-белка 5). Критически важным белком в правильном функционировании КЧР является семейство белков $G_{11/q}$. Активация данных белков приводит к действию фосфолипазы C, которая катализирует расщепление фосфатидилинозитола-дифосфата в диацилглицерол (ДАГ) и инозитолтрифосфат (ИФ3). Главная функция ИФ3 заключается в увеличении концентрации кальция в цитозоле клетки, что реализуется двумя механизмами. Первый механизм реализуется при помощи ИФ3, который связывается со своими рецепторами на поверхности эндоплазматического ретикулома, что способствует выбросу кальция из внутриклеточных депо. Другим механизмом является открытие кальциевых каналов на мембране клетки, что приводит к притоку кальция извне. Все указанные механизмы, опосредованные активацией КЧР, увеличивают внутриклеточную концентрацию кальция. Такое повышение препятствует слиянию секреторных гранул, содержащих ПТГ, с мембраной клетки ОЩЖ. Это приводит к снижению секреции ПТГ, а также к ингибированию реабсорбции кальция почками [7, 8, 9]. В свою очередь ДАГ совместно с растущей внутриклеточной концентрацией кальция активирует протеинкиназу C, регулятора внутриклеточного сигнального пути MAPK/ERK, который контролирует избыточную пролиферацию клеток ОЩЖ. Другие молекулы — например, фактор роста фибробластов 23 (ФРФ 23) — вместе со своим

ко-рецептором Клото также участвуют в работе КЧР, подавляя избыточный синтез ПТГ. Регуляторный путь, опосредованный действием ФРФ 23, в свою очередь, регулируется кальциеврином и его ингибитором RCAN1.

Функционирование КЧР связано с активацией белка- $G_{q/11}$, который регулирует дальнейшую работу вторичных посредников, таких как ИФ3 и ДАГ. Действие ИФ3 направлено на увеличение внутриклеточной концентрации кальция, которая подавляет секрецию ПТГ. ДАГ совместно с растущей концентрацией ионов кальция в цитозоле клетки регулирует пролиферацию клеток ОЩЖ через сигнальный путь MAPK/ERK.

Структура КЧР одинакова как в ОЩЖ, так и в почках. В почках КЧР преимущественно располагаются в восходящей толстой части петли Генле (рис. 3а), где увеличивают экспрессию белка плотных контактов — клаудина 14, который ингибирует парацеллюлярную реабсорбцию кальция из мочи [10]. КЧР также встречается в проксимальных канальцах (рис. 3б000), где регулирует экспрессию 1-альфа-гидроксилазы [11] и ингибирует ПТГ-зависимую экскрецию фосфатов с мочой [12]. Все перечисленные механизмы направлены на поддержание необходимой концентрации кальция в крови, что предотвращает избыточную секрецию ПТГ.

Кальций-чувствительный рецептор играет ключевую роль в поддержании кальциевого гомеостаза. Так, у мышей с абляцией гена *CaSR* развиваются гиперпаратиреоз и выраженная гиперкальциемия [13]. С нарушением экспрессии или функционирования КЧР связан целый ряд заболеваний, обуславливающих

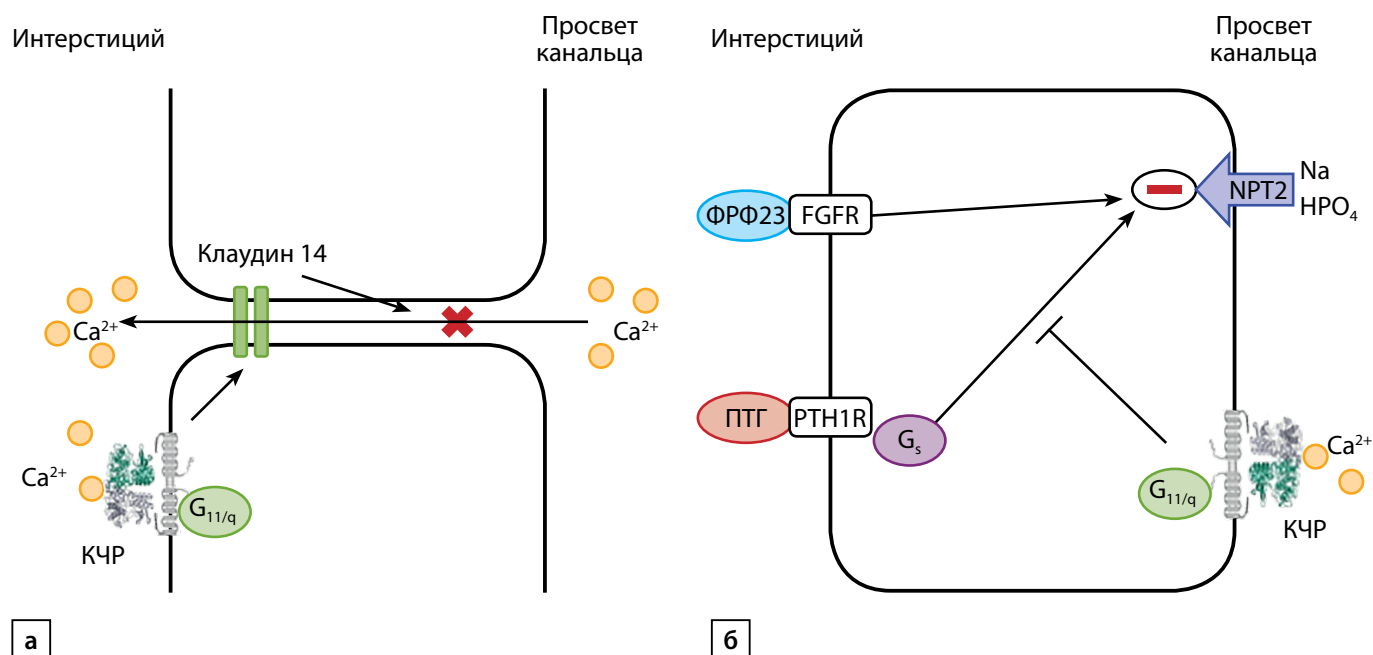


Рисунок 3. Расположение и функционирование кальций-чувствительного рецептора в а) восходящей толстой части петли Генле; б) в проксимальных канальцах почки.

Примечание. КЧР — кальций-чувствительный рецептор; Ca²⁺ — ионы кальция; $G_{11/q}$ — представитель семейства G-белков; ПТГ — паратиреоидный гормон; PTH1R — рецептор к ПТГ 1 типа; G_s — представитель семейства G-белков; Na — ионы натрия; HPO₄ — фосфаты; NPT2 — натрий-зависимый фосфатный переносчик 2 типа; ФРФ 23 — фактор роста фибробластов 23; FGFR — рецептор к ФРФ 23.

а) гиперкальциемия активирует КЧР, который путем увеличения экспрессии клаудина-14 снижает реабсорбцию кальция в петле Генле; б) в проксимальных канальцах почки КЧР расположен на люменальной поверхности клетки. При повышении концентрации кальция в просвете канальца происходит активация КЧР, которая подавляет ингибирующий эффект ПТГ и ФРФ 23 на натрий-зависимый фосфатный переносчик 2 типа (NPT2). Тем самым возбуждение КЧР увеличивает абсорбцию фосфора из мочи.

неадекватный синтез ПТГ. Так, герминальные мутации, инактивирующие КЧР, приводят к семейной гипокальциурической гиперкальциемии (СГГ) и тяжелому neonatalному гиперпаратиреозу, а мутации, активирующие КЧР, лежат в основе аутосомно-доминантной гипокальциемии (АДГ) [14].

РОЛЬ КЧР В РАЗВИТИИ ПГПТ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — хроническое заболевание, характеризующееся избыточной и нерегулируемой продукцией паратиреоидного гормона, возникающей вследствие аденомы околощитовидных желез и, как правило, сопровождающееся гиперкальциемией. При этом соматические мутации в гене *CaSR* крайне редко обнаруживаются при ПГПТ [15, 16]. Тогда как однонуклеотидные полиморфизмы в гене *CaSR* — такие как A986S и R990G — зачастую ассоциированы с более высокими уровнями кальция в крови в общей популяции и с повышенным риском развития ПГПТ [17].

