

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

УДК: 616.71-007.234:618.173-08

Адунц Анна Геннадиевна

**ПЕРСониФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Резниченко Наталья Анатольевна

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию другим
экземплярам, которые представлены
в диссертационный Совет.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 01.009.01,
к. м. н. Вустенко В. В.

Донецк – 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Актуальность постменопаузального остеопороза: медико-социальная и экономическая значимость	16
1.2. Принципы первичной и вторичной профилактики, медикаментозной терапии постменопаузального остеопороза	21
1.3. Основы фармакогенетики постменопаузального остеопороза	36
РАЗДЕЛ 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. Характеристика обследованных женщин	47
2.2. Инструментальные и лабораторные методы исследования	52
2.3. Статистические методы исследования	55
РАЗДЕЛ 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА	56
РАЗДЕЛ 4. АССОЦИАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS1544410, RS10735810, RS4988235 И RS1801197 С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА ИБАНДРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ	65
РАЗДЕЛ 5. БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ, МАРКЕРЫ КОСТНОГО ОБМЕНА, ПАРАТГОРМОН И ВИТАМИН D У ЖЕНЩИН В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА	72
5.1. Биохимические показатели сыворотки крови в динамике лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом препаратом ибандроновой кислоты	73
5.2. Маркеры костного обмена, витамин D и паратгормон у женщин в динамике лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом	78

5.3. Ассоциации полиморфизма rs1544410 гена <i>VDR</i> с отдельными показателями сыворотки крови в динамике лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом	82
5.4. Ассоциации полиморфизма rs10735810 гена <i>VDR</i> с отдельными показателями сыворотки крови в динамике лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом	92
5.5. Ассоциации полиморфизма rs4988235 гена <i>MCM6</i> с отдельными показателями сыворотки крови в динамике лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом	99
5.6. Ассоциации полиморфизма rs1801197 гена <i>CALCR</i> с отдельными показателями сыворотки крови в динамике лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом	108
РАЗДЕЛ 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОЙ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА ИБАНДРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	126
ВЫВОДЫ.....	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Остеопороз (ОП) – это мультифакторное системное обменное заболевание костной составляющей опорно-двигательного аппарата, которое носит хроническое прогрессирующее течение. При ОП развивается стойкое нарушение ремоделирования костной ткани, снижается ее минеральная плотность и нарушается микроархитектоника, что приводит к повышенному риску возникновения низкоэнергетических (гипотравматических) переломов [161].

Социально-экономическая актуальность постменопаузального ОП определяется убиквитарностью заболевания и тяжестью его исходов. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) остеопороз располагается на четвертом месте в структуре неинфекционных заболеваний после сердечно-сосудистой патологии, онкологических заболеваний и сахарного диабета. Более 30% современных женщин в период постменопаузы имеют остеопоротические изменения в костях, а после 65 лет каждая третья женщина имеет в анамнезе осложнение ОП – перелом, и этот показатель будет неуклонно расти [169].

Учитывая темпы возрастной потери плотности кости и повышение риска развития остеопоротических переломов у возрастных больных, а также прогнозируемый рост продолжительности жизни в России, в ближайшие годы будет наблюдаться рост как заболеваемости остеопорозом, так и случаев низкотравматических переломов. Считается, что к 2035 г. у женщин число случаев перелома проксимального отдела бедренной кости увеличится на 43% [47; 60].

При этом мы должны учитывать то, что именно низкоэнергетические переломы определяют тяжесть ОП и его исходов. Остеопоротические переломы приводят к существенному снижению показателей качества жизни – нарушению подвижности, снижению способности к самообслуживанию, потере трудоспособности и т.д. [21; 47; 57; 116]. Более того, необходимо отметить, что в

первый год после перелома бедренной кости умирают от 12 до 40% больных [2; 14].

Высокими являются и экономические затраты на лечение и реабилитацию больных с низкоэнергетическими переломами. Согласно усредненному подсчету только лишь прямые затраты на лечение одного случая остеопоротического перелома в России составляет 61150 рублей. Наиболее дорогим является лечение пациентов с переломом проксимального отдела бедренной кости, которое обходится в 101243 руб. [13; 15].

Повсеместная и чрезвычайно широкая распространённость постменопаузального ОП, тяжелые осложнения в виде низкоэнергетических переломов, приводящие к инвалидизации и даже летальному исходу, большие экономические затраты, направленные на лечение и реабилитацию больных с ОП определяют актуальность разработки инновационных подходов, направленных на увеличение эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

К настоящему времени в арсенале врача имеется достаточно широкий перечень препаратов, предназначенных для лечения и профилактики ОП [150]. Среди них наиболее востребованными являются лекарственные средства антирезорбтивного действия, в частности бисфосфонаты (алендронат, золедронат, ибандронат, ризедронат) и моноклональные антитела к лиганду активатора рецептора ядерного фактора κB – RANKL (деносумаб), а также анаболического (пептид паратгормона терипаратид и другие) и двойного действия [141].

Согласно современным рекомендациям, препаратами первой линии для лечения постменопаузального ОП являются бисфосфонаты, которые ингибируют функциональную активность остеокластов и уменьшают тем самым резорбцию костной ткани [1; 22; 98; 161]. Среди них одним из наиболее востребованных является ибандронат, который относится к группе наиболее эффективных аминокислотсодержащих бисфосфонатов – препаратам третьего поколения.

Однако, несмотря на существенные достижения в лечении постменопаузального ОП реальная клиническая практика свидетельствует о вариабельности результатов одной и той же схемы лечения с применением одних

и тех же препаратов у различных пациентов. Низкий прирост или отсутствие прироста минеральной плотности кости (МПК), а в ряде случаев даже отрицательная динамика показателей остеоденситометрии после 12 месячного курса терапии ОП бисфосфонатами может отмечаться в 26–53% случаев [72; 98; 155].

В связи с этим большое значение имеют подходы, позволяющие заблаговременно и с высокой долей вероятности прогнозировать возможный результат лечения еще на стадии назначения того или иного препарата. А при разработке таких подходов немаловажными и перспективными могут быть фармакогенетические исследования, направленные на поиск генетических факторов, ответственных за низкий терапевтический ответ костной ткани у женщин с постменопаузальным ОП [148].

Фармакогенетика является одним из важнейших направлений развития медицины, на которую возлагаются надежды по повышению эффективности терапии различных заболеваний. Несомненно, исследования в области фармакогенетики особо актуальны и в решении проблемы вариабельности ответа женщин с постменопаузальным ОП на антиостеопоротическую терапию. Ведь объективная оценка терапевтического эффекта при ОП может производиться не раньше, чем через 1–3 года после начала лечения. А назначаются бисфосфонаты длительными курсами – минимальная продолжительность непрерывного их приема составляет 3–5 лет [25; 161].

Поэтому практический врач нуждается в критериях, позволяющих составлять долгосрочный индивидуальный план лечения для каждой конкретной женщины с постменопаузальным ОП [141].

Степень разработанности темы исследования

ОП относится к полигенным заболеваниям. До 90% случаев ОП генетически детерминировано и это доказано результатами многочисленных молекулярно-генетических, семейных и близнецовых наблюдений [185]. К настоящему времени установлено более 200 генов кандидатов, которые могут вносить определенный вклад в этиопатогенез заболевания и влиять на скорость

потери минеральной плотности кости у женщин в постменопаузе [88]. К генам кандидатам ОП относятся *VDR* (ген рецептора витамина D – *VDR*), *MCM6* (minichromosome maintenance complex component 6, регулирует экспрессию гена лактазы *LCT*), *CALCR* (ген рецептора кальцитонина), роль полиморфизмов которых в процессах ремоделирования кости подтверждена в ряде исследований [3; 35; 37; 59; 92; 127].

Следует отметить, что, прежде всего, именно гены кандидаты ОП могут определять и особенности индивидуального ответа костной ткани женщины на антиостеопоротические препараты. Считается, что генетическими факторами можно объяснить до 95 % различий в степени прироста МПК у больных с ОП в результате проведения специфической терапии. К настоящему времени выполнен ряд фармакогенетических исследований по постменопаузальному ОП. Было изучено влияние отдельных генетических факторов на эффективность лечения постменопаузального ОП препаратами кальция и витамина D [128], эстрогенами [108], селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов [170], алендронатом и некоторыми другими бисфосфонатами [24; 87; 91; 145; 162; 174; 176; 177; 188], стронцием ранелатом [64; 87], терипаратидом [177] и др. При этом был изучен вклад в результат лечения больных с ОП таких генов как *ESR1*, *VDR*, *COL1A1*, *LRP5*, *LRP6*, *IL-1*, *IL-10*, *IL12B*, *IL23R*, *IL17A*, *INF-γ*, *TNFSF11*, *TNFRSF11A*, *TNFRSF11B* и др. Для части полиморфизмов вышеуказанных генов была доказана их роль в восстановлении костной ткани в процессе лечения.

Результаты проведенных исследований позволили получить свидетельства влияния генетических полиморфизмов на эффект антиостеопоротической терапии при постменопаузальном ОП и подтвердить важность фармакогенетических аспектов в лечении данного заболевания у женщин, необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

При этом необходимо отметить, что не все из доступных антиостеопоротических препаратов были объектом изучения фармакогенетики. К настоящему времени не закончен и поиск генов, потенциально способных влиять на результат терапии ОП. Более того, не проведены исследования

фармакогенетических аспектов одного из наиболее востребованных в клинической практике препаратов – ибандроната. В том числе не изучено влияние на эффект от приема ибандроната у женщин с постменопаузальным ОП патогенетически вовлеченных в этиопатогенез заболевания костной ткани генетических полиморфизмов генов *VDR* (rs1544410, rs10735810), *MCM6* (rs4988235), *CALCR* (rs1801197). А имеющиеся единичные работы, направленные на исследование роли отдельных генетических полиморфизмов на эффекты ибандроната в лечении постменопаузального ОП были проведены на небольшом количестве наблюдений. Это, по всей видимости, и не позволило сделать обоснованные выводы. Так, при обследовании 53 женщин в динамике терапии ибандроновой кислотой не было выявлено влияния полиморфизмов гена *VDR* на эффективность терапии [87].

Кроме вышеизложенного, следует отметить, что перед началом терапии бисфосфонатами, а также в процессе лечения проводится тщательное клиническое обследование женщин, которое сопровождается динамичным лабораторным контролем. Целесообразным и необходимым является выполнение анализов крови, позволяющих оценивать биохимические параметры, гормональный и витаминный статус, маркеры костного метаболизма, при помощи которых изучается количество кальция в крови, функция печени, почек, насыщенность витамином D и т.д. Эти исследования необходимы для оценки как отдельных органов и систем, так и состояния организма в целом. С одной стороны, использование лабораторных анализов в комплексе с клиническими и инструментальными данными для выявления и коррекции нарушений здоровья женщины может быть важным для предупреждения осложнений и побочных эффектов в ответ на длительный прием бисфосфонатов [69; 76]. С другой стороны, наличие патологических процессов в организме женщины может, в конечном итоге, неблагоприятно влиять и на эффективность терапии постменопаузального остеопороза. Кроме того, необходимо учитывать и то, что изменения вышеуказанных сывороточных показателей могут отражать генетические особенности женщин, оказывать влияние на процессы

ремоделирования костной ткани и ее восстановление или, по крайней мере, сопутствовать индивидуальному ответу женщины на антиостеопоротическую терапию.

Цель исследования: повысить эффективность терапии у женщин с постменопаузальным остеопорозом путем разработки и внедрения научно обоснованного дифференцированного подхода к диагностике и лечению заболевания.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Установить частоту остеопоротических изменений у женщин в постменопаузе.

2. Исследовать ассоциации полиморфизмов генов *VDR* (rs1544410, rs10735810), *MCM6* (rs4988235), *CALCR* (rs1801197), участвующих в обмене кальция, с эффективностью антирезорбтивной терапии у женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты.

3. Изучить биохимические параметры (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, глюкоза, холестерин общий, креатинин, мочевины, белок общий, альбумин, кальций, магний, железо, калий, фосфор, цинк, медь), маркеры костного обмена (остеокальцин, Beta-Crosslaps), а также уровни витамина D и паратгормона в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты.

4. Определить ассоциации полиморфизмов генов *VDR* (rs1544410, rs10735810), *MCM6* (rs4988235), *CALCR* (rs1801197) с изменениями биохимических параметров, маркеров костного обмена, витамина D и паратгормона в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты.

5. Разработать индивидуализированные схемы антирезорбтивной терапии у женщин с постменопаузальным ОП и оценить их эффективность.

Объект исследования: постменопаузальный остеопороз у женщин.

Предмет исследования: минеральная плотность костной ткани; генетические факторы (полиморфизмы генов *VDR*, *MCM6*, *CALCR*); биохимические показатели, маркеры костного обмена, витамин D и паратгормон в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП.

Научная новизна исследования

Впервые на современном методологическом, научном уровне выполнен комплексный анализ генетических, биохимических, гормональных факторов, маркеров костного метаболизма в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты. Это позволило расширить наши представления о процессах, происходящих в организме под воздействием вышеуказанного лекарственного средства, и факторах, которые влияют на эффективность лечения женщин с постменопаузальным ОП ибандронатом.

Впервые произведена оценка результатов лечения постменопаузального ОП ибандроновой кислотой в зависимости от генетических полиморфизмов генов *VDR*, *MCM6*, *CALCR*, что дало возможность выделить генетические критерии прогноза эффективности терапии постменопаузального ОП вышеуказанным препаратом.

Впервые изучены ассоциации полиморфизмов генов rs1544410, rs10735810, rs4988235, rs1801197 с маркерами костного обмена (остеокальцин, Beta-Crosslaps), уровнями витамина D и паратгормона, с изменениями биохимических параметров в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты, что позволило выделить особенности женщин группы риска с низким ответом на проводимую терапию.

Впервые на основании установленных генетических предикторов низкой эффективности антирезорбтивной терапии разработаны персонифицированные схемы лечения женщин с постменопаузальным ОП, использование которых позволило повысить эффективность терапии у этих женщин.

Работа выполнена согласно плану НИР ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Диссертация является фрагментом научно-

исследовательской работы «Разработать и внедрить дифференцированный подход к диагностике, лечению и профилактике нарушений репродуктивного здоровья различного генеза» (МЗ ДНР УН 16.09.16, н. р. д. мед. н, профессор Чайка В. К., отв. исп. доц. Вустенко В. В.).

Теоретическая и практическая значимость работы

В диссертации представлены теоретические обобщения и практическое решения актуальной научной задачи – повышение эффективности лечения женщин с постменопаузальным ОП. Полученные результаты существенно расширяют наши знания о механизмах патогенетического лечения женщин с постменопаузальным ОП. Установленные генетические предикторы ответа на терапию ибандронатом позволяют индивидуализировать лечения больных и повысить эффективность лечения «неответчиков» на вышеуказанный препарат. Полученные результаты доказывают необходимость в продолжении исследований фармакогенетики постменопаузального ОП и дальнейшего развития персонифицированного подхода при данном заболевании.

Методология и методы исследования

При проведении исследования были использованы клинические методы – для выявления у женщин признаков постменопаузального ОП и наблюдения за ними в процессе лечения; инструментальные – для оценки минеральной плотности костной ткани; молекулярно-генетические – для установления генетических полиморфизмов; лабораторно-диагностические – для изучения биохимических и эндокринных показателей, уровней витамина D (25(OH)D) и маркеров костного обмена; статистические – для обработки полученных результатов.

Для достижения цели и решения поставленных задач программа исследования включала три этапа. На первом этапе была изучена распространенность постменопаузального ОП, для чего была выполнена остеоденситометрия 274 женщинам постменопаузального возраста, отобранным случайным образом.

На втором этапе исследования было проведено комплексное обследование 117 женщин с постменопаузальным ОП в динамике лечения ибандронатом. Всем женщинам выполнялись молекулярно-генетические исследования, а также дважды (до и спустя 12 месяцев лечения) остеоденситометрия и определение лабораторных показателей (биохимические параметры, маркеры костного метаболизма, витамин D, паратгормон). Контрольную группу составили 75 условно здоровых женщин постменопаузального возраста без остеопоротических нарушений. Полученные результаты позволили оценить эффективность лечения в зависимости от отдельных генетических факторов, биохимических и эндокринных параметров, маркеров костного обмена.

На третьем этапе исследования была выполнена оценка эффективности индивидуального подхода в лечении постменопаузального ОП у женщин ($n = 56$) с применением разработанных схем терапии с учетом генетических особенностей, биохимических параметров, маркеров костного обмена и витамина D.

Положения, выносимые на защиту

1. В Донецком регионе наблюдается высокая распространенность постменопаузального остеопороза.
2. Женщины с постменопаузальным ОП характеризуются комплексом изменений биохимических параметров, маркеров костного обмена.
3. При назначении женщинам с постменопаузальным ОП высокоэффективного бисфосфоната 3-го поколения ибандроната наблюдается высокая степень вариабельности результатов лечения.
4. Эффективность лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты существенно зависит от их генетических особенностей (rs1544410 гена *VDR*).
5. Наличие у женщин полиморфных вариантов генов, имеющих ассоциации с эффективностью лечения постменопаузального ОП, сочетается с изменениями отдельных биохимических параметров, гормонов, маркеров костного обмена. Эти изменения могут отражать патогенетические механизмы

низкого ответа костной системы женщин на лечение, прямо или опосредованно оказывать влияние на эффективность антирезорбтивной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом репрезентативного клинико-лабораторного материала, корректным формированием изучаемых выборок, использованием современных научных принципов, средств и методов исследований, выбором адекватных методов математического анализа. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Материалы диссертации были представлены на III Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (г. Донецк, 2019 г.); VI Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (г. Рязань, 2020 г.).

Апробация работы проведена на заседании Ученого совета НИИ репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (26.02.2021 г., протокол № 2), на заседании Апробационного семинара диссертационного совета Д 01.009.01 (28.04.2021 г., протокол № 4).

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автор совместно с научным руководителем сформулировала идею работы. Самостоятельно провела информационно-патентный поиск и, исходя из результатов анализа современного состояния проблемы по данным научной литературы, обосновала актуальность и необходимость проведения исследования, сформулировал его цель и задачи, определил дизайн исследования.

Диссертантом лично проведен отбор женщин в исследование с учетом критериев включения и исключения, назначено лечение постменопаузального ОП, выполнено клиническое наблюдение за пациентами в динамике лечения.

Соискателем самостоятельно осуществлена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, проанализированы результаты

исследования, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, выводы и практические рекомендации, оформлен автореферат.

Автор готовил материалы для публикаций и докладов, в процессе написания работы не использовал идеи и разработки соавторов. Существенная роль диссертанта в совместных публикациях подтверждена соавторами.

Публикации

Результаты диссертационной работы полностью изложены в 15 научных работах. Из них 5 статей опубликовано в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшими аттестационными комиссиями Российской Федерации, ДНР, ЛНР.

Внедрение в практику результатов исследования

Научные результаты, полученные в диссертации, внедрены в педагогический процесс кафедр ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Медицинской академии имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»), а также в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений ДНР и республики Крым: Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение МЗ ДНР, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Симферопольский клинический родильный дом № 2», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Симферопольская клиническая больница», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Симферопольская клиническая больница скорой медицинской помощи № 6».

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 164 страницах компьютерного текста (основной текст – 141 страница) и состоит из введения,

обзора литературы, 6 разделов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 62 таблицами и 7 рисунками. Список использованной литературы содержит 188 научных источников, из них 80 – изложены кириллицей, 108 – латиницей и занимает 23 страницы.

РАЗДЕЛ 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность постменопаузального остеопороза: медико-социальная и экономическая значимость

Остеопороз – это мультифакторное системное обменное заболевание костной составляющей опорно-двигательного аппарата, которое носит хроническое прогрессирующее течение. При ОП развивается стойкое нарушение ремоделирования костной ткани, снижается ее минеральная плотность и нарушается микроархитектоника, что приводит к повышенному риску возникновения переломов [8; 61; 161; 165]. Остеопоротические переломы, возникающие, прежде всего, вследствие снижения механической прочности костей, называют также малоэнергетическими (гипотравматическими, низкотравматическими), поскольку они могут наблюдаться даже после сравнительно легких механических и/или ударных воздействий, которые у здоровых людей обычно не приводят к повреждениям скелета.

Социально-экономическая актуальность постменопаузального ОП определяется убиквитарностью заболевания и тяжестью его исходов [29; 30]. Согласно данным ВОЗ остеопороз располагается на четвертом месте в структуре неинфекционных заболеваний после сердечно-сосудистой патологии, онкологических заболеваний и сахарного диабета. Около 30% современных женщин в период постменопаузы имеют остеопоротические изменения в костях, а после 65 лет каждая третья женщина имеет в анамнезе осложнение ОП – перелом, и этот показатель будет неуклонно расти [169].

На рисунке 1.1 представлена частота выявления ОП у европейских женщин в различных возрастных группах [117]. Конечно же, заболеваемость женщин ОП существенно связана с возрастом. Если в возрасте 50–54 года всего лишь 6,3% женщин имеют ОП, то среди женщин в 80 лет и старше этот показатель достигает уже 47,2%.

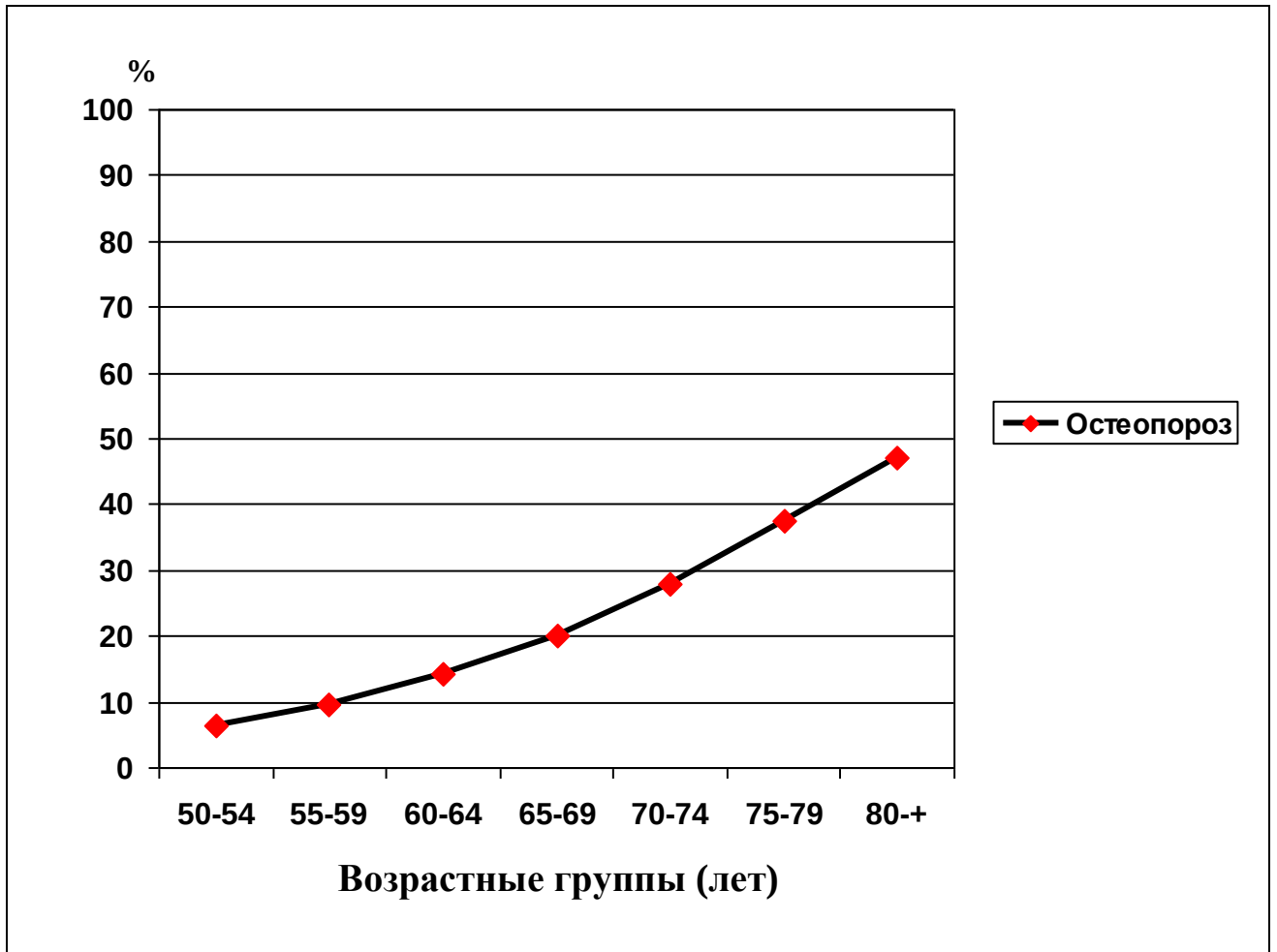


Рисунок 1.1 – Распространенность остеопороза среди европейских женщин старше 50 лет

Несомненно, увеличивается с возрастом и риск переломов. Так, оставшаяся пожизненная вероятность серьезного остеопоротического перелома в возрасте 50 и 80 лет у шведских женщин составляет 46,4% и 31,7% соответственно (Рисунок 1.2).

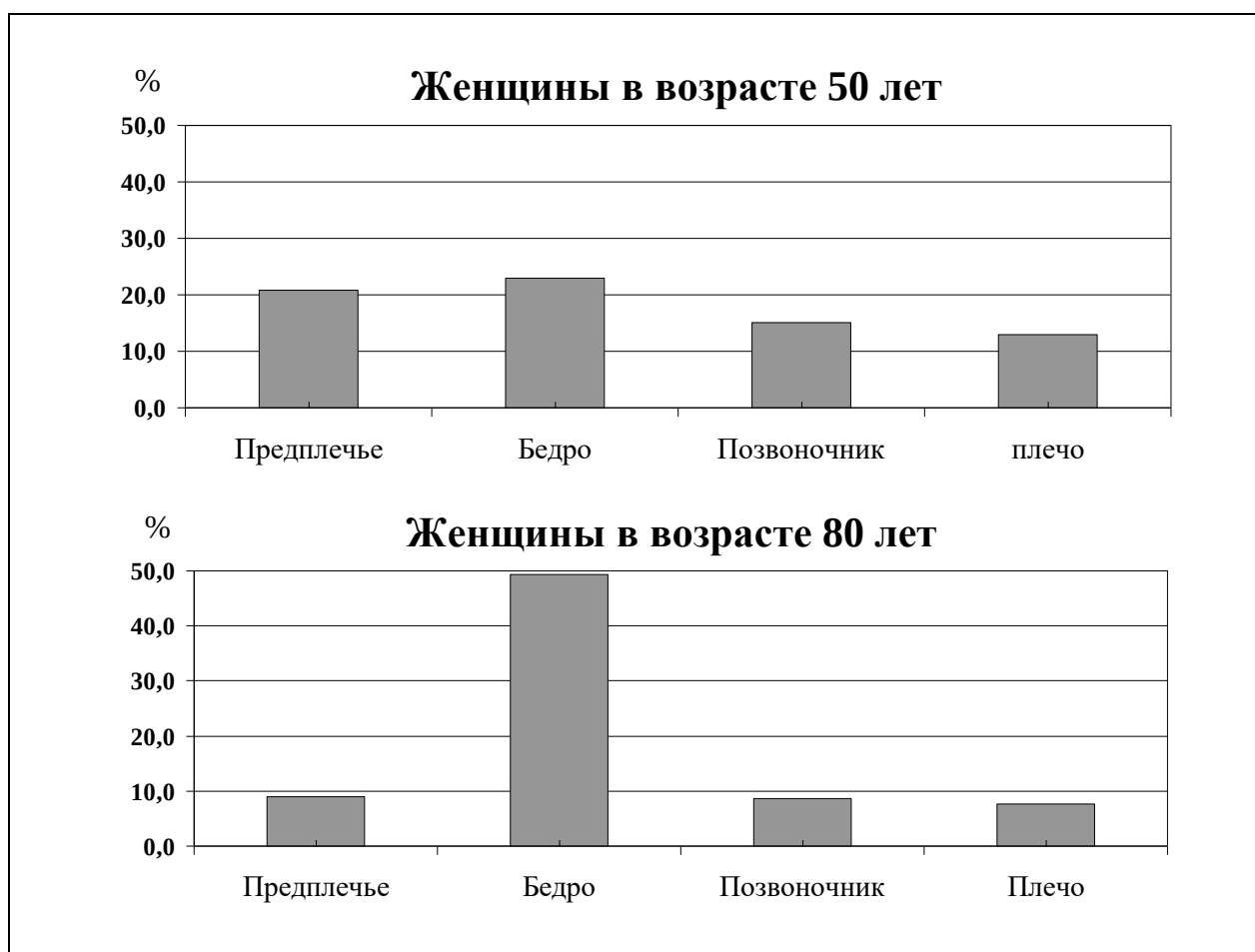


Рисунок 1.2 – Оставшаяся пожизненная вероятность остеопоротических переломов различной локализации в возрасте 50 и 80 лет у шведских женщин

Учитывая темпы возрастной потери плотности кости и повышение риска развития остеопоротических переломов у возрастных больных, а также наблюдающийся и прогнозируемый рост продолжительности жизни, в ближайшие годы будет отмечаться дальнейший рост как заболеваемости ОП, так и случаев низкотравматических переломов. Уже сегодня популяционные исследования остеопороза демонстрируют рост заболеваемости в различных регионах земного шара, в том числе и в Российской Федерации.

По данным бюллетеня Росстата «Предположительная численность населения Российской Федерации до 2035 года», согласно среднему варианту прогноза, численность населения в России снизится со 146,8 млн до 144,0 млн человек, однако ожидаемая продолжительность жизни, которая на 1 января 2019 года составляла 73,38 года, к 2035 г. увеличится и составит по среднему прогнозу

77,13 года. По данным эпидемиологических исследований, в настоящее время в России остеопороз, в соответствии с критериями ВОЗ, выявляется у 33,8% женщин в возрасте 50 лет и старше [27; 48]. А еще 44% женщин имеют остеопению. Каждую минуту в стране происходит 7 переломов позвонков, а каждые 5 минут – перелом проксимального отдела бедренной кости. Около 34 млн жителей России имеют высокий риск низкоэнергетических переломов. Ведь при экстраполяции полученных в отдельных регионах России данных на все население страны можно рассчитать, что остеопорозом страдает 14 млн российских граждан, а еще у 20 млн граждан Российской Федерации может быть остеопения, которая, как известно, при наличии дополнительных факторов также обуславливает высокий риск низкоэнергетических переломов.

