диагностикасының, алдын алу және емдеу қажеттілігін бағаламаушылық, жалпы бұл мәселені шешу үшін қаржылық құрамдастың болмауы.

SUMMARY

N.N. KOBZAR, N.S. MIRZARAIMOVA

Department of Obstetrics and Gynecology, The Kazakhstan-Russian Medical University, Almaty c.

MENOPAUSALOSTEOPOROSIS – PROBLEMS AND SOLUTIONS

In Almaty, observed the dynamics of increasing number of women over 50. Thus, the increase was from 184,603 women in 2008 to 192,306 in 2012, which amounted to 4.1%. The structure of the population of Almaty women 50 years and older in 2012 was 24.4%. Thus, one in four women at risk of fracture in Almaty by involutive bone loss due to estrogen deficiency and the development of osteoporosis. At the same time, over the last five years, registered only 809 cases of osteoporosis. In Almaty at a high frequency of fractures at various sites in women over 50 years in the recording and reporting is no reliable sign of osteoporosis. An accurate picture of the prevalence of osteoporosis in Almaty difficult due to: the impossibility of widespread use of accurate diagnostic equipment, underestimation of the need of diagnosis, prevention and treatment of pathological reduction in bone mineral density, the lack of a financial component to solve this problem in general.

УДК 616.71-007.234:577.175.14]-092

Г.Г. МЕНДЕШЕВА

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОПОРОЗА

Представлены данные о дисбалансе между концентрацией воспалительных (усиливающих резорбцию костной ткани) и противовоспалительных цитокинов (усиливающих остеобластогенез) при процессах ремоделирования костной ткани. Описаны схема межклеточных взаимодействий в процессе костного ремоделирования, механизмы повышения содержания цитокинов, участвующих в воспалительной реакции, увеличение ряда субстанций, приводящих к костной резорбции.

Ключевые слова: *ремоделирование костной ткани, резорбция костной ткани, остеобласты, остеокласты, цитокины, остеопороз*

Костная ткань в течение всей жизни человека претерпевает постоянный взаимосвязанный процесс ремоделирования, направленный на поддержание костного гомеостаза.

Ремоделирование скелета происходит в анатомически дискретных участках, называемых ремоделирующими единицами или базисными многоклеточными единицами (Basic Multicellular Unit), в которых последовательно происходят процессы резорбции (разрушения остеокластами) и формирования кости (остеобластами), которые количественно равны между собой. Смещение одного из процессов может приводить или к разрежению костной ткани, как при остеопорозе, или к более редкому явлению её уплотнению, что происходит при остеопорозе.

Ремоделирование включает следующие этапы: активация – резорбция – реверсия – формирование – покой. Каждый этап протекает при непосредственном участии клеточного компонента костной ткани и регулируется большим набором факторов системного (микроэлементы: кальций, фосфор и др., гормоны: паратгормон, кальцитриол, кальцитонин, соматотропин, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы и половые гормоны; витамины: Д, А, С, В; оксид азота и другие вещества) и локального действия (цитокины, простагландины, лейкотриены, отдельные морфогенные белки).

Ежегодно около 4 – 10% общего объема костной ткани взрослого человека подвергаются обновлению [1, 2].

Одним из факторов, обладающим мощным локальным действием, являются цитокины. Большинство из них циркулирует в кровотоке, и в настоящее время насчитывается около 200 сигнальных молекул, участвующих в биорегуляции, хеморегуляции и иммунорегуляции, которые секретируются неэндокринными клетками (в основном, иммунными) и оказывают местное воздействие на соседние клетки-мишени. Цитокины регулируют межклеточные и