В настоящее время нет полного понимания механизма развития аденом ОЩЖ при ПГПТ. Можно предположить, что снижение экспрессии КЧР в клетках ОЩЖ ведет к нарушению способности паратироцитов реагировать на изменения концентрации кальция в крови, что обуславливает гиперсекрецию ПТГ и усиливает пролиферацию клеток ОЩЖ, приводя к их аденоматозной трансформации [18]. Так, в работе S. Corbetta и соавт. продемонстрировано, что в клетках, полученных из аденом ОЩЖ при ПГПТ, экспрессия КЧР ниже, чем в здоровых клетках ОЩЖ [13]. Обсуждаются и другие механизмы развития аденом ОЩЖ при ПГПТ. Например, авторы [18] при изучении клеток аденом ОЩЖ выявили сниженную экспрессию не только КЧР, но и рецептора витамина D (VDR). Последний сочетался с повышенным уровнем циклина D1, который, в свою очередь, положительно коррелировал с размером аденомы [19]. Это подтверждают и другие исследования: так, в работе Е.А. Ильичевой и соавт. также выявлена сниженная экспрессия КЧР и VDR в клетках аденом ОЩЖ при ПГПТ. При этом сохранение нормальной экспрессии КЧР чаще наблюдалось при множественном поражении ОЩЖ, чем при солидных аденомах ОЩЖ [20].

Вместе с тем в ряде исследований показано отсутствие корреляции между уровнем экспрессии КЧР и степенью подавления ПТГ [8, 24]. Учитывая этот факт, можно предположить, что не только экспрессия КЧР играет роль в снижении чувствительности к кальцию клеток ОЩЖ при ПГПТ. У большинства пациентов с ПГПТ функциональная активность КЧР снижена [21]. Потенциальными факторами, которые могут снижать чувствительность КЧР к кальцию, могут являться регулятор передачи сигналов G-белка 5 (RGS5) и регулятор кальциневрина 1 (RCAN1), которые ведут к потере отрицательной обратной связи между уровнями Ca в крови и ПТГ [22, 23]. Было показано, что мыши с нокаутированным геном *RGS5* сохраняли чувствительность к кальцию, и при этом у них наблюдался низкий уровень ПТГ при чрезмерной активности КЧР [22 и 24]. Это подтверждает гипотезу о том, что высокие концентрации RGS5 могут инактивировать КЧР, вызывая избыточную секрецию ПТГ. Экспрессия RGS5 выше у пациентов с ПГПТ, чем у здоровых людей [24]. В клетках аденом ОЩЖ, полученных от пациентов

с ПГПТ, высокий уровень RGS5 был ассоциирован со сниженной секрецией ИФЗ, т.е. у этих пациентов не наблюдалось внутриклеточного притока кальция, необходимого для КЧР-опосредованного подавления синтеза ПТГ. Для подтверждения негативного влияния повышенной концентрации белка RGS5 на работу КЧР N. Balenga и соавт. изучили эффекты экзогенного RGS5 в культуре клеток ОЩЖ, полученных от здоровых людей. В результате воздействия RGS5 секреция ПТГ клетками ОЩЖ увеличилась [25]. Таким образом, повышенные уровни RGS5, которые характерны для ПГПТ, могут нарушать передачу сигнала через КЧР и, соответственно, снижать его чувствительность к регуляторному действию кальция, что приводит к еще большему синтезу ПТГ.

В тканях, полученных из аденом ОЩЖ, обнаружены высокие уровни белка RCAN1 — эндогенного ингибитора кальциневрина. В норме кальциневрин вместе с фактором роста фибробластов 23 участвует в подавлении секреции ПТГ. Высокая концентрация RCAN1, которая наблюдается в клетках ОЩЖ при ПГПТ, уменьшает активность кальциневрина, тем самым еще больше увеличивая синтез ПТГ [23, 25].

РОЛЬ КЧР В РАЗВИТИИ ВГПТ

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является частым осложнением хронической болезни почек (ХБП). Причинами развития ВГПТ является гиперфосфатемия, нарастающая по мере прогрессирования снижения фильтрационной функции почек, дефицит витамина D и развивающаяся на этом фоне гипокальциемия. ВГПТ характеризуется компенсаторной гиперплазией ОЩЖ, развивающейся вследствие снижения экспрессии КЧР и VDR на паратироцитах, а также вследствие снижения уровня кальцитриола [26]. Гиперплазия ОЩЖ сопровождается хронической избыточной продукцией ПТГ, направленной на коррекцию низких концентраций кальция в крови.

Хроническая гипокальциемия, наблюдающаяся при прогрессии вторичного гиперпаратиреоза, приводит к снижению экспрессии КЧР в клетках ОЩЖ. Из-за этого клетки ОЩЖ у пациентов с ВГПТ приобретают резистентность к изменениям концентрации внеклеточного кальция, поэтому не могут регулировать синтез ПТГ в зависимости от уровня кальция в крови. Это подтверждают результаты работы H. Lee и соавт., в которой изучались клетки ОЩЖ у пациентов с ВГПТ [14]. Показано, что высокие концентрации кальция во внеклеточном пространстве не изменяли концентрацию кальция внутри клеток гиперплазированных ОЩЖ и, соответственно, не подавляли синтез ПТГ.

Активность КЧР также зависит от pH внеклеточной жидкости. Прогрессирующее снижение почечной функции при ХБП зачастую приводит к метаболическому ацидозу. Понижение pH крови вызывает снижение активности КЧР, что приводит к уменьшению внутриклеточной концентрации кальция и, следовательно, еще больше стимулирует синтез ПТГ. Наоборот, смещение pH в щелочную сторону повышает внутриклеточные концентрации кальция, тем самым ингибируя синтез ПТГ [27].

Кальцитриол и VDR принимают непосредственное участие в развитии ВГПТ. Кальцитриол является

активной формой витамина D, синтез которой происходит в почках при помощи фермента 1 α -гидроксисилазы. В норме кальцитриол, воздействуя на VDR, уменьшает синтез ПТГ путем ингибирования экспрессии мРНК ПТГ, а также подавляет гиперплазию клеток ОЩЖ. По мере прогрессирования ХБП снижается объем функционирующей почечной паренхимы, что приводит к уменьшению выработки 1 α -гидроксисилазы и, следовательно, к снижению выработки кальцитриола. Снижение экспрессии VDR и КЧР в сочетании с дефицитом кальцитриола приводят к уменьшению их регуляторного воздействия на пролиферативную активность паратиреоцитов, приводя к развитию гиперплазии ОЩЖ. Кальцитриол также может воздействовать на экспрессию гена *CaSR*, приводя к увеличению количества КЧР на поверхности клеток ОЩЖ, тем самым увеличивая чувствительность паратиреоцитов к кальцию. Все указанные эффекты активно используются при назначении активных аналогов витамина D для лечения ВГПТ у пациентов со сниженной СКФ [26].

Продолжаются исследования влияния различных молекул, участвующих в фосфорно-кальциевом обмене, на прогрессирование ВГПТ. Фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23) — это фосфатурический гормон, играющий ключевую роль в обмене фосфатов. Его обязательным ко-рецептором является трансмембранный белок Клото, который потенцирует биологические эффекты ФРФ 23 [28]. Клото преимущественно располагается на поверхности клеток ОЩЖ и почек, органах, наиболее активно участвующих в регуляции фосфорно-кальциевого обмена. ФРФ 23, образуя комплекс с Клото, активирует сигнальный путь MAPK/ERK, посредством которого уменьшается экспрессия мРНК ПТГ и его синтез в ОЩЖ [29, 30]. По мере снижения СКФ снижается экспрессия Клото, что приводит к невозможности подавления избыточной секреции ПТГ, а также к невозможности реализовать фосфатурическое действие ФРФ 23, приводя к стойкой гиперфосфатемии [31]. Высокий уровень фосфора в крови ингибирует КЧР, тем самым увеличивая секрецию ПТГ. Помимо кальций-мобилизирующего эффекта, ПТГ оказывает и фосфатурическое действие, стимулируя почечную экскрецию фосфатов.

При ВГПТ повышение уровня ПТГ направлено не только на коррекцию гипокальциемии, а также на восстановление нормальной концентрации фосфатов в крови, приводя к хронической гиперсекреции ПТГ и прогрессированию ВГПТ [32].

Вызывают интерес взаимоотношения между КЧР и Клото. Оба трансмембранных белка преимущественно расположены на поверхности клеток ОЩЖ и почек и участвуют в подавлении секреции ПТГ, а также регулируют пролиферацию клеток ОЩЖ [33]. Клото может служить дополнительным регулятором синтеза ПТГ, особенно при нарушении функции КЧР. В исследовании Y. Fan и соавт. сравнили мышей с инактивированным геном *CaSR* и мышей с одновременным отсутствием генов *Klotho* и *CaSR*. Во второй группе уровень ПТГ оказался значительно выше, что подтверждает предположение о самостоятельной роли Клото в подавлении секреции ПТГ, особенно в отсутствие КЧР [34]. Таким образом, КЧР и Клото совместно предотвращают развитие гиперплазии ОЩЖ и избыточную секрецию ПТГ.