К 2035 году в России общее число переломов на фоне остеопороза увеличится с 590 тыс. до 730 тыс. случаев в год, а число случаев перелома проксимального отдела бедренной кости увеличится на 43% [47; 60].

При этом мы должны учитывать то, что именно низкоэнергетические переломы определяют тяжесть ОП и его исходов. Остеопоротические переломы приводят к существенному снижению показателей качества жизни – нарушению подвижности, снижению способности к самообслуживанию, развитию психоэмоциональных нарушений, потере трудоспособности и т.д. [17, 21; 47; 57; 117]. Наблюдение за пациентами после остеопоротического перелома бедренной кости показало, что через год после перенесенного перелома 64% пациентов не выходили из дома, а 46,9% из них были прикованы к постели [10]. Более того, необходимо отметить, что в течение первого года после перелома бедренной кости умирают от 12 до 45% больных [2; 14; 17].

Локализация остеопоротического перелома имеет ведущее значение в прогнозе и реабилитации больных [57]. Наиболее опасными и частыми для больных с ОП являются переломы позвоночника, бедра, дистального отдела предплечья, проксимального отдела плечевой кости [117]. Несколько реже ОП может быть причиной переломов и других локализаций, в том числе костей таза, ребер, дистального отдела бедренной кости, голени и т.д. Из переломов всех

локализаций наиболее актуальными являются переломы бедра, которые считаются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире.

Учитывая данные ретроспективного анализа, в 2000 г. в мире было зарегистрировано 9 млн малоэнергетических переломов, из них переломы костей предплечья по частоте вышли на первое место – 1 млн 700 тыс., переломы бедренной кости были выявлены у 1 млн 600 тыс. больных ОП, переломы тел позвонков – 1 млн 400 тыс. Причем 34,8% из вышеуказанных случаев приходились на страны Европы [117]. Международный Фонд Остеопороза прогнозирует рост заболеваемости ОП и к 2050 г. число пациентов с переломом шейки бедра среди мужчин вырастет на 310%, а среди женщин – на 240%.

Высокими являются и экономические затраты на лечение и реабилитацию больных с низкоэнергетическими переломами. Согласно усредненному подсчету только лишь прямые затраты на лечение одного случая остеопоротического перелома в России составляет 61150 рублей. Наиболее дорогим является лечение пациентов с переломом проксимального отдела бедренной кости, которое обходится в 101243 руб. [13; 15]. Аналогичные исследования были выполнены и в других странах. Так, были проанализированы затраты на лечение лиц старше 50 лет, которые имели остеопоротические переломы в течение 2010-2013 гг. в США [134]. Всего было госпитализировано 268477 пациентов в 548 медицинских учреждений. Средняя стоимость лечения 1 пациента составила \$12839 при средней длительности пребывания в стационаре 5,1 суток.

Повсеместная и чрезвычайно широкая распространённость постменопаузального ОП, тяжелые осложнения в виде низкоэнергетических переломов, приводящие к инвалидизации и даже летальному исходу, большие экономические затраты, направленные на лечение и реабилитацию больных с ОП определяют актуальность разработки инновационных подходов, направленных на увеличение эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Решение актуальной задачи постменопаузального ОП должно быть комплексным и начинаться с мероприятий по совершенствованию профилактики заболевания у женщин, а также ранней его диагностики. Поэтому выявление

женщин группы риска по развитию ОП, совершенствование современных методов предупреждения заболевания и диагностики не вызывает сомнений. Немаловажным является и нацеленность практических врачей своевременно назначать антиостеопоротическую терапию, а также готовность пациентов дисциплинированно выполнять врачебные назначения [14; 117]. Вместе с этим следует обратить внимание на то, что несмотря на использование современных препаратов и схем терапии, в ряде случаев эффект от лечения либо отсутствует, либо недостаточный. Поэтому одной из первостепенных задач является повышение эффективности терапии постменопаузального ОП, в том числе и в первую очередь путем развития персонифицированного подхода в лечении костной патологии у женщин [72; 98; 155].

1.2. Принципы первичной и вторичной профилактики, медикаментозной терапии постменопаузального остеопороза

Ключевой задачей здравоохранения является повсеместное внедрение в практику современных подходов профилактики и лечения постменопаузального ОП. Необходимость выполнения лечебно-профилактических мероприятий, их интенсивность и длительность определяются состоянием костной ткани женщин.

В настоящее время основным показателем как для диагностики ОП, так и для оценки степени остеопоротических нарушений считается МПК [42; 44]. Именно МПК у женщин наилучшим образом отражает риск развития переломов. Поэтому измерение МПК используют как для диагностики ОП, так и мониторинга костной системы женщин в процессе лечения. В свою очередь, все меры профилактики и лечения заболевания направлены на сохранение и повышение костной массы.

В качестве «золотого стандарта» для определения МПК используют метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии – Dual-energy X-ray absorbtionmetry, DXA, DEXA [89; 97; 151]. Метод позволяет щадящим способом выполнять остеоденситометрию различных участков скелета пациента. Чаще

всего оценивают костную ткань в области поясничных позвонков и проксимального отдела бедра, в том числе шейки бедренной кости. Причем, наиболее эффективным для выявления ОП считают подход, предусматривающий измерение плотности проксимального отдела не одной, а обеих бедренных костей [82].

DXA в настоящее время считается одним из самых универсальных методов визуализации для оценки метаболических нарушений костей, в том числе при ОП. Высокоразрешающие изображения измеряемых областей, полученные при DXA, обеспечивают высокую точность и воспроизводимость выполняемой оценки МПК независимо от гомогенности мягких тканей, что важно как для постановки диагноза, так и при повторных исследованиях у одного и того же больного в динамике наблюдения. Кроме того, DXA отличается от других методов визуализации очень низкой дозы облучения и простотой, быстротой выполнения.

В соответствии с принятыми стандартами МПК исчисляется с точностью до $0,001 \text{ г/см}^2$, а Т-критерий – до 0,1. При этом погрешность измерения МПК не превышает 1,0%. В костных денситометрах DXA различных производителей заложена унифицированная нормативная база данных Национального обзорного исследования по здоровью и питанию III (NHANES III). Данная референтная база разработана, в том числе, и для женщин постменопаузального возраста и включает данные для сравнительного анализа показателей МПК по Т-критерию. Данный критерий указывает, на сколько стандартных отклонений минеральная плотность кости у конкретного субъекта ниже или выше средних значений для молодых здоровых женщин, т.е. пика костной массы. Снижение этого критерия происходит с уменьшением костной массы.

Исходя из критериев ВОЗ женщины со значениями Т-критерия до -1,0 стандартных отклонений от пиковой костной массы считаются здоровыми. Более низкие уровни Т-критерия соответствуют остеопении (ниже -1,0 до -2,5 стандартных отклонений) и ОП (-2,5 стандартных отклонений и ниже). Значения Т-критерия меньше -2,5 стандартных отклонений и наличие хотя бы одного низкоэнергетического перелома классифицируют как тяжелый ОП.

Основная цель лечебно-профилактических мероприятий при ОП – это снижение частоты и риска переломов костей. В основном это достигается путем прироста костной массы, или, по крайней мере, замедления и прекращения ее потери. Поэтому применяемые средства должны обеспечивать нормализацию процессов костного ремоделирования, усиливать костеобразование. В конечном итоге, конечно же, профилактические и лечебные меры, предупреждая возникновение переломов, способствуют повышению двигательной активности и улучшению качества жизни пациента.

В соответствии с глобальной стратегией ВОЗ выделяются три основных направления по профилактике и лечению ОП и его осложнений [68]:

1. Профилактика ОП (первичная и вторичная).
2. Лечение ОП (этиологическое, патогенетическое, симптоматическое).
3. Повышение качества жизни и увеличение ее продолжительности.

В значительной мере мероприятия первичной профилактики постменопаузального ОП направлены на формирование и поддержание прочности скелета в разные периоды жизни женщины. Прежде всего, целевой аудиторией данных подходов являются дети и подростки. Именно в период интенсивного роста формируется максимальная костная масса – пик костной массы. Неоспорима и актуальность профилактики снижения минеральной плотности кости в период беременности и лактации, а также при вынужденной длительной иммобилизации. Кроме того, важным является проведение профилактических мероприятий для женщин в период перименопаузального перехода и в постменопаузе.

В отличие от первичной, вторичная профилактика постменопаузального ОП направлена на предупреждение переломов при уже имеющихся остеопоротических изменениях в костях.

Первичная и вторичная профилактика ОП предполагают использование немедикаментозных и медикаментозных методов. Для формирования и поддержания костной массы на первый план выходят соблюдение здорового образа жизни. Пациентам предлагается сбалансированный пищевой рацион,

своевременная диагностика и лечение заболеваний, которые способствуют или являются причиной потери плотности кости. К перечню таких патологических состояний относятся заболевания эндокринной системы, почек, печени, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, психо-соматические расстройства, ревматологические заболевания и др. [26; 122; 135; 153; 175].

Дозированная физическая нагрузка является неотъемлемой составляющей в профилактических и лечебных программах постменопаузального ОП [95; 110; 139; 143]. Умеренная физическая активность и регулярная работа мышц препятствуют деминерализации костной ткани. Важно подобрать оптимальные физические упражнения с учетом индивидуальных характеристик женщины – физической подготовленности, возраста, состояния ее здоровья и т.д. Данные мероприятия направлены на увеличение нагрузки на опорно-двигательный аппарат (подъем по лестнице, элементы с нагрузкой весом, плавание, фитнес и др.). Исходя из того, что лечебно-профилактические мероприятия направлены, кроме всего прочего, и на предупреждение падений, немаловажным является выполнение вестибулярной гимнастики – комплекса упражнений, направленных на тренировку вестибулярного аппарата. Как правило, интенсивные бег и прыжки исключают из программы тренировок.

Пропаганда здорового образа жизни должна проводиться во всех возрастных группах. В первую очередь профилактика ОП должна основываться на устранении внешних модифицируемых факторов [118]. Полноценный сон, поддержание физической активности, достаточное пребывание на солнце, отказ от курения, ограничение потребления алкоголя, сокращение приема кофе, соблюдение принципов сбалансированного и здорового питания – это основные принципы профилактики остеопоротических изменений скелета. Модификация образа жизни должна учитывать то, что ОП ассоциируется с низкими показателями индекса массы тела (ИМТ). Поэтому рекомендуется поддержание вышеуказанного индекса на уровне не менее 19,0.

Особо необходимо подчеркнуть, что коррекция питания и образа жизни должны обязательно сопровождать все фармакологические схемы лечения ОП

[100; 107; 138; 161]. Как для профилактики ОП, так и в процессе приема антиостеопоротической терапии женщинам рекомендуется употреблять пищевые продукты, обеспечивающие поступление достаточного количества белка (1 г/сутки на кг веса), макро- и микроэлементов (кальций, кремний, бор, цинк, марганец, медь и т.д.), витаминов (D, A, C, E, K и т.д.).

Конечно же, первостепенной задачей для женщины является достаточное получение кальция (Ca) и витамина D. Поэтому в основе всех мероприятий, направленных на профилактику и лечение ОП, лежит оптимизация уровня поступления в организм как Ca, так и витамина D. Ca способствует поддержанию достаточной плотности костной ткани и снижению риска переломов, а витамин D необходим для его лучшего всасывания и обеспечения нормального костного метаболизма [38].

Кальций играет жизненно важную роль в организме человека, участвуя в метаболизме клеток различных органов и систем (сердечно-сосудистая, нервная, эндокринная и т.д.) и в обеспечении нормальной жизнедеятельности. Ca является незаменимым элементом и для костной ткани, а поступает он в организм человека с продуктами питания.

Результаты исследования, проведенного Международным Фондом Остеопороза, показали, что потребление кальция с пищей существенно различается в различных странах [129]. При этом минимальное поступление макроэлемента было установлено в Непале (в среднем 175 мг в день), а максимальное в Исландии (в среднем 1233 мг в день). Причем, зачастую, женщины потребляют кальция меньше, чем мужчины. Аналогично и пожилые люди получают меньше кальция с пищей по сравнению с молодыми.

Поэтому у подавляющего большинства женщин в постменопаузальном периоде поступление в организм Ca существенно снижено. Причем, это обусловлено не только низким потреблением его с продуктами питания, но и со сниженной абсорбцией в кишечнике, что обусловлено рядом причин. С возрастом у женщин уменьшается функциональная активность кишечника. Также, у женщин в постменопаузе снижается продукция эстрогенов, которые обладают

способностью усиливать абсорбцию Ca [115]. Конечно же, у них уменьшается и насыщенность организма витамином D, который является основным регулятором поступления Ca [54; 105; 133; 181].

В различных регионах России, а также среди различных возрастных групп российских граждан среднее потребление кальция не превышает 700 мг/сут, а пищевой дефицит вышеуказанного макроэлемента определяется у 60–90% россиян (Таблица 1.1) [45].

Таблица 1.1 – Содержание кальция в молоке и кисломолочных продуктах [45]

№ п/п	Молоко и кисломолочные продукты	Количество кальция (мг) в 100 г продукта
1.	Молоко (жирность 1,5–3,5%)	120
2.	Молоко топленое (жирность 4%)	124
3.	Сливки	90
4.	Кефир (жирность 1,0–3,2%)	120
5.	Ацидофилин	126
6.	Напитки «Снежок», «Плодово-ягодный»	109
7.	Простокваша (жирность 1,0–3,2%)	118
8.	Ряженка (жирность 1–6%)	124
9.	Варенец (жирность 2,5%)	118
10.	Йогурт	124
11.	Творог нежирный (жирность 2%)	120
12.	Творог (жирность 9%)	164
13.	Творог (жирность 18%)	150
14.	Сыр домашний нежирный	166
15.	Масса творожная «Московская»	135
16.	Масса творожная «Особая»	120
17.	Сырок ванильный глазированный	105
18.	Сметана	90
19.	Мороженое пломбир	156

Это свидетельствует о необходимости коррекции рациона питания и/или приема фармакологических добавок для большей части населения РФ. Причем, необходимо учитывать то, что по рекомендациям Международного Фонда Остеопороза медикаментозные добавки кальция уместны, если его потребление с пищей ниже 800 мг/день [117]. При этом оптимальным является ежедневное

потребление Са в количестве 800–1200 мг в комплексе с достаточным количеством диетического белка, что в идеале достигается за счет молочных продуктов [117]. Содержание Са в молочных продуктах представлено в Таблицах 1.1 и 1.2 [45].

Таблица 1.2 – Содержание кальция в молочных сырах

№ п/п	Молочные сыры	Количество кальция (мг) в 100 г продукта
1.	«Сусанинский», «Костромской», «Латвийский», «Российский»	900
2.	«Пошехонский», «Угличский», «Голландский», «Чеддер», «Советский», «Швейцарский»	1000
3.	«Адыгейский», «Камамбер»	520
4.	Брынза, сулугуни, колбасный (копченый)	630
5.	Сыры плавленые	300

Кроме молочных продуктов человеческий организм получает Са и из других продуктов питания: петрушка, шпинат, просо, овсяная крупа, морские водоросли, мясо и субпродукты, орехи, кунжут, пшеничные отруби, хлеб с отрубями и т.д. (Таблица 1.3) [70].

Кроме того, большинство женщин в постменопаузе характеризуется низкими показателями витамина D, основное количество которого в организме человека образуется под влиянием солнечного света, а меньшая часть поступает с пищевыми продуктами животного и растительного происхождения [12; 54; 133; 181].

Таблица 1.3 – Содержание кальция в различных продуктах питания в мг кальция на 100 г продукта

№	Продукт питания	Количество кальция (мг) в 100 граммах продукта
1.	Петрушка (зелень)	245
2.	Морковь	46
3.	Салат листовой	77
4.	Миндаль	273
5.	Крупа гречневая	70
6.	Шпроты (консервы)	300
7.	Рыба свежая (сельдь)	60
8.	Капуста белокочанная	48
9.	Кунжут	1474
10.	Фасоль	150
11.	Крупа овсяная	64

К настоящему времени не существует единого мнения об оптимальных концентрациях 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови. Тем не менее, по мнению большинства экспертов констатировать дефицит витамина D можно при уровне сывороточного 25 (ОН) D менее 50 нмоль/л (<20 нг/мл), а недостаточность его – при показателях 25 (ОН)D в пределах от 50 до 75 нмоль/л [75]. Для глубокого дефицита витамина характерны концентрации 25(ОН)D менее 25 нмоль/л (<10 нг/мл). Содержание в сыворотке 25 (ОН) D в пределах 75–150 нмоль/л считается оптимальным. Исходя из вышеуказанных критериев подсчитано, 50% населения мира имеют недостаточность, а у 1 миллиарда человек обнаруживается дефицит витамина D [131]. При этом гиповитаминоз D наблюдается во всех этнических и возрастных группах и наиболее выражен у пожилых людей, в том числе у женщин в постменопаузе.

Эпидемиологические исследования, выполненные в различных регионах Российской Федерации, свидетельствуют о том, что сниженная концентрация витамина D в крови регистрируется у 50–92% взрослого населения и детей вне зависимости от сезона года [75]. Высокая распространенность дефицита и недостаточности витамина D обуславливает необходимость массового приема препаратов витамина D с профилактической целью. Особенно в насыщении

витамином D нуждаются женщины в постменопаузе как для лечения, так и профилактики ОП [119; 132]. Ведь среди данного контингента женщин очень низкий процент лиц с нормальными уровнями витамина. Так, среди московских представителей женского пола только у 3,2% регистрируется нормальный уровень витамина D [61].

Для предупреждения и коррекции гиповитаминоза D рекомендуются солнечные инсоляции (при отсутствии противопоказаний), прием пищевых продуктов, содержащих витамин (Таблица 1.4), в том числе в виде добавок, а также использование соответствующих лекарственных форм. Причем, мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показал, что для повышения значений в сыворотке крови 25 (ОН) D более эффективным ($P = 0,001$) является назначение холекальциферола (D3) по сравнению с приемом витамина D2 [75].

Таблица 1.4 – **Содержание витамина D в продуктах питания [79]**

№ п/п	Естественные пищевые источники	МЕ витамина D на 100 г продукта
1.	Дикий лосось	600–1000 МЕ на 100 г
2.	Лосось, выращенный на ферме	100–250 МЕ на 100 г
3.	Сельдь	294–1676 МЕ на 100 г
4.	Сом	500 МЕ на 100 г
5.	Консервированные сардины	300–600 МЕ на 100 г
6.	Консервированный тунец	236 МЕ на 100 г
7.	Рыбий жир	400–1000 МЕ на 1 ст. ложку
8.	Грибы, облученные УФ	446 МЕ на 100 г
9.	Грибы, не облученные УФ	10–100 МЕ на 100 г
10.	Сливочное масло	52 МЕ на 100 г
11.	Сметана	50 МЕ на 100 г
12.	Молоко	2 МЕ на 100 г
13.	Яичный желток	20 МЕ в 1 шт.
14.	Сыр	44 МЕ на 100 г
15.	Печень говяжья	45 МЕ на 100 г
16.	Печень домашней птицы	55 МЕ на 100 г

Большинство экспертов считает, что при длительном приеме витамина D максимальная безопасная доза холекальциферола составляет 4000 МЕ в сутки

[173]. Причем, высокие дозы витамина D (4000, 10000, 100000, 300000 МЕ и более) вызывая проявления гипervитаминоза, могут и не давать благоприятного эффекта на костную ткань, а в ряде случаев даже приводить к снижению показателей МПК и повышению риска переломов [112; 158; 186]. Необходимо отметить, что в последние несколько лет верхний предел безопасности стал подвергаться сомнению. По всей видимости, он должен быть ниже 4000 МЕ/сутки, поскольку риск побочных эффектов может возрасть и зависеть не только от дозы, но и от режима лечения, возраста, пола, исходного статуса витамина D, состояния здоровья, генетических особенностей. В связи с этим в настоящее время для коррекции дефицита и недостаточности витамина D считаются однозначно безопасными дозы холекальциферола в пределах до 800-1000 МЕ в сутки [105; 173]. Поэтому Международным Фондом Остеопороза для женщин в постменопаузе при длительном приеме рекомендуется профилактическая и лечебная ежедневная доза холекальциферола в размере 800 МЕ [105; 117].

Важно отметить, что одно лишь насыщение организма монопрепаратами кальция или витамина D не решает проблемы профилактики костных потерь и переломов. Более эффективным является назначение комплексных препаратов, включающих два вышеуказанных компонента [61; 74].

Таким образом, первичная и вторичная профилактика постменопаузального ОП предполагает комплексный подход, направленный на достижение высоких показателей пика костной массы в молодом возрасте и предполагающий максимальное ее сохранение впоследствии. В обязательном порядке женщинам рекомендуется здоровый образ жизни (занятия физкультурой, устранение вредных привычек), сбалансированный пищевой рацион, своевременная и полная коррекция заболеваний, способствующих потери плотности кости, оптимизация уровня поступления в организм кальция и витамина D.

Следует отметить, что назначение содержащих кальций и витамин D препаратов преследует профилактическую цель. Прием же таких препаратов при лечении ОП носит вспомогательный характер. В таком случае и кальций, и

витамин D выступают в качестве обязательного дополнения к основным антиостеопоротическим препаратам. Поэтому, комбинация солей кальция и витамина D является неотъемлемой составляющей в терапии постменопаузального ОП. Следует отметить, что в последнее время считается, что кроме Са и витамина D в комплексную терапию ОП необходимо вводить и препарат витамина K2, который повышает биодоступность Са и усиливает анаболическое влияние на кость [77; 150; 187].

Для быстрой коррекции статуса витамином D можно воспользоваться методами насыщения организма женщины витамином [55], тактика выполнения которых зависит от исходного уровня у пациента 25 (ОН) D в сыворотке крови. При дефиците и недостаточности витамина D насыщающая доза холекальциферола составляет соответственно 400000 и 200000 МЕ. В случае дефицита вышеуказанная доза распределяется равномерно на 8 недель, например, холекальциферол назначается по 7000 МЕ ежедневно или по 50000 МЕ еженедельно. По аналогичной схеме 200 000 МЕ при недостаточности витамина D принимается женщиной в течение 4 недель.

Возможности фармакологической терапии постменопаузального ОП и его проявлений, разнообразие фармакологического рынка позволили в последние годы в значительной мере добиться снижения частоты новых остеопоротических переломов, что выступает основным критерием эффективности терапии [137]. Чем раньше выявлено заболевание и начата медикаментозная терапия, тем выше ее результативность и лучше прогноз для женщины. Медикаментозная патогенетическая терапия ОП является важной основой комплексной реабилитации пациентов с патологическими переломами.

Классически для патогенетического лечения женщин с постменопаузальным ОП выделяют две группы средств [84; 150; 152]. К 1-ой группе относят антирезорбтивные препараты, которые подавляют резорбцию костной ткани (бисфосфонаты, антитела к RANRL, кальцитонин, эстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, ингибиторы катепсина К). Препараты 2-ой группы, анаболические средства [130], стимулируют функцию

остеобластов и усиливают формирование костной ткани (паратгормон и его пептиды, ингибиторы склеростина, фториды, андрогены, гормон роста). Такой способ дифференцирования весьма условен, так как все препараты реализуют себя путем воздействия, в некоторой степени, как на резорбцию, так и на формирование кости. Поэтому нередко часть из вышеуказанных препаратов относят к 3-ей группе – средствам двойного действия.

Назначение патогенетической медикаментозной коррекции начинают исходя из наличия одного из нижеприведенных критериев [78]:

- по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии значения Т-показателя равны -2,5 или ниже, т.е. соответствуют ОП;
- наличие гипоэнергетического (остеопоротического) перелома в анамнезе при исключении других возможных его причин;
- высокий 10-летний абсолютный риск переломов на основании подсчета FRAX.

Контроль прироста МПК методом денситометрии проводится не чаще одного раза в год.

Согласно современным клиническим рекомендациям, препаратами первой линии при лечении постменопаузального ОП являются пероральные бисфосфонаты – аналоги неорганических пирофосфатов [1; 22; 85; 98; 161]. В зависимости от химического строения бисфосфонаты делят на два класса – не содержащие азот (этидронат, клондронат, тилудронат и др.) и азотсодержащие (памидронат, алендронат, ибандронат, ризедронат, золедронат и др.). Азотсодержащие бисфосфонаты имеют более выраженную антирезорбтивную активность за счет индукции апоптоза путем торможения действия фермента фarnезилпирофосфатсинтетазы в остеокластах и их предшественниках.

Минимальная продолжительность непрерывного применения бисфосфонатов, как правило, составляет 3–5 лет, при возможном назначении длительностью до 10 лет [25]. При их назначении необходимо учитывать возможность развития побочных эффектов. При приеме парентеральных форм бисфосфонатов возможны острофазовые реакции в виде лихорадки, боли в

мышцах, повышенной утомляемости, головной боли. Такие реакции могут встречаться у 31,6% пациентов после первой инфузии золедроновой кислоты и у 5,1% после первой инъекции ибандроновой кислоты [76]. У 7–47% пациентов в результате перорального приема бисфосфонатов могут быть боли в эпигастральной области, запор, диарея, метеоризм, дисфагия, головная боль, миалгия [78]. Остеонекроз челюсти, атипичные переломы бедренной кости, острая почечная недостаточность являются очень редкими осложнениями (в 0,001–0,067% случаев) в ответ на длительный прием вышеуказанных препаратов в больших дозах [4; 6; 9; 62; 78; 117].

Клиническая эффективность различных бисфосфонатов по данным многочисленных исследований варьирует, но в целом сопоставима (Таблица 1.5). Вместе с тем необходимо отметить, что структурные особенности ибандроната увеличивают его антирезорбтивные свойства по сравнению с алендронатом и ризедронатом в 2 и 4 раза соответственно [11]. В настоящее время благодаря своей эффективности и безопасности, что было подтверждено результатами многочисленных рандомизированных исследований, ибандронат стали широко использовать в большинстве стран Европы и Америки для лечения системного остеопороза и его осложнений. Ибандронат демонстрирует наибольший прирост продаж и в Российской Федерации [31]. Немаловажное значение для пациента имеет также удобство приема ибандроната (по 1 таблетке 1 раз в месяц), его относительно низкая стоимость.

Согласно алгоритмам лечения постменопаузального ОП, в случае непереносимости или отсутствия эффекта от бисфосфонатов назначают антирезорбтивный препарат деносумаб, который представляет собой человеческие моноклональные антитела к RANKL [1; 5]. Деносумаб путем подавления образования комплекса RANKL-RANK угнетает образование остеокластов и их активность, что сопровождается снижением резорбции кости. Лечебный эффект деносумаба отмечается только во время применения препарата, так как, в отличие от бисфосфонатов, он не накапливается в костной ткани [146]. Поэтому наиболее сложным аспектом лечения деносумабом является

недооценённый феномен роста частоты новых переломов позвонков после отмены препарата [40].

Таблица 1.5 – Эффективность основных бисфосфонатов в лечении ОП

Препараты и способы введения	Клинический эффект	
	Прирост МПК, %	Снижение количества переломов, %
Алендронат, 70 мг внутрь 1 раз в неделю	Позвоночник – 6,2%, бедро – 4,1%, поясничные позвонки – 5,4%, шейка бедра – 1,6%	Вертебральные – 47%, бедра – 51%, невертебральные – 16%
Ризендронат, 35 мг внутрь 1 раз в неделю	Тазобедренный сустав – 3,3%	Вертебральные – 36%, невертебральные – 27%, бедра – 40%
Ибандронат, 150 мг внутрь 1 раз в месяц; 3 мг в/в 1 раз в 3 месяца	Поясничные позвонки – около 6%, бедро – около 6%	Вертебральные – 50%, невертебральные – 30-40%
Золендроновая кислота, 5 мг в/в капельно 1 раз в год	Поясничные позвонки – 3,2%, шейка бедра – 2,4%	Вертебральные – 70%, невертебральные – 25%, бедра – 40%
Клодронат, внутрь, в/в, в/м	Поясничные позвонки – 3,7%, бедро – 1,3%	Вертебральные – 43%, невертебральные – 33%

По данным, полученным в ходе многочисленных исследований, деносумаб достоверно снижает риск переломов тел позвонков на 68%, бедра – на 40% и внепозвоночных переломов – на 20%. При этом значения МПК поясничных позвонков увеличиваются на 9,2–18,4%, а бедренной кости – на 4,0–8,3% [71; 153].

Препарат кальцитонина (синтетический кальцитонин лосося) подавляет активность остеокластов путем воздействия на специфические рецепторы, тем самым снижает скорость резорбции костной ткани до нормального уровня. Кроме того, кальцитонин имеет выраженную анальгетическую активность, что позволяет уменьшить болевой синдром и расширить двигательную активность больных. Согласно ранее проведенным исследованиям, риск новых остеопоротических переломов позвонков при лечении препаратом кальцитонина снижается на 36%, при этом значение МПК в позвоночнике увеличиваются на 2,3%, в бедренной

кости – на 0,8% [30; 32].

В лечении постменопаузального ОП применяется и заместительная гормональная терапия. Согласно проведенным к настоящему времени исследованиям на фоне проводимой заместительной гормональной терапии частота переломов позвонков и бедра снижается на 33–39% [153]. Учитывая ограничение назначения вышеуказанной терапии отдельными противопоказаниями (нарушение функции печени, склонность к тромбообразованию, имеющиеся гиперпластические процессы в матке и молочных железах и т.д.), данные препараты чаще всего назначают в раннем климактерическом периоде и на короткое время [67].