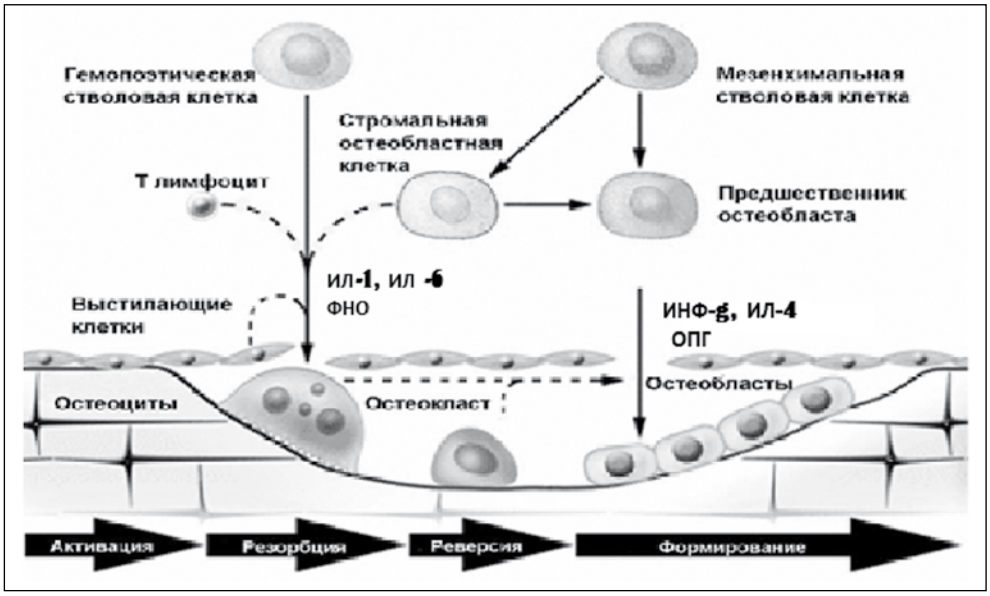

Рисунок 1 – Процесс ремоделирования костной ткани
(Lawrence G. Raisz Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects // J. Clin. Invest. 115:3318-3325, 2005)

межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность и апоптоз, а также обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем для поддержания гомеостаза в норме и патологических воздействиях [3, 4, 5].

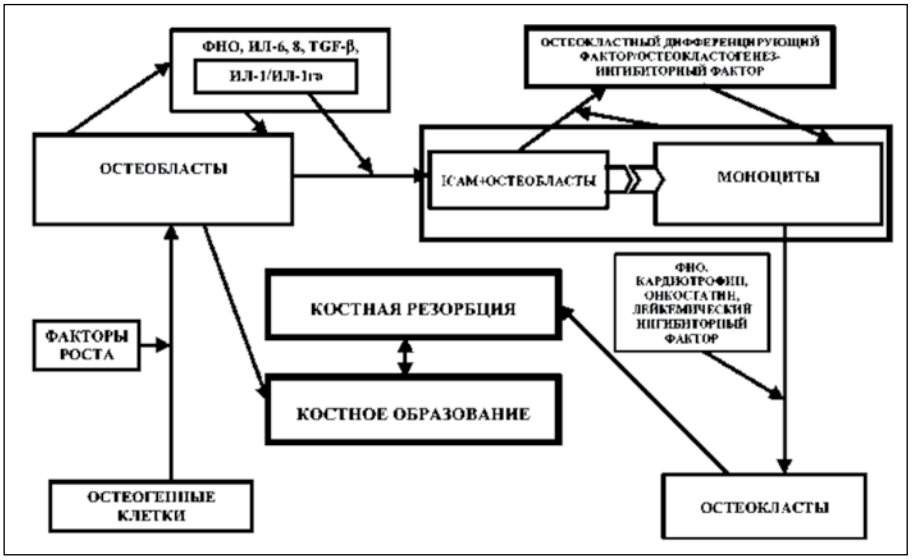

Рисунок 2 – Схема межклеточных взаимодействий в процессе костного ремоделирования

Наиболее значимыми по эффекту действия на костную ткань, влияющими на дифференциацию остеобластов и резорбцию костной ткани обладают интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли (ФНО), интерферон (ИФН). Важную роль в развитии остеокластов принимают участие ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11, ФНО, которые, в свою очередь, играют значительную роль в регуляции местных и системных воспалительных реакций и развитии остеопороза. Так, ИЛ-1 (вырабатывается моноцитами, макрофагами, фибробластами) усиливает дифференцировку остеокластов и, соответственно, обладает резорбтивным действием. ИЛ-6 (вырабатывается активированными моноцитами или макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, активированными Т-клетками) стимулируют остеокластное образование путем активации гликопротеиновой рецепторной субъединицы gp130 на стромальных/остеобластных клетках, которая ведет к активации экспрессии рецепторного активатора лиганда нуклеарного фактора kappa β. Увеличение gp130 повышает клеточный ответ на воздействия ИЛ-6+s, ИЛ-6-r, но уменьшает ответ на влияние онкостатина, способствуя костной резорбции. ФНО (продуцируется нейтрофилами, активированными лимфоцитами, моноцитами) усиливает экспрессию сосудистой молекулы адгезии-1 (VCAM-1) на остеобластах, что приводит к усилению аккумуляции предшественников остеокластов в зоне формирования костной ткани. В то же время открытие цитокиновой системы RANKL-RANK-OPG внесло значительное понимание процесса ремоделирования и патогенеза остеопороза [6, 7, 8].