РОЛЬ КЧР В РАЗВИТИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (СГГ) — это группа аутосомно-доминантных заболеваний, преимущественно обусловленных мутациями в гене *CaSR*. Указанные мутации приводят к снижению чувствительности рецептора к кальцию. В результате для подавления избыточной продукции ПТГ требуются более высокие, чем обычно, концентрации кальция в крови. В почках данный дефект приводит к увеличению канальцевой реабсорбции кальция. Лабораторными проявлениями СГГ обычно являются умеренная гиперкальциемия, гипокальциурия (низкое отношение почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина ($<0,01$)), уровень ПТГ чаще всего находится в пределах референсного диапазона либо незначительно его превышает. Заболевание преимущественно протекает бессимптомно и является случайной находкой. Похожие лабораторные изменения могут наблюдаться при ПГПТ, что требует тщательной дифференциальной диагностики между данными заболеваниями, так как прогноз и тактика лечения значительно различаются. Прогноз при СГГ благоприятный, а паратиреоидэктомия не приводит к нормализации уровней кальция в крови [35].

Еще одним заболеванием, возникающим вследствие инактивирующей мутации *CaSR*, является тяжелый неонатальный гиперпаратиреоз. Сниженная чувствительность КЧР к кальцию приводит к неспособности подавить избыточный синтез ПТГ, что обуславливает развитие выраженной гиперкальциемии. У таких пациентов с рождения наблюдается высокий уровень кальция в крови ($>3,5$ ммоль/л), повышение ПТГ и иногда гипокальциурия, развивающаяся из-за повышения реабсорбции кальция в почках. Указанные нарушения кальциевого гомеостаза обуславливают дефекты минерализации костной ткани, и в дальнейшем могут приводить к развитию переломов, а также к респираторному дистресс-синдрому вследствие деформации грудной клетки. Выраженность данных проявлений определяет продолжительность жизни таких пациентов [36]. Ранее единственным видом лечения неонатального гиперпаратиреоза была тотальная паратиреоидэктомия, однако в настоящее время применение лекарственных препаратов, таких как бисфосфонаты и кальцимиметики, показывает не меньшую эффективность [37].

Семейный изолированный гиперпаратиреоз (FIHP) является редкой наследственной формой ПГПТ с аутосомно-доминантным типом наследования. Его развитие может быть обусловлено инактивирующими мутациями в различных генах: *MEN1*, *CDC73* или *CaSR*. FIHP является диагнозом исключения, так как мутации в генах *MEN1* и *CDC73* могут приводить к развитию других наследственных заболеваний, где ПГПТ является только одним из их компонентов. Для постановки диагноза FIHP должен выполняться ряд критериев: 1) наличие ПГПТ как у пациента, так и как минимум у одного родственника первой линии родства; 2) наличие хотя бы одной аденотомы ОЩЖ, подтвержденной гистологически; 3) отсутствие других опухолей эндокринных и неэндокринных органов. FIHP чаще всего диагностируется в молодом

возрасте и проявляется классическими клиническими и лабораторными признаками ПГПТ. Паратиреоидэктомия является обязательным этапом лечения, объем оперативного вмешательства определяется в зависимости от генетического варианта заболевания [38, 39].

Аутосомно доминантная гипокальциемия (АДГ) возникает вследствие активирующей мутации в гене *CaSR*, увеличивающей чувствительность к внеклеточным концентрациям ионизированного кальция. В результате этого нарушения синтез и секреция ПТГ подавлены, несмотря на нормальные уровни кальция в крови. Лабораторные показатели при АДГ характеризуются низкой концентрацией кальция в крови в сочетании с нормальным или низким уровнем ПТГ в крови, а также неадекватно повышенной экскрецией кальция с мочой (обусловленной низкими циркулирующими уровнями ПТГ из-за чрезмерной активации КЧР). Примерно у половины пациентов с АДГ проявляются симптомы гипокальциемии, для купирования которых используют активные метаболиты витамина D и препараты кальция [40]. В некоторых случаях АДГ ассоциирована с синдромом Барттера V типа. Повышенная активность КЧР ингибирует работу Na-K-Cl-котранспортера, это ведет к потере ионов натрия, калия, хлора и водорода с мочой, что проявляется гипокальциемией, метаболическим алкалозом, гиперренинемией и гиперальдостеронизмом без гипертензии [14, 41].

Идиопатическая гиперкальциурия — это метаболическое нарушение, характеризующееся повышенной экскрецией кальция с мочой (более 6,3 ммоль/сутки для женщин и более 7,5 ммоль/сутки для мужчин) при нормокальциемии и нормальном или незначительно повышенном уровне ПТГ, приводящее к нефролитиазу. Данные изменения при лабораторном исследовании также могут встречаться при нормокальциемическом варианте ПГПТ, что требует проведения дифференциальной диагностики указанных состояний [42]. Идиопатическая гиперкальциурия является причиной нефролитиаза у 60% пациентов с мочекаменной болезнью [43]. Причины возникновения идиопатической гиперкальциурии до конца не установлены, в качестве потенциальных рассматривают снижение реабсорбции кальция в проксимальных почечных канальцах и восходящей части петли Генле, а также повышенную реабсорбцию кальция в кишечнике и усиление резорбции костной ткани. Нарушения метаболизма витамина D, а также снижение чувствительности КЧР и рецептора витамина D могут приводить к данным нарушениям [44, 45]. У лиц с идиопатической гиперкальциурией прослеживается наследственная предрасположенность к нефролитиазу, хотя герминальные мутации

гена КЧР не были обнаружены при этом заболевании. Однако полиморфизмы гена *CaSR* способны привести к гиперкальциурии в сочетании с нефролитиазом. Так, полиморфизм Arg990Gly (замена глицина в позиции 990 на аргинин), а также полиморфизмы rs1042636 (AA), rs1801725 (GG) и rs6776158 (AG) встречаются у пациентов с мочекаменной болезнью [46–49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КЧР преимущественно располагается на поверхности клеток окологлистовидных желез и реагирует на изменение концентрации кальция в крови, регулируя синтез ПТГ. Низкие концентрации кальция стимулируют синтез ПТГ, который, в свою очередь, способствует резорбции костной ткани, реабсорбции кальция в почках и синтезу активной формы витамина D. В ситуации, когда концентрация ионизированного кальция в крови повышается, происходит активация КЧР, результатом которой является ингибирование синтеза ПТГ и пролиферации клеток ОЦЖ. Нарушения в функционировании КЧР лежат в основе развития таких заболеваний, как первичный и вторичный гиперпаратиреоз, семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, аутосомно доминантная гипокальциемия и ряд других. Степень снижения чувствительности КЧР к кальцию может обуславливать различную выраженность клинических проявлений данных заболеваний. Изучение внутриклеточных процессов, опосредованных активацией КЧР, а также молекул, способных оказывать влияние на изменение чувствительности КЧР, поможет выработать новые подходы к лечению заболеваний, ассоциированных с развитием гиперпаратиреоза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Мармалюк Д.А. — разработка концепции и идеи статьи, анализ и интерпретация данных, написание статьи; Рунова Г.Е. — концепция и идея статьи, внесение правки с целью повышения научной ценности статьи; Фадеев В.В. — разработка концепции, редактирование и окончательное утверждение рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Sundararaman SS, van der Vorst EPC. Calcium-Sensing Receptor (CaSR), Its Impact on Inflammation and the Consequences on Cardiovascular Health. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2478. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22052478>
2. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev*. 2001;81(1):239–297. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.1.239>
3. Мирная С.С., Пигарова Е.А., Беляева А.В. и др. Роль кальций-чувствительного рецептора в поддержании системы кальциевого гомеостаза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2010. — Т. 13. — №3. — С. 32–36. [Mirnaya SS, Pigarova EA, Belyaeva AV et al. The role of the calcium-sensing receptor in maintaining the calcium homeostasis system. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2010;13(3):32–36. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2010332-36>
4. Barahona MJ, Maina RM, Lysy T, et al. Activation of the Calcium Sensing Receptor Decreases Secretagogue-Induced Fluid Secretion in the Rat Small Intestine. *Front Physiol*. 2019;10:439. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00439>
5. Ruat M, Traiffort E. Roles of the calcium sensing receptor in the central nervous system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(3):429–442. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.03.001>