Препараты группы селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов также нашли свое применение в лечении постменопаузального ОП. Путем взаимодействия с эстрогеновыми рецепторами, данные препараты оказывают положительный эффект на процессы ремоделирования костной ткани [157]. При этом они не имеют большинства побочных эффектов, которые свойственны гормональным препаратам для заместительной гормонотерапии. К ним относят ралоксифен, тамоксифен, лазофоксифен, базедоксифен, арзоксифен. Применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов позволяет повысить МПК поясничных позвонков на 0,5–3,0%, а бедра на 0,5–2,1%. После пройденного курса лечения риск вертебральных и невертебральных переломов снижается соответственно на 31–45% и 10–24% [153].

В анаболической терапии постменопаузального ОП применяют генно-инженерные фрагменты молекулы паратгормона – терипаратид и абалопаратид [152; 157]. Данная линия препаратов стимулирует остеосинтез путем усиления дифференцировки мезенхимальной стволовой клетки в остеобластные клетки, уменьшения апоптоза остеобластов и повышения продолжительности их жизни [16; 74; 153]. Препараты анаболического действия применяют у больных постменопаузальным ОП тяжелой степени, при уже имеющихся переломах позвонков, при резистентных к ранее проводимой терапии формах, а также у лиц с крайне высоким риском гиподинамических переломов [16; 154]. При

применении данных препаратов наблюдается прирост минеральной плотности кости позвонков на 8,6–13,0%, шейки бедра – на 3,5–6,0%. При этом риск вертебральных переломов снижается на 65,0–69,0%, невертебральных – на 53,0% [153].

В настоящее время ведется поиск новых методов фармакологического воздействия на костеобразование наряду с уже имеющимся арсеналом лекарственных препаратов для лечения постменопаузального ОП. Часть из них находятся на стадии разработки, другие же проходят клинические испытания [99; 103; 137; 153; 157]. Перспективными в лечении ОП могут быть препараты остеопротегерина, моноклоанальных антител к склеростину (ромозозумаб, блозозумаб), ингибиторы катепсина К (оданокатиб) и др.

1.3. Основы персонализированной медицины и фармакогенетики постменопаузального остеопороза

Последние достижения молекулярной биологии обусловили глобальную трансформацию современной медицины и здравоохранения. Огромную роль в этом имел международный проект «Геном человека», результаты которого позволили медицинской генетике вплотную приблизиться к клинической практике. Стремительное развитие современных биомедицинских технологий дало толчок новому направлению – персонализированной медицине. Различные аспекты персонализированной медицины стали объектом серьезных исследований и дискуссий ученых в различных сферах медицинской науки и здравоохранения [101; 156]. А подтверждением этому явился бурный рост в последние 5 лет числа научных публикаций, посвященных вопросам персонализированного подхода (Рисунок 1.3).

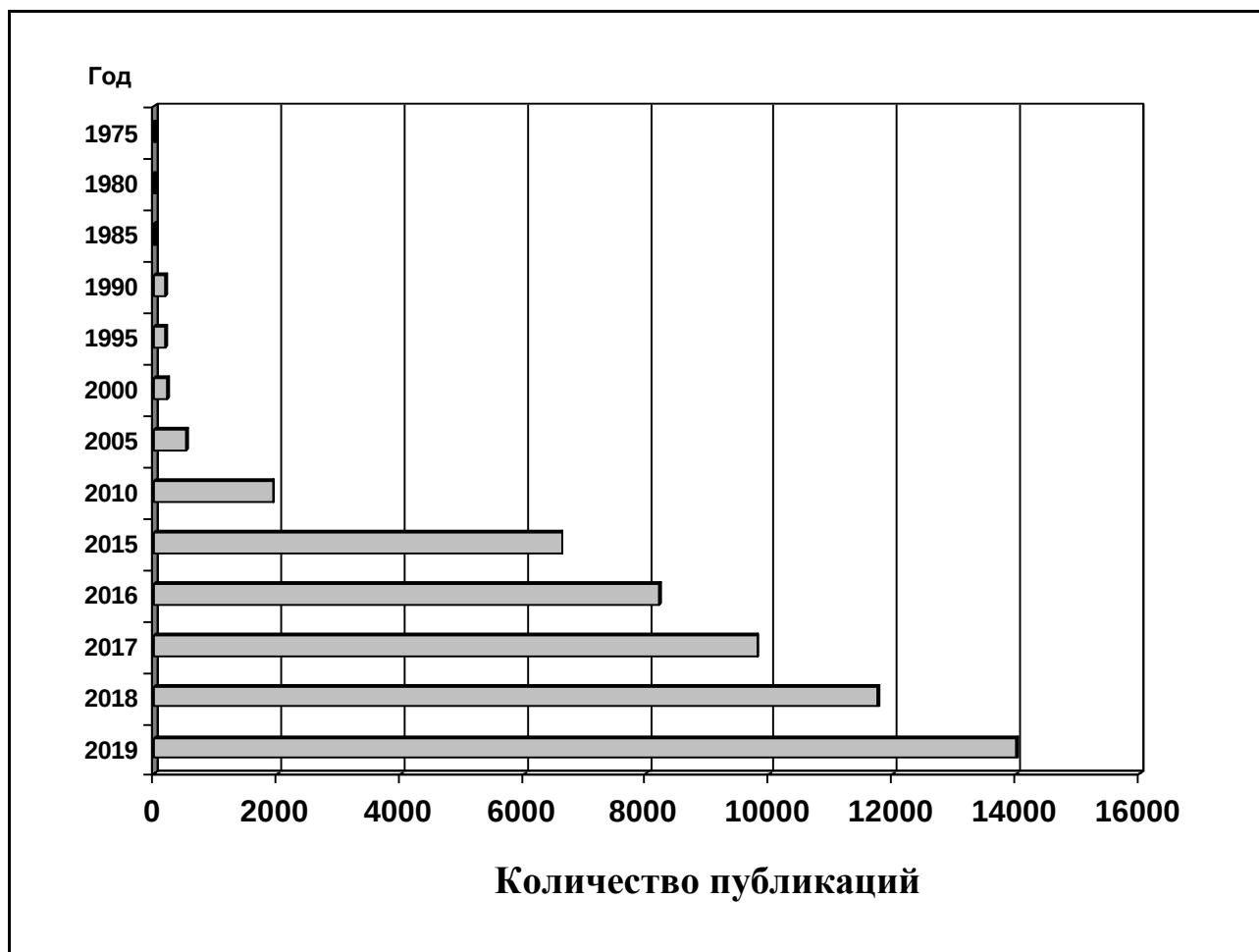


Рисунок 1.3 – Динамика роста количества публикаций, посвященных персонализированной медицине, по данным Nacional Library of Medicine (PubMed.gov)

В соответствии с определением Президентского совета по науке и технологиям США, «Персонализированная медицина – это модель оказания медицинской помощи, учитывающая индивидуальные характеристики каждого пациента» [52]. Персонализированная медицина предполагает индивидуальный подход к каждому конкретному пациенту (медицина индивидуализированная), более «точную» и объективную диагностику и лечение (медицина прецизионная), возможность определения предрасположенности к развитию заболеваний и их профилактику (медицина предиктивная), разделение пациентов на группы, лечение которых будет различаться в зависимости от ряда критериев (медицина стратифицированная). При этом ключевое значение, конечно же, в персонализированном подходе имеют генетические факторы. Именно знание

генома пациента может помочь определять оптимальный подход к оказанию индивидуальной медицинской помощи, будь она профилактической, диагностической или терапевтической [50; 51].

С одной стороны, ознакомившись с генетическими особенностями человека, можно предсказать какие следует ожидать изменения в его здоровье, определить их вероятность, тяжесть течения, особенности клинических проявлений и т.д. С другой стороны, генетический анализ позволяет прогнозировать, как наш организм будет реагировать на назначаемые лечебно-профилактические мероприятия, в том числе на фармакологические средства.

Фармакологические исследования последних лет позволили установить неоднородность человеческой популяции по степени и характеру ответа на любой из имеющихся лекарственных препаратов. Такая неоднородность, которая существенным образом зависит от генетических факторов (Рисунок 1.4), приводит в одних случаях к увеличению концентрации в организме лекарственных средств и проявлению их токсического действия, в других случаях – к низкой концентрации лекарства и недостаточному терапевтическому эффекту. Кроме того, на результат терапии могут влиять и генетически обусловленные особенности обменных процессов в клетках и органах мишенях.

Например, при остеопорозе у женщин низкая генетически детерминированная активность остеобластов, не позволит достичь желаемого эффекта даже при приеме повышенных доз анаболических антиостеопоротических препаратов. Поэтому с практической точки зрения именно фармакогенетика во многом объясняет индивидуальные особенности реакции женщин с постменопаузальным ОП на применение лекарственных средств, такие как толерантность, или высокая чувствительность к препарату, его непереносимость. В связи с этим фармакогенетика имеет существенное значение для индивидуализации фармакотерапии.



Рисунок 1.4 – Основные факторы, обеспечивающие вариабельность фармакологического ответа женщин при лечении постменопаузального остеопороза

Фармакогенетика – относительно новая, но динамично развивающаяся область медицины, которая занимается исследованием влияния генетических факторов на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов, на конечный результат терапии того или иного заболевания [50; 63]. Применительно к постменопаузальному ОП вышеуказанная перспективная область генетики преследует цель изучить роль генетических факторов в индивидуальном ответе костной ткани женщин и организма в целом на антиостеопоротические препараты. Причем, фармакогенетика направлена на поиск не только критериев для прогнозирования фармакологического ответа, но и предикторов

неблагоприятных побочных эффектов и осложнений от тех или иных препаратов. Следует отметить важность фармакогенетических исследований и при разработке новых лекарственных средств, когда учитывается возможная роль генетических полиморфизмов еще на стадии клинических испытаний препарата [81].

Выделяют три основные задачи фармакогенетики:

- поиск оптимального препарата для конкретного пациента,
- подбор эффективной дозы выбранного препарата,
- предупреждение побочных эффектов предложенного препарата путем анализа генетической конституции в механизмах фармакодинамики и фармакокинетики.

Основная цель фармакогенетики заключается в том, чтобы дать практическому врачу инструмент, который поможет в выборе препарата и его оптимальной терапевтической дозы в зависимости от генетического полиморфизма. Используя его, практикующий врач будет оценивать возможность влияния индивидуальных особенностей организма на лекарственный ответ, решать вопрос о прогнозируемой эффективности и безопасности назначаемой терапии. Этот инструмент именуется фармакогенетическим тестом [101]. Данный тест предполагает тестирование больных на носительство полиморфных вариантов генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, и алгоритм действий медработника по его использованию для прогнозирования эффективности и безопасности применения препаратов [66].

Для успешного внедрения в клиническую практику фармакогенетический тест должен соответствовать следующим требованиям [50; 52; 101]:

- выявленная ассоциация между наличием генетического полиморфизма и особенностями фармакологического ответа должна быть достаточно выраженной;
- распространенность генетической мутации в популяции должна быть достаточно высокой (более 1%);
- тестирование должно быть доступно для врача и пациента;
- предложенный тест должен обладать высокой чувствительностью и специфичностью;

- фармакогенетический тест должен предлагать алгоритм клинической интерпретации и действий;
- предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов должна быть экономически оправдана;
- применение фармакологического препарата с использованием фармакогенетического теста должно иметь достоверное клиническое преимущество по сравнению с традиционным подходом.

Фармакогенетика, которая является важнейшим элементом персонализированной медицины, сейчас находится на начальном этапе своего развития. Между тем, неблагоприятные ответы на лекарственную терапию, связанные с генетическими полиморфизмами, уже относительно хорошо изучены для сердечных гликозидов, блокаторов рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторов, антиаритмиков, статинов, антигипертензивных препаратов, средств, влияющих на гемостаз [23; 28; 43; 46; 53; 63; 101; 111; 159]. Проведенные исследования показали ассоциации определенных полиморфизмов либо с недостаточным эффектом вышеуказанных препаратов, либо с увеличенным риском развития неблагоприятных лекарственных реакций. Полученные результаты уже используются в клинической практике.

Аспекты же персонализированной терапии для пациентов, страдающих постменопаузальным ОП и проходящих медицинскую реабилитацию, все еще остается малоизученными [40; 171]. Хотя понятно, что тактика подбора лекарственного средства и определения сроков фармакотерапии должны быть индивидуальны для женщин и зависеть не только от степени риска переломов, коморбидности, возможных побочных эффектов и других особенностей каждого клинического случая. Несомненно, должны быть более глубокие и научно обоснованные подходы, опирающиеся на достижения фармакогенетических исследований [168; 171].

Ведь, несмотря на существенные достижения в лечении постменопаузального ОП, реальная клиническая практика свидетельствует о вариабельности результатов одной и той же схемы лечения с применением одних

и тех же препаратов у различных пациентов. Так же отмечается неодинаковая переносимость препаратов, что немаловажно в лечение постменопаузального ОП, учитывая продолжительность терапии. Низкий прирост или отсутствие прироста минеральной плотности кости, а в ряде случаев даже отрицательная динамика показателей остеоденситометрии после 12 месячного курса терапии ОП бисфосфонатами может отмечаться в 26–53% случаев [72; 98; 155]. При этом необходимо учитывать, что хорошим эффектом от проводимой терапии считают прирост МПК на 3% и более.

Несомненно, результат терапии обозначается рядом факторов – возрастом, этнической принадлежностью, сопутствующей патологией, приверженностью к терапии и т.д. Однако считается, что в основе такого индивидуального ответа на лечение лежит вариантная последовательность человеческого генома, что находит отражение в процессах фармакокинетики и фармакодинамики препарата. Генные факторы детерминируют процессы ремоделирования костной ткани, рецепции, иммунного ответа и т.д. [49; 142; 148].

В связи с вариабельностью ответа женщин на антиостеопоротическую терапию большое значение имеют подходы, позволяющие заблаговременно и с высокой долей вероятности прогнозировать возможный результат лечения еще на стадии назначения того или иного препарата. А при разработке таких подходов немаловажными и перспективными могут быть фармакогенетические исследования, направленные на поиск генетических факторов, ответственных за низкий терапевтический ответ костной ткани у женщин с постменопаузальным ОП [148].

Исходя из вышеизложенного, инструменты персонализированной медицины в целом и фармакогенетики в частности могут существенным образом повысить эффективность антиостеопоротической терапии у женщин с постменопаузальным ОП. Ведь объективная оценка терапевтического эффекта при ОП может производиться не раньше, чем через 1–3 года после начала лечения. А назначаются бисфосфонаты длительными курсами – минимальная продолжительность непрерывного их приема составляет 3–5 лет [25; 161].

Поэтому при назначении препаратов для лечения постменопаузального ОП практический врач особенно нуждается в критериях, позволяющих составлять долгосрочный и при этом эффективный индивидуальный план терапии для каждой конкретной женщины [141].

Изыскания в области фармакогенетики постменопаузального ОП осуществляются по нескольким подходам, два из которых признаны главенствующими [148]. Первый подход включает в себя поиск и выявление генов, непосредственно отвечающих за процессы ремоделирования костной ткани и оказывающих влияние на ответ костных клеток на антиостеопоротические препараты. Другой же путь представляет собой поиск генетических детерминант, которые могут существенно изменять процессы фармакокинетики и фармакодинамики. К ним относят гены транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении лекарственных средств из организма, гены, кодирующие ферменты биотрансформации, а также гены, кодирующие молекулы-мишени лекарственных средств. Идентификация определенных аллельных модификаций этих генов является основополагающей в построении фармакогенетических тестов, позволяющих заблаговременно спрогнозировать индивидуальный фармакологический ответ конкретного пациента, подобрать индивидуальную дозировку, а в некоторых случаях и тактику введения препарата.

Появление методов полногеномного анализа сцеплений и полногеномного поиска ассоциаций и их использование в изучении генетики постменопаузального ОП позволило существенно расширить наши представления о генетической архитектуре заболевания [183]. Сейчас уже не возникает сомнений в том, что до 90% случаев ОП генетически детерминировано, и это доказано результатами многочисленных молекулярно-генетических, семейных и близнецовых наблюдений [102; 185]. К настоящему времени установлено более 200 генов кандидатов, которые могут вносить определенный вклад в этиопатогенез заболевания и влиять на скорость потери минеральной плотности кости у женщин в постменопаузе. К таким генам кандидатам ОП относятся также *VDR* (ген рецептора витамина D – *VDR*), *MCM6* (minichromosome maintenance complex

component 6, регулирует экспрессию гена лактазы *LCT*), *CALCR* (ген рецептора кальцитонина), роль полиморфизмов которых в процессах ремоделирования кости подтверждена в ряде исследований [3; 35; 37; 59; 92; 127].

Следует отметить, что, прежде всего, именно гены кандидаты ОП могут определять и особенности индивидуального ответа костной ткани женщины на антиостеопоротические препараты. Считается, что генетическими факторами можно объяснить до 95% различий в степени прироста МПК у больных с ОП в результате проведения специфической терапии.

К настоящему времени выполнен ряд фармакогенетических исследований по постменопаузальному ОП. Было изучено влияние отдельных генетических факторов на эффективность лечения постменопаузального ОП препаратами кальция и витамина D [19; 128], эстрогенами [108; 178], селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов [160; 170], алендронатом и некоторыми другими бисфосфонатами [24; 73; 87; 91; 93; 123; 124; 125; 145; 162; 174; 176; 177; 188], стронцием ранелатом [64; 87], терипаратидом [177] и др. При этом была изучен вклад в результат лечения больных с ОП таких генов как *ESR1*, *VDR*, *COL1A1*, *LRP5*, *LRP6*, *IL-1*, *IL-10*, *IL12B*, *IL23R*, *IL17A*, *INF-γ*, *TNFSF11*, *TNFRSF11A*, *TNFRSF11B* и др. Для части полиморфизмов вышеуказанных генов была доказана их роль в восстановлении костной ткани в процессе лечения. Наряду с этим выполняется и фармакогенетическая оценка ряда других генетических систем, в частности генов, кодирующих ферменты внутриклеточного мевалонатного пути фарнезилпирофосфатсинтазы (FDPS) и геранилгеранилдифосфатсинтазы (GGPS), способных регулировать метаболизм бисфосфонатов [72; 148; 149].

Благодаря вышеуказанным исследованиям в области поиска кандидатных генов, которые влияют на характер и интенсивность ответа при приеме антиостеопоротических препаратов, была подтверждена, по крайней мере, частично, гипотеза о том, что каждый конкретный фармакологический препарат имеет «генетический ключ», который реализует индивидуальную эффективность лечения [83; 136]. Результаты проведенных исследований позволили получить

свидетельства влияния генетических полиморфизмов на эффект антиостеопоротической терапии при постменопаузальном ОП и подтвердить важность фармакогенетических аспектов в лечении данного заболевания у женщин, а также необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

При этом необходимо отметить, что не все из доступных антиостеопоротических препаратов были объектом изучения фармакогенетики. К настоящему времени не закончен и поиск генов, потенциально способных влиять на результат терапии ОП. Более того, не проведены исследования фармакогенетических аспектов одного из наиболее востребованных в клинической практике препаратов – ибандроната. В том числе не изучено влияние на эффект от приема ибандроната у женщин с постменопаузальным ОП патогенетически вовлеченных в этиопатогенез заболевания костной ткани генетических полиморфизмов генов *VDR* (rs1544410, rs10735810), *MCM6* (rs4988235), *CALCR* (rs1801197). А имеющиеся единичные работы, направленные на исследование роли отдельных генетических полиморфизмов на эффекты ибандроната в лечении постменопаузального ОП были проведены на небольшом количестве наблюдений. Это, по всей видимости, и не позволило сделать обоснованные выводы. Так, при обследовании 53 женщин в динамике терапии ибандроновой кислотой не было выявлено влияния полиморфизмов гена *VDR* на эффективность терапии [87].

Кроме вышеизложенного, следует отметить, что перед началом терапии бисфосфонатами, а также в процессе лечения проводится тщательное клиническое обследование женщин, которое сопровождается динамичным лабораторным контролем. Целесообразным и необходимым является выполнение анализов крови, позволяющих оценивать биохимические параметры, гормональный и витаминный статус, маркеры костного метаболизма, при помощи которых изучается количество кальция в крови, функция печени, почек, насыщенность витамином D и т.д. Эти исследования необходимы для оценки как отдельных органов и систем, так и состояния организма в целом. С одной стороны, использование лабораторных анализов в комплексе с клиническими и

инструментальными данными для выявления и коррекции нарушений здоровья женщины может быть важным для предупреждения осложнений и побочных эффектов в ответ на длительный прием бисфосфонатов [69; 76]. С другой стороны, наличие патологических процессов в организме женщины может, в конечном итоге, неблагоприятно влиять и на эффективность терапии постменопаузального остеопороза. Кроме того, необходимо учитывать и то, что изменения вышеуказанных сывороточных показателей могут отражать генетические особенности женщин, оказывать влияние на процессы ремоделирования костной ткани и ее восстановление или, по крайней мере, сопутствовать индивидуальному ответу женщины на антиостеопоротическую терапию.

РАЗДЕЛ 2

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных женщин

Работа выполнялась в Донецком клиническом территориальном медицинском объединении Минздрава ДНР (ДОКТМО) в течение 2014 – 2020 гг. Лабораторные исследования (определение генетических полиморфизмов, биохимических параметров, гормонов, маркеров костного метаболизма) осуществлялись на базе медицинской лаборатории «Укрмедсервис». Остеоденситометрия методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии выполнялась в Республиканском травматологическом центре Минздрава ДНР.

Всего обследовано 522 женщины. Обязательным условием для отбора женщин в исследование было получение от каждой из них письменного добровольного согласия на участие. Все пациенты при первом посещении были информированы о целях и характере исследования и имели возможность задать вопросы по всем интересующим аспектам.

Данное исследование полностью отвечает стандартам надлежащей клинической практики, принципам Хельсинской декларации, Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, соответствующим положениям ВОЗ, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики и исключает ограничение интересов пациента и нанесение вреда его здоровью. Соответствие исследования этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, подтверждено решением этического комитета ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и исследованы следующие рабочие гипотезы:

1. Частота остеопоротических изменений у женщин в постменопаузе зависит от физических особенностей женщин, возраста и гинекологического анамнеза.

2. Гены кандидаты ОП могут определять особенности индивидуального ответа костной ткани женщины на терапию ибандроновой кислотой.

3. Изучение биохимических параметров (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, глюкоза, холестерин общий, креатинин, мочевины, белок общий, альбумин, Са, Mg, Fe, K, P, Zn, Cu), маркеров костного обмена (остеокальцин, Beta-CrossLaps), а также уровней витамина D (25(OH)D) и паратгормона в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты позволят расширить наши представления о процессах, происходящих в организме под воздействием вышеуказанного лекарственного средства.

4. Участие генетических полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена VDR, rs4988235 гена MCM6, rs1801197 гена CALCR в биохимических процессах и костном ремоделировании может специфически отражаться в сывороточных уровнях отдельных биохимических показателей, маркеров костного обмена, витамина D и паратгормона.

5. Установление генетических предикторов ответа на терапию ибандронатом позволит индивидуализировать лечение больных и повысить эффективность терапии «неответчиков» на вышеуказанный препарат.

Дизайн исследования. Для достижения цели и решения поставленных задач исследование выполнялось в 3 этапа.

На I этапе была изучена распространенность постменопаузального ОП. Для этого была выполнена остеоденситометрия 274 женщинам постменопаузального возраста, отобранным случайным образом. Возраст обследованных женщин был в пределах от 41 года до 88 лет, а длительность постменопаузального периода – от 1 года до 38 лет. Минимальные и максимальные показатели роста, веса, ИМТ составили 139 см и 180,0 см, 49,0 кг и 130 кг, 17,8 ед. и 46,7 ед. соответственно.

Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле:

$$ИМТ = m/h^2, \text{ где } m - \text{масса тела (кг), } h - \text{рост (м).}$$

II этап исследования предполагал изучение эффективности лечения постменопаузального ОП у женщин в зависимости от отдельных генетических полиморфизмов, биохимических параметров, гормонов, маркеров костного метаболизма. Для этого было проведено открытое проспективное исследование и выполнено комплексное обследование 117 женщин с постменопаузальным ОП в динамике лечения.

Критерии включения в исследование: женский пол, клиническое и лабораторное подтверждение постменопаузы, инструментально доказанный ОП, письменное добровольное информированное согласие женщины.

Критерии исключения: прием женщинами антиостеопоротических препаратов или гормональной заместительной терапии, наличие вторичного ОП (хирургическая или медикаментозная менопауза, длительная иммобилизация, прием глюкокортикостероидных препаратов, хронические заболевания почек и печени, аутоиммунная и онкологическая патология, системные заболевания соединительной ткани, гипертиреоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет и др.).

Курс терапии продолжительностью 12 месяцев был стандартным и включал прием ибандроновой кислоты по 1 таблетке (150,0 мг) 1 раз в месяц, а также кальция и холекальциферола в суточных дозах 1000 мг и 800 МЕ соответственно. Кроме того, всем женщинам рекомендовались общепринятые лечебно-профилактические мероприятия, в том числе сбалансированное питание, физические упражнения, устранение вредных привычек и т.д.

До начала и после завершения курса лечения женщинам выполнялась остеоденситометрия методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Оценка эффективности лечения производилась по приросту МПК, выраженному в процентах, отдельно по каждой зоне выполнения остеоденситометрии. Прирост МПК (Δ МПК) рассчитывался по формуле:

$$\Delta \text{МПК} = [(МПК_2 - МПК_1) / МПК_1] \times 100,$$

где МПК₁ и МПК₂ – значение до и по окончании курса терапии.

Всем женщинам выполнялись молекулярно-генетические исследования, а также дважды (до и спустя 12 месяцев лечения) производилось определение

биохимических параметров, маркеров костного метаболизма, витамина D, паратгормона (Таблица 2.1). Контрольную группу составили 75 условно здоровых женщин постменопаузального возраста без остеопоротических нарушений.

Таблица 2.1 – Структура выполненных исследований пациентам с постменопаузальным ОП в динамике лечения, а также женщинам контрольной группы

Категории исследований	Женщины с постменопаузальным остеопорозом		Контрольная группа
	До лечения	После лечения	
Остеоденситометрия	117	117	75
Молекулярно-генетические	117	-	-
Биохимические	117	114	75
Витамин D (25(OH)D), маркеры костного обмена, паратгормон	117	114	60

Женщины обеих сравниваемых групп (пациенты в динамике лечения постменопаузального ОП и контрольная группа) были сопоставимы по возрасту и длительности постменопаузального периода (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Показатели возраста и длительности постменопаузального периода у отобранных на II этап исследования женщин с остеопорозом и в контрольной группе

Показатели	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3)		P
	Здоровые (n = 75)	Остеопороз (n = 117)	
Возраст, лет	60,0 (54,0-64,0)	58,0 (54,0-63,0)	0,118
Длительность постменопаузы, лет	10,0 (5,0-17,0)	10,0 (4,0-15,0)	0,400

По результатам II этапа исследования были разработаны персонифицированные схемы терапии постменопаузального ОП с учетом генетических особенностей, биохимических параметров, маркеров костного обмена и витамина D.

Предложенные индивидуализированные подходы были апробированы на III этапе работы. С целью оценки предложенных персонифицированных схем терапии было обследовано 56 женщин с постменопаузальным ОП. Критерии включения и не включения были аналогичны тем, которые использовались на II этапе. Лечение с использованием разработанных схем назначалось на период 12 месяцев. До и по окончании лечения производилась остеоденситометрия и оценивалась эффективность терапии по рассчитанному показателю $\Delta\text{МПК}$. Всем женщинам выполнялись молекулярно-генетические исследования. Контрольными данными служили результаты лечения женщин ($n = 117$) с постменопаузальным ОП по стандартной схеме, аналогичной той, которая использовалась на II этапе. Дизайн исследования отражен на Рисунке 2.1.

I этап	Одномоментное обследование 274 женщин постменопаузального возраста, отобранных случайным образом, методом DEXA с целью определения распространенности ОП.
II этап	Проспективное комплексное исследование 117 женщин с постменопаузальным ОП в динамике лечения с целью выявления факторов, оказывающих влияние на эффективность лечения (генетические полиморфизмы, биохимические параметры, отдельные гормоны и маркеры костного обмена). Контрольная группа – 75 женщин аналогичных характеристик, не имеющих ОП.
III этап	Разработка и оценка предложенных персонифицированных схем терапии у 56 женщин с постменопаузальным ОП на основе результатов II этапа. Контрольная группа – 117 женщин с постменопаузальным ОП, получивших стандартную терапию.

Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

2.2. Инструментальные и лабораторные методы исследования

Остеоденситометрия костной ткани женщинам выполнялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Исследование проводилось на уровне поясничных позвонков L1–L4 (Lumbar Spine), проксимальных отделов левой и правой бедренной кости (Total Hip), в том числе зоны шейки левого и правого бедра (Neck Hip). Измерения выполнялись с помощью денситометра «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США). Результаты остеоденситометрии представлялись в виде показателей МПК и Т-критерия. При трактовке результатов денситометрии исходили из критериев ВОЗ: нормальными считались показатели Т-критерия в пределах до -1,0 стандартных отклонений от пиковой костной массы. Более низкие значения Т-критерия соответствовали остеопении (ниже -1,0 до -2,5 стандартных отклонений) и ОП (-2,5 стандартных отклонений и ниже).

Для выполнения лабораторных исследований использовалась периферическая кровь женщин, отобранная утром (с 8⁰⁰ до 10⁰⁰ часов) натощак при помощи вакуумных систем производства «HEBEI XINLE SCI AND TECH CO., LTD» (Китай). Использовались 2 вида пробирок: пробирки с активатором свертывания для выполнения серологических исследований и пробирки с антикоагулянтом динатриевой солью этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) для проведения молекулярно-генетических исследований.

Выделение сыворотки производилось путем центрифугирования цельной крови в течение 15 мин при 3000 об/мин (1760 g). Для этого использовалась центрифуга лабораторная ОПН-3.02 «Дастан» (Киргизская республика). Выделенная сыворотка предназначалась для определения биохимических показателей, паратгормона, витамина D, маркеров костного обмена.