RANKL – это гликопротеин, продуцируемый клетками остеобластного ряда и активированными Т-лимфоцитами, принадлежит к суперсемейству лигандов фактора некроза опухоли (TNF) [20] и является главным стимулом для созревания остеокластов. RANKL, экспрессированный на поверхности остеобластов, связывается с RANK-рецептором, расположенном на мембранах клеток-предшественников остеокластов и индуцирует процесс дифференцировки и активации остеокластов. В то же время остеопротегерин (OPG), растворимый рецептор для RANKL, синтезируемый стеобластными клетками, а также клетками стромы, эндотелиальными клетками сосудов и В-лимфоцитами, действует как эндогенный рецептор-ловушка для RANKL, блокируя его взаимодействие с собственным рецептором (RANK), и таким образом угнетает формирование зрелых многоядерных клеток остеокластов, нарушая процесс остеокластогенеза, понижая активность резорбции костной ткани.

Однако, ряду цитокинов присуще протективное действие на костную ткань. INF-γ, продуцируемый активированными Т-хелперами 1-го типа, способен путём усиления синтеза коллагена 1-го типа и пролиферации остеобластов угнетать резорбцию кости, вызванную ИЛ-1 и ФНО-α, и является их естественным антагонистом. Сходным защитным эффектом на костную ткань обладает и ИЛ-4 [3, 4]. Определенную роль в ремоделировании кости играет также ИЛ-1 Ra (антогонист рецептора ИЛ-1), который является естественным ингибитором действия ИЛ-1β [4, 9].

Таким образом, дисбаланс между концентрацией воспалительных (усиливающих резорбцию костной ткани) и противовоспалительных цитокинов (усиливающих остеобластогенез) в сторону повышения содержания цитокинов, участвующих в воспалительной реакции, увеличение RANKL приводит в сторону костной резорбции. Несомненно, что данный механизм нарушения ремоделирования костной ткани, лежащий в патогенезе остеопороза, даст новые возможности поиска лекарственных препаратов и у больных со снижением минеральной плотности костной ткани.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Cole Z.A. Osteoporosis epidemiology update /Z.A.Cole, E.M.Dennison, C. Cooper // Curr. Rheumatol. Rep. – 2008. – Vol.10, N2. – P. 92-96

2 Compston J. Osteoporosis: social and economic impact / J.Compston // Radiol. Clin. North. Am. – 2010. – Vol. 48, N3. – P. 477-482

3 Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – №5. – С. 7-14

4 Corwin E.J. Understanding cytokines. Part I: Physiology and mechanism of action. Biol Res Nurs 2000 Jul; 2 (1): 30-40

5 Ducy P., Schinke T., Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. Science 2000 Sep 1; 289 (5484): 1501-1504

6 Kosteniuk P.J. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knok-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL / P.J. Kosteniuk, H.Q. Nguyen, J.McCabe [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2009. – Vol.24, N2. – P. 182-195

7 Jabbar S. Osteoprotegerin, RANKL and bone turnoval in postmenopausal osteoporosis / S.Jabbar, J.Drury, J.N.Fordham [et al.] // J.Clin.Pathol. – 2011. – Vol. 64, N4. – P. 354-357

8 Hofbauer L. Die rolle des RANK/RANKL/OPG-Signalwegs

in Knochenstoffwechsel / L.Hofbauer, T. Rachner // Forbildung Osteologie. – 2010. – Vol.3,N5. – S. 118-121

9 Reda A. Osteoporosis: epidemiology, clinical and biological aspects/ A.Reda, M.G. Bartoletti // MBC Geriatrics. – 2010. – Vol.10,N1. – P. 71-75

ТҰЖЫРЫМ

Г.Г. МЕНДЕШЕВА

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы қ.

ЦИТОКИНДЕРДІҢ ОСТЕОПОРОЗ ПАТОГЕНЕЗІНДЕГІ РОЛІ

Сүйектің қайта модулденуі – сүйек тінідегі үнемі өтетін үрдістің негізінде екі жасушалық сызығының өзара қатынасы жатады: сүйек түзілуіне қатысатын остеобласттар және сүйек тінін зақымдайтын остеокласстар. Сүйектің резорбциясында және түзілуінің генезіндегі жасуша аралық өзарақатынастарына физиологиялық, сонымен қатар патологиялық жағдайларда көптеген цитокиндердің әсеріне незізделген. Сүйектің қайта модулденуінің соңғы зерттеулерінің остеопороз үрдісі жайлы көзқарастың өзгеруінің нәтижесінде, сүйектің патологиялық үрдісін емдеуде және диагностикасының жаңа бағытта анықтауға мүмкіндіктер береді.