6. Schepelmann M, Yarova PL, Lopez-Fernandez I, et al. The vascular Ca²⁺-sensing receptor regulates blood vessel tone and blood pressure. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016;310(3):C193-C204. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00248.2015>
7. Minisola S, Arnold A, Belaya Z, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2315-2329. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4665>
8. Conigrave AD, Ward DT. Calcium-sensing receptor (CaSR): pharmacological properties and signaling pathways. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(3):315-331. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.010>
9. Hofer AM, Brown EM. Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4(7):530-538. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm1154>
10. Sato T, Courbebaisse M, Ide N, et al. Parathyroid hormone controls paracellular Ca²⁺ transport in the thick ascending limb by regulating the tight-junction protein Claudin14. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(16):E3344-E3353. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1616733114>
11. Toka HR, Al-Romaih K, Koshy JM, et al. Deficiency of the calcium-sensing receptor in the kidney causes parathyroid hormone-independent hypocalciuria. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(11):1879-1890. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2012030323>
12. Ba J, Brown D, Friedman PA. Calcium-sensing receptor regulation of PTH-inhibitable proximal tubule phosphate transport. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;285(6):F1233-F1243. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00249.2003>
13. Chang W, Tu C, Chen TH, et al. The extracellular calcium-sensing receptor (CaSR) is a critical modulator of skeletal development. *Sci Signal*. 2008;1(35). doi: <https://doi.org/10.1126/scisignal.1159945>
14. Hannan FM, Kallay E, Chang W, et al. The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;15(1):33-51. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0115-0>
15. Pearce SH, Brown EM. Calcium-sensing receptor mutations: insights into a structurally and functionally novel receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(4):1309-1311. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.81.4.8636322>
16. Singh P, Bhadada SK, Dahiya D, et al. Reduced Calcium Sensing Receptor (CaSR) Expression Is Epigenetically Downregulated in Parathyroid Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):3015-3024. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa419>
17. Wang XM, Wu YW, Li ZJ, et al. Polymorphisms of CASR gene increase the risk of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(6):617-625. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0405-5>
18. Brown AJ, Zhong M, Finch J, et al. Rat calcium-sensing receptor is regulated by vitamin D but not by calcium. *Am J Physiol*. 1996;270(3 Pt 2):F454-F460. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1996.270.3.F454>
19. Varshney S, Bhadada SK, Saikia UN, et al. Simultaneous expression analysis of vitamin D receptor, calcium-sensing receptor, cyclin D1, and PTH in symptomatic primary hyperparathyroidism in Asian Indians. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(1):109-116. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0085>
20. Ильичева Е.А., Шурыгина И.А., Дремнина Н.Н. и др. Роль кальций-чувствительного и витамин D рецепторов в патогенезе множественного поражения околощитовидных желез при спорадическом первичном гиперпаратиреозе // *Проблемы Эндокринологии*. — Т. 2023—Т. 69. — №3. — С. 24—34 [Ilyicheva EA, Shurygina IA, Dremnina NN, et al. The role of calcium sensitive and vitamin D receptors in the pathogenesis of sporadic multiple parathyroid gland disease. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(3):24-34. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13207>
21. Koh J, Zhang R, Roman S, et al. Ex Vivo Intact Tissue Analysis Reveals Alternative Calcium-sensing Behaviors in Parathyroid Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(11):3168-3183. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab524>
22. Koh J, Dar M, Untch BR, et al. Regulator of G protein signaling 5 is highly expressed in parathyroid tumors and inhibits signaling by the calcium-sensing receptor. *Mol Endocrinol*. 2011;25(5):867-876. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2010-0277>
23. Balenga N, Koh J, Azimzadeh P, et al. Parathyroid-Targeted Overexpression of Regulator of G-Protein Signaling 5 (RGSS5) Causes Hyperparathyroidism in Transgenic Mice. *J Bone Miner Res*. 2019;34(5):955-963. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3674>
24. Balenga N, Azimzadeh P, Hogue JA, et al. Orphan adhesion GPCR GPR64/ADGRG2 is overexpressed in parathyroid tumors and attenuates calcium-sensing receptor-mediated signaling. *J Bone Miner Res*. 2017;32(3):654-666. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3023>
25. Olauson H, Lindberg K, Amin R, et al. Parathyroid-specific deletion of Klotho unravels a novel calcineurin-dependent FGF23 signaling pathway that regulates PTH secretion. *PLoS Genet*. 2013;9(12):e1003975. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003975>
26. Xiang Z, Wang M, Miao C, Jin D, Wang H. Mechanism of calcitriol regulating parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Front Pharmacol*. 2022;13:1020858. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1020858>
27. Campion KL, McCormick WD, Warwicker J, et al. Pathophysiologic changes in extracellular pH modulate parathyroid calcium-sensing receptor activity and secretion via a histidine-independent mechanism. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(9):2163-2171. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070653>
28. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006;444(7120):770-774. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05315>
29. Krajisnik T, Björklund P, Marsell R, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol*. 2007;195(1):125-131. doi: <https://doi.org/10.1677/JOE-07-0267>
30. Ильин А.В., Арбузова М.И. Фактор роста фибробластов 23 и белок Klotho в патогенезе вторичного гиперпаратиреоза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2013. — Т. 16. — №3. — С. 20—27. [Ilin AV, Arbuzova MI. Fibroblast growth factor 23 and Klotho protein in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2013;16(3):20-27. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2013320-27>
31. Arnold A, Brown MF, Ureña P, et al. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest*. 1995;95(5):2047-2053. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI117890>
32. Centeno PP, Herberger A, Mun HC, et al. Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. *Nat Commun*. 2019;10(1):4693. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12399-9>
33. Baradaran A. Relationship between Klotho and parathormone. *J Parathyroid Dis*. 2023;11:e11230. doi: <https://doi.org/10.34172/jpd.2023.11230>
34. Fan Y, Liu W, Bi R, et al. Interrelated role of Klotho and calcium-sensing receptor in parathyroid hormone synthesis and parathyroid hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(16):E3749-E3758. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1717754115>
35. Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):609-619. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.004>
36. Sadacharan D, Mahadevan S, Rao SS, et al. Neonatal Severe Primary Hyperparathyroidism: A Series of Four Cases and their Long-term Management in India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2020;24(2):196-201. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_53_20
37. Fisher MM, Cabrera SM, Imel EA. Successful treatment of neonatal severe hyperparathyroidism with cinacalcet in two patients. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2015;2015:150040. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-15-0040>
38. Cristina EV, Alberto F. Management of familial hyperparathyroidism syndromes: MEN1, MEN2, MEN4, HPT-Jaw tumour, Familial isolated hyperparathyroidism, FHH, and neonatal severe hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(6):861-875. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.09.010>
39. Горбачева А.М., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Наследственные синдромальные и несиндромальные формы первичного гиперпаратиреоза // *Проблемы Эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 23—34. 2020;66(1):23-34. [Gorbacheva AM, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Hereditary syndromal and nonsyndromal forms of primary hyperparathyroidism. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):23-34. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10357>
40. Roszko KL, Bi RD, Mannstadt M. Autosomal Dominant Hypocalcemia (Hypoparathyroidism) Types 1 and 2. *Front Physiol*. 2016;7:458. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00458>

41. Mrad FCC, Soares SBM, de Menezes Silva LAW, et al. Bartter's syndrome: clinical findings, genetic causes and therapeutic approach. *World J Pediatr*. 2021;17(1):31-39. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00370-4>
42. Рунова Г.Е., Голоунина О.О., Глинкина И.В. и др. Дифференциальная диагностика нормокальциемического варианта первичного гиперпаратиреоза и идиопатической гиперкальциемии на примере клинического случая // *Проблемы Эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №6. — С. 13–17. [Runova GE, Golounina OO, Glinkina IV6 et al. Differential diagnosis of normocalcemic hyperparathyroidism and idiopathic hypercalciuria on the example of clinical case. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(6):13-17. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12677>
43. Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol*. 2008;28(2):120-132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2008.01.005>
44. García Nieto VM, Luis Yanes MI, Tejera Carreño P, et al. The idiopathic hypercalciuria reviewed. Metabolic abnormality or disease? *Nefrologia (Engl Ed)*. 2019;39(6):592-602. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.02.011>
45. Голодников И.И., Павлова З.Ш., Камалов А.А., Савилов А.В. Кальций-чувствительный рецептор, α-клото и FGF21 в развитии нефролитиаза. *Технологии живых систем*. — 2021. — Т. 18. — №1. — С. 32–40. [Golodnikov II, Pavlova ZSh, Kamalov AA, Savilov AV. Calcium-sensing receptor, α-klotho and FGF21 in the development of nephrolithiasis *Tekhnologii zhivyykh system*. 2021;18(1):32-40 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.18127/j20700997-202101-03>
46. Vezzoli G, Tanini A, Ferrucci L, et al. Influence of calcium-sensing receptor gene on urinary calcium excretion in stone-forming patients. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(10):2517-2523. doi: <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000030077.72157.d2>
47. Litvinova MM, Khafizov K, Korchagin VI, et al. Association of CASR, CALCR, and ORAI1 Genes Polymorphisms With the Calcium Urolithiasis Development in Russian Population. *Front Genet*. 2021;12:621049. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.621049>
48. Patel YP, Pandey SN, Patel SB, et al. Haplotype of CaSR gene is associated with risk of renal stone disease in West Indian population. *Urolithiasis*. 2022;51(1):25. doi: <https://doi.org/10.1007/s00240-022-01394-3>
49. Vezzoli G, Terranegra A, Aloia A, et al. Decreased transcriptional activity of calcium-sensing receptor gene promoter 1 is associated with calcium nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3839-3847. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1834>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мармалюк Дарья Александровна**, врач-ординатор [**Darya A. Marmalyuk**, resident]; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8–2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1673-698X>; eLibrary SPIN: 6113-6567; e-mail: daralmar@mail.ru