Из биохимических показателей в сыворотке крови определялись показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), глюкозы, холестерина общего, креатинина, мочевины, белка общего, альбумина, кальция (Ca), магния

(Mg), железа (Fe), калия (K), фосфора (P), цинка (Zn), меди (Cu). Для исследования вышеуказанных сывороточных факторов (Таблица 2.3) использовались автоматический биохимический анализатор «ChemWell» (США) и наборы реагентов «Global Scientific» (США) и «Вектор-Бест» (Россия).

Таблица 2.3 – Перечень исследованных биохимических показателей и характеристики наборов реагентов производства «Вектор-Бест» (Россия) и «Global Scientific» (США)

Производители	Показатели	Чувствительность / линейность
«Вектор-Бест» (РФ)	Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	2,0 / 0–600,0 Ед/л
	Аспартатаминотрансфераза (АСТ)	2,0 / 0–800,0 Ед/л
	Глюкоза натощак	0,06 / 0,5–55,5 ммоль/л
	Креатинин	25,0 / 25–1300 мкмоль/л
	Мочевина	0,5 / 0–50 ммоль/л
	Калий (K)	1,0 / 0–10,0 ммоль/л
	Белок общий	2,0 / 10,0–120,0 г/л
	Альбумин	2,0 / 2,0–70,0 г/л
	Кальций (Ca)	0,3 / 0,5–6,0 ммоль/л
	Фосфор (P)	0,1 / 0,5–7,0 ммоль/л
«Global Scientific» (США)	Щелочная фосфатаза (ЩФ)	1,0 / 0,0–1000,0 Ед/л
	Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)	1,0 / 0,0–800,0 Ед/л
	Холестерин общий	0,1 / 0,0–18,3 ммоль/л
	Магний (Mg)	0,02 / 0,0–2,0 ммоль/л
	Железо (Fe)	1,0 / 0,0–89,3 мкмоль/л
	Цинк (Zn)	1,0 / 0–61,2 мкмоль/л
	Медь (Cu)	1,0 / 0,0–78,65 мкмоль/л

Кроме рутинных биохимических параметров в сыворотке крови женщин определялось содержание β -Crosslaps, ОК, 25 (ОН) D и паратгормона. При этом использовались иммуноферментные тест-системы производства «DRG Instruments GmbH» (Германия), «Wuhan Fine Biotech Co., Ltd.» (Китай) и «DIAsource ImmunoAssays S.A.» (Бельгия). Характеристика использованных наборов реагентов представлена в Таблице 2.4. Учет результатов производился при

помощи анализатора иммуноферментного «LabLine-022» (LABLINE Diagnostics, Австрия).

Таблица 2.4 – Характеристики иммуноферментных тест-систем, использованных при выполнении исследований

Производитель	Показатели	Чувствительность / диапазон измерений
«DRG Instruments GmbH», Германия	Прогормональная форма витамина D (25(OH)D)	3,22 / 3,22–120,0 нг/мл
«Wuhan Fine Biotech Co., Ltd.», Китай	Карбокси-терминальный телопептид коллагена I типа (β -CrossLaps)	0,075 / 0,075–8,000 нг/мл
DIAsource ImmunoAssays S.A.», Бельгия	Паратгормон интактный	2,0 / 2,0–1400,0 пг/мл
	Остеокальцин (ОК)	0,08 / 0,08–75,0 нг/мл

Клеточный осадок из пробирок с ЭДТА предназначался для молекулярно-генетических исследований. Генетические полиморфизмы rs1544410 (283 A > G, BsmI) и rs10735810 (2 A > G, FokI) гена *VDR*, rs4988235 (-13910, T > C) гена *MCM6*, rs1801197 (P447L) гена *CALCR* определялись методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Выделение ДНК и детекцию полиморфизмов (Таблица 2.5) из выделенных клеточных элементов крови осуществляли с помощью коммерческих наборов производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ) и «ГеноТехнология» (Москва, РФ).

Таблица 2.5 – Исследованные полиморфизмы

табл	Гены	Идентификатор*	Полиморфизм
12:47846052	<i>VDR</i>	rs1544410	283 A>G (BsmI)
12:47879112		rs10735810	2 A>G (Lys2Arg) (FokI)
2:135851076	<i>MCM6</i>	rs4988235	-13910, T>C
7:93426441	<i>CALCR</i>	rs1801197	Leu447Pro
Примечание: * – по базе данных dbSNP национального центра биотехнологической информации США			

Учет реакции производился на амплификаторе детектирующем ДТ-96 («ДНК-Технология», Москва, РФ).

2.3. Статистические методы исследования

Статистическую обработку полученных результатов выполняли на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «MedStat». Расчет размера выборки показал, что количество отобранных в исследование женщин достаточен для выполнения поставленных задач.

Перед использованием методов описательной статистики производили проверку распределения количественных показателей на нормальность. При объеме выборки до 50 применяли Критерий Шапиро-Уилка, более 50 – критерий хи-квадрат (χ^2).

В случае нормального распределения показателей использовали параметрические статистические методы. Рассчитывали среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (σ), ошибку среднего (m). Для проверки гипотезы о равенстве средних значений двух несвязанных (независимых) выборок использовали двухвыборочный t-критерий Стьюдента, связанных выборок – парный t-критерий Стьюдента. При множественных сравнениях применяли метод Шеффе. Если распределение отличалось от нормального применяли непараметрические методы. Определяли медиану (Me), интерквартильный размах ($Q1-Q3$), коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Для сравнения центров двух независимых выборок использовался U-тест Манна-Уитни. При множественных сравнениях для трех независимых выборок применялся ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, а затем для парных сравнений – критерий Данна.

Значимость различий в распределении признака между группами оценивали при помощи χ^2 (анализ таблиц сопряженности – таблицы $k \times m$). Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

РАЗДЕЛ 3

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

С целью изучения эпидемиологических характеристик постменопаузального ОП было обследовано 274 женщины в постменопаузе, отобранных случайным образом. У женщин выяснялись возраст, рост, вес, ИМТ, а также длительность постменопаузального периода. Для определения состояния костной ткани всем пациентам выполнялась остеоденситометрия методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Исследование проводилось на уровне поясничных позвонков L1–L4, проксимальных отделов левой и правой бедренной кости, в том числе зоны шейки левого и правого бедра.

Возраст обследованных женщин (медиана и интерквартильный размах Q1–Q3) составил 62,0 (57,0–69,0) года (от 41 года до 88 лет), а длительность постменопаузального периода – 14,0 (7,0–21,0) лет (от 1 года до 38 лет). Показатели роста, веса и ИМТ соответствовали значениям 162,0 (156,0–165,0) см (от 139 см до 180,0 см), 76,0 (68,0–88,0) кг (от 49,0 кг до 130 кг) и 29,4 (26,1–33,4) ед. (от 17,8 ед. до 46,7 ед.).

Анализ результатов остеоденситометрии показал, что среди 274 женщин у 59 лиц был обнаружен ОП. Диагноз ОП устанавливался в том случае, если T показатель был равен или ниже -2,5 стандартных отклонений как минимум в одном из исследуемых участков скелета (Таблица 3.1). Еще у 80 обследованных пациентов была установлена остеопения (T-критерий был в пределах от -1,0 до -2,5 стандартных отклонений). Таким образом, нормальные показатели МПК были установлены всего лишь у 49,3% женщин, а ОП и остеопения были выявлены соответственно в 21,5% и 29,2% случаев.

Таблица 3.1 – Состояние костной ткани по данным остеоденситометрии 274 женщин постменопаузального возраста

Показатели	Всего	Норма	Остеопения	Остеопороз
Абсолютное число	274	135	80	59
Процент	100,0	49,3	29,2	21,5

Следует отметить, что пациенты с остеопенией и ОП по сравнению с условно здоровыми женщинами (Таблица 3.2) имели более старший возраст и более длительный постменопаузальный период ($p < 0,01$). При этом показатели роста, веса и ИМТ у них были значительно ниже ($p < 0,01$). Причем, больные с ОП отличались низкими значениями веса и ИМТ не только от здоровых женщин, но и от пациентов, имеющих остеопению ($p < 0,01$).

Таблица 3.2 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) основных характеристик 274 женщин постменопаузального возраста в зависимости от результатов остеоденситометрии

Показатели	Группы женщин			Р	Р между группами
	Здоровые (n=135)	С остеопенией (n=80)	С остеопорозом (n=59)		
Возраст (лет)	60,0 (55,0-65,0)	63,5 (59,0-73,0)	64,0 (59,0-72,0)	<0,001	1-2:<0,01 1-3:<0,01
Рост (см)	164,0 (159,0-168,0)	159,0 (154,5-163,5)	159,0 (154,0-164,0)	<0,001	1-2:<0,01 1-3:<0,01
Вес (кг)	86,0 (74,0-93,0)	72,0 (66,5-80,5)	65,0 (57,0-75,0)	<0,001	1-2:<0,01 1-3:<0,01 2-3:<0,01
Индекс массы тела	32,0 (28,3-34,9)	29,1 (26,1-32,9)	25,5 (23,7-29,0)	<0,001	1-2:<0,01 1-3:<0,01 2-3:<0,01
Длитель- ность пост- менопаузы (лет)	10,0 (5,0-18,0)	15,5 (8,5-23,5)	15,0 (12,0-24,0)	<0,001	1-2:<0,01 1-3:<0,01

Зависимость риска развития постменопаузального ОП от вышеуказанных характеристик женщин была подтверждена также и выполненным корреляционным анализом (Таблица 3.3). Во всех изученных участках скелета показатели МПК у обследованных лиц имели отрицательные связи с возрастом ($r_s = -0,155$ – $r_s = -0,378$; $p < 0,05$) и длительностью постменопаузального периода ($r_s = -0,251$ – $r_s = -0,394$; $p < 0,05$) и положительные ассоциации с показателями роста ($r_s = 0,249$ – $r_s = 0,311$; $p < 0,05$), веса ($r_s = 0,452$ – $r_s = 0,554$; $p < 0,05$) и ИМТ ($r_s = 0,302$ – $r_s = 0,453$; $p < 0,05$).

Таблица 3.3 – Достоверные ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции Спирмена (r_s) между основными характеристиками и показателями минеральной плотности костной ткани у 274 женщин постменопаузального возраста

Показатели	МПК (г/см ²) в:				
	позвонках L1–L4, n=274	левой бедренной кости		правой бедренной кости	
		шейка, n=137	весь проксимальный отдел, n=274	шейка, n=102	весь проксимальный отдел, n=102
Возраст (лет)	-0,155	-0,332	-0,341	-0,378	-0,257
Рост (см)	0,249	0,299	0,255	0,311	0,278
Вес (кг)	0,527	0,492	0,554	0,452	0,467
Индекс массы тела	0,438	0,352	0,453	0,302	0,331
Длительность постменопаузы (лет)	-0,251	-0,340	-0,394	-0,333	-0,308

Для исследования роли возрастного фактора в развитии постменопаузального ОП была изучена частота выявления остеопоротических нарушений у женщин в различных возрастных группах (Таблица 3.4). Следует отметить, что среди обследованных лиц были женщины широкого диапазона

возрастных категорий – от 41 года до 88 лет. Среди них было 22,3% лиц ($n = 61$) в возрасте до 56 лет, 15,3% ($n = 42$) в возрасте 56–59 лет, 28,5% ($n = 78$) в возрасте 60–65 лет, 22,6% ($n = 62$) в возрасте 66–75 лет и 11,3% ($n = 31$) в возрасте более 75 лет.

**Таблица 3.4 – Возрастной состав обследованных 274 женщин
постменопаузального возраста и количество пациентов, имеющих
остеопению и остеопороз, в зависимости от возраста**

Возраст	Всего женщин (n=274)	из них:						Р
		здоровых (n=135)		с остеопенией (n=80)		с остеопорозом (n=59)		
	абс	%	абс	%	абс	%		
<56 лет	61	39	63,9	12	19,7	10	16,4	0,029
56–59 лет	42	26	61,9	9	21,4	7	16,7	
60–65 лет	78	37	47,4	24	30,8	17	21,8	
66–75 лет	62	25	40,3	21	33,9	16	25,8	
>75 лет	31	8	25,8	14	45,2	9	29,0	

Распределение в возрастных группах женщин в зависимости от состояния костной системы показал достоверное ($p = 0,029$) изменение частоты встречаемости больных с ОП и остеопенией (Рисунок 3.1). Удельный вес пациентов с ОП увеличивался от 16,4% в возрастной группе < 56 лет до 29,0% среди женщин старше 75 лет. Аналогично повышалась с возрастом и распространенность остеопении – от 19,7% до 45,2%. Обратная динамика была характерна для здоровых женщин. В группе лиц до 56 лет их было 63,9%, а среди наиболее старших (> 75 лет) – всего лишь 25,8%.

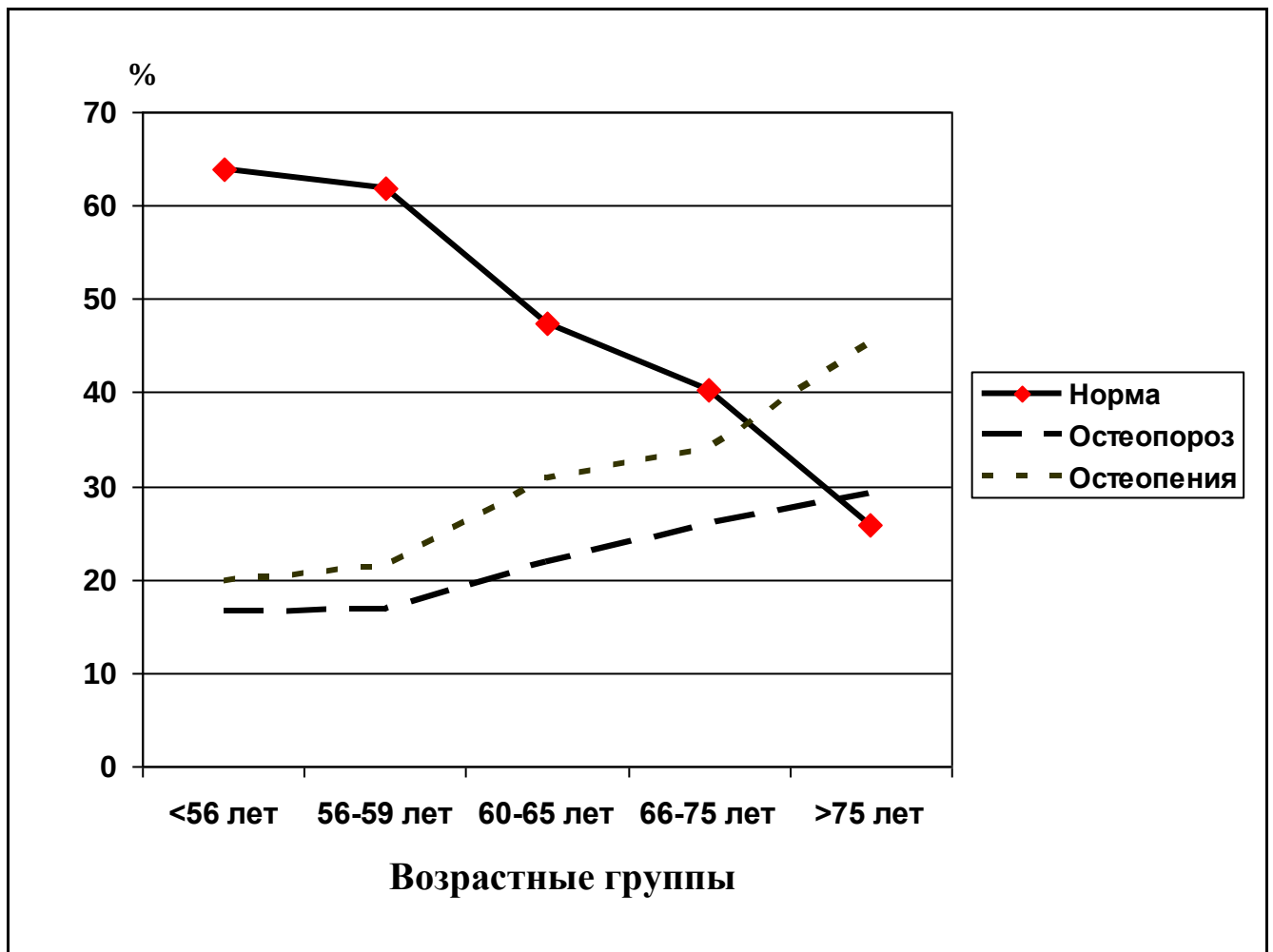


Рисунок 3.1 – Удельный вес женщин постменопаузального возраста с остеопениями и остеопорозом в различных возрастных группах

Изучение влияние еще одного фактора, а именно длительности постменопаузы, на формирование ОП (Рисунок 3.2) также показало неравномерность распределения здоровых женщин и пациентов с ОП и остеопениями в группах лиц с различными сроками после наступления менопаузы ($p < 0,001$).

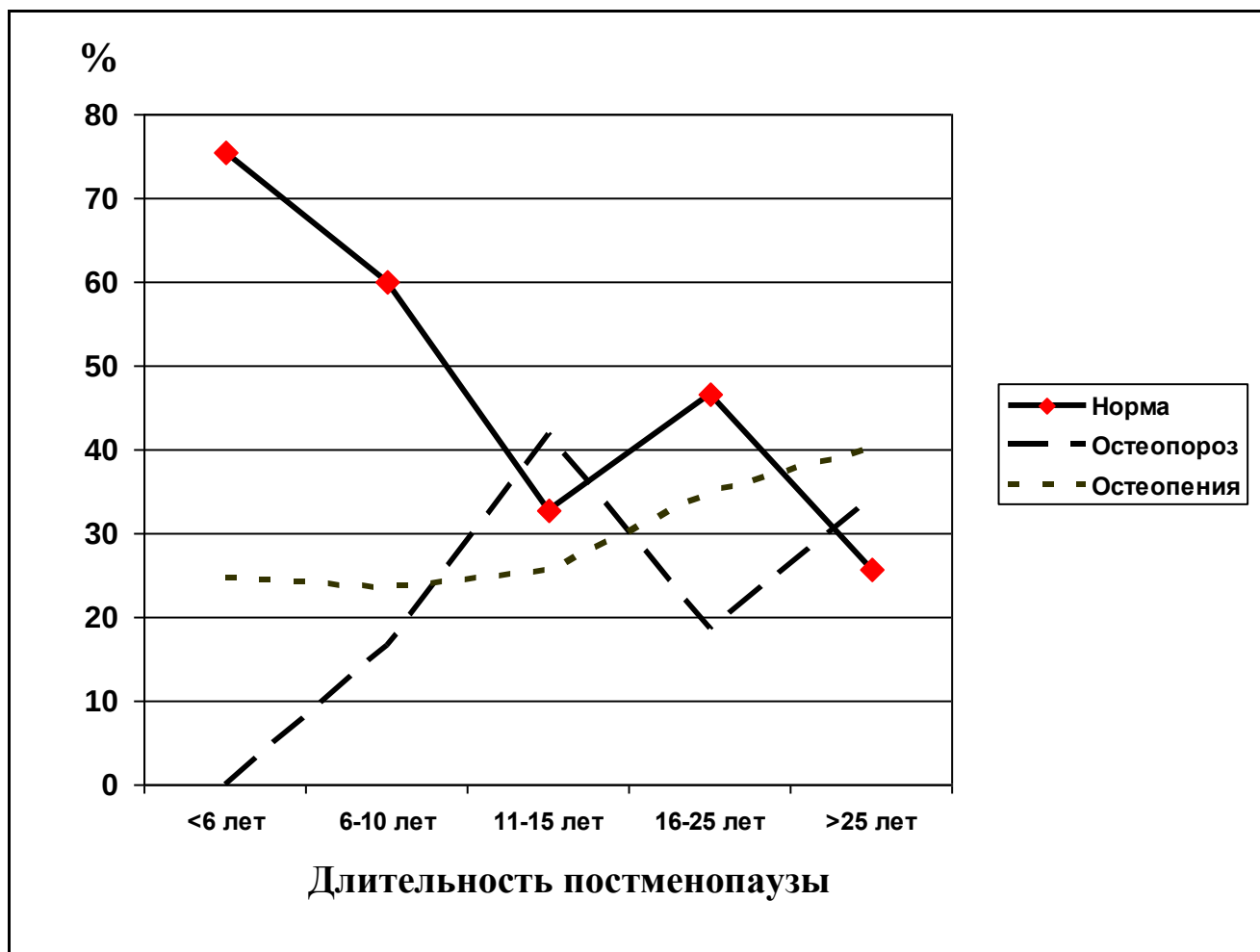


Рисунок 3.2 – Удельный вес женщин постменопаузального возраста с остеопенией и остеопорозом в группах лиц с различной длительностью постменопаузы

С увеличением длительности постменопаузы существенно снижался процент здоровых женщин (от 75,5% до 25,7%) и увеличивался удельный вес пациентов, имеющих остеопению (от 24,5% до 40,0%) или ОП (от 0,0% до 34,3%) (Таблица 3.5)

Таблица 3.5 – Распределение обследованных 274 женщин по группам в зависимости от длительности постменопаузального периода и частота встречаемости среди них больных с остеопорозом и остеопениями

Длительность постмено- паузы	Всего женщин (n=274)	из них:						Р
		здоровых (n=135)		с остеопениями (n=80)		с остеопорозом (n=59)		
		абс	%	абс	%	абс	%	
<6 лет	49	37	75,5	12	24,5	0	0,0	<0,001
6–10 лет	60	36	60,0	14	23,3	10	16,7	
11–15 лет	55	18	32,7	14	25,5	23	41,8	
16–25 лет	75	35	46,7	26	34,7	14	18,6	
>25 лет	35	9	25,7	14	40,0	12	34,3	

Анализ результатов клинико-анамнестического обследования женщин постменопаузального возраста позволил установить ряд особенностей у пациентов с остеопорозом (Таблица 3.6). Так, если по возрасту менархе была выявлена только лишь близкая к статистической значимости тенденция к более раннему началу менструаций при ОП ($p = 0,054$), то по длительности менструального цикла выделенные три группы женщин имели достоверные отличия ($p = 0,033$). Причем, более короткой длительностью менструального цикла больные с постменопаузальным остеопорозом отличались как от контрольной группы ($p < 0,05$), так и пациентов с остеопенией ($p < 0,05$). При этом особенностей менструального цикла (наличие в анамнезе аменореи, опсоменореи, альгоменореи) при ОП и остеопении установлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 3.6 – Результаты клинико-анамнестического обследования женщин с постменопаузальным остеопорозом и остеопениями

Показатели	Здоровые (группа 1, n=128)	Остеопения (группа 2, n=71)	Остеопороз (группа 3, n=58)	P
Возраст менархе, лет, Me (Q1-Q3)	15,0 (14,0-17,0)	15 (14,0-16,0)	14,0 (12,0-16,0)	0,054
Длительность менструального цикла, дней, Me (Q1-Q3)	28,0 (27,0-30,0)	29,0 (27,0-30,0)	27,0 (25,0-29,0)	0,033
Наличие аменореи в анамнезе, n (%)	3 (2,3)	1 (1,4)	2 (3,4)	0,747
Наличие опсоменореи в анамнезе, n (%)	10 (7,8)	8 (11,3)	6 (10,3)	0,693
Наличие альгоменореи в анамнезе, n (%)	15 (11,7)	10 (14,1)	9 (15,5)	0,754
Наличие 3-х и более детей, n (%)	26 (20,3)	14 (19,7)	22 (29,3)	0,330
Бесплодие n (%)	5 (3,9)	2 (2,8)	2 (3,4)	0,714
Возраст менопаузы, лет	50,0 (48,0-52,0)	51,0 (47,0-53,0)	49,0 (46,0-51,0)	0,038
Боль в поясничном отделе позвоночника по 10-ти бальной шкале, баллы, Me (Q1-Q3)	4,0 (2,0-6,0)	5,0 (4,0-8,0)	6,0 (5,0-8,0)	<0,001
Переломы в постменопаузе, n (%)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (0,0-2,0)	<0,001
Пародонтоз, n (%)	21 (16,4)	20 (28,2)	18 (31,0)	0,042
Уменьшение роста на 1 см и более, n (%)	6 (4,7)	4 (5,6)	10 (17,2)	0,009
Табакокурение более 5 сигарет в день, n (%)	9 (7,0)	4 (5,6)	6 (10,3)	0,582

Существенно не различались между собой три группы женщин и по частоте выявления у них бесплодия ($p = 0,714$), количеству детей ($p = 0,330$), показателю табакокурения ($p = 0,582$). Вместе с этим выполненный опрос показал, что наличие ОП у женщин сочеталось с более ранним наступлением менопаузы ($p = 0,038$).

Кроме того, при клиническом обследовании женщин было установлено, что женщины с ОП характеризуются в постменопаузальном периоде увеличенными

показателями количества переломов ($p < 0,001$) и более частой регистрацией снижения роста на 1 см и более ($p = 0,009$). Эти особенности женщин с ОП сопровождались увеличенными болевыми ощущениями в поясничном отделе позвоночника ($p < 0,001$) и более частым выявлением хронического генерализованного пародонтоза ($p = 0,042$).

Таким образом, на первом этапе выполнения работы было проведено одномоментное обследование 274 женщин постменопаузального возраста с целью определения распространенности ОП. Для этого женщины отбирались в исследование случайным образом и с добровольного согласия проходили остеоденситометрию методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Полученные результаты показали, что среди обследованных лиц ОП и остеопения выявляются соответственно в 21,5% ($n = 59$) и 29,2% ($n = 80$) случаев. Следует отметить, что значения МПК во всех изученных участках скелета женщин имели ($p < 0,05$) отрицательные корреляционные связи с показателями возраста и длительности постменопаузы и положительные – с ростом, весом и ИМТ. Изучение частоты встречаемости больных с патологией скелета в различных возрастных группах показало динамику ($p = 0,029$) существенного увеличения удельного веса женщин с ОП и остеопенией от возрастной группы < 56 лет (16,4% и 19,7% соответственно) до женщин наиболее старшего возраста – > 75 лет (29,0% и 45,2% соответственно). Аналогичная зависимость была выявлена и при анализе групп женщин в зависимости от срока после наступления менопаузы. Среди женщин с длительностью постменопаузы менее 6 лет наличие ОП и остеопении регистрировалось в 0,0% и 24,5% соответственно, а более 25 лет – в 34,3% и 40,0% соответственно ($p < 0,001$).

РАЗДЕЛ 4**АССОЦИАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS1544410, RS10735810, RS4988235 И RS1801197 С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА ИБАНДРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ**

С целью исследования влияния генетических факторов на эффективность лечения ОП ибандроновой кислотой было обследовано 117 женщин в постменопаузе. Все женщины имели ОП, инструментально доказанный с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Курс терапии продолжительностью 12 месяцев включал прием женщинами ибандроновой кислоты (по 150,0 мг 1 раз в месяц внутрь), кальция и холекальциферола в суточных дозах 1000 мг и 800 МЕ соответственно, а также стандартно рекомендуемые при ОП лечебно-профилактические мероприятия – сбалансированное питание, физические упражнения, устранение вредных привычек и т.д.

Остеоденситометрия костной ткани производилась женщинам дважды – до начала и после завершения лечения. Оценка эффективности терапии осуществлялась по приросту МПК (Δ МПК) отдельно по каждой зоне выполнения денситометрии.

Молекулярно-генетические исследования включали детекцию полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена *VDR*, rs4988235 гена *MCM6*, rs1801197 гена *CALCR*.

Выполненные исследования показали существенный прирост значений МПК в общей группе женщин с постменопаузальным ОП спустя 12 месяцев перорального приема ибандроната (Таблица 4.1). Эффект от терапии был выявлен во всех исследованных участках скелета женщин ($p < 0,001$). При этом минимальные показатели Δ МПК отмечались в зоне шейки левого бедра ($2,71 \pm 0,53\%$) и всем проксимальном отделе левой бедренной кости ($3,07 \pm 0,43\%$), а максимальные – в поясничных позвонках L1–L4 ($4,55 \pm 0,51\%$).

В зоне проксимального отдела правого бедра и его шейке прирост МПК был одинаков и составил $3,64 \pm 0,66\%$.

Таблица 4.1 – Минеральная плотность костной ткани в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения препаратом ибандроновой кислоты

Участок денситометрии	Минеральная плотность кости ($M \pm m$, г/см ²) в динамике лечения:			Р
	до	через 1 год	% прироста (Δ МПК)	
Поясничные позвонки L1–L4 (n = 116)	0,819 $\pm$ 0,011	0,854 $\pm$ 0,010	4,55 $\pm$ 0,51	<0,001
Шейка левого бедра (n = 113)	0,662 $\pm$ 0,008	0,679 $\pm$ 0,008	2,71 $\pm$ 0,53	<0,001
Весь проксимальный отдел левого бедра (n = 111)	0,795 $\pm$ 0,009	0,819 $\pm$ 0,009	3,07 $\pm$ 0,43	<0,001
Шейка правого бедра (n = 104)	0,659 $\pm$ 0,008	0,681 $\pm$ 0,008	3,64 $\pm$ 0,66	<0,001
Весь проксимальный отдел правого (n = 101)	0,809 $\pm$ 0,011	0,835 $\pm$ 0,010	3,64 $\pm$ 0,66	<0,001

Исследование связи между значениями Δ МПК в различных участках скелета и основными характеристиками женщин перед приемом антиостеопоротического лечения не выявило ($p > 0,05$) наличие достоверных корреляций (Таблица 4.2). Причем, результаты лечения не имели ассоциаций с показателями роста, веса и ИМТ не только на момент начала лечения, но и спустя 12 месяцев ($p > 0,05$). Это позволило исключить влияние на эффективность лечения женщин с постменопаузальным ОП таких показателей как возраст, рост, вес, индекс массы тела, длительность постменопаузы.