SUMMARY

G.G. MENDESHEVA

The Kazakh National Medical University n.a. by S.D. Asfendyarov, Almaty c.

ROLE OF CYTOKINES IN PATHOGENESIS OF THE OSTEOPOROSIS

Bone remodeling is a constant process of renewal of bone tissue, which is based on the interaction of two cell lines: osteoblasts providing bone formation and osteoclasts critical cells for bone resorption. Cellular interactions in the pathogenesis of bone formation and resorption regulated by cytokines. New observations of bone remodeling expand the idea about the mechanisms of osteoporosis and results will help to develop new diagnostic and treatment.

УДК 616.71-007.234:618.173

Л.С. АББОСХОДЖАЕВА Н.М. АЛИХАНОВА

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Эндокринологии МЗ РУз, г. Ташкент

СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТ (STRONTIUM RANELATE) В ТЕРАПИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

В работе представлены данные по изучению и сравнительному анали-зу эффективности монотерапии Бивалосом и комбинации Бивалос с Альфа Д3 у 48 женщин с подтвержденным постменопаузальным остеопорозом в возрасте от 54 до 73 лет, находившихся в периоде физиологической мено-паузы не менее 1 года.

Ключевые слова: *остеопороз, постменопаузальный остеопороз, лечение, Би-валос.*

На современном фармацевтическом рынке представлен широкий спектр лекарственных препаратов для лечения ОП, однако большинство из них имеют однонаправленное действие – либо на костеобразование, либо на резорбцию кости. Единственным препаратом, обладающим двунаправленным эффектом на костную ткань (стимулирует костеобразование и подавляет костную резорбцию), является стронция ранелат (Strontium ranelate Les Laboratoires Servier Industrie, Франция), зарегистрированный в Узбекистане под коммерческим названием Бивалос. В результате действия препарата происходит изменение костного метаболизма в пользу образования новой, более прочной кости, что связано с улучшением микроархитектуры как на трабекулярном, так и на кортикальном уровне [Рожинская Л.Я., 2006; Скрипникова И.А., 2009].

Среди факторов риска внепозвоночных переломов падение считается более значимым, чем снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [Ершова О.Б., 2010; Jarvinen T., 2008; Kannus P., 2005]. Падение, как правило, обусловлено множеством причин, и все же ключевой фактор – это неспособность отдельного человека адекватно «ответить» на потерю равновесия, смещение центра тяжести. Возрастные изменения нервной системы, нервно-мышечной передачи, чувствительности и снижение мышечной силы, вполне вероятно, становятся причиной неадекватной реакции удержания равновесия и падения. Важность D-–гормона для развития мышц и их функциональных возможностей была продемонстрирована во множестве работ [Белая Ж.Е., 2009; Maki B., 2006]. Альфакальцидол, представляющий собой аналог активного метаболита витамина D, является пролекарством, активирующимся в печени и других органах–мишенях до D-гормона [Ершова О.Б., 2010].

Применение альфакальцидола (Альфа–$Д_3$–Тева) имеет патогенетическое обоснование и доказательную базу уровня А (метаанализы) в отношении предупреждения падений и переломов у пациентов пожилого возраста с первичным остеопорозом [De Nijs R., 2004; Ducas L., 2004; Richy F., 2008]. Активные метаболиты витамина D (Альфа–$Д_3$–Тева) особенно эффективны для предупреждения падений у больных с остеопорозом [Белая Ж.Е., 2009].

Цель исследования – изучение и сравнительный анализ эффективности монотерапии Бивалосом и комбинации Бивалос с Альфа-$Д_3$ у женщин с подтвержденным постменопаузальным остеопорозом.

Материал и методы

В исследование включено 48 пациенток с постменопаузальным остеопорозом (ПМО) в возрасте от 54 до 73 лет (средний возраст 62,2±1,46 Me 61,0 год; 95% ДИ 59,3-65,0), находившиеся в периоде физиологической менопаузы не менее 1 года.

В 1-ю группу вошли 16 женщин, получавшие препарат Бивалос (стронция ранелат, производство LesLaboratoires SERVIER INDUSTRIE, Франция) в дозе 2 г/сут., в течение 6 месяцев, в качестве монотерапии. Во 2-ю группу – женщины с ПМО, получавшие стронция ранелат в дозе 2 г/сут., а также альфа D_3 в дозе 1 мкг, контрольная группа представлена 16 женщинами, которые получали препараты кальция по 1000 мг, витамин $Д_3$ по 800 МЕ в сутки (табл. 1).

В анамнезе у 3 (18,8%) женщин 1-й группы были переломы запястья, у пациенток 2-й группы – перелом