Рунова Гюзель Евгеньевна, к.м.н. [Gyuzel E. Runova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2144-8595>; eLibrary SPIN: 3639-6932; e-mail: guzelvolkova@yandex.ru

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 24.10.2023. Одобрена к публикации: 29.12.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мармалюк Д.А., Рунова Г.Е., Фадеев В.В. Роль кальций-чувствительного рецептора в регуляции синтеза паратиреоидного гормона в норме и при патологии // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 25–32. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13142>

TO CITE THIS ARTICLE:

Marmalyuk DA, Runova GE, Fadeyev VV. The role of the calcium-sensing receptor in the regulation of parathyroid hormone secretion in physiology and in calcitropic diseases. *Osteoporosis and bone diseases*. 2023;26(3):25-32. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13142>

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ С РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, НЕФРОЛИТИАЗА ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МАСЛЯНЫХ РАСТВОРОВ В МЫШЦЫ



© Г.Е. Рунова¹, Е.Д. Пешева¹, А.А. Вастистова^{1*}, Л.Я. Рожинская², И.В. Полубояринова¹, М.П. Василевская¹, О.Ю. Гурова¹, В.В. Фадеев¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

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

Одной из редких причин паратгормон-независимой гиперкальциемии может быть использование культуристами, наряду с анаболическими гормонами, инъекций масляных растворов в мышцы для большей их рельефности. Представлен клинический случай пациента 43 лет, использовавшего масляный раствор синтола в возрасте 25–30 лет, с длительно нераспознанной гиперкальциемией, манифестировавшей нефролитиазом и развитием хронической болезни почек (ХБП). Гиперкальциемия впервые выявлена в 37 лет, но была оставлена без внимания. При обследовании в 2023 г. (в 43 года) гиперкальциемия достигла критического уровня (4,26 ммоль/л) при сниженном паратгормоне (ПТГ) и ХБП С4. Поиск онкологических причин гиперкальциемии не дал результата. Доказана редкая причина гиперкальциемии — введение масляного раствора в мышцы, что привело к нефролитиазу, нефрокальцинозу и ХБП. Продemonстрирован положительный эффект глюкокортикоидов по аналогии с таковым при гранулематозных заболеваниях и гиперкальциемии. Обсуждаются механизмы развития ПТГ-независимой гиперкальциемии и дифференциальной диагностики. Представленный клинический случай редкой причины гиперкальциемии может быть полезен для врачей разных специальностей: эндокринологов, терапевтов, урологов, дерматологов и др.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПТГ-независимая гиперкальциемия; синтол; нефролитиаз; хроническая болезнь почек

HYPERCALCEMIA WITH THE DEVELOPMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE, NEPHROLITHIASIS AFTER INTRAMUSCULAR INJECTION OF OIL SOLUTIONS

© Gusel E. Runova¹, Ekaterina D. Pesheva¹, Anastasiya A. Vastistova^{1*}, Ludmila Ya. Rozhinskaya², Irina V. Poluboyarinova¹, Mariya P. Vasilevskaya¹, Olesya Yu. Gurova¹, Valentin V. Fadeev¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

One of the rare causes of PTH-independent hypercalcemia can be anabolic oil solution, injected intramuscularly by body-builders, along with anabolic hormones, in order to make the muscles more prominent. Here is the clinical report of a 43-year-old patient who used Synthol oil solution at the age of 25–30 years is presented. He had long-term undiagnosed hypercalcemia that manifested with nephrolithiasis and progressing chronic kidney disease (CKD). For the first time hypercalcemia was diagnosed at the age of 37, but left omitted. In 2023 (43 years) the laboratory findings showed extremely high calcium level (4.26 mmol/l) with decreased PTH and CKD C4. Malignancy hypercalcemia was excluded. With this case, the rare cause of hypercalcemia has been proven – intramuscular oil injection resulting in nephrolithiasis, nephrocalcinosis and CKD. Treatment with glucocorticoids has demonstrated positive effect, similar to the ones of granulomatous diseases and hypercalcemia. The mechanisms of PTH-independent hypercalcemia development and differential diagnosis are currently being discussed. The presented clinical case of a rare cause of hypercalcemia may be useful for doctors of various specialties: endocrinologists, therapists, urologists, dermatologists, etc.

KEYWORDS: PTH-independent hypercalcemia; synthol; nephrolithiasis; chronic kidney disease (CKD)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гиперкальциемия среди амбулаторных пациентов наиболее часто обусловлена первичным гиперпаратиреозом, частота которого во взрослой популяции составляет 1:1000 [1]. Различают паратгормон (ПТГ) -зависимую и ПТГ-независимую гиперкальциемию. Наиболее распространенным вариантом гиперкальциемии вследствие гиперпродукции ПТГ является первичный гиперпаратиреоз [1], который среди амбулаторных пациентов с гиперкальциемией составляет до 90% слу-

чаев. Среди ПТГ-независимых гиперкальциемий чаще встречается гуморальная гиперкальциемия, связанная с различными онкологическими заболеваниями и их осложнениями. Среди госпитализированных пациентов более 50% случаев гиперкальциемии обусловлено опухолями [2]. Более редкие варианты ПТГ-независимой гиперкальциемии ассоциированы с витамином D и включают в себя интоксикацию витамином D, как правило связанную с его передозировкой, гранулематозные заболевания и эндогенные нарушения метаболизма витамина D [3, 4]. Наряду с интоксикацией витамином D,



значительно более редкой причиной гиперкальциемии, индуцированной экзогенным воздействием может быть введение масляных растворов в мышцы. Механизм развития гиперкальциемии в данном случае схож с таковым при гранулематозных заболеваниях, а по последствиям и влиянию на почки — с редким наследственным ауто-сомно-рецессивным заболеванием, связанным с нарушением инактивации витамина D в результате мутаций в гене CYP24A.

Синтол — это масляный раствор, состоящий на 85% из среднецепочечных жирных кислот, бензилового спирта (7,5%) и лидокаина (7,5%). Среди бодибилдеров существует практика внутримышечного введения синтола в область бицепсов, квадрицепсов, ягодичных мышц с целью увеличения их объема [5–12]. Заполняя межфасциальные пространства и вызывая отек, синтол приводит к визуальному увеличению мышц, не влияя на силовые показатели. В зависимости от суммарного количества, препарат вызывает острое или хроническое воспаление с формированием гранул инородных тел, состоящих преимущественно из макрофагов и гигантских клеток инородных тел. В дальнейшем происходит деструкция и фиброз мягких тканей, чему способствует медленная деградация синтола и миграция по межфасциальным пространствам [9, 10, 13–15].

В литературе описаны различные последствия внутримышечного применения синтола: тяжелая гиперкальциемия, не ассоциированная с гиперпаратиреозом, нефрокальциноз, снижение скорости клубочковой фильтрации, изъязвление и некроз кожи, местные гнойные осложнения [5, 7, 8–12, 16–18]. Данные исследования, проведенного в 2021 г. с участием 88 мужчин, подтвердило, что факторами риска развития гиперкальциемии являются суммарный объем препарата, инъекции нагретых растворов и высокий уровень антител к рецептору IL-2 в сыворотке крови [8]. Также высокое соотношение $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3/25(\text{OH})\text{D}_3$ в сочетании с гиперкальциурией и низким уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ) были ассоциированы с развитием мочекаменной болезни [9, 19].

В норме при повышении уровня кальция ПТГ тормозит активность 1α -гидроксилаза почек, снижая синтез витамина D и, соответственно, уменьшая всасывание кальция из кишечника и его реабсорбцию в почечных канальцах. При гранулематозных заболеваниях 1α -гидроксилаза макрофагов функционирует автономно, что приводит к развитию гиперкальциемии [19, 20].