Таблица 4.2 – Показатели ранговой корреляции Спирмена между основными характеристиками женщин и величиной прироста минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета в результате лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом в течение 12 месяцев

Показатели	Прирост минеральной плотности (Δ МПК, %) в:				
	позвонках L1–L4	левой бедренной кости		правой бедренной кости	
		шейка	весь проксимальный отдел	шейка	весь проксимальный отдел
Возраст до лечения, лет	-0,08	-0,00	-0,02	-0,11	0,04
Рост до лечения, см	0,03	0,07	-0,11	-0,06	-0,05
Рост после лечения, см	0,03	0,08	-0,11	-0,08	-0,03
Вес до лечения, кг	0,08	0,06	-0,07	0,08	0,03
Вес после лечения, кг	0,06	0,05	-0,06	0,06	0,04
Индекс массы тела до лечения	0,03	0,04	-0,04	0,09	0,04
Индекс массы тела после лечения	0,04	-0,02	-0,03	0,09	0,05
Длительность постменопаузы до лечения, лет	-0,03	-0,01	-0,03	-0,18	-0,07

Результаты изучения ассоциаций генетических маркеров с интенсивностью прироста МПК в результате 12 месячного курса приема ибандроната женщинами с постменопаузальным ОП представлены в Таблицах 4.3–4.6.

Исходя из данных генетического тестирования на полиморфные варианты гена *MCM6* (rs4988235), все женщины были распределены в 3 группы. 1-ю группу составили пациенты с генотипом ТТ вышеуказанного полиморфизма ($n = 14$; 12,0%), а 2-ю и 3-ю – соответственно с генотипами ТС ($n = 53$; 45,3%) и СС ($n = 50$; 42,7%). Сравнение выделенных 3-х групп женщин (Таблица 4.3) показало

отсутствие между ними различий по средним значениям $\Delta\text{МПК}$ во всех изученных участках скелета ($p = 0,199 - p = 0,764$).

Таблица 4.3 – Прирост минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным остеопорозом через 1 год лечения препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от генотипов полиморфизма rs4988235 гена *MCM6*

Участок денситометрии	$\Delta\text{МПК}$ ($M \pm m$, %) в динамике лечения у женщин с генотипами полиморфизма rs4988235:			Р
	ТТ (группа 1)	ТС (группа 2)	СС (группа 3)	
Поясничные позвонки L1--L4	$2,95 \pm 1,61$ (n=14)	$4,42 \pm 0,77$ (n=52)	$5,13 \pm 0,75$ (n=50)	0,418
Шейка левого бедра	$0,24 \pm 1,37$ (n=13)	$2,67 \pm 0,81$ (n=51)	$3,41 \pm 0,81$ (n=49)	0,199
Весь проксимальный отдел левого бедра	$4,22 \pm 0,90$ (n=14)	$3,20 \pm 0,69$ (n=51)	$2,58 \pm 0,64$ (n=46)	0,475
Шейка правого бедра	$2,38 \pm 1,77$ (n=13)	$3,71 \pm 1,12$ (n=45)	$3,93 \pm 0,89$ (n=46)	0,764
Весь проксимальный отдел правого бедра	$1,95 \pm 1,38$ (n=13)	$4,56 \pm 0,93$ (n=45)	$3,19 \pm 1,11$ (n=43)	0,383

Не было установлено влияния на эффективность лечения постменопаузального ОП ибандронатом и полиморфизма rs10735810 гена *VDR* ($p > 0,05$). Результаты лечения женщин, имеющих различные генотипы вышеуказанного полиморфизма (AA, AG, GG), представлены в Таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Прирост минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным остеопорозом через 1 год лечения препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от генотипов полиморфизма rs10735810 гена VDR

Участок денситометрии	ΔМПК (M±m, %) в динамике лечения у женщин с генотипами полиморфизма rs10735810:			P
	AA (группа 1)	AG (группа 2)	GG (группа 3)	
Поясничные позвонки L1–L4	5,17±1,15 (n=30)	3,89±0,66 (n=56)	5,30±1,06 (n=27)	0,426
Шейка левого бедра	3,04±1,27 (n=30)	2,67±0,73 (n=55)	2,42±0,89 (n=28)	0,914
Весь проксимальный отдел левого бедра	2,31±1,00 (n=30)	3,18±0,54 (n=55)	3,73±0,87 (n=26)	0,489
Шейка правого бедра	4,22±1,37 (n=26)	3,34±1,02 (n=52)	3,66±1,04 (n=26)	0,870
Весь проксимальный отдел правого бедра	3,96±1,81 (n=26)	2,99±0,73 (n=51)	4,68±1,21 (n=24)	0,562

Генотипы другого исследованного полиморфизма гена VDR (rs1544410) также не обнаружили ассоциаций ($p > 0,05$) с динамикой прироста МПК в проксимальных отделах и шейках правого и левого бедра женщин (Таблица 4.5). Однако была выявлена ассоциация вышеуказанного полиморфизма с результатами денситометрии зоны поясничных позвонков L1–L4 ($p < 0,05$). Сравнение МПК поясничных позвонков до и после терапии показало более низкий прирост значений плотности кости у женщин с генотипом GG полиморфизма rs1544410 ($3,41 \pm 0,60\%$), чем у всех остальных женщин

($5,51 \pm 0,78\%$; $p = 0,036$) или у обладателей только генотипа AA ($7,94 \pm 1,83\%$; $p = 0,02$).

Таблица 4.5 – Прирост минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным остеопорозом через 1 год лечения препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от генотипов полиморфизма rs1544410 гена VDR

Участок денситометрии	Δ МПК ($M \pm m$, %) в динамике лечения у женщин с генотипами полиморфизма rs1544410:			Р	Р между группами
	AA (группа 1)	AG (группа 2)	GG (группа 3)		
Поясничные позвонки L1–L4	$7,94 \pm 1,83$ (n=14)	$4,81 \pm 0,84$ (n=50)	$3,41 \pm 0,60$ (n=52)	<0,05	1-2: 0,16 1-3: 0,02 2-3: 0,42
Шейка левого бедра	$4,29 \pm 1,74$ (n=13)	$2,06 \pm 0,90$ (n=49)	$2,91 \pm 0,67$ (n=51)	0,426	-
Весь проксимальный отдел левого бедра	$4,27 \pm 1,33$ (n=13)	$3,42 \pm 0,69$ (n=47)	$2,47 \pm 0,60$ (n=51)	0,353	-
Шейка правого бедра	$3,84 \pm 1,25$ (n=13)	$3,86 \pm 1,19$ (n=48)	$3,36 \pm 0,87$ (n=43)	0,932	-
Весь проксимальный отдел правого бедра	$5,16 \pm 1,75$ (n=12)	$2,90 \pm 1,05$ (n=46)	$3,96 \pm 0,96$ (n=43)	0,529	-

Изучение возможной роли полиморфизма rs1801197 гена *CALCR* в ответе костной системы женщин с ОП на прием ибандроната показало лишь наличие близкой к достоверности тенденции ($p = 0,082$) к более низким показателям Δ МПК в проксимальном отделе левой бедренной кости у больных с генотипом CC вышеуказанного полиморфизма (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Прирост минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным остеопорозом через 1 год лечения препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от генотипов полиморфизма rs1801197 гена *CALCR*

Участок денситометрии	ΔМПК (М±m, %) в динамике лечения у женщин с генотипами полиморфизма rs1801197:			Р
	ТТ (группа 1)	ТС (группа 2)	СС (группа 1)	
Поясничные позвонки L1–L4	4,50±1,25 (n=28)	4,61±0,71 (n=53)	4,50±0,88 (n=35)	0,990
Шейка левого бедра	4,18±1,37 (n=27)	2,49±0,60 (n=53)	1,86±1,06 (n=33)	0,266
Весь проксимальный отдел левого бедра	4,06±0,81 (n=28)	3,46±0,69 (n=50)	1,65±0,68 (n=33)	0,082
Шейка правого бедра	2,56±1,41 (n=27)	3,72±0,73 (n=46)	4,46±1,51 (n=31)	0,562
Весь проксимальный отдел правого бедра	4,31±1,17 (n=27)	3,18±0,95 (n=43)	3,70±1,36 (n=31)	0,787

Таким образом, при обследовании женщин с постменопаузальным ОП, получивших 12 месячный курс терапии препаратом ибандроновой кислоты, обнаружена ассоциация генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR* с низкими показателями прироста МПК в поясничных позвонках L1-L4 ($p < 0,05$). Влияния других изученных полиморфизмов (rs10735810 гена *VDR*, rs4988235 гена *MCM6* и rs1801197 гена *CALCR*) на эффективность лечения постменопаузального ОП ибандронатом не установлена. Полученные результаты могут быть использованы для разработки персонализированных схем антирезорбтивной терапии при постменопаузальном ОП.

РАЗДЕЛ 5

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ, МАРКЕРЫ КОСТНОГО ОБМЕНА, ПАРАТГОРМОН И ВИТАМИН D У ЖЕНЩИН В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

С целью исследования динамики биохимических показателей сыворотки крови, маркеров костного обмена, паратгормона и витамина D в процессе лечения постменопаузального остеопороза было обследовано 117 женщин с вышеуказанным заболеванием.

Пациенты получали в течение 12 месяцев препараты ибандроната, кальция и холекальциферола в стандартных дозах, выполняли общие лечебно-профилактические мероприятия (сбалансированное питание, физкультура и т.д.).

Исследования выполнялись дважды: до начала терапии и после 12-ти месячного курса лечения. В сыворотке крови, забранной утром натощак, определялись показатели АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, глюкозы, холестерина общего, креатинина, мочевины, белка общего, альбумина, Ca, Mg, Fe, K, P, Zn, Cu. Кроме того, исследовались сывороточные значения ОК, β -CrossLaps, паратгормона и прогормональной формы витамина D – 25 (ОН) D.

В качестве контрольных служили результаты аналогичных исследований обследования 75 практически здоровых женщин в постменопаузе аналогичного возраста.

На первом этапе статистической обработки полученных результатов было произведено сравнение женщин, имеющих ОП, с контрольной группой по основным характеристикам (Таблица 5.1). Сравнительный анализ показал, что две вышеуказанные группы женщин были равнозначны по возрасту, росту и длительности постменопаузы ($p > 0,05$). Вместе с тем, пациенты с ОП характеризовались существенно более низкими значениями веса и индекса массы тела ($p < 0,001$).

Таблица 5.1 – Основные характеристики женщин с постменопаузальным остеопорозом в начале антиостеопоротической терапии

Показатели	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3)		P
	Здоровые (n=75)	Остеопороз (n=117)	
Возраст, лет	60,0 (54,0-64,0)	58,0 (54,0-63,0)	0,118
Рост, см	164,0 (158,5-167,0)	162,0 (158,0-165,0)	0,105
Вес, кг	88,0 (78,0-98,0)	68,0 (60,0-73,0)	<0,001
Индекс массы тела	35,5 (29,4-36,8)	20,8 (18,6-22,9)	<0,001
Длительность постменопаузы, лет	10,0 (5,0-17,0)	10,0 (4,0-15,0)	0,400

5.1. Биохимические показатели сыворотки крови в динамике лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом препаратом ибандроновой кислоты

На втором этапе математического анализа были изучены результаты биохимических исследований у женщин с ОП. В таблице 5.2 представлены биохимические показатели сыворотки крови у обследованных пациентов в динамике лечения.

Установлено, что женщины с ОП на момент начала антиостеопоротической терапии характеризовались увеличенной активностью ЩФ ($p < 0,01$) и сниженными концентрациями в сыворотке крови холестерина, Mg и Fe ($p < 0,05$).

Таблица 5.2 – Основные биохимические показатели сыворотки крови у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандронатом

Показатели	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3)			P
	Здоровые (n=75)	Остеопороз		
		До лечения (n=117)	После лечения (n=114)	
АЛТ, Ед/л	25,5 (19,8-32,4)	26,4 (22,1-33,9)	24,5 # (20,4-29,9)	0,120
АСТ, Ед/л	24,3 (19,7-29,3)	25,9 (20,6-30,2)	24,2 ## (19,0-28,4)	0,081
ЩФ, Ед/л	63,7 (53,8-74,6)	74,6 ** (62,5-86,9)	65,2 ## (56,9-79,6)	<0,001
ГГТП, Ед/мл	21,5 (15,4-28,3)	19,9 (15,1-28,0)	22,2 (16,0-28,0)	0,715
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,44 (5,03-5,96)	5,33 (4,88-5,82)	5,37 (4,99-5,89)	0,300
Холестерин, ммоль/л	5,97 (5,22-6,55)	5,44 * (4,84-6,31)	5,49 * (4,76-6,34)	0,016
Креатинин, мкмоль/л	74,9 (66,5-87,0)	75,6 (65,8-86,2)	76,5 (66,5-85,9)	0,926
Мочевина, ммоль/л	5,3 (4,4-6,5)	5,3 (4,5-6,5)	5,1 (4,2-6,2)	0,577
Белок общий, г/л	72,7 (67,8-78,7)	73,3 (70,3-77,4)	73,3 (68-79,5)	0,752
Альбумин, г/л	39,5 (37,7-41,8)	39,7 (37,8-41,1)	40,0 (38,1-41,9)	0,562
Примечание: * и ** соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой; # и ## – соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,01$ у больных в динамике лечения				

Следует отметить, что в результате 12 месячного приема препаратов у пациентов была отмечена динамика снижения активности ЩФ ($p = 0,009$) и увеличения сывороточных уровней Mg ($p = 0,004$) и Fe ($p = 0,002$). Вследствие этого значения вышеуказанных трех показателей достигли после лечения контрольных значений. Содержание же общего холестерина у женщин с ОП

оставалось более низким, чем в контрольной группе, и после курса терапии ($p < 0,05$) (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Микро- и макроэлементы сыворотки крови у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандронатом

Показатели	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3)			Р
	Здоровые (n=75)	Остеопороз		
		До лечения (n=117)	После лечения (n=114)	
Са, ммоль/л	2,31 (2,26-2,40)	2,29 (2,15-2,43)	2,28 (2,25-2,36)	0,128
Mg, ммоль/л	0,79 (0,76-0,84)	0,74 * (0,66-0,85)	0,80 ## (0,76-0,84)	0,003
Fe, мкмоль/л	14,5 (11,9-17,0)	13,2 * (9,9-15,8)	14,7 ## (11,5-17,0)	0,005
К, ммоль/л	4,51 (4,28-4,78)	4,38 (4,00-4,82)	4,52 (4,15-4,84)	0,256
Р, ммоль/л	1,14 (0,92-1,27)	1,13 (0,96-1,36)	1,15 (1,05-1,28)	0,670
Zn, мкмоль/л	13,4 (11,4-15,4)	13,7 (11,9-16,3)	13,7 (11,7-15,7)	0,800
Си, мкмоль/л	16,5 (13,8-18,9)	16,8 (14,4-18,8)	16,4 (12,9-18,6)	0,287
Примечание: * и ** соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой; # и ## – соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,01$ у больных в динамике лечения				

Кроме того, необходимо обратить внимание на то, что спустя 12 месяцев лечения у женщин с постменопаузальным ОП была обнаружена динамика снижения активности основных ферментов гепатоцитов – АЛТ ($p = 0,023$) и АСТ ($p = 0,002$). Так, если при первом обследовании женщин с ОП показатели активности АЛТ и АСТ составили соответственно 26,4 (22,1–33,9) Ед/л и 25,9 (20,6–30,2) Ед/л, то после терапии – 24,5 (20,4–29,9) Ед/л и 24,2 (19,0–28,4) Ед/л соответственно.

Наряду с изучением уровней биохимических параметров в динамике лечения был проведен также и корреляционный анализ. Исследовались связи

между биохимическими показателями и степенью прироста МПК в различных участках скелета женщин в результате проведенной терапии. Причем, в статистическую обработку были приняты результаты лабораторного тестирования пациентов как до, так и после 12 месячного приема антиостеопоротических препаратов.

Выполненный анализ позволил установить единичные взаимосвязи между изучаемыми признаками. Необходимо указать, что сила обнаруженных корреляций была слабой (Таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Показатели ранговой корреляции Спирмена между основными биохимическими показателями сыворотки крови и величиной прироста минеральной плотности костной ткани у женщин в результате лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом в течение 12 месяцев

Показатели	Прирост минеральной плотности (ΔМПК, %) в:				
	позвонках L1-L4	левой бедренной кости		правой бедренной кости	
		шейка	весь проксимальный отдел	шейка	весь проксимальный отдел
АЛТ, Ед/л	-	-	-	-	-
АСТ, Ед/л	-	-	-	-	-
ЩФ, Ед/л	- / 0,24	-	- / 0,22	-	-
ГГТП, Ед/мл	-	-	-	-	-
Глюкоза натощак, ммоль/л	-	-	-	-	-
Холестерин, ммоль/л	-	-	-	-	-
Креатинин, мкмоль/л	-	-	-	-	-
Мочевина, ммоль/л	-	-	-0,23 / -	-	-
Белок общий, г/л	-	-	-	-	-
Альбумин, г/л	-	-	-	-	-
Примечание: в таблице указаны статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции; в числителе указан коэффициент корреляции между ΔМПК и биохимическим параметром до лечения, а в знаменателе – после лечения					

Математическая обработка полученных данных показала, что степень прироста МПК в поясничных позвонках L1–L4 имела положительные связи с исходными концентрациями Ca ($r_s = 0,22$; $p < 0,05$) и Zn ($r_s = 0,22$; $p < 0,05$), а также с активностью ЩФ после лечения ($r_s = 0,24$; $p < 0,05$). Эффект от лечения по данным денситометрии в проксимальном отделе левой бедренной кости имел отрицательную корреляцию с сывороточной концентрацией мочевины до лечения ($r_s = -0,23$; $p < 0,05$) и положительную – с показателем ЩФ после лечения ($r_s = 0,22$; $p < 0,05$) (Таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Показатели ранговой корреляции Спирмена между микро- и макроэлементами сыворотки крови и величиной прироста минеральной плотности костной ткани у женщин в результате лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом в течение 12 месяцев

Показатели	Прирост минеральной плотности (Δ МПК, %) в:				
	позвонках L1–L4	левой бедренной кости		правой бедренной кости	
		шейка	весь проксимальный отдел	шейка	весь проксимальный отдел
Ca, ммоль/л	0,22 / -	-	-	-	-
Mg, ммоль/л	-	-	-	-	-
Fe, мкмоль/л	-	-	-	-	-
K, ммоль/л	-	-	0,23 / -	-	-
P, ммоль/л	-	-	-	-	-
Zn, мкмоль/л	0,22 / -	-	-	-	-
Cu, мкмоль/л	-	-	-	-	-
Примечание: в таблице указаны статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции; в числителе указан коэффициент корреляции между Δ МПК и биохимическим параметром до лечения, а в знаменателе – после лечения					

Таким образом, выполненными исследованиями установлено, что пациенты с постменопаузальным ОП по сравнению со здоровыми женщинами характеризуются более низкими значениями веса и индекса массы тела ($p < 0,001$), показателей в сыворотке крови холестерина, Mg и Fe ($p < 0,05$) при повышенной активности ЩФ ($p < 0,01$). Лечение женщин с ОП сопровождается достоверной динамикой нормализации показателей ЩФ, Mg и Fe ($p < 0,05$), тогда как сывороточный уровень холестерина остается и после терапии на прежнем более низком уровне, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Степень прироста МПК в поясничных позвонках L1–L4 характеризуется положительными связями с исходными концентрациями Ca ($r_s = 0,22$; $p < 0,05$) и Zn ($r_s = 0,22$; $p < 0,05$), а также с активностью ЩФ после лечения ($r_s = 0,24$; $p < 0,05$). Эффект от лечения по данным денситометрии в проксимальном отделе левой бедренной кости отрицательно коррелирует с сывороточной концентрацией мочевины до лечения ($r_s = -0,23$; $p < 0,05$) и положительно – с показателем ЩФ после лечения ($r_s = 0,22$; $p < 0,05$).

Полученные результаты целесообразно использовать для ранней диагностики постменопаузального остеопороза и учитывать при лечении женщин с вышеуказанным заболеванием.

5.2. Маркеры костного обмена, витамин D и паратгормон у женщин в динамике лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом

Целью лечения постменопаузального остеопороза (ОП) является снижение риска возникновения низкоэнергетических переломов, а вероятность механических повреждений костей определяется, в первую очередь, их минеральной плотностью (МПК). Поэтому «золотым стандартом» для оценки эффективности антиостеопоротической терапии считается двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, позволяющая с высокой точностью выполнять мониторинг динамики МПК в процессе лечения. Следует отметить, что выполнение остеоденситометрии женщинам рекомендуется не ранее, чем через 1–

3 года после начала лечения. В качестве альтернативы или важного дополнения к выполнению остеоденситометрии могут выступать методы изучения маркеров костного обмена.

В процессе ремоделирования костной ткани выделяют две основные фазы – резорбции и формирования, в которых участвуют остеокласты и остеобласты. Первая фаза сопровождается повышением уровней маркеров резорбции, ведущую роль среди которых отводят продукту деградации коллагена – β -форме С-терминального телопептида коллагена I типа (β -СТх, β -Crosslaps). К маркерам остеогенеза относят щелочную фосфатазу (ЩФ) и остеокальцин (ОК). В настоящее время обсуждается практическая значимость маркеров костного обмена и разрабатываются рекомендации по внедрению и использованию их при ведении пациентов с постменопаузальным ОП, в том числе получающих терапию бисфосфонатами, которые считаются препаратами первой линии для лечения женщин с вышеуказанным заболеванием. Немаловажным с практической точки зрения может быть и скрининг в динамике лечения таких пациентов на сывороточные уровни паратгормона и насыщенность организма витамином D.

В связи с вышеизложенным было выполнено исследование концентраций в сыворотке крови β -Crosslaps, ОК, 25 (ОН) D и паратгормона в динамике лечения 117 женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты. В качестве контрольных служили результаты обследования 60 практически здоровых женщин в постменопаузе аналогичного возраста.

В таблице 5.6 представлены результаты лабораторных исследований в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП. Установлено, что пациенты, имеющие ОП, на момент начала антиостеопоротической терапии характеризовались повышенными концентрациями в сыворотке крови β -CrossLaps и ОК ($p < 0,01$). В результате 12 месячного курса терапии у женщин была отмечена динамика снижения вышеуказанных показателей ($p < 0,01$). Как следствие, эти маркеры костного метаболизма достигли после лечения контрольных значений.

Таблица 5.6 – Сывороточные показатели (медиана и интерквартильный размах Q1-Q3) отдельных маркеров костного обмена, гормонов и биохимических параметров у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой

Показатели	Здоровые женщины (n=60)	Женщины с постменопаузальным остеопорозом		Р
		До лечения (n=117)	После лечения (n=114)	
25 (ОН) D, нг/мл	18,1 (13,0-24,5)	18,0 (11,6-24,0)	27,0 ^{*,#} (20,8-33,6)	<0,001
Паратгормон интактный, пг/мл	42,3 (29,4-49,6)	42,4 (30,8-54,6)	44,0 (34,5-54,5)	0,424
β-CrossLaps, нг/мл	0,441 (0,287-0,524)	0,611 [*] (0,534-0,763)	0,494 [#] (0,362-0,592)	<0,001
Остеокальцин, нг/мл	21,8 (16,3-28,5)	30,8 [*] (21,5-40,0)	23,9 [#] (18,4-31,3)	<0,001
Примечание: * – $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой; # – $p < 0,01$ у больных в динамике лечения				

До начала терапии женщины с ОП существенно не отличались от контрольной группы по показателям паратгормона и витамина D. Причем, уровни паратгормона в динамике лечения существенно не изменялись, тогда как для значений 25 (ОН) D была установлена динамика нарастания ($p < 0,001$).

Следует обратить внимание на структуру результатов определения у женщин содержания в сыворотке крови 25-гидроксивитамина D. Было установлено относительно большое количество лиц с дефицитом витамина D (уровень 25 (ОН) D менее 20 нг/мл) как среди больных с ОП до начала терапии (у 71 из 117; 60,7%), так и в контрольной группе (у 33 из 60; 55,0%). Проведенный курс лечения, включавший прием холекальциферола, позволил снизить удельный вес дефицитных по витамину D больных до 20,2% ($p < 0,001$). Однако, и после лечения оставался достаточно высокий процент женщин, имеющих дефицит вышеуказанного витамина.

Выполненный корреляционный анализ (Таблица 5.7) показал наличие положительных связей между значениями Δ МПК в зоне проксимального отдела правой бедренной кости с установленными в конце лечения сывороточными уровнями паратгормона ($r_s = 0,25$; $p < 0,05$). Концентрации прогормональной формы витамина D после лечения прямо коррелировали с приростом МПК в шейке правого бедра ($r_s = 0,25$; $p < 0,05$).

Таблица 5.7 – Показатели ранговой корреляции Спирмена уровней в сыворотке крови остеокальцина, β -CrossLaps, паратгормона и 25(OH)D с величиной прироста минеральной плотности костной ткани у женщин в результате лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом в течение 12 месяцев

Показатели	Прирост минеральной плотности (Δ МПК, %) в:				
	позвонках L1–L4	левой бедренной кости		правой бедренной кости	
		шейка	весь проксимальный отдел	шейка	весь проксимальный отдел
25(OH)D, нг/мл	-	-	-	-0,25	-
Паратгормон интактный, пг/мл	-	-	-	-	-0,25
β -CrossLaps, нг/мл	-	-	-	-	-
Остеокальцин, нг/мл	-	-	-	-	-
Примечание: в таблице указаны статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции; в числителе указан коэффициент корреляции между Δ МПК и сывороточным показателем до лечения, а в знаменателе – после лечения					

Таким образом, пациенты с постменопаузальным ОП по сравнению со здоровыми женщинами характеризуются повышенными концентрациями в сыворотке крови β -CrossLaps и ОК ($p < 0,01$). Курс терапии постменопаузального ОП (ибандронат по 150 мг 1 раз в месяц, кальций, холекальциферол, коррекция питания, физические упражнения и т.д.) сопровождается снижением до значений

контрольной группы показателей β -CrossLaps и ОК ($p < 0,01$), а также уменьшением удельного веса дефицитных по витамину D пациентов (от 60,7% до 20,2%; $p < 0,001$). Значения Δ МПК в зоне проксимального отдела правой бедренной кости имели положительные корреляции с установленными в конце лечения сывороточными уровнями паратгормона ($r_s = 0,25$; $p < 0,05$). Концентрации 25 (ОН) D характеризовались прямыми связями с приростом МПК в шейке правого бедра ($r_s = 0,25$; $p < 0,05$).

Полученные результаты необходимо использовать как для ранней диагностики постменопаузального ОП, так и при лечении женщин с вышеуказанным заболеванием.

5.3. Ассоциации полиморфизма rs1544410 гена VDR с отдельными показателями сыворотки крови в динамике лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом

Приведенные результаты проведенного исследования свидетельствуют об особенностях биохимических параметров сыворотки крови, маркеров костного обмена и витамина D у больных постменопаузальным ОП. Установлены и изменения исследованных показателей в динамике лечения женщин препаратом ибандроновой кислоты. Выявленные нарушения при постменопаузальном ОП могут отражать патогенетические механизмы заболевания костной системы, прямо или опосредованно оказывать влияние на скорость увеличения минеральной плотности кости у женщин в постменопаузе в ответ на проводимую терапию. Учитывая важную генетическую составляющую в этиопатогенезе ОП, можно предположить, что выявленные изменения сывороточных уровней биохимических показателей, маркеров костного обмена и т.д. могут быть связаны с генетическими факторами, в том числе теми из них, которые ассоциированы с эффективностью терапии заболевания.

В связи с этим было проведено исследование уровней основных биохимических показателей сыворотки крови, маркеров костного обмена,

витамина D и паратгормона у женщин в динамике лечения постменопаузального ОП ибандронатом в зависимости от генетических полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена *VDR*, rs4988235 гена *MCM6*, rs1801197 гена *CALCR*.

Определение сывороточных показателей АЛТ, АСТ, ГГТП (Таблица 5.8) в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП позволило установить, что уровни вышеуказанных трех биохимических параметров как до лечения, так и после не имели ассоциаций с генотипами полиморфизма rs1544410 гена *VDR*.

При этом активность АЛТ у женщин с генотипом AG в процессе лечения показала такую же динамику снижения ($p = 0,042$), как и в общей группе обследованных пациентов ($p = 0,023$). Сывороточные показатели АСТ имели близкую к достоверности тенденцию к снижению во всех подгруппах пациентов с различными генотипами полиморфизма rs1544410 – AA ($p = 0,058$), AG ($p = 0,077$) и GG ($p = 0,057$).

В отличие от ферментов печени АЛТ и АСТ активность ГГТП в процессе лечения не изменялась ни в общей группе женщин с постменопаузальным ОП, ни среди пациентов с различными полиморфными вариантами гена *VDR* ($p > 0,05$).

Таблица 5.8 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) ферментов АЛТ, АСТ и ГГТП у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs1544410 гена VDR

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs1544410:			
			AA, n=14/14	AG, n=51/49	GG, n=52/51	P
АЛТ, Ед/л	1	26,4 (22,1-33,9)	26,4 (25,6-32,2)	27,1 (23,6-33,9)	25,2 (20,6-34,7)	0,680
	2	24,5 (20,4-29,9)	26,1 (20,0-31,6)	24,3 (20,6-29,6)	24,1 (20,4-29,9)	0,943
	P	0,023	-	0,042	-	
АСТ, Ед/л	1	25,9 (20,6-30,2)	24,5 (20,9-27,5)	25,6 (21,3-29,5)	26,4 (19,8-31,2)	0,693
	2	24,2 (19,0-28,4)	21,4 (18,4-26,7)	23,0 (19,3-28,4)	24,5 (18,4-28,4)	0,531
	P	0,002	0,058	0,077	0,057	
ГГТП, Ед/мл	1	19,9 (15,1-28,0)	16,9 (14,2-31,2)	20,0 (15,8-25,9)	20,1 (14,7-28,3)	0,867
	2	22,2 (16,0-28,0)	19,6 (13,5-25,5)	24,9 (18,8-28,0)	20,2 (16,0-30,0)	0,218
	P	-	-	-	-	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения						

Необходимо отметить особенности показателей ЩФ у больных постменопаузальным ОП в динамике лечения ибандроновой кислотой (Таблица 5.9). Как было отмечено ранее, в общей группе женщин была выявлена динамика снижения активности вышеуказанного фермента ($p = 0,009$). Такой же направленности изменения активности ЩФ в ответ на лечение были установлены и для женщин, обладающих генотипами AA ($p = 0,025$) и AG ($p = 0,001$) полиморфизма rs1544410. Для носителей же генотипа GG были свойственны существенно сниженные показатели ЩФ еще до лечения ($p < 0,01$), которые

оставались на таком же уровне и после проведенной терапии (до лечения – 67,1 [55,3–77,2] Ед/л; после лечения – 62,6 [55,2–79,6] Ед/л; $p>0,05$).