В данной работе представлен клинический случай синдрома гиперкальциемии, сопровождавшегося развитием мочекаменной болезни и снижением функции почек на фоне длительного применения внутримышечных инъекций синтола в анамнезе.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Мужчина, 43 года, поступил в эндокринологическое терапевтическое отделение №1 Университетской клинической больницы №2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) в феврале 2023 г. с жалобами на интенсивные боли во всем теле, слабость, утомляемость, снижение массы тела. Из анамнеза известно, что с раннего подросткового возраста занимался различны-



Рисунок 1. Места инъекций масляных растворов.

ми видами спортивных единоборств. С 2010 до 2016 гг. (с 25 лет до 31 года) регулярно использовал анаболические стероиды, препараты тестостерона (Нандролон, Сустанон, Винстрол, Андролик, Метандиенон), а также вводил масляные растворы (синтол) в плечи и бедра (рис. 1. Места инъекций масляных растворов).

В 2012 г. впервые возникла почечная колика, в дальнейшем конкременты отходили самостоятельно, у уролога по месту жительства не наблюдался. По данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, в 2019 г. выявлены конкременты обеих почек, уростаз слева. Выполнено удаление конкремента левого мочеточника с последующим стентированием. В дальнейшем — периодическое самостоятельное отхождение конкрементов. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) в январе 2023 года: в проекции верхней и нижней чашек левой почки определяются камни размерами: слева — 7 мм, в нижней чашке — 6 и 10 мм. В обеих почках определяются кисты до 10 мм. В проекции лоханки правой почки по медиальному контуру определяется киста с неровными контурами размерами 45х51 мм.

С 2016 по февраль 2022 гг. отмечает снижение массы тела на 40 кг на фоне привычных физических нагрузок и рациона питания (90 кг, ИМТ 26 кг/м²). Также в 2016 г. возникли интенсивные боли в костях (по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли 10 баллов), по поводу чего ежедневно принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (как правило, комбинацию диклофенака/ибупрофена с кетопрофеном) не менее 5 раз в сутки с кратковременным положительным эффектом.

Таблица 1. Результаты исследования 25 (ОН)D₃ и других метаболитов витамина D пациента методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием. Исследование выполнено в лаборатории метаболомных исследований ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Метаболиты витамина D	Показатель	РИ
25(ОН)D ₃ , нг/мл	13,7	20,0–60,0
25(ОН)D ₂ , нг/мл	0,8	20,0–60,0
общий 25(ОН)D, нг/мл	15	20,0–60,0
3-epi-25(ОН)D ₃ , нг/мл	0,5	1,0–10,0
24, 25(ОН)2D ₃ , нг/мл	<0,3	0,5–5,6
25(ОН)D ₃ /24,25(ОН)2D ₃	68,5	7,0–25,0
1,25(ОН) ₂ D ₃ , пг/мл	16,80	18,0–64,0

В 2017 г. при обследовании впервые диагностирована ХБП С4: креатинин — 350 мкмоль/л (57–115), рСКФ по CKD-EPI: 17,3 мл/мин/1,73 м², мочевины 16,5 ммоль/л (2,8–7,2). В сентябре 2020 г.: креатинин: 342 ммоль/л (57–115), рСКФ по CKD-EPI: 17,9 мл/мин/1,73 м², мочевины — 22,3 ммоль/л (2,8–7,2), альбумин — 40 г/л (35–52), мочевины — 573 ммоль/л (208–428), кальций ионизированный — 1,69 ммоль/л (1,16–1,32). В 2017 г. впервые выявлена анемия (гемоглобин — 106 г/л), уровень сывороточного железа — 13,7 мкмоль/л (12,2–32,2). Рекомендована терапия препаратами эритропоэтина.

В 2020 г. впервые проведено обследование по поводу выраженной гиперкальциемии (кальций общий — 4,26 ммоль/л) при уровне паратгормона 26,2 пг/мл (15–65). По данным УЗИ щитовидной железы, околощитовидных желез в 2022 г.: объем щитовидной железы — 11,86 см³, единичные анэхогенные включения размером 2–3 мм с микрокальцинатами в центре. Проведена рентгеновская денситометрия правого бедра в ноябре 2022 г.: Z-критерий на уровне шейки бедренной кости: +3,2 SD; поясничного отдела позвоночника L1-L4 +2,5 SD; костей правого предплечья +0,7 SD.

С целью исключения паранеопластической гиперкальциемии в 2020 г. проведено обследование: по данным сцинтиграфии костей скелета, очаги гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) не выявлены; выявлено повышенное накопление РФП в суставах верхних и нижних конечностей. По данным рентгенографии костей таза, в ноябре 2022 г. выявлены множественные кальцификаты мягких тканей; по данным рентгенографии черепа, травматические и деструктивные изменения отсутствуют; по данным рентгенографии органов грудной клетки, выявлены признаки хронического неспецифического заболевания легких (эмфизематозные легочные поля, тяжисто-фиброзные изменения легочного рисунка нижних долей легких с плевродиафрагмальными спайками, уплотнены лимфоузлы бронхопульмональной, бифуркационной групп).

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) в июне 2022 г.: поверхностный гастрит. Видеоколоноскопия в июле 2022 г.: органической патологии не выявлено.

В январе 2023 г. проходил стационарное лечение в отделении искусственной почки УКБ №3 Сеченовского Университета. В связи с выявленной гиперкальциемией в стационаре начат форсированный диурез (0,9% р-р NaCl+фуросемид). На этом фоне было отме-

чено снижение уровня кальция, скорректированного на альбумин, до 3,2–3,3 ммоль/л. У пациента предположено развитие гиперкальциемии на фоне гранулем вследствие внутримышечных инъекций масляных растворов. Проведено исследование уровня метаболитов витамина D (табл. 1). Начат курс лечения преднизолоном, 15 мг в сутки, также назначена терапия: фебуксостат — 80 мг в день; бисопролол — 5 мг в день, амлодипин — 10 мг в день, фуросемид — 40 мг в день, омега-3 — 20 мг в день, севеламера карбонат — 2,4 г в день, кетоаналоги аминокислот — по 5 таблеток 3 раза в день, железа (III) гидроксид полимальтозат 100 мг по 2 таблетки. в день.

В феврале 2023 г. при осмотре в эндокринологическом терапевтическом отделении №1 УКБ №2 Сеченовского Университета: масса тела — 89 кг, рост — 186 см, ИМТ — 25,2 кг/м². Мягкие ткани плеч выражено увеличены, отмечается неровность контура, при пальпации бицепса и трицепса — каменистая плотность. Обращают внимание множественные узелковые подкожные образования по всему телу (на правом бедре, груди, ногах). Подкожно-жировой слой развит недостаточно, распределение равномерное.

В клинике диагностирована гиперкальциемия на фоне формирования гранулем (внутримышечное введение масляных растворов). Хронический тубулоинтерстициальный нефрит смешанной этиологии (уратной, лекарственной, инфекционной). Мочекаменная болезнь: конкремент левой почки. ХБП С3б. Нефрогенная анемия. Хронический рецидивирующий пиелонефрит, ремиссия. Артериальная гипертензия 3 степени повышения АД, риск 3. Поверхностный гастрит вне обострения. В клинике продолжена проводимая терапия, доза преднизолона увеличена до 25 мг в день.

При неврологическом осмотре выявлена уступчивость при проверке силы в мышцах левого бедра. Проведена игольчатая и стимуляционная электронейромиография, по данным которой подтвержден невралгический уровень поражения, выявлены признаки фибриллярного канала с двух сторон, кубитального канала слева. Назначен габапентин — 300 мг 1 табл. 1 раз в 2 дня (с учетом сниженной СКФ).

На фоне проводимого лечения пациент отметил снижение интенсивности болевого синдрома, что позволило снизить кратность приема НПВП до двух раз в день (ибупрофен+кетотифен+дротаверин).

Таблица 2. Результаты лабораторных исследований до и во время госпитализации в клинику Сеченовского Университета

	2017	2020	01.2023	07.02.23	14.02.23	21.02.23	РИ
ПТГ, пг/мл	26,2	17,3			10,4		15–65
Са (общ.), ммоль/л		4,26	4,26	2,94	2,87	2,42	2,1–2,55
Са (скор.), ммоль/л			4,3	3,0	2,95	2,42	2,1–2,55
Са (ион.), ммоль/л	1,69					1,47	1,16–1,32
Р, ммоль/л		1,22		1,68	1,22	1,39	0,81–1,45
Мг, ммоль/л						0,66	0,73–1,06
ЩФ, ед/л						43	30–120
Креатинин, мкмоль/л	350	342	305	323	259	265	57–115
рСКФ по СКД-EPI	17,4	17,9	20,5	19,2	25	24,3	
Экскреция мочи:							
• Са, ммоль/сут					7,3		0–7,5
• Креатинин, ммоль/сут					12,51	16,24	7,1–17,7
• Скорость фильтрации, мл/мин					33	42,8	

Примечание: ПТГ — паратиреоидный гормон; Са (общ) — общий кальций; Са (ион.) — ионизированный кальций; Р — фосфор; Мг — магний; ЩФ — щелочная фосфатаза; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Результаты лабораторных исследований за время заболевания представлены в таблице 2.

Как видно из табл. 1 и 2, до лечения у пациента на фоне гиперкальциемии, низко-нормального паратгормона (ПТГ), ХБП 4 при СКФ 17–20 мл/мин имеется гиперкальциурия (относительно низкой СКФ) на фоне дефицита общего витамина D, при этом отмечаются сниженные уровни 1,25(OH)2D3 и 24-25-дигидроксивитамин-D3 (24,25(OH)2D3), при повышенном соотношении 25-OH-D3/24,25(OH)2D3.

После достижения стойкой нормализации уровня кальция в крови была предпринята попытка снижения

дозы преднизолона с 25 мг до 20 мг в сутки. Тем не менее в связи с повторным повышением уровня кальция до 2,8 ммоль/л, возобновлена прежняя схема приема препарата. После нормализации уровня кальция в крови предпринята повторная попытка снижения дозы преднизолона на 2,5 мг каждые 10–14 дней под контролем уровня кальция и креатинина крови. На момент написания работы пациент получал преднизолон в дозе 17,5 мг в день в течение месяца. Результаты лабораторных исследований в динамике представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты лабораторных исследований в динамике

Дата	Са (общ) ммоль/л	Са 2+ (ион) ммоль/л	Альбумин г/л	Р (фосфор) ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	рСКФ по СКД-EPI мл/мин/1,73 м ²	Преднизолон, мг
03.03.	2,59	1,39	38	1,22	268	24	25
14.03.	2,48		39	1,41	249	26	20 мг
23.03	2,62	1,42	39	1,39	264	24	15 мг
04.04.	2,86		41	1,83	302	20	20 мг
18.04.		1,3			240	27	25 мг, постепенное снижение на 2,5 мг
28.04		1,2			222	30	17,5 мг
20.05	2,52		38	1,11	312	20	
02.06	2,6			1,37	268	24	

ОБСУЖДЕНИЕ

Первое место среди причин гиперкальциемии занимает первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), который диагностируется на основании повышенного уровня кальция и повышенного или высоко-нормального уровня паратиреоидного гормона (ПТГ). Подавленный уровень ПТГ у пациента позволил исключить ПГПТ как причину выраженной гиперкальциемии.

К ПТГ-независимой гиперкальциемии могут приводить следующие состояния/заболевания: терапия опухолей, иммобилизация, болезнь Педжета, гипертиреоз, гипервитаминоз D (передозировка препаратами витамина D, гранулематозные заболевания), прием лекарственных препаратов (тиазидные диуретики, интоксикация витамином A, молочно-щелочной синдром), острая надпочечниковая недостаточность (ОНН), хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН), острая почечная недостаточность (ОПН), метафизарная хондродисплазия Янсена, а также врожденный дефицит лактазы.

Прежде всего была исключена паранеопластическая гиперкальциемия на основании результатов сцинтиграфии всего тела, рентгеновского исследования костей скелета, электрофореза белков плазмы. Подробно собран лекарственный анамнез, что позволило исключить прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, активных метаболитов витамина D и токсических доз нативного витамина D. Также у пациента не было данных относительно наличия болезни Педжета, гипертиреоза, ОНН, ХНН, ОПН, метафизарной хондродисплазии Янсена и врожденного дефицита лактазы.

Одной из причин гиперкальциемии при подавленном значении ПТГ может быть избыточная продукция витамина D, обусловленная гранулематозными и редкими генетическими заболеваниями [17]. При гранулематозных заболеваниях макрофагальная 1 α -гидроксилаза функционирует автономно, приводя к избыточному накоплению активных форм витамина D и развитию гиперкальциемии, что подтверждено в исследовании EbbeEldrup и соавт. 2021 года. Авторы провели иммуногистохимическое (ex vivo) исследование образцов гранулематозной ткани трех мужчин с тяжелой гиперкальциемией, возникшей после внутримышечных инъекций масляных растворов. Было отмечено, что провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-2) усиливают активность 1 α -гидроксилазы и тормозят 24-гидроксилазу. В результате соотношение метаболитов витамина D было смещено в сторону образования активных форм — продукция 1,25(OH) $_2$ D $_3$ составила более 50 пг/мл [16]. Тяжесть гиперкальциемии положительно коррелировала с объемом введенных масляных растворов, высоким уровнем экспрессии рецепторов к цитокину ИЛ-2 и гиперкальциурией. Авторы отмечают, что кроме избытка кальцитриола существуют другие причины гиперкальциемии, так как в ряде случаев она не сопровождалась повышением уровня витамина D [16].

Таким образом, наиболее вероятной причиной синдрома гиперкальциемии, снижения скорости клубочковой фильтрации, мочекаменной болезни являются внутримышечные инъекции синтола, сопровождающиеся формированием гранулем.

Для подтверждения выдвинутой гипотезы о гиперкальциемии, ассоциированной с гранулематозными

заболеваниями, проведено исследование метаболитов витамина D. Ожидалось, что будет получен высокий уровень 1,25(OH) $_2$ D $_3$ и потенциально снижение соотношения 25(OH)D $_3$ /24,25(OH) $_2$ D $_3$. Тем не менее получены низкие значения уровня 1,25(OH) $_2$ D $_3$ и высокое соотношение 25(OH)D $_3$ /24,25(OH) $_2$ D $_3$. Снижение кальцитриола (1,25(OH) $_2$ D $_3$) с одной стороны обусловлено снижением почечной функции и снижением 1- α гидроксисилазы, с другой — пониженным уровнем ПТГ, который стимулирует выработку той же 1- α гидроксисилазы. 24-гидроксисилаза обеспечивает эффективное преобразование 25-гидроксихолекальциферола (25(OH)D $_3$) в 24,25-(OH) $_2$ D $_3$ в качестве альтернативы синтезу 1,25-дигидроксихолекальциферола (1,25-(OH) $_2$ D $_3$) — активного метаболита витамина D (кальцитриола). Содействие метаболизму 25(OH)D $_3$ в 24,25(OH) $_2$ D $_3$ способствует уменьшению запасов 25(OH)D $_3$, что приводит к ускоренному клиренсу кальцитриола. В данном случае, скорее всего, имеет место нарушение нескольких звеньев метаболизма витамина D, истощение его запасов и, как следствие, повышение соотношения 25-OH-D $_3$ /24,25(OH) $_2$ D $_3$. Другой причиной повышения соотношения 25(OH)D $_3$ /24,25(OH) $_2$ D $_3$ может являться нарушение инактивации активных метаболитов витамина D и, как следствие, низкий уровень 24,25(OH) $_2$ D $_3$. Основными причинами нарушения метаболизма у нашего пациента могут быть выраженная ХБП при сниженном ПТГ за счет гиперкальциемии.

В настоящее время специфическое лечение не разработано, однако у большинства пациентов с гиперкальциемией после введения масляных растворов эффективна терапия преднизолоном (терапевтическая доза 25–50 мг в сутки), направленная на подавление активности 1 α -гидроксилазы [5, 9]. Максимальная длительность лечения составила 6 месяцев, но данные о состоянии фосфорно-кальциевого обмена на фоне отмены преднизолона отсутствуют [5]. Потенциально возможно использование бисфосфонатов, деносумаба, ингибиторов JAK-киназ как наиболее специфичных ингибиторов продукции 1,25(OH) $_2$ D $_3$ [19].

Также в литературе описаны случаи хирургического лечения [6, 8, 9, 22], цель которого заключается в ограничении миграции синтола вглубь мягких тканей. В качестве метода визуализации предпочтительно использовать T1- и T2-взвешенные изображения магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также МРТ с контрастом (гадолинием) [7, 22]. Также возможно проведение УЗИ для выявления поверхностно расположенного повреждения [6]. На активной стадии процесса хирургическое вмешательство может включать удаление кист с масляными растворами, иссечение поврежденных тканей и гранул [5, 6, 8, 21]. Однако при переходе процесса в хроническую стадию и развитии выраженного фиброза (как в представленном нами случае) удаления всего объема поврежденных тканей сопряжено с высоким риском инвалидизации пациента [6, 8, 18].