Представленные в Таблице 5.9 результаты обследования женщин с постменопаузальным ОП на сывороточные показатели глюкозы натощак и холестерина общего свидетельствуют об отсутствии существенных связей генотипов полиморфизма rs1544410 с их уровнями до и после лечения, а также их динамикой в процессе наблюдения в течение 12 месяцев терапии.

Таблица 5.9 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) щелочной фосфатазы, глюкозы натощак и холестерина общего у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs1544410 гена VDR

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs1544410:			
			AA, n=14/14	AG, n=51/49	GG, n=52/51	P
ЩФ, Ед/л	1	74,6 (62,5-86,9)	83,4 (75,0-95,1)	76,7 (66,9-90,2)	67,1 ^{**} , ^{##} (55,3-77,2)	<0,001
	2	65,2 (56,9-79,6)	68,6 (57,6-80,4)	68,2 (57,3-79,6)	62,6 (55,2-79,6)	0,762
	P	0,009	0,025	0,001	-	
Глюкоза натощак, ммоль/л	1	5,33 (4,88-5,82)	5,47 (4,94-5,87)	5,31 (4,83-5,94)	5,32 (4,92-5,76)	0,817
	2	5,37 (4,99-5,89)	5,40 (4,98-5,83)	5,39 (5,03-5,89)	5,24 (4,94-5,92)	0,693
	P	-	-	0,095	-	
Холестерин общий, ммоль/л	1	5,44 (4,84-6,31)	5,38 (5,08-6,43)	5,55 (4,85-6,27)	5,30 (4,58-6,52)	0,534
	2	5,49 (4,76-6,34)	5,99 (5,29-6,55)	5,51 (4,96-6,36)	5,19 (4,51-6,27)	0,053
	P	-	-	-	-	

Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения;
сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения;
^{**} и ^{##} - $p<0,01$ по сравнению с женщинами, имеющими генотипы AA или AG соответственно

Аналогично концентрациям в сыворотке крови глюкозы и общего холестерина значения креатинина, мочевины и белка общего во все сроки обследования женщин с постменопаузальным ОП также не обнаружили ассоциаций с генотипами полиморфизма rs1544410 (Таблица 5.10). Была выявлена лишь близкая к статистической значимости тенденция ($p = 0,091$) уменьшения содержания в сыворотке крови общего белка у пациентов в динамике лечения.

Таблица 5.10 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) креатинина, мочевины и белка общего у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs1544410 гена VDR

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs1544410:			
			AA, n=14/14	AG, n=51/49	GG, n=52/51	P
Креатинин, мкмоль/л	1	75,6 (65,8-86,2)	74,2 (62,3-89,1)	73,5 (63,7-86,4)	78,3 (67,1-85,0)	0,536
	2	76,5 (66,5-85,9)	76,2 (60,3-93,4)	79,6 (66,5-88,6)	76,0 (67,5-81,6)	0,705
	P	-	-	-	-	
Мочевина, ммоль/л	1	5,3 (4,5-6,5)	5,7 (5,2-6,6)	5,0 (4,5-6,0)	5,6 (4,5-6,7)	0,281
	2	5,1 (4,2-6,2)	5,7 (4,8-6,3)	5,0 (4,0-6,7)	5,2 (4,3-6,1)	0,866
	P	-	-	-	-	
Белок общий, г/л	1	73,3 (70,3-77,4)	74,1 (72,7-77,4)	73,3 (70,0-77,2)	72,8 (69,8-78,3)	0,577
	2	73,3 (68-79,5)	70,8 (66,2-75,8)	72,4 (66,6-79,7)	74,2 (70,5-81,1)	0,105
	P	-	0,091	-	-	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения						

В таблице 5.11 приведены результаты обследования женщин с постменопаузальным ОП на концентрации в сыворотке крови альбумина, Са и Mg. Уровни альбумина в группах женщин с различными генотипами

полиморфизма rs1544410 в динамике лечения были одинаковыми ($p > 0,05$) и колебались в пределах от 38,8 [37,7–72,2] г/л до 40,5 [38,8–41,7] г/л.

Обращают внимание значения Са у обследованных пациентов (Таблица 5.11). Было установлено, что женщины с ОП, имеющие генотип GG полиморфизма rs1544410, характеризовались до лечения сниженными концентрациями в сыворотке крови Са (2,22 [2,07–2,35] ммоль/л против 2,33 [2,18–2,48] ммоль/л у всех остальных; $p = 0,005$).

Таблица 5.11 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) уровней альбумина, кальция и магния у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs1544410 гена VDR

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs1544410:			
			AA, n=14/14	AG, n=51/49	GG, n=52/51	P
Альбумин, г/л	1	39,7 (37,8-41,1)	38,8 (37,7-72,2)	39,6 (36,6-40,6)	40,0 (38,1-41,8)	0,416
	2	40,0 (38,1-41,9)	40,5 (38,8-41,7)	39,9 (38,6-41,9)	39,7 (37,3-42,0)	0,822
	P	-	-	-	-	
Са, ммоль/л	1	2,29 (2,15-2,43)	2,35 (2,30-2,43)	2,31 (2,14-2,51)	2,22 * (2,07-2,35)	0,011
	2	2,28 (2,25-2,36)	2,33 (2,27-2,42)	2,29 (2,26-2,36)	2,27 * (2,22-2,31)	0,012
	P	-	-	-	0,077	
Mg, ммоль/л	1	0,74 (0,66-0,85)	0,78 (0,69-0,83)	0,74 (0,68-0,84)	0,74 (0,64-0,88)	0,751
	2	0,80 (0,76-0,84)	0,84 (0,73-0,96)	0,80 (0,77-0,83)	0,80 (0,76-0,83)	0,312
	P	0,004	-	0,022	0,100	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения; * - $p < 0,05$ по сравнению с женщинами, имеющими генотип AA						

Несмотря на выявленную тенденцию к увеличению концентраций Са ($p = 0,077$) у пациентов с вышеуказанным генетическим профилем, тем не менее,

Таблица 5.12 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) уровней железа, калия и фосфора у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs1544410 гена *VDR*

Показатели	Срок обсле- дован ия	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs1544410:			
			AA, n=14/14	AG, n=51/49	GG, n=52/51	P
Fe, мкмоль/л	1	13,2 (9,9-15,8)	14,5 (12,6-16,7)	11,1 * (8,7-14,7)	14,3 (12,0-16,2)	0,002
	2	14,7 (11,5-17,0)	15,0 (13,7-16,3)	15,6 (12,5-17,5)	13,6 (10,7-16,2)	0,042
	P	0,002	-	<0,001	-	
K, ммоль/л	1	4,38 (4,00-4,82)	4,55 (4,16-4,93)	4,33 (4,00-4,64)	4,51 (4,02-5,03)	0,252
	2	4,52 (4,15-4,84)	4,16 (3,74-4,64)	4,57 (4,28-5,04)	4,50 (4,14-4,78)	0,053
	P	-	-	0,054	-	
P, ммоль/л	1	1,13 (0,96-1,36)	1,04 (0,79-1,13)	1,13 (0,93-1,39)	1,25 (1,01-1,36)	0,136
	2	1,15 (1,05-1,28)	1,03 (0,80-1,47)	1,15 (1,08-1,28)	1,17 (1,07-1,27)	0,486
	P	-	-	-	-	

Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения; * - p<0.05 по сравнению с женщинами, имеющими генотип AA

В Таблице 5.12 приведены результаты исследования у женщин с постменопаузальным ОП сывороточных уровней Fe, К и Р. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенных связей полиморфизма rs1544410 гена *VDR* с уровнями последних двух биохимических параметров. Повышение же исходно сниженных ($p < 0,05$) концентраций Fe у женщин с генотипом AG вышеуказанного полиморфизма при проведении лечения ($p < 0,001$) отражало динамику, установленную в общей группе женщин.

Уровни в сыворотке крови Zn и Cu существенно не изменялись в динамике лечения постменопаузального ОП и не были связаны с генотипами полиморфизма rs1544410 гена *VDR* (Таблица 5.13). Наряду с этим, в результате лечения в общей группе больных женщин была установлена динамика снижения концентраций маркера остеосинтеза – ОК ($p < 0,01$). Причем, такая же динамика ОК была отмечена и в подгруппах женщин, имеющих генотипы AA ($p = 0,002$) или AG ($p = 0,009$) полиморфизма rs1544410. У обладателей же генотипа GG уровень протеина, участвующего в костеобразовании, в динамике лечения существенно не изменялся ($p > 0,05$).

Таблица 5.13 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) уровней цинка, меди и остеокальцина у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs1544410 гена VDR

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs1544410:			
			AA, n=14/14	AG, n=51/49	GG, n=52/51	P
Zn, мкмоль/л	1	13,7 (11,9-16,3)	14,2 (12,2-16,4)	14,8 (12,3-16,4)	13,2 (11,2-15,9)	0,293
	2	13,7 (11,7-15,7)	13,4 (11,3-16,4)	13,7 (11,5-15,9)	13,8 (11,8-15,3)	0,921
	P	-	-	-	-	
Cu, мкмоль/л	1	16,8 (14,4-18,8)	18,1 (14,6-20,2)	16,8 (14,2-19,8)	16,4 (13,8-18,5)	0,400
	2	16,4 (12,9-18,6)	15,9 (12,2-18,0)	15,3 (13,5-17,6)	16,5 (13,1-19,5)	0,560
	P	-	0,091	-	-	
Остеокальцин, нг/мл	1	30,8 (21,5-40,0)	31,3 (27,4-34,4)	32,3 (24,8-40,1)	28,7 (17,3-41,7)	0,486
	2	23,9 (18,4-31,3)	21,3 (14,9-26,4)	23,8 (20,7-32,0)	24,6 (18,1-31,5)	0,218
	P	<0,01	0,002	0,009	-	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения						

Аналогично динамике снижения в процессе лечения содержания β -Crosslaps в сыворотке крови женщин общей группы изменялись показатели вышеуказанного маркера костной резорбции и у пациентов, имеющих генотипы AG ($p = 0,034$) или GG ($p < 0,01$) полиморфизма rs1544410 гена VDR (Таблица 5.14). Тенденция к снижению ($p = 0,068$) уровней β -Crosslaps была свойственна и для пациентов с AA генотипом вышеуказанного полиморфизма.

Динамика увеличения концентраций 25-гидроксивитамина D в ответ на проводимую терапию в общей группе больных ($p < 0,01$) была отмечена для всех подгрупп женщин с различными генотипами полиморфизма rs1544410. При этом

изученные генетические маркеры не имели ассоциаций с содержанием в сыворотке крови 25 (ОН) D ни до лечения, ни после ($p > 0,05$).

Таблица 5.14 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) уровней β -CrossLaps, паратгормона и 25(ОН)D у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs1544410 гена VDR

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs1544410:			
			AA, n=14/14	AG, n=51/49	GG, n=52/51	P
β -CrossLaps, нг/мл	1	0,611 (0,53-0,76)	0,563 (0,41-0,75)	0,599 (0,52-0,76)	0,632 (0,54-0,81)	0,330
	2	0,494 (0,36-0,60)	0,429 (0,35-0,59)	0,533 (0,41-0,70)	0,506 (0,33-0,55)	0,110
	P	<0,01	0,068	0,034	<0,01	
Паратгормон, пг/мл	1	42,4 (30,8-54,6)	40,4 (21,3-55,5)	40,5 (26,4-46,9)	46,3 ^{*,##} (35,7-68,8)	0,005
	2	44,0 (34,5-54,5)	39,9 (32,3-45,6)	40,1 (34,4-50,0)	47,7 ^{*,##} (38,5-59,5)	0,026
	P	-	-	-	-	
25(ОН)D, нг/мл	1	18,0 (11,6-24,0)	15,6 (10,9-25,4)	19,6 (12,8-24,9)	15,9 (9,2-22,4)	0,147
	2	27,0 (20,8-33,6)	27,6 (23,8-33,1)	27,5 (20,2-35,7)	25,8 (20,9-31,3)	0,594
	P	<0,01	0,007	<0,001	<0,001	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения; * и ^{##} - $p < 0,05$ и $p < 0,01$ по сравнению с женщинами, имеющими генотип AA или AG соответственно						

Дважды проведенное обследование женщин в динамике лечения показало стабильную связь генотипа GG с повышенными уровнями паратгормона (до лечения: 46,3 [35,7–68,8] пг/мл против 40,5 [26,4–47,8] пг/мл у всех остальных; $p = 0,001$; после лечения: 47,7 [38,5–59,5] пг/мл против 40,1 [34,1–50,0] пг/мл у всех остальных; $p = 0,008$).

Таким образом, исследование биохимических параметров, маркеров костного обмена, витамина D и паратгормона у женщин в динамике лечения постменопаузального ОП в зависимости от полиморфных вариантов гена VDR свидетельствует о наличии определенных особенностей у женщин с генотипом GG полиморфизма rs1544410.

Для носителей вышеуказанного генотипа была свойственна существенно сниженная активность ЩФ до лечения ($p < 0,01$), которая оставалась на таком же уровне и после проведенной терапии ($p > 0,05$). При этом у обладателей других генотипов показатели фермента достоверно снижались в динамике наблюдения ($p < 0,05$). Аналогично у обладателей генотипа GG существенно не изменялся в динамике лечения и уровень ОК ($p > 0,05$). У остальных же женщин значения ОК значительно снижались: и в общей группе женщин ($p < 0,01$) и в подгруппах пациентов, имеющих генотипы AA ($p = 0,002$) или AG ($p = 0,009$).

Обращают внимание значения Са у пациентов с генотипом GG полиморфизма rs1544410. И до, и после проведенного лечения вышеуказанный генотип ассоциировался с пониженными концентрациями в сыворотке крови Са ($p < 0,05$). Дважды проведенное обследование женщин в динамике лечения показало также и наличие стабильной связи генотипа GG с повышенными уровнями паратгормона ($p < 0,05$).

5.4. Ассоциации полиморфизма rs10735810 гена VDR с отдельными показателями сыворотки крови в динамике лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом

Для исследования возможного влияния другого полиморфизма гена VDR (rs10735810) на параметры биохимического статуса, на уровни маркеров костного обмена, витамина D и паратгормона все женщины были распределены в 3 подгруппы. В первую подгруппу вошли пациенты с AA генотипом вышеуказанного полиморфизма, во вторую и третью – обладатели соответственно AG и GG генотипов.

Показатели	Срок обсле дован ия	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs10735810:			
			AA (n=30/30)	AG (n=59/56)	GG (n=28/28)	P
АЛТ, Ед/л	1	26,4 (22,1-33,9)	27,6 (20,4-35,4)	26,1 (21,8-34,0)	26,3 (23,7-33,0)	0,867
	2	24,5 (20,4-29,9)	24,0 (20,8-29,3)	25,1 (20,6-30,2)	24,7 (18,9-31,3)	0,926
	P	0,023	-	-	-	
АСТ, Ед/л	1	25,9 (20,6-30,2)	25,9 (18,7-33,9)	26,5 (21,9-30,7)	25,3 (21,3-28,8)	0,761
	2	24,2 (19,0-28,4)	24,5 (20,6-28,3)	23,0 (19,2-28,5)	21,7 (17,4-27,7)	0,438
	P	0,002	-	0,025	0,010	
ГГТП, Ед/мл	1	19,9 (15,1-28,0)	20,2 (15,7-30,9)	19,5 (14,4-27,4)	21,3 (16,1-29,1)	0,606
	2	22,2 (16,0-28,0)	22,4 (15,0-27,0)	20,5 (16,4-27,9)	24,1 (17,0-35,4)	0,451
	P	-	-	-	-	

Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения;
сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения

Следует отметить, что показатели АЛТ, также, как и других ферментов (АСТ, ГГТП), существенно не различались между выделенными подгруппами больных ОП лиц как до лечения, так после курса терапии ($p > 0,05$).

Аналогично вышеописанным ферментам (АЛТ, АСТ, ГГТП) уровни таких биохимических показателей как ЩФ, глюкоза, холестерин общий, креатинин, мочевины, белок общий, Fe, K, P, Zn и Cu также не обнаружили ассоциаций ($p > 0,05$) с полиморфизмом rs10735810 гена VDR (Таблица 5.16 – таблица 5.20).

Таблица 5.16 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) щелочной фосфатазы, глюкозы натощак и холестерина общего у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs10735810 гена VDR

Показатели	Срок обсле дован ия	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs10735810:			
			AA (n=30/30)	AG (n=59/56)	GG (n=28/28)	P
ЩФ, Ед/л	1	74,6 (62,5-86,9)	74,2 (61,0-82,6)	75,4 (62,5-89,4)	71,5 (61,2-86,7)	0,651
	2	65,2 (56,9-79,6)	64,4 (58,7-73,9)	68,0 (56,5-80,4)	58,2 (51,5-72,8)	0,130
	P	0,009	-	0,030	0,072	
Глюкоза натощак, ммоль/л	1	5,33 (4,88-5,82)	5,40 (4,96-5,76)	5,21 (4,88-5,66)	5,42 (4,76-6,01)	0,479
	2	5,37 (4,99-5,89)	5,38 (5,13-5,92)	5,42 (4,99-5,95)	5,12 (4,94-5,72)	0,292
	P	-	-	-	-	
Холестери н, ммоль/л	1	5,44 (4,84-6,31)	6,04 (4,95-6,80)	5,18 (4,60-6,18)	5,62 (4,96-6,64)	0,220
	2	5,49 (4,76-6,34)	5,83 (4,99-6,72)	5,29 (4,53-6,25)	5,54 (4,90-6,25)	0,141
	P	-	-	-	-	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения						

Между тем, у пациентов с генотипом AG вышеуказанного полиморфизма, как и в общей группе обследованных женщин, было установлено в динамике

Таблица 5.18 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) уровней альбумина, кальция и магния у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs10735810 гена VDR

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs10735810:			
			AA (n=30/30)	AG (n=59/56)	GG (n=28/28)	P
Альбумин, г/л	1	39,7 (37,8-41,1)	39,6 (37,4-40,8)	39,9 (37,8-42,1)	39,6 (38,1-40,6)	0,759
	2	40,0 (38,1-41,9)	40,3 (38,5-41,7)	40,1 (37,3-42,3)	39,4 (38,1-41,6)	0,823
	P	-	-	-	-	
Ca, ммоль/л	1	2,29 (2,15-2,43)	2,27 (2,13-2,43)	2,30 (2,17-2,44)	2,31 (2,16-2,42)	0,909
	2	2,28 (2,25-2,36)	2,27 (2,22-2,35)	2,30 (2,26-2,36)	2,28 (2,24-2,36)	0,188
	P	-	-	-	-	
Mg, ммоль/л	1	0,74 (0,66-0,85)	0,76 (0,67-0,86)	0,74 (0,66-0,87)	0,75 (0,65-0,85)	0,824
	2	0,80 (0,76-0,84)	0,81 (0,76-0,84)	0,81 (0,77-0,84)	0,79 (0,74-0,83)	0,583
	P	0,004	-	0,027	0,100	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения						

В Таблице 5.18 приведены результаты исследования у женщин с постменопаузальным ОП сывороточных уровней альбумина, Ca и Mg в динамике лечения. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии ассоциаций полиморфизма rs10735810 гена VDR с уровнями данных биохимических параметров ($p > 0,05$) как до лечения, так и после 12-ти месячного курса терапии ибандроновой кислотой.

Таблица 5.19 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) уровней железа, калия и фосфора у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs10735810 гена VDR

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs10735810:			
			AA (n=30/30)	AG (n=59/56)	GG (n=28/28)	P
Fe, мкмоль/л	1	13,2 (9,9-15,8)	12,9 (8,9-15,9)	12,8 (10,5-15,6)	14,7 (9,1-16,3)	0,815
	2	14,7 (11,5-17,0)	14,2 (10,7-16,3)	15,1 (12,4-17,5)	14,2 (12,0-16,3)	0,249
	P	0,002	-	0,002	-	
K, ммоль/л	1	4,38 (4,00-4,82)	4,62 (3,97-5,02)	4,36 (4,00-4,80)	4,31 (3,98-4,65)	0,465
	2	4,52 (4,15-4,84)	4,49 (4,13-4,94)	4,48 (4,20-4,83)	4,55 (4,10-4,90)	0,969
	P	-	-	-	-	
P, ммоль/л	1	1,13 (0,96-1,36)	1,15 (1,02-1,26)	1,09 (0,95-1,36)	1,29 (0,99-1,38)	0,419
	2	1,15 (1,05-1,28)	1,16 (1,08-1,26)	1,16 (1,05-1,28)	1,11 (1,02-1,28)	0,835
	P	-	-	-	-	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения						

Следует обратить внимание на установленные до начала лечения сниженные концентрации ОК ($p < 0,01$) у женщин с генотипом GG по сравнению с носителями генотипа AA полиморфизма rs10735810 гена VDR (Таблица 5.20). После курса терапии показатели ОК у этих пациентов оставались на исходных уровнях, существенно не изменялись ($p > 0,05$). Хотя для всех остальных была свойственна динамика снижения, которая проявилась и в общей группе женщин с постменопаузальным ОП ($p < 0,01$), и среди носителей генотипов AA ($p < 0,001$) и AG ($p = 0,020$).

Таблица 5.20 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) уровней цинка, меди и остеокальцина у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs10735810 гена VDR

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs10735810:			
			AA (n=30/30)	AG (n=59/56)	GG (n=28/28)	P
Zn, мкмоль/л	1	13,7 (11,9-16,3)	13,2 (11,7-14,7)	14,1 (12,1-16,5)	13,8 (11,5-16,5)	0,343
	2	13,7 (11,7-15,7)	13,5 (11,3-15,3)	13,7 (11,5-16,2)	14,3 (12,0-15,4)	0,791
	P	-	-	-	-	
Cu, мкмоль/л	1	16,8 (14,4-18,8)	16,7 (14,7-19,3)	17,6 (14,7-19,0)	16,0 (12,6-18,4)	0,419
	2	16,4 (12,9-18,6)	17,2 (13,7-19,4)	16,5 (12,7-18,6)	14,9 (12,7-17,7)	0,410
	P	-	-	-	-	
Остеокальцин, нг/мл	1	30,8 (21,5-40,0)	36,6 (27,4-42,8)	30,8 (22,1-40,0)	24,2 ** (17,9-32,8)	0,006
	2	23,9 (18,4-31,3)	21,3 (16,2-28,5)	24,8 (18,5-34,2)	24,4 (21,2-33,4)	0,280
	P	<0,01	<0,001	0,020	-	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения; ** – $p < 0,01$ по сравнению с женщинами, имеющими генотип AA.						

В результате лечения в общей группе женщин с постменопаузальным ОП снижались не только концентрации ОК. Уменьшались ($p < 0,01$) и показатели маркера костной резорбции β -Crosslaps (Таблица 5.21). Эта же закономерность была свойственна также и для обладателей генотипов AG ($p < 0,001$) и GG ($p = 0,002$), тогда как у женщин с генотипом AA вышеуказанный маркер существенно не изменялся ($p > 0,05$). Для показателя насыщенности организма витамин D (25(OH)D) была характерна динамика нарастания как в общей группе больных, так и среди носителей генотипов AA ($p < 0,001$), AG ($p < 0,001$) и GG ($p < 0,001$). Наряду с вышеизложенным необходимо указать, что концентрации и

β -Crosslaps, и 25(OH)D, так же, как и паратгормона, не зависели от полиморфизма rs10735810 гена *VDR* ни до, ни после лечения ($p > 0,05$).

Таблица 5.21 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) уровней β -CrossLaps, паратгормона и 25(OH)D у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs10735810 гена *VDR*

Показатели	Срок обсле- дован ия	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs10735810:			
			AA (n=30/30)	AG (n=59/56)	GG (n=28/28)	P
β - CrossLaps, нг/мл	1	0,611 (0,53-0,76)	0,598 (0,48-0,74)	0,608 (0,54-0,79)	0,621 (0,55-0,78)	0,662
	2	0,494 (0,36-0,60)	0,540 (0,36-0,64)	0,509 (0,39-0,58)	0,408 (0,26-0,60)	0,172
	P	<0,01	-	<0,001	0,002	
Паратгорм он, пг/мл	1	42,4 (30,8-54,6)	41,2 (31,6-54,2)	44,0 (31,1-54,6)	39,9 (27,3-57,4)	0,674
	2	44,0 (34,5-54,5)	41,9 (32,3-54,5)	44,8 (36,0-56,8)	41,1 (34,7-51,2)	0,662
	P	-	-	-	-	
25(OH)D, нг/мл	1	18,0 (11,6-24,0)	16,3 (10,5-21,9)	18,0 (11,6-24,2)	19,7 (12,4-24,6)	0,398
	2	27,0 (20,8-33,6)	27,7 (20,9-33,1)	25,6 (19,7-32,0)	27,5 (23,7-38,8)	0,386
	P	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения						

5.5. Ассоциации полиморфизма rs4988235 гена *MCM6* с отдельными показателями сыворотки крови в динамике лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом

Для выявления возможных ассоциаций полиморфизма rs4988235 гена *MCM6* с изменениями показателей биохимического статуса, маркеров костного

обмена, паратгормона и витамина D все женщины с постменопаузальным ОП были распределены в 3 подгруппы в зависимости от их генетического профиля по вышеуказанному генетическому признаку. 14 пациентов, которые имели генотип ТТ полиморфизма rs4988235, были отобраны в первую подгруппу, а 53 и 50 лиц с генотипами ТС и СС составили соответственно вторую и третью подгруппы.

Сравнительный анализ трех подгрупп женщин по ферментам гепатоцитов (Таблица 5.22) показал, что установленное снижение активности АЛТ в динамике лечения ($p = 0,023$) в общей группе обследованных лиц была обусловлена женщинами с генотипом ТТ полиморфизма rs4988235 ($p = 0,040$).

Таблица 5.22 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) ферментов АЛТ, АСТ, и ГГТП у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs4988235 гена *MCM6*

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs4988235:			
			ТТ (n=14/13)	ТС (n=53/52)	СС (n=50/49)	P
АЛТ, Ед/л	1	26,4 (22,1-33,9)	28,3 (23,8-34,0)	26,1 (23,6-32,9)	26,4 (20,4-34,4)	0,964
	2	24,5 (20,4-29,9)	21,2 (19,4-23,5)	26,1 * (21,5-30,1)	25,1 (18,6-31,6)	0,029
	P	0,023	0,040	-	-	
АСТ, Ед/л	1	25,9 (20,6-30,2)	27,3 (20,6-32,3)	26,5 (19,9-29,1)	25,5 (20,9-30,3)	0,939
	2	24,2 (19,0-28,4)	24,4 (18,1-25,6)	23,5 (19,9-28,0)	24,2 (18,4-29,2)	0,893
	P	0,002	-	0,080	0,051	
ГГТП, Ед/мл	1	19,9 (15,1-28,0)	25,7 (22,4-31,2)	17,3 * (14,7-26,6)	19,9 (14,9-30,0)	0,045
	2	22,2 (16,0-28,0)	27,7 (18,8-31,8)	24,0 (15,7-30,7)	21,1 (15,4-26,1)	0,196
	P	-	-	-	-	

Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения;

сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения;

* – $p < 0,05$ по сравнению с женщинами, имеющими генотип ТТ

Кроме того, выделенные три подгруппы женщин существенно различались между собой по показателям ГГТП до начала лечения ($p = 0,045$). Данные отличия были обусловлены женщинами с генотипом ТС, у которых активность фермента была достоверно ниже, чем у обладателей генотипа ТТ ($p < 0,05$).

Активность ЩФ существенно не зависела ($p > 0,05$) от полиморфных вариантов гена *MCM6* ни до, ни после лечения (Таблица 5.23). А динамика снижения ($p = 0,009$) показателя данного фермента в общей группе женщин, получивших 12-месячный курс терапии, сочеталась с тенденцией уменьшения активности ЩФ среди носителей генотипов ТТ ($p = 0,094$) и ТС ($p = 0,096$).

Таблица 5.23 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) щелочной фосфатазы, глюкозы натощак и холестерина общего у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs4988235 гена *MCM6*

Показатели	Срок обсле дован ия	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs4988235:			
			ТТ (n=14/13)	ТС (n=53/52)	СС (n=50/49)	P
ЩФ, Ед/л	1	74,6 (62,5-86,9)	70,1 (66,9-92,2)	75,4 (58,7-83,4)	73,3 (62,9-92,6)	0,896
	2	65,2 (56,9-79,6)	57,3 (51,7-72,0)	65,3 (56,3-78,6)	66,7 (57,6-80,8)	0,207
	P	0,009	0,094	0,096	-	
Глюкоза натощак, ммоль/л	1	5,33 (4,88-5,82)	5,32 (5,18-5,94)	5,17 (4,83-5,71)	5,36 (4,92-5,82)	0,346
	2	5,37 (4,99-5,89)	5,28 (5,02-5,94)	5,39 (5,06-6,14)	5,24 (4,98-5,72)	0,210
	P	-	-	0,010	-	
Холестери н, ммоль/л	1	5,44 (4,84-6,31)	4,93 (4,08-5,86)	5,36 (4,87-6,14)	5,90 * (4,95-6,96)	0,027
	2	5,49 (4,76-6,34)	4,99 (4,58-6,06)	5,54 (4,87-6,55)	5,50 (4,83-6,22)	0,305
	P	-	-	-	0,097	

Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения; * – $p < 0,05$ по сравнению с женщинами, имеющими генотип ТТ

Это предопределило более низкие показатели АЛТ после лечения у гомозиготных по Т аллелю больных по сравнению с обладателями гетерозиготного ТС генотипа ($p < 0,05$). Достоверная динамика уменьшения ($p = 0,002$) активности АСТ в ответ на полученное лечение у женщин с постменопаузальным ОП сочеталась с близкой к статистической значимости тенденцией к уменьшению вышеуказанного показателя у обладателей генотипов ТС ($p = 0,080$) и СС ($p = 0,051$).

Углеводный и липидный обмены характеризовались динамикой нарастания концентраций глюкозы у женщин с постменопаузальным ОП, имеющих генотип ТС ($p = 0,010$), а также более высокими ($p < 0,05$) до лечения уровнями холестерина общего у обладателей генотипа СС по сравнению с аналогичным показателем в группе женщин, имеющих генотип ТТ полиморфизма rs4988235 гена *MCM6*. После лечения установленная связь полиморфизма rs4988235 с концентрацией холестерина была нивелирована ($p > 0,05$).

В Таблице 5.24 представлены результаты выполнения женщинам с постменопаузальным ОП, имеющим различные генотипы полиморфизма rs4988235 гена *MCM6*, исследований сывороточных показателей креатинина, мочевины и белка общего. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии связей уровней вышеуказанных биохимических параметров с полиморфными вариантами гена *MCM6* ($p > 0,05$). Причем, эти связи не проявили себя ни до лечения, ни после его окончания ($p > 0,05$). Не изменялись показатели креатинина, мочевины и белка общего и в динамике лечения ($p > 0,05$).

Таблица 5.24 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) креатинина, мочевины и белка общего у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs4988235 гена *MCM6*

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs4988235:			
			ТТ (n=14/13)	ТС (n=53/52)	СС (n=50/49)	Р
Креатинин, мкмоль/л	1	75,6 (65,8-86,2)	69,8 (63,9-87,3)	75,6 (67,8-84,2)	76,7 (62,5-85,7)	0,699
	2	76,5 (66,5-85,9)	76,7 (63,3-89,9)	77,0 (64,1-86,3)	76,0 (67,5-82,9)	0,991
	Р	-	-	-	-	
Мочевина, ммоль/л	1	5,3 (4,5-6,5)	4,8 (4,3-6,0)	5,2 (4,4-6,2)	5,6 (4,9-6,6)	0,272
	2	5,1 (4,2-6,2)	5,3 (4,0-5,8)	5,5 (3,9-6,7)	5,0 (4,5-6,2)	0,785
	Р	-	-	-	0,052	
Белок общий, г/л	1	73,3 (70,3-77,4)	72,9 (70,3-75,6)	73,3 (69,8-77,4)	73,7 (70,4-79,1)	0,794
	2	73,3 (68-79,5)	72,1 (63,5-79,9)	72,7 (68,0-77,8)	73,5 (68,8-80,1)	0,712
	Р	-	-	-	-	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения						

Аналогичная картина была характерна также и для уровней Са и альбумина в сыворотке крови женщин в динамике лечения постменопаузального ОП, которые также не зависели от полиморфизма rs4988235 (Таблица 5.25). Значения же Mg нарастали в динамике лечения гомозиготных по аллелю С женщин ($p = 0,024$). Такие же изменения концентраций Mg в сыворотке крови были характерны и для общей группы обследованных женщин ($p = 0,004$).

Таблица 5.25 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) уровней альбумина, кальция и магния у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs4988235 гена *MCM6*

Показатели	Срок обсле- дован- ия	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs4988235:			
			ТТ (n=14/13)	ТС (n=53/52)	СС (n=50/49)	Р
Альбумин, г/л	1	39,7 (37,8-41,1)	39,7 (35,9-40,4)	40,0 (38,1-42,1)	39,6 (36,8-40,6)	0,417
	2	40,0 (38,1-41,9)	40,0 (38,6-41,8)	39,2 (36,8-41,2)	40,5 (39,0-42,4)	0,075
	Р	-	-	-	-	
Са, ммоль/л	1	2,29 (2,15-2,43)	2,36 (2,15-2,44)	2,29 (2,17-2,36)	2,28 (2,13-2,44)	0,551
	2	2,28 (2,25-2,36)	2,35 (2,28-2,39)	2,28 (2,24-2,31)	2,28 (2,24-2,35)	0,123
	Р	-	-	-	-	
Mg, ммоль/л	1	0,74 (0,66-0,85)	0,72 (0,59-0,79)	0,76 (0,68-0,87)	0,74 (0,65-0,84)	0,209
	2	0,80 (0,76-0,84)	0,82 (0,77-0,83)	0,79 (0,76-0,84)	0,80 (0,76-0,83)	0,999
	Р	0,004	-	-	0,024	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения						

Динамика увеличения насыщенности сыворотки Fe (Таблица 5.26) была выявлена как в общей группе женщин ($p = 0,002$), так и среди гетерозиготных (ТС) по полиморфизму rs4988235 лиц ($p = 0,029$). У носителей же гомозиготных профилей (ТТ и СС) отмечалась лишь тенденция к увеличению концентраций Fe в динамике лечения ($p < 0,1$).

Таблица 5.26 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) уровней железа, калия и фосфора у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs4988235 гена *MCM6*

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs4988235:			
			ТТ (n=14/13)	ТС (n=53/52)	СС (n=50/49)	Р
Fe, мкмоль/л	1	13,2 (9,9-15,8)	12,9 (10,8-15,3)	13,9 (10,3-16,3)	12,3 (9,3-15,9)	0,538
	2	14,7 (11,5-17,0)	14,8 (12,9-17,3)	15,3 (12,0-17,6)	14,2 (11,1-15,8)	0,182
	Р	0,002	0,068	0,029	0,090	
К, ммоль/л	1	4,38 (4,00-4,82)	4,00 (3,85-4,82)	4,37 (3,96-4,72)	4,49 (4,09-4,94)	0,203
	2	4,52 (4,15-4,84)	4,71 (4,26-5,14)	4,53 (4,10-4,79)	4,48 (4,15-4,89)	0,478
	Р	-	-	-	-	
Р, ммоль/л	1	1,13 (0,96-1,36)	1,13 (1,06-1,28)	1,24 (0,97-1,45)	1,07 (0,89-1,26)	0,153
	2	1,15 (1,05-1,28)	1,12 (1,08-1,19)	1,16 (1,03-1,29)	1,15 (1,06-1,28)	0,958
	Р	-	-	-	-	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения						

В отличие от показателей Fe уровни К и Р (Таблица 5.26), также как и Zn, Cu (Таблица 5.27) существенно не изменялись у женщин в процессе лечения постменопаузального ОП и не имели ассоциаций с генотипами полиморфизма rs4988235. Уровни же ОК в динамике лечения существенно снижались в подгруппе пациентов, имеющих генотип ТС ($p = 0,006$), что отражало изменения ОК в общей группе больных остеопорозом лиц ($p < 0,01$).

Таблица 5.27 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) уровней цинка, меди и остеокальцина у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs4988235 гена *MCM6*

Показатели	Срок обсле дован ия	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs4988235:			
			ТТ (n=14/13)	ТС (n=53/52)	СС (n=50/49)	Р
Zn, мкмоль/л	1	13,7 (11,9-16,3)	13,9 (10,9-16,9)	13,2 (12,0-16,2)	14,1 (11,5-16,3)	0,852
	2	13,7 (11,7-15,7)	14,6 (11,3-16,3)	13,8 (11,8-16,0)	13,5 (11,7-15,3)	0,639
	Р	-	-	-	-	
Cu, мкмоль/л	1	16,8 (14,4-18,8)	17,1 (13,3-18,6)	17,3 (14,4-19,3)	16,5 (14,6-18,6)	0,918
	2	16,4 (12,9-18,6)	16,3 (11,1-18,9)	16,5 (13,2-19,0)	15,3 (12,8-18,5)	0,659
	Р	-	-	-	0,085	
Остеокальц ин, нг/мл	1	30,8 (21,5-40,0)	31,1 (24,1-35,6)	32,4 (20,2-42,2)	29,0 (22,0-40,0)	0,773
	2	23,9 (18,4-31,3)	23,0 (21,1-32,0)	23,3 (18,3-30,1)	24,9 (18,1-32,0)	0,747
	Р	<0,01	-	0,006	0,072	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения						

В соответствии с общими тенденциями снижения уровня β -CrossLaps ($p < 0,01$) и увеличения концентраций 25(OH)D ($p < 0,01$) у женщин с постменопаузальным ОП в динамике лечения ибандроновой кислотой были установлены аналогичные изменения ($p < 0,01$) вышеуказанных маркеров и в подгруппах лиц, имеющих генотипы ТС и СС (Таблица 5.28). Для ТТ-гомозиготных по полиморфизму rs4988235 женщин были выявлены всего лишь близкие к статистической значимости тенденции изменения значений как β -CrossLaps ($p = 0,094$), так и 25(OH)D ($p = 0,080$).

Таблица 5.28 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) уровней β -CrossLaps, паратгормона и 25(OH)D у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs4988235 гена *MCM6*

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs4988235:			
			ТТ (n=14/13)	ТС (n=53/52)	СС (n=50/49)	Р
β -CrossLaps, нг/мл	1	0,611 (0,53-0,76)	0,563 (0,46-0,73)	0,615 (0,54-0,76)	0,623 (0,54-0,81)	0,421
	2	0,494 (0,36-0,60)	0,403 (0,36-0,45)	0,491 (0,36-0,68)	0,530 (0,37-0,58)	0,363
	Р	<0,01	0,094	0,003	<0,001	
Паратгормон, пг/мл	1	42,4 (30,8-54,6)	43,8 (28,9-50,3)	41,9 (28,4-59,9)	41,9 (30,8-50,4)	0,937
	2	44,0 (34,5-54,5)	40,7 (28,7-56,9)	45,7 (35,4-53,1)	42,2 (34,8-50,0)	0,636
	Р	-	-	-	-	
25(OH)D, нг/мл	1	18,0 (11,6-24,0)	19,0 (9,7-25,3)	18,5 (12,9-23,6)	17,0 (11,6-22,4)	0,928
	2	27,0 (20,8-33,6)	23,7 (19,8-31,8)	25,7 (20,5-30,1)	27,5 (23,8-35,7)	0,109
	Р	<0,01	0,080	<0,001	<0,001	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения						

Таким образом, исследование роли полиморфизма rs4988235 гена *MCM6* в изменениях биохимических параметров, маркеров костного обмена, паратгормона и витамина D показало отсутствие ассоциаций генотипов вышеуказанного полиморфизма с большинством изученных факторов сыворотки крови у женщин в динамике лечения постменопаузального ОП. Снижение (АЛТ, ОК, β -CrossLaps) или увеличение (Mg, Fe, 25(OH)D) концентраций отдельных изученных показателей в динамике наблюдения женщин с различными генотипами полиморфизма rs4988235 ($p < 0,05$), как правило, отражает общие установленные закономерности ответа женщин с ОП на проведенную антиостеопоротическую терапию. Исключением явилось нарастание в динамике лечения уровней глюкозы

в сыворотке крови только лишь у женщин с генотипом ТС вышеуказанного полиморфизма rs4988235.

Кроме того, установлены некоторые особенности биохимических параметров сыворотки крови у пациентов в зависимости от полиморфизма rs4988235. Больные с постменопаузальным ОП с генотипом ТС имели более низкие показатели ГГТП до лечения и повышенную активность АЛТ после полученной терапии ($p < 0,05$), а СС-гомозиготные пациенты характеризовались увеличенными значениями холестерина общего перед приемом антиостеопоротических препаратов.

5.6. Ассоциации полиморфизма rs1801197 гена *CALCR* с отдельными показателями сыворотки крови в динамике лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом

Исследование сывороточных факторов у женщин в динамике лечения постменопаузального ОП препаратом ибандровой кислоты в зависимости от полиморфизма rs1801197 гена *CALCR* показало, что снижение активности АСТ у пациентов общей группы было обусловлено ($p < 0,05$) лицами с генотипами ТТ и ТС вышеуказанного полиморфизма (Таблица 5.29). После лечения у обладателей генотипа ТТ было отмечено снижение активности ГГТП ($p = 0,009$), тогда как у пациентов с генотипом СС, наоборот, произошло увеличение показателя фермента ($p = 0,003$). Вследствие этого, наличие генотипа СС после курса терапии сочеталось с более высокой активностью ГГТП по сравнению с генотипом ТТ ($p < 0,01$).

Таблица 5.29 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) ферментов АЛТ, АСТ и ГГТП у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs1801197 гена *CALCR*

Показатели	Срок обсле дован ия	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs1801197:			
			ТТ (n=28/28)	ТС (n=54/51)	СС (n=35/35)	Р
АЛТ, Ед/л	1	26,4 (22,1-33,9)	25,8 (22,0-37,2)	27,0 (23,6-33,9)	24,7 (19,5-33,4)	0,451
	2	24,5 (20,4-29,9)	24,0 (21,0-30,4)	25,6 (19,8-31,8)	24,3 (20,3-29,6)	0,991
	Р	0,023	-	-	-	
АСТ, Ед/л	1	25,9 (20,6-30,2)	27,6 (21,8-32,0)	25,6 (22,5-29,8)	24,9 (18,1-29,6)	0,271
	2	24,2 (19,0-28,4)	24,5 (18,9-28,6)	24,3 (19,1-28,9)	24,1 (18,3-27,7)	0,821
	Р	0,002	0,039	0,026	-	
ГГТП, Ед/мл	1	19,9 (15,1-28,0)	23,8 (17,3-32,3)	19,6 (14,5-28,2)	17,1 (14,6-27,6)	0,151
	2	22,2 (16,0-28,0)	17,3 (12,4-25,5)	22,6 (16,7-26,6)	27,7 ** (20,2-36,7)	<0,001
	Р	-	0,009	-	0,003	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения; ** – $p < 0,01$ по сравнению с женщинами, имеющими генотип ТТ						

Динамика снижения активности ЩФ (Таблица 5.30) у женщин общей группы, обнаруженная после курса антиостеопоротической терапии ($p = 0,009$), была обусловлена подгруппой пациентов, имеющих генотип ТС полиморфизма rs1801197 гена *CALCR* ($p = 0,002$). Если концентрации холестерина общего не имели ассоциаций с вышеуказанным генетическим маркером ($p > 0,05$), то по сывороточным значениям глюкозы натощак были обнаружены их более высокие уровни после лечения у носителей генотипа СС по сравнению как с обладателями

генотипа ТС ($p < 0,05$), так и со всеми остальными (ТТ + ТС) женщинами (5,50 [5,24 – 5,90] ммоль/л против 5,24 [4,93 – 5,89] ммоль/л; $p < 0,05$).

Таблица 5.30 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) щелочной фосфатазы, глюкозы натощак и холестерина общего у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs1801197 гена *CALCR*

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs1801197:			
			ТТ (n=28/28)	ТС (n=54/51)	СС (n=35/35)	P
ЩФ, Ед/л	1	74,6 (62,5-86,9)	75,2 (64,2-82,8)	76,4 (62,9-92,4)	68,9 (59,4-79,9)	0,179
	2	65,2 (56,9-79,6)	72,4 (60,1-82,6)	62,8 (56,6-73,1)	61,9 (54,7-79,6)	0,180
	P	0,009	-	0,002	-	
Глюкоза натощак, ммоль/л	1	5,33 (4,88-5,82)	5,50 (5,00-5,89)	5,32 (4,78-5,76)	5,28 (4,83-5,82)	0,357
	2	5,37 (4,99-5,89)	5,46 (5,01-6,45)	5,21 (4,83-5,72)	5,50 [#] (5,24-5,90)	0,033
	P	-	-	-	0,037	
Холестерин, ммоль/л	1	5,44 (4,84-6,31)	5,02 (4,64-5,90)	5,98 (5,03-6,74)	5,36 (4,79-6,43)	0,089
	2	5,49 (4,76-6,34)	5,16 (4,81-5,68)	5,54 (4,88-6,34)	5,85 (4,58-6,72)	0,221
	P	-	-	-	-	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения; [#] – $p < 0,05$ по сравнению с женщинами, имеющими генотип ТС						

Аналогично результатам математической обработки уровней холестерина общего, у женщин не были выявлены особенности показателей креатинина, мочевины и белка общего у пациентов с различными генотипами полиморфизма rs1801197 гена *CALCR* ($p > 0,05$) в динамике антиостеопоротического лечения (Таблица 5.31).

Таблица 5.31 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) креатинина, мочевины и белка общего у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs1801197 гена *CALCR*

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs1801197:			
			ТТ (n=28/28)	ТС (n=54/51)	СС (n=35/35)	Р
Креатинин, мкмоль/л	1	75,6 (65,8-86,2)	75,3 (62,4-88,3)	77,4 (68,5-82,9)	71,6 (63,9-86,2)	0,600
	2	76,5 (66,5-85,9)	75,5 (63,4-80,2)	76,9 (67,2-86,2)	79,6 (66,8-88,8)	0,287
	Р	-	-	-	-	
Мочевина, ммоль/л	1	5,3 (4,5-6,5)	5,3 (4,6-6,2)	5,6 (4,6-6,6)	5,0 (4,3-6,4)	0,652
	2	5,1 (4,2-6,2)	5,2 (4,1-6,5)	5,1 (4,4-6,2)	5,2 (4,4-6,2)	0,967
	Р	-	-	-	-	
Белок общий, г/л	1	73,3 (70,3-77,4)	74,0 (70,4-77,7)	73,4 (69,8-78,2)	73,2 (70,0-76,5)	0,862
	2	73,3 (68-79,5)	71,8 (67,2-77,6)	72,1 (67,8-79,6)	75,5 (69,3-79,7)	0,588
	Р	-	-	-	-	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения						

Не были установлены ассоциации ($p > 0,05$) с полиморфными вариантами гена *CALCR* также и показателей альбумина (Таблица 5.32). Необходимо отметить, что описанное ранее увеличение насыщенности сыворотки крови Mg в процессе лечения у женщин общей группы ($p = 0,004$) определялось лицами, имеющими генотип ТС ($p = 0,008$). Отсутствие изменений ($p > 0,05$) в процессе лечения уровней Са у женщин как общей группы, так и среди лиц, имеющих генотипы ТС и СС, сочеталось с нарастанием вышеуказанного макроэлемента у носителей генотипа ТТ полиморфизма rs1801197 гена *CALCR* ($p = 0,036$).

Таблица 5.32 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) уровней альбумина, кальция и магния у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs1801197 гена *CALCR*

Показатели	Срок обсле дован ия	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs1801197:			
			ТТ (n=28/28)	ТС (n=54/51)	СС (n=35/35)	Р
Альбумин, г/л	1	39,7 (37,8-41,1)	39,8 (36,7-40,6)	39,7 (37,7-40,9)	40,0 (38,0-42,1)	0,608
	2	40,0 (38,1-41,9)	40,7 (38,7-42,1)	39,6 (37,3-42,0)	39,5 (38,4-41,7)	0,684
	Р	-	-	-	-	
Са, ммоль/л	1	2,29 (2,15-2,43)	2,20 (2,09-2,33)	2,33 (2,19-2,44)	2,30 (2,17-2,43)	0,097
	2	2,28 (2,25-2,36)	2,28 (2,26-2,38)	2,28 (2,24-2,35)	2,28 (2,23-2,36)	0,664
	Р	-	0,036	-	-	
Mg, ммоль/л	1	0,74 (0,66-0,85)	0,79 (0,67-0,82)	0,73 (0,65-0,84)	0,77 (0,67-0,88)	0,670
	2	0,80 (0,76-0,84)	0,81 (0,78-0,83)	0,81 (0,75-0,84)	0,79 (0,76-0,84)	0,553
	Р	0,004	-	0,008	-	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения						

Динамика увеличения концентраций в результате лечебно-профилактических мероприятий в сыворотке крови Fe у женщин общей группы ($p = 0,002$) была также свойственна ($p = 0,035$) и для лиц, имеющих генотип СС полиморфизма rs1801197 (Таблица 5.33). У пациентов же с генотипом ТТ была выявлена лишь тенденция к нарастанию уровней Fe ($p = 0,096$). Концентрации других биохимических маркеров, К и Р, существенно не изменялись в динамике наблюдения и не имели ассоциаций с полиморфными вариантами гена *CALCR* ($p > 0,05$).

Таблица 5.33 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) уровней железа, калия и фосфора у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs1801197 гена *CALCR*

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs1801197:			
			ТТ (n=28/28)	ТС (n=54/51)	СС (n=35/35)	Р
Fe, мкмоль/л	1	13,2 (9,9-15,8)	12,1 (8,8-16,0)	13,4 (11,0-15,9)	13,2 (9,3-15,0)	0,584
	2	14,7 (11,5-17,0)	14,1 (11,8-16,9)	14,8 (11,5-16,9)	15,0 (11,2-17,5)	0,778
	Р	0,002	0,096	-	0,035	
К, ммоль/л	1	4,38 (4,00-4,82)	4,21 (3,75-4,68)	4,36 (4,00-4,80)	4,59 (4,00-4,93)	0,194
	2	4,52 (4,15-4,84)	4,46 (4,28-4,94)	4,60 (4,15-4,84)	4,41 (4,02-4,84)	0,573
	Р	-	0,059	-	-	
Р, ммоль/л	1	1,13 (0,96-1,36)	1,11 (0,97-1,28)	1,14 (0,95-1,36)	1,25 (0,90-1,50)	0,546
	2	1,15 (1,05-1,28)	1,14 (1,05-1,30)	1,15 (1,00-1,28)	1,17 (1,08-1,25)	0,673
	Р	-	-	-	-	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения						

Не было обнаружено вклада полиморфизма rs1801197 и в сывороточные показатели Zn и Cu у женщин с постменопаузальным ОП до и после лечения (Таблица 5.34). Концентрации же ОК снижались по сравнению с исходными и в общей группе пациентов ($p < 0,01$), и среди носителей генотипов ТТ ($p = 0,005$) и СС ($p = 0,027$).

Таблица 5.34 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) уровней цинка, меди и остеокальцина у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs1801197 гена *CALCR*

Показатели	Срок обсле- дован ия	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs1801197:			
			ТТ (n=28/28)	ТС (n=54/51)	СС (n=35/35)	Р
Zn, мкмоль/л	1	13,7 (11,9-16,3)	14,1 (12,5-17,0)	13,1 (11,2-15,3)	14,4 (12,3-16,5)	0,200
	2	13,7 (11,7-15,7)	13,2 (11,3-16,4)	13,5 (11,7-15,3)	14,3 (11,8-16,0)	0,544
	Р	-	-	-	-	
Cu, мкмоль/л	1	16,8 (14,4-18,8)	17,8 (14,9-18,7)	16,7 (14,9-19,7)	16,5 (12,4-18,6)	0,291
	2	16,4 (12,9-18,6)	15,7 (12,3-18,3)	16,6 (13,4-18,7)	15,1 (12,7-18,9)	0,547
	Р	-	-	-	-	
Остео- кальцин, нг/мл	1	30,8 (21,5-40,0)	33,4 (26,2-44,2)	27,9 (19,3-37,4)	30,6 (22,0-42,3)	0,158
	2	23,9 (18,4-31,3)	23,1 (18,4-33,0)	25,0 (20,7-31,5)	21,8 (18,1-29,8)	0,372
	Р	<0,01	0,005	-	0,027	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения						

Динамика нарастания уровня насыщенности витамином D организма женщин с постменопаузальным ОП в процессе лечения (Таблица 5.35) была отмечена не только в общей группе лиц ($p < 0,01$), но и в подгруппах пациентов, имеющих генотипы ТТ ($p < 0,001$), ТС ($p < 0,001$) и СС ($p < 0,001$). Достоверная динамика к уменьшению концентраций β -CrossLaps была выявлена только у женщин с генотипами ТТ ($p = 0,048$) и ТС ($p < 0,001$). Для женщин же гомозиготных по аллелю С была свойственна лишь тенденция к снижению вышеуказанного фактора ($p = 0,068$). Необходимо отметить, что наиболее выраженное снижение маркера резорбции было характерно для обладателей гетерозиготного генотипа (ТС), вследствие чего у пациентов с данным генотипом

после лечения были самые низкие показатели β -CrossLaps (0,413 [0,29 – 0,54] нг/мл против 0,530 [0,41– 0,67] нг/мл у всех остальных; $p = 0,006$).

Таблица 5.35 – Показатели медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) уровней CrossLaps, паратгормона и 25(ОН)D у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения ибандроновой кислотой в зависимости от полиморфизма rs1801197 гена *CALCR*

Показатели	Срок обследования	Женщины общей группы, n=117/114	в том числе женщины с генотипами полиморфизма rs1801197:			
			ТТ (n=28/28)	ТС (n=54/51)	СС (n=35/35)	P
β -CrossLaps, нг/мл	1	0,611 (0,53-0,76)	0,621 (0,54-0,90)	0,639 (0,54-0,76)	0,596 (0,46-0,76)	0,334
	2	0,494 (0,36-0,60)	0,530 (0,43-0,71)	0,413 * (0,29-0,54)	0,535 (0,40-0,60)	0,019
	P	<0,01	0,048	<0,001	0,068	
Паратгормон, пг/мл	1	42,4 (30,8-54,6)	42,2 (29,9-53,9)	44,4 (31,6-65,2)	40,9 (27,5-45,8)	0,296
	2	44,0 (34,5-54,5)	44,5 (39,0-55,1)	45,6 (35,4-55,4)	39,7 (30,7-54,5)	0,243
	P	-	-	-	-	
25(ОН)D, нг/мл	1	18,0 (11,6-24,0)	19,7 (11,5-25,1)	15,0 (9,7-22,8)	19,6 (13,0-24,0)	0,259
	2	27,0 (20,8-33,6)	26,4 (23,5-34,0)	25,2 (20,2-33,6)	27,9 (21,8-35,4)	0,506
	P	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	
Примечание: в знаменателе указано количество (n) женщин до лечения, в числителе – после лечения; сроки обследования 1 и 2 – соответственно до и после лечения; * – $p < 0,05$ по сравнению с женщинами, имеющими генотип ТТ						

Таким образом, в результате комплексного обследования женщин с постменопаузальным ОП в динамике лечения ибандроном установлены особенности биохимического статуса, маркеров костного обмена, уровней паратгормона и витамина D как до, так и после проведенного лечения. При этом ряд выявленных изменений вышеуказанных факторов был ассоциирован с генетическими полиморфизмами rs1544410 (283 A > G, BsmI) и rs10735810 (2

A > G, FokI) гена *VDR*, rs4988235 (-13910, T > C) гена *MCM6*, rs1801197 (P447L) гена *CALCR*.

Причем, одна часть из этих ассоциаций отражала общие закономерности ответа женщин, имеющих постменопаузальный ОП, на проведенную антиостеопоротическую терапию. Другая же часть была характерна для пациентов, имеющих определенный генетический профиль.

Полученные результаты целесообразно использовать как для ранней диагностики постменопаузального остеопороза, так и при индивидуализации курсов антиостеопоротической терапии женщинам с постменопаузальным ОП с учетом генетических особенностей, биохимического статуса, маркеров костного обмена, отдельных гормонов и витамина D.

РАЗДЕЛ 6

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОЙ

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА ИБАНДРОНОВОЙ

КИСЛОТОЙ

Результаты проведенного исследования явились основанием для разработки персонифицированных схем терапии постменопаузального ОП. В основу тактики определения индивидуализированных схем лечения была положена установленная низкая эффективность антиостеопоротической терапии у женщин с постменопаузальным ОП, которые обладают генотипом GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR*.

Низкий прирост МПК в поясничных позвонках L1–L4 у вышеуказанных женщин в ответ на 12-месячный прием препаратов сочетался с наличием определенных особенностей биохимических параметров, маркеров костного обмена и паратормона.

Обладатели GG полиморфизма rs1544410 характеризовались сниженной активностью ЩФ до лечения ($p < 0,01$), которая оставалась на таком же уровне и после проведенной терапии ($p > 0,05$). При этом у обладателей других генотипов показатели фермента достоверно снижались в динамике наблюдения ($p < 0,05$). У обладателей генотипа GG существенно не изменялся в динамике лечения и уровень ОК ($p > 0,05$). У остальных же женщин значения ОК значительно уменьшались и в общей группе женщин ($p < 0,01$) и в подгруппах пациентов, имеющих генотипы AA ($p = 0,002$) или AG ($p = 0,009$).

Кроме того, до и после проведенного лечения вышеуказанный генотип ассоциировался с пониженными концентрациями в сыворотке крови Са ($p < 0,05$) и повышенными уровнями паратормона ($p < 0,05$).

Предполагается, что аллель риска, а именно аллель G полиморфизма BsmI, обуславливает снижение экспрессии рецептора витамина D и/или его функциональной активности [126]. Структурно-функциональные изменения *VDR*

сопровожаются уменьшением регулирующих эффектов витамина D на клетку. Возникает картина дефицита витамина D даже при его достаточном количестве. Результатом этого может быть угнетение многочисленных геномных эффектов витамина, в том числе направленных на абсорбцию Ca в эпителии кишечника. А это приводит к снижению насыщенности организма Ca и усилению секреции паратгормона, что установлено в нашем исследовании. Развивается и недостаточность прямого воздействия витамина на клетки костной системы, особенно остеобласты. А снижение активности остеобластов сопровождается уменьшением активности ЩФ. Все эти обусловленные на генетическом уровне особенности женщин с генотипом GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR* могут быть важными звеньями патогенеза ОП и оказывать влияние на ответ костной ткани женщин в постменопаузе на антиостеопоротическую терапию.

В связи с вышеизложенным, было решено, что для женщин, имеющих генотип GG полиморфизма rs1544410, необходимо изменить схему терапии постменопаузального ОП. Коррекция лечения предполагала увеличение насыщенности организма витамином D. Данный подход основывался на том, что генотип GG полиморфизма rs1544410 обуславливает сниженную функциональную активность рецепторов *VDR*. Кроме того, о необходимости назначения дополнительных доз витамина D свидетельствовали результаты исследования сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D у женщин с постменопаузальным ОП в динамике лечения.