В представленном нами случае на первый план выходит устранение интенсивного болевого синдрома и снижение лекарственной нагрузки, поскольку прием НПВП усугубляет снижение скорости клубочковой фильтрации (ХБП С3б, СКФ по данным пробы Реберга 42 мл/мин), и, таким образом, затрудняет коррекцию нарушения обмена кальция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Образование гранул на фоне внутримышечных инъекций масляных растворов (синтол) относится к малоизученным нарушениям фосфорно-кальциевого обмена, которое может привести к тяжелым последствиям в виде гиперкальциемии, развитию ХБП, нефролитиаза и нефрокальциноза. Необходимо проведение дальнейших исследований с целью уточнения патогенетических причин синдрома гиперкальциемии, разработки оптимальных алгоритмов диагностики и тактики лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Рунова Г.Е. — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ полученных данных, написание текста; Пешева Е.Д. — сбор и обработка материалов, написание текста; Вастистова А.А. — написание текста статьи, сбор, анализ литературы; Рожинская Л.Я. — концепция исследования, анализ полученных данных и редакция текста; Полубояринова И.В. — анализ данных и написание текста; Васильева М.П. — анализ данных и написание текста; Гурова О.Ю. — анализ данных и написание текста; Фадеев В.В. — концепция и дизайн исследования.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Остеопороз и остеопатии».

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам эндокринологического терапевтического отделения №1 УКБ №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) за помощь в подготовке данного клинического случая.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Marcocci C. and Cetani F. Primary hyperparathyroidism. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 365, no. 25, pp. 2389–2397, 2011; doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1106636>
- Fiskin RA, Heath DA, Bold AM. Hypercalcaemia — a hospital survey. *Q J Med*. 1980;49:405–418
- Thomas P. Jacobs, Martin Kaufman, Glenville Jones, et al. A Lifetime of Hypercalcemia and Hypercalciuria. *Finally Explained Clinical Endocrinology and Metabolism*. March 2014, 99(3):708–712 doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3802>
- Рожинская Л.Я., Пушкарева А.С., Мамедова Е.О. и соавт. Паратгормон-независимая гиперкальциемия и гиперкальциурия у пациента с нефролитиазом и нефрокальцинозом, обусловленные нарушением метаболизма витамина D вследствие дефекта гена *CYP24A1* // *Остеопороз и остеопатии*. 2021; 24(1):26–33. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12920>
- Anne Sophie Koldkjær Sølling et al. Non-parathyroid hypercalcaemia associated with paraffin oil injection in 12 younger male bodybuilders: a case series. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jun;178(6):K29–K37; doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0051>
- Andrea Sisti et al. Oil injection for cosmetic enhancement of the upper extremities: a case report and review of literature. *J Acta Biomed*. 2020; 91(3):e2020082; doi: <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.8533>
- Banke IJ, Prodinger PM, Waldt S, et al. Irreversible muscle damage in bodybuilding due to long-term intramuscular oil injection. *International journal of sports medicine*. 2012;33:829–34. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1311582>
- Hamm C, Azad S. Delayed oleoma formation with injection of oil-suspended testosterone: A case report and review of pathogenesis. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2022;10; doi: <https://doi.org/10.1177/2050313X221086318>
- Di Benedetto G, Pierangeli M, Scalise A, Bertani A. Paraffin oil injection in the body: an obsolete and destructive procedure. *Ann Plast Surg*. 2002;49:391–6; doi: <https://doi.org/10.1097/00000637-200210000-00010>
- Laitano FF, Gazzale A, Siqueira EJ, et al. Complicações de autoinjeção de agentes químicos para aumento muscular. *Rev Bras Cir Plást*. 2016;31; doi: <https://doi.org/10.5935/2177-1235.2016RBCP0022>
- Moraitis AG, Hewison M, Collins M, et al. Hypercalcemia associated with mineral oil-induced sclerosing paraffinomas. *Endocr Pract*. 2013;19(2):e50–6; doi: <https://doi.org/10.4158/EP12092.CR>
- Munchow H. Paraffin-oil damage to tissue as in the example of calcified paraffinomas in mammae. *Radiol Diagn*. 1966;7(6):743–7
- Georgieva J, Assaf C, Steinhoff M, et al. Bodybuilder oleoma. *The British Journal Of Dermatology*. 2003;149:1289–90; doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2003.05742.x>
- Iversen L, Lemcke A, Bitsch M, Karlsmark T. Compression bandage as treatment for ulcers induced by intramuscular self-injection of paraffin oil. *Acta Dermato-venereologica*. 2009;89:196–7; doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-0583>
- Koopman M, Richter C, Parren RJ, Janssen M. Bodybuilding, sesame oil and vasculitis. *Rheumatology*. 2005;44:1135; doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh712>
- Gyldenlove M, Rorvig S, Skov L, Hansen D. Severe hypercalcaemia, nephrocalcinosis, and multiple paraffinomas caused by paraffin oil injections in a young bodybuilder. *Lancet*. 2014;383(9934):2098; doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60806-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60806-0)
- Hall M, Grogan S, Gough B. Bodybuilders' accounts of synthol use: The construction of lay expertise online. *Journal of health psychology*. 2016;21:1939–48; doi: <https://doi.org/10.1177/1359105314568579>
- Henriksen TF, Lovenwald JB, Matzen SH. Paraffin oil injection in bodybuilders calls for preventive action. *Ugeskrift For Laeger*. 2010;172:219–20
- Ebbe Eldrup, 1 Simone Theilade et al. Hypercalcemia After Cosmetic Oil Injections: Unraveling Etiology, Pathogenesis, and Severity. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021
- Jonathan Zagzag, MD, MPH1 et al. Hypercalcemia and Cancer: Differential Diagnosis and Treatment. *CACancer J Clin*. 2018 Sep;68(5):377–386; doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21489>
- Trivalle C, Profit P, Bonnet B, et al. Liver lipogranulomas with longterm fever caused by paraffin oil. *Gastroenterol Clin Biol*. 1991;15 (6–7):551–3
- Schäfer CN, Hvolris J, Karlsmark T, Plambach M. Muscle enhancement using intramuscular injections of oil in bodybuilding: review on epidemiology, complications, clinical evaluation and treatment. *European Surgery: ACA Acta Chirurgica Austriaca*. 2012;44:109–15; doi: <https://doi.org/10.1007/s10353-011-0033-z>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

* **Вастистова Анастасия Алексеевна**, клинический ординатор [Anastasiya A. Vastistova, clinical resident]; адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1с1 [address: 1/1 Pogodinskaya street, 119435, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9587-8370>; e-mail: vastistova.a@bk.ru

Рунова Гюзель Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры [Gusel E. Runova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2144-8595>; eLibrary SPIN: 3639-6932; e-mail: guzelvolkova@yandex.ru

Пешева Екатерина Дмитриевна, ассистент кафедры [Ekaterina D. Pesheva, assistant of the department];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1809-7977>; eLibrary SPIN: 3639-6932; e-mail: ekaterinapesheva.endo@gmail.com

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

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

Полубояринова Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры [Irina V. Poluboyarinova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2147-3061>; Researcher ID: AAL-6684-2021; eLibrary SPIN: 2571-2900;

e-mail: polub-irina@mail.ru

Василевская Мария Павловна, к.м.н. [Mariya P. Vasilyeva, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 6469-7459; e-mail: gelianna@mail.ru

Гурова Олеся Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры [Olesya Yu. Gurova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2576-4421>; eLibrary SPIN: 1257-5499; e-mail: gurova79@inbox.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Valentin V. Fadeev, MD, ScD, professor, corresponding member of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417;

e-mail: walfad@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 09.10.2023. Одобрена к публикации: 27.12.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Рунова Г.Е., Пешева Е.Д., Вастистова А.А., Рожинская Л.Я., Полубояринова И.В., Василевская М.П., Гурова О.Ю., Фадеев В.В. Гиперкальциемия с развитием хронической болезни почек, нефролитиаза после введения масляных растворов в мышцы // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 33–39. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13141>

TO CITE THIS ARTICLE:

Runova GE, Pesheva ED, Vastistova AA, Rozhinskaya LYa, Poluboyarinova IV, Vasilevskaya MP, Gurova OYu, Fadeev VV. Hypercalcemia with the development of chronic kidney disease, nephrolithiasis after intramuscular injection of oil solutions. *Osteoporosis and bone diseases*. 2023;26(3):33-39. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13141>