Следует отметить, что медиана и интерквартильный размах исходных уровней 25-гидроксивитамина D у женщин с постменопаузальным остеопорозом перед началом терапии составили 18,0 [11,6–24,0] нг/мл, что соответствует низкой насыщенности организма женщин витамином. Ведь констатировать дефицит витамина D можно при уровне сывороточного 25(ОН)D менее 20 нг/мл, а недостаточность его – при показателях 25(ОН)D в пределах от 20 до 29 нг/мл [38]. Исходя из вышеуказанных критериев, было установлено, что среди пациентов перед терапией 60,7% и 32,5% женщин имели соответственно дефицит и недостаточность витамина D. Поэтому назначение препаратов витамина D в

комплексном лечении постменопаузального ОП является обоснованным и необходимым.

Проведенное лечение с применением стандартной дозы холекальциферола (800 МЕ/сутки) позволило существенно повысить уровни 25(ОН)D в сыворотке крови (от 18,0 [11,6–24,0] нг/мл до лечения до 27,0 [20,8–33,6] нг/мл после лечения; $p < 0,01$). Вместе с тем, следует обратить внимание на структуру результатов определения у женщин содержания в сыворотке крови 25-гидроксивитамина D после лечения. Перед курсом терапии у женщин с постменопаузальным ОП было установлено относительно большое количество лиц (60,7%) с дефицитом витамина D (уровень 25(ОН)D менее 20 нг/мл). Курс лечения, включавший прием холекальциферола, позволил снизить удельный вес дефицитных по витамину D больных до 20,2% ($p < 0,001$). Доля же пациентов с нормальными уровнями 25(ОН)D (более 30 нг/мл) увеличилась от 6,8% до 35,1% ($p < 0,001$). При этом следует обратить внимание на то, что и после лечения остался достаточно высокий процент женщин, имеющих недостаточность витамина D (уровень 25(ОН)D в пределах от 20 до 29 нг/мл). До лечения пациентов с такими показателями 25(ОН)D в сыворотке крови было 32,5%, а после лечения – 44,7%.

Исходя из вышесказанного, можно предположить, что причиной низкого ответа костной ткани позвонков L1–L4 на проведенное лечение постменопаузального ОП у женщин с генотипом GG полиморфизма rs1544410 явились «дефектные» рецепторы VDR, неблагоприятный эффект которых на результат лечения усилился недостаточностью витамина D.

Поэтому коррекция стандартной схемы терапии постменопаузального ОП для женщин, имеющих аллели риска, путем увеличения насыщенности организма витамином D является обоснованной. В связи с этим пациентам, имеющим генетические предикторы низкого ответа на лечение, стандартная схема терапии была дополнена методом насыщения вышеуказанным витамином.

Рекомендуемым препаратом для этого является холекальциферол (D3), что объясняется большей его эффективностью в сравнении с эргокальциферолом (D2) в достижении и сохранении целевых уровней 25(OH)D в сыворотке крови [55].

Считается, что наиболее оптимальной насыщающей дозой при дефиците витамина D (исходный уровень 25(OH)D ниже 20 нг/мл) является суммарная доза холекальциферола 400000 МЕ, а при недостаточности витамина D (исходный уровень 25(OH)D в пределах 20–29 нг/мл) – 200000 МЕ. В дальнейшем рекомендуется переходить на поддерживающие дозы [55].

С целью насыщения нами были выбраны следующие схемы терапии. При дефиците витамина D женщинам рекомендовался ежедневный прием холекальциферола по 14 капель (7000 МЕ/сутки) в течение 8 недель. Если исходно у пациентов определялась недостаточность витамина D, то длительность ежедневного приема холекальциферола по 14 капель (по 7000 МЕ/сутки) сокращалась до 4 недель.

Таким образом, лечение женщин с постменопаузальным ОП, имеющим генотип GG полиморфизма rs1544410, рекомендовалось начинать с приема ибандроновой кислоты по 1 таблетке (150,0 мг) 1 раз в месяц и холекальциферола в суточной дозе насыщения 7000 МЕ в течение 8 или 4 недель в зависимости от исходного уровня 25(OH)D. По окончании насыщающей терапии переходили на стандартную схему лечения – ибандронат по 1 таблетке (150,0 мг) 1 раз в месяц, кальций и холекальциферол по 1000 мг и 800 МЕ соответственно в сутки.

Лечение с использованием разработанных схем назначалось на период 12 месяцев. Всего в исследование было отобрано 56 женщин с постменопаузальным ОП. Из них 35 пациентов имели генотип GG, 16 – генотип AG и 5 – генотип AA полиморфизма rs1544410 гена VDR. Всем женщинам до и после лечения производилась остеоденситометрия. Эффективность терапии оценивалась по рассчитанному показателю ΔМПК. Контрольными данными служили результаты лечения женщин (n = 117) с постменопаузальным ОП по стандартной схеме (Раздел 4).

Выполненные исследования показали хороший ответ костной ткани женщин с постменопаузальным ОП на проведенный 12-месячный курс терапии с использованием разработанных схем (Таблица 6.1). Причем, существенный прирост МПК был отмечен во всех анализируемых зонах денситометрии женщин ($p < 0,05$), а степень увеличения минеральной плотности не зависела от участка скелета пациентов. Так, в поясничных позвонках L1–L4 показатель Δ МПК составил $4,46 \pm 0,96\%$. Существенно не отличались ($p > 0,05$) от вышеуказанного значения, а также между собой уровни увеличения МПК в зонах проксимальных отделов левой ($3,09 \pm 0,61\%$) и правой ($3,94 \pm 0,82\%$) бедренной кости, в шейках бедра слева ($3,18 \pm 1,16\%$) и справа ($4,47 \pm 1,16\%$).

Таблица 6.1 – Минеральная плотность костной ткани в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения с использованием разработанной схемы

Участок денситометрии	Минеральная плотность кости ($M \pm m$, г/см ²) в динамике лечения:			Р
	до	через 1 год	% прироста (Δ МПК)	
Поясничные позвонки L1–L4 (n=53)	0,724 $\pm$ 0,014	0,757 $\pm$ 0,013	4,46 $\pm$ 0,96	<0,001
Шейка левого бедра (n=55)	0,616 $\pm$ 0,016	0,636 $\pm$ 0,017	3,18 $\pm$ 1,16	0,013
Весь проксимальный отдел левого бедра (n=55)	0,728 $\pm$ 0,018	0,742 $\pm$ 0,018	3,09 $\pm$ 0,61	<0,003
Шейка правого бедра (n=55)	0,602 $\pm$ 0,013	0,625 $\pm$ 0,012	4,47 $\pm$ 1,16	<0,001
Весь проксимальный отдел правого (n=55)	0,732 $\pm$ 0,014	0,759 $\pm$ 0,014	3,94 $\pm$ 0,82	<0,001

Следует отметить, что предложенная схема терапии постменопаузального ОП по эффективности была сопоставима ($p > 0,05$) со стандартным подходом (Таблица 6.2). При использовании персонифицированных схем в течение 12 месяцев показатели Δ МПК в различных участках денситометрии колебались в пределах от $3,09 \pm 0,61\%$ до $4,47 \pm 1,16\%$. Лечение женщин по стандартной схеме

сопровождалось увеличением МПК от $2,71 \pm 0,53\%$ в зоне шейки левого бедра до $4,55 \pm 0,51\%$ в поясничных позвонках L1–L4.

Таблица 6.2 – Показатели прироста минеральной плотности костной ткани (ΔМПК) в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения по стандартной и разработанной схемам

Участок денситометрии	Прирост (%) минеральной плотности кости (ΔМПК) в динамике лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом:		Р
	по стандартной схеме	по разработанной схеме	
Поясничные позвонки L1–L4	$4,55 \pm 0,51$ (n=116)	$4,46 \pm 0,66$ (n=53)	0,914
Шейка левого бедра	$2,71 \pm 0,53$ (n=113)	$3,18 \pm 1,16$ (n=55)	0,713
Весь проксимальный отдел левого бедра	$3,07 \pm 0,43$ (n=111)	$3,09 \pm 0,61$ (n=55)	0,979
Шейка правого бедра	$3,64 \pm 0,66$ (n=104)	$4,47 \pm 1,16$ (n=55)	0,535
Весь проксимальный отдел правого бедра	$3,64 \pm 0,66$ (n=101)	$3,94 \pm 0,82$ (n=55)	0,776

Для оценки возможного влияния полиморфизма rs1544410 гена VDR на эффективность использования предложенной схемы терапии постменопаузального ОП все пациенты были распределены в 2 группы. Первую группу составили 35 женщин с генотипом GG вышеуказанного полиморфизма. Во вторую были отобраны обладатели генотипов AG (n = 16) и AA (n = 5). В Таблице 6.3 представлены результаты лечения представителей двух групп. Указанные данные свидетельствуют об отсутствии различий между группами в показателях ΔМПК как в зоне поясничных позвонков L1–L4, так и в левой и правой бедренных костях ($p > 0,05$).

Таблица 6.3 – Эффективность разработанных схем лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом через 1 год лечения в зависимости от генотипов полиморфизма rs1544410 гена VDR

Участок денситометрии	ΔМПК (M±m, %) в динамике лечения у женщин с генотипами полиморфизма rs1544410:		P
	GG	AG+AA	
Поясничные позвонки L1–L4	4,99±0,72 (n=33)	4,01±1,70 (n=20)	0,598
Шейка левого бедра	2,99±1,08 (n=34)	3,49±2,11 (n=21)	0,834
Весь проксимальный отдел левого бедра	3,36±0,74 (n=34)	2,66±1,08 (n=21)	0,600
Шейка правого бедра	4,10±1,56 (n=35)	5,11±1,70 (n=20)	0,663
Весь проксимальный отдел правого бедра	4,61±1,07 (n=35)	2,78±1,23 (n=20)	0,267

Наряду с изучением влияния полиморфизма rs1544410 гена VDR на эффективность лечения, была выполнена и оценка ответа костной ткани женщин с генотипом GG полиморфизма rs1544410 гена VDR на предложенную схему терапии по сравнению с аналогичным показателем у обладателей такого же генетического профиля, но получивших препараты по стандартной схеме. Результаты сравнительного анализа приведены в Таблице 6.4. И предложенная, и обычная схема терапии характеризовались одинаковыми ($p > 0,05$) показателями прироста минеральной плотности в проксимальных отделах бедренных костей и шейках бедра слева и справа. Однако, в зоне поясничных позвонков L1–L4 была обнаружена тенденция к более высоким значениям ΔМПК ($p = 0,096$) у женщин с персонифицированным подходом в лечении, чем у пациентов, принимавших стандартную терапию.

Таблица 6.4 – **Эффективность разработанных схем лечения**
постменопаузального остеопороза у женщин с генотипом GG полиморфизма
rs1544410 гена VDR

Участок денситометрии	ΔМПК (М±m, %) в динамике лечения у женщин с генотипом GG полиморфизма rs1544410:		Р
	по стандартной схеме	по разработанной схеме	
Поясничные позвонки L1–L4	3,41±0,60 (n=52)	4,99±0,72 (n=33)	0,096
Шейка левого бедра	2,91±0,67 (n=51)	2,99±1,08 (n=34)	0,950
Весь проксимальный отдел левого бедра	2,47±0,60 (n=51)	3,36±0,74 (n=34)	0,353
Шейка правого бедра	3,36±0,87 (n=43)	4,10±1,56 (n=35)	0,680
Весь проксимальный отдел правого бедра	3,96±0,96 (n=43)	4,61±1,07 (n=35)	0,652

Таким образом, для лечения постменопаузального ОП у женщин с генотипом GG полиморфизма rs1544410 была разработана персонифицированная схема, согласно которой женщинам рекомендовалось в первые 8 недель (при наличии дефицита витамина D) или 4 недели (при наличии недостаточности витамина D) начинать с приема ибандроновой кислоты по 1 таблетке (150,0 мг) 1 раз в месяц и холекальциферола в суточной дозе насыщения 7000 МЕ. По окончании насыщающей терапии пациентов с постменопаузальным ОП переводили на стандартную схему лечения – ибандронат по 1 таблетке (150,0 мг) 1 раз в месяц, кальций и холекальциферол по 1000 мг/сутки и 800 МЕ/сутки соответственно. Длительность полного курса терапии составляла 12 месяцев.

Предложенная схема терапии показала хорошую эффективность по показателям прироста минеральной плотности кости в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным ОП ($p < 0,05$). Полученные результаты терапии по разработанной методике были сопоставимы с показателями ΔМПК у женщин, принимавших препараты по стандартной схеме ($p > 0,05$). При этом была нивелирована существенная разница в ответе женщин на

антиостеопоротическую терапию в зависимости от полиморфизма rs1544410 гена *VDR*. Обладатели генотипа GG вышеуказанного полиморфизма имели значения Δ МПК в зоне поясничных позвонков L1–L4 ($4,99 \pm 0,72\%$) на уровне аналогичного показателя женщин с генотипами AG или AA ($4,01 \pm 1,70\%$).

Кроме того, лица с генотипом GG, которым был предложен персонифицированный подход, имели близкую к статистической значимости тенденцию к более высоким значениям Δ МПК в поясничных позвонках L1–L4, чем у женщин с аналогичным генетическим профилем, но принимавших стандартные схемы антиостеопоротической терапии ($4,99 \pm 0,72\%$ против $3,41 \pm 0,60\%$; $p = 0,096$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеопороз считается одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний человека. С целью изучения основных эпидемиологических характеристик постменопаузального ОП, распространенности вышеуказанной патологии костной системы в Донецком регионе было обследовано 274 женщины постменопаузального возраста, отобранных случайным образом. Медиана и интерквартильный размах (Q1–Q3) показателей возраста обследованных женщин составили 62,0 (57,0–69,0) года, а длительности постменопаузы – 14,0 (7,0–21,0) лет.

Состояние костной ткани женщин оценивалось по показателям МПК, а диагноз остеопороза и остеопении устанавливался исходя из общепринятых критериев ВОЗ и результатов остеоденситометрии. Т-показатели, равные или ниже -2,5 стандартных отклонений, соответствовали остеопорозу. Остеопения устанавливалась в том случае, если Т-показатель был в пределах от -1,0 до -2,5 стандартных отклонений как минимум в одном из исследуемых участков скелета.

Выполненные исследования показали, что среди обследованных женщин ОП регистрируется в 21,5% случаев, а еще у 29,2% женщин обнаруживается остеопения. Нормальные же показатели МПК определяются всего лишь у 49,3% женщин. При этом необходимо отметить, что показатели встречаемости ОП среди женщин прямо зависели от их возраста и длительности постменопаузы ($p < 0,05$). Поэтому среди женщин в возрасте до 56 лет здоровых лиц и больных ОП было соответственно 63,9% и 16,4%. А уже в возрастной группе более 75 лет аналогичные показатели составили 25,8% и 29,0% соответственно.

Полученные данные о высокой распространенности постменопаузального ОП в Донбассе согласуются с результатами эпидемиологических исследований, выполненных в других регионах мира. Так, распространенность ОП среди женщин в возрасте старше 50 лет, проживающих в девяти промышленно развитых странах (США, Канада, Австралия, Япония, Великобритания, Франция, Германия, Италия, Испания), варьировала от 16% в США до 38% в Японии [114]. Следует

уточнить, что относительно низкий показатель распространенности ОП в США сочетается с наиболее высоким уровнем встречаемости остеопении среди американок старше 50 лет – 61,0%. Расчеты показали, что по результатам остеоденситометрии около 49 миллионов граждан вышеуказанных стран в возрасте старше 50 лет страдают остеопорозом.

Аналогичные исследования, проведенные в Республике Корея, свидетельствуют о наличии ОП у 38,0% женщин в возрасте 50 лет и старше [166]. Причем, показатель заболеваемости в Корее также, как и в Донецком регионе существенно зависит от возраста. Частота выявления ОП среди кореянок в возрастных группах 50–59 лет, 60–69 лет и 70 и более лет составила соответственно 15,0%, 37,4%, 70,7%. Женщин же с нормальными показателями МПК скелета в этих же группах было всего лишь 25,4%, 8,0%, 1,6% соответственно.

Оценка распространенности ОП в США на основании не только результатов одной остеоденситометрии, но и с учетом данных FRAX (инструмент для оценки 10-летнего риска перелома) показала, что 29,9% женщин в возрасте 50 лет и старше имеют ОП [179]. Причем, самый высокий показатель регистрации ОП был среди американок старше 80 лет – 77,1%.

На Шри-Ланке постменопаузальный ОП регистрируется у 17,6–37,0% женщин [182], В Индии – в 29 % случаев, в Аргентине – у 25 % женщин старше 50 лет [18]. В Украине среди женщин от 40 до 79 лет ОП и остеопения по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии встречаются в 21,1–32,6% и 37,5–57,0% случаев соответственно [58]. Результаты использования ультразвукового костного денситометра при обследовании населения города Бишкек старше 60 лет свидетельствуют о наличии остеопороза и остеопении соответственно у 34,9% и 47,3% городских жителей [20].

Не менее актуальны остеопоротические нарушения и для населения Российской Федерации [65]. Удельный вес лиц с нормальным состоянием костной ткани среди женщин постменопаузального возраста в различных городах России колеблется, как правило, всего лишь в пределах от 19,0% до 50,9% (Таблица 7.1).

Таблица 7.1 – Распространенность остеопении и остеопороза в отдельных городах России

Город	Возраст	Норма, %	Остеопения, %	Остеопороз, %
Чебоксары	Старше 50 лет	50,9	32,8	16,3
Тюмень	45-59 лет	47,3	32,3	20,4
Ханты-Мансийск	50-69 лет	20,6	46,4	33,0
Якутск	Старше 50 лет	19,0	27,0	54,0

При обследовании работников образовательных учреждений Волгоградской области было установлено наличие остеопороза среди женщин различных возрастных групп [7]. При этом частота развития заболевания у них существенно зависела от возраста ($p < 0,001$). Количество пациенток с нормальными показателями минеральной плотности костной ткани уменьшалось от 92,86% в группе 18–29 лет до 25% в группе старше 80 лет, а распространенность остеопороза и остеопении в этих группах соответственно нарастала от 7,14% до 75%.

Вышеприведенные статистические данные, отражающие современные эпидемиологические характеристики ОП, которые имеют общие закономерности как для Донбасса, так и других регионов мира, свидетельствуют о широкой распространенности и высокой актуальности патологии костной системы у женщин постменопаузального возраста. С одной стороны, это высокий риск переломов и обусловленных ими показателей инвалидизации и смертности, а с другой – это колоссальные финансовые расходы, которые существенно отражаются на государственном и семейном бюджетах.

Чрезвычайно широкая распространённость постменопаузального ОП, в том числе среди женщин Донбасса, а также обусловленных вышеуказанным заболеванием низкоэнергетических переломов и их тяжелых последствий требуют разработки инновационных подходов в диагностике, профилактике и лечении, направленных, в конечном итоге, на снижение распространенности остеопороза среди женщин.

К настоящему времени в арсенале врача имеется достаточно широкий перечень препаратов, предназначенных для лечения и профилактики ОП [150]. Среди них наиболее востребованными являются лекарственные средства антирезорбтивного действия, в частности бисфосфонаты (алендронат, золедронат, ибандронат, ризедронат) и моноклональные антитела к RANKL (деносумаб), а также анаболического (пептид паратгормона терипаратид и другие) и двойного действия [141]. Фармакологическими средствами первой линии для лечения женщин с постменопаузальным ОП считаются пероральные бисфосфонаты, к которым относится высокоэффективный препарат 3-го поколения ибандроновая кислота [1; 22]. Основными клетками мишенями для данных препаратов являются остеокласты, а терапевтическое их действие обусловлено свойством подавлять функциональную активность вышеуказанных клеток и тем самым уменьшать резорбцию костной ткани.

Согласно современным алгоритмам ведения пациентов с постменопаузальным ОП, в случае отсутствия эффекта от приема таблетированных форм бисфосфонатов рекомендуется замена препаратов и переход на другие схемы терапии [1]. Необходимо отметить, что продолжительность назначаемого курса лечения постменопаузального ОП должна быть не менее 3–5 лет, а в некоторых случаях – 10 лет и более [25].

Предлагая женщине лечение, врач должен учитывать, что результат от использования тех или иных бисфосфонатов не однозначен. У некоторых пациентов ожидаемого эффекта от лечения может и не быть [184]. В одних случаях после лечения снижается риск низкоэнергетических переломов, а в других нет. У одних женщин контрольная остеоденситометрия показывает хороший прирост МПК, а у других плотность кости не меняется. Такая вариабельность ответа пациентов с постменопаузальным ОП на лечение проявляется в ответ на использование различных препаратов, в том числе и на прием бисфосфонатов. Контроль же эффективности терапии путем повторной остеоденситометрии рекомендуется выполнять не ранее, чем через 12 месяцев после ее начала. Таким образом, сделать объективный вывод о правильности

назначенного лечения постменопаузального ОП и принять решение, в случае необходимости, об изменении, корректировке схемы терапии врач может минимум спустя 1 год приема препаратов.

В связи с этим большое значение имеют подходы, позволяющие заблаговременно и с высокой долей вероятности прогнозировать возможный результат лечения еще на стадии назначения того или иного препарата. А при поиске предикторов низкой эффективности лечения мы должны учитывать, что степень ответа костной ткани на антиостеопоротическую терапию, в том числе ибандроновой кислотой, зависит, в первую очередь, от генетических особенностей пациентов [148]. Поэтому установление генетических факторов, обуславливающих устойчивость к лечению ибандронатом, в первую очередь может дать возможность заблаговременно предсказывать эффект лечения и выбирать наиболее оптимальную схему терапии для каждой конкретной женщины. А для поиска генетических факторов, ответственных за низкий терапевтический ответ костной ткани у женщин с постменопаузальным ОП, немаловажными и перспективными являются фармакогенетические исследования [148].

Несмотря на высокую актуальность фармакогенетических методов при изучении вопросов лечения ОП и частое использование в его терапии ибандроната, тем не менее, генетические аспекты назначения женщинам вышеуказанного препарата изучены недостаточно. Проведены лишь единичные исследования, целью которых было изучение влияния ибандроната на степень увеличения показателей МПК в зависимости от некоторых генетических полиморфизмов. Так, при обследовании 53 женщин в динамике терапии ибандроновой кислотой [87] не было выявлено влияния полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена *VDR* на эффективность терапии.

Выполненные нами исследования демонстрируют хороший ответ костной ткани женщин с постменопаузальным ОП на 12 месячный курс приема ибандроната. Эффект от терапии женщин с ОП (ибандронат по 150 мг 1 раз в месяц, кальций, холекальциферол, коррекция питания, физические упражнения и

т.д.) установлен во всех участках скелета женщин ($p < 0,001$). Минимальный показатель прироста МПК был характерен для шейки левого бедра ($2,71 \pm 0,53\%$), а максимальный – для поясничных позвонков L1–L4 ($4,55 \pm 0,51\%$). Полученные данные согласуются с результатами ряда рандомизированных исследований, посвященных изучению эффективности ибандроната в лечении ОП у женщин в постменопаузе. Показано, что различные дозы и режимы назначения ибандроната в течение 1-2-х лет в среднем позволяют достичь прироста МПК у женщин в поясничных позвонках до 3,4–4,9%, а в бедренных костях – до 1,7–3,0% [11].

Наряду с этим в нашей работе была установлена связь ($p < 0,05$) полиморфизма rs1544410 вышеуказанного гена со степенью увеличения МПК под воздействием ибандроновой кислоты. Причем, эта ассоциация была выявлена только в отношении поясничных позвонков L1–L4, но не проксимальных отделов бедренных костей. При этом неблагоприятным генотипом был генотип GG. Следует отметить, что для данного генотипа доказана и важная его роль в качестве предиктора постменопаузального ОП [3; 35; 37]. Кроме того, выводы ряда исследований свидетельствуют о связи полиморфизма BsmI (rs1544410) гена VDR с развитием ОП именно в области поясничных позвонков L1–L4 [35; 37; 94].

Полученные данные в нашей работе и результаты других исследований, посвященных поиску генетических предикторов постменопаузального ОП, взаимно дополняют друг друга и доказывают важную роль полиморфизма rs1544410 гена VDR в костном метаболизме. Женщины в постменопаузальном возрасте, имеющие генотип GG полиморфизма rs1544410, отличаются как повышенным риском формирования ОП в поясничных позвонках, так и недостаточным ответом костной ткани в этой же зоне скелета на проводимую антиостеопоротическую терапию ибандроновой кислотой.

Перед началом терапии бисфосфонатами, а также в процессе лечения всем женщинам регулярно должны производиться анализы крови, в том числе определяться биохимические показатели, при помощи которых изучается количество кальция в крови, функция печени, почек и т.д. Исследование биохимических параметров необходимо для оценки как отдельных органов и

систем, так и состояния организма в целом. Использование лабораторных анализов в комплексе с клиническими и инструментальными данными для выявления и коррекции нарушений здоровья женщины может быть важным для предупреждения осложнений и побочных эффектов, которые могут развиваться в ответ на длительный прием бисфосфонатов [69; 76]. Кроме того, наличие патологических процессов в организме женщины может, в конечном итоге, неблагоприятно влиять и на эффективность терапии постменопаузального остеопороза.

В связи с вышеизложенным нами были изучены биохимические показатели сыворотки крови в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты. Исследования показали, что пациенты с постменопаузальным ОП по сравнению со здоровыми женщинами характеризуются более низкими значениями веса и индекса массы тела ($p < 0,001$), показателей в сыворотке крови холестерина, Mg и Fe ($p < 0,05$) при повышенной активности ЩФ ($p < 0,01$). А 12-ти месячный курс терапии сопровождается достоверной динамикой нормализации показателей ЩФ, Mg и Fe ($p < 0,05$), тогда как сывороточный уровень холестерина остается и после терапии на прежнем более низком уровне, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Обращают внимание существенно более низкие значения у женщин с ОП, по сравнению с данными контрольной группы, таких показателей как масса тела и ИМТ, а также концентраций холестерина общего до и после лечения. Это согласуется с результатами других исследований, свидетельствующих о существенной роли неправильного рациона питания и низкой массы тела, ИМТ в качестве факторов риска ОП [33; 34; 58; 140; 163].

Установленные нами изменения отдельных биохимических параметров сыворотки крови при постменопаузальном ОП были выявлены и в других исследованиях. В ряде работ демонстрируется увеличение у женщин с ОП активности ЩФ и снижение концентраций в сыворотке и/или поступления с пищей Fe, K, Mg, Ca, Zn и других важных для костеобразования элементов [90; 104; 106; 109; 120; 144; 147; 167]. Нормализация активности ЩФ и концентраций

Mg и Fe, а также снижение показателей АЛТ и АСТ у женщин к концу курса терапии свидетельствует, по всей видимости, о хорошем ответе организма в целом на проводимые лечебно-профилактические мероприятия (правильное питание, физические упражнения и т.д.), в том числе костной ткани на антиостеопоротическую терапию ибандронатом.

В процессе ремоделирования костной ткани выделяют две основные фазы – резорбции и формирования, в которых участвуют остеокласты и остеобласты. Первая фаза сопровождается повышением уровней маркеров резорбции, ведущую роль среди которых отводят продукту деградации коллагена – β -форме С-терминального телопептида коллагена I типа (β -СТх, β -Crosslaps). Среди маркеров остеогенеза предпочтение отдают щелочной фосфатазе (ЩФ) и остеокальцину (ОК). В настоящее время обсуждается практическая значимость маркеров костного обмена и разрабатываются рекомендации по внедрению и использованию их при ведении пациентов с постменопаузальным остеопорозом, в том числе получающих терапию бисфосфонатами. Причем, методы изучения маркеров костного обмена могут выступать в качестве альтернативы или важного дополнения к выполнению остеоденситометрии при оценке эффективности лечения [121; 164]. Немаловажным с практической точки зрения может быть и скрининг в динамике лечения таких пациентов на сывороточные уровни паратгормона и насыщенность организма витамином D.

Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что пациенты с постменопаузальным ОП по сравнению со здоровыми женщинами характеризуются повышенными концентрациями в сыворотке крови β -CrossLaps и ОК ($p < 0,01$). Полученный курс терапии женщинами с постменопаузальным ОП обусловил снижение у них до значений контрольной группы двух вышеуказанных маркеров костного обмена ($p < 0,01$). Наряду с этим лечение женщин обусловило увеличение концентраций 25(OH)D ($p < 0,01$).

Следует отметить, что медиана и интерквартильный размах исходных уровней 25-гидроксивитамина D у женщин с постменопаузальным остеопорозом перед началом терапии составили 18,0 [11,6 – 24,0] нг/мл, что свидетельствует о

низкой насыщенности организма женщин витамином. Ведь констатировать дефицит витамина D можно при уровне сывороточного 25(OH)D менее 20 нг/мл, а недостаточность его – при показателях 25(OH)D в пределах от 20 до 30 нг/мл. Исходя из вышеуказанных критериев, было установлено, что среди пациентов перед терапией 60,7% и 32,5% женщин имели соответственно дефицит и недостаточность витамина D. Только для 8 женщин из 117 (6,8%) были характерны нормальные показатели 25(OH)D. Лечение обусловило уменьшение среди женщин удельного веса дефицитных по витамину D пациентов (от 60,7% до 20,2%; $p < 0,001$).

Учитывая высокую и повсеместную распространенность дефицита витамина D, что доказано и в нашем исследовании, и важную роль витамина в организме, в костном ремоделировании [36; 38; 39; 56] назначение его препаратов в комплексном лечении ОП является обоснованным и необходимым. А тот факт, что даже после лечения дефицит витамина D регистрировался у 20,2% женщин, свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования методов витаминотерапии, в том числе путем индивидуализации лечения.

Повышенные при постменопаузальном ОП показатели β -CrossLaps и ОК, также как и ЩФ были обнаружены и в других аналогичных исследованиях [80; 113; 121; 172; 180] и, по всей видимости, отражают при постменопаузальном ОП как усиленную резорбцию костной ткани, так и компенсаторное увеличение функциональной активности клеток остеобластной линии. Снижение же значений вышеуказанных маркеров костного метаболизма в результате проведенного лечения до контрольных уровней является признаком хорошего ответа на терапию и нормализации костного ремоделирования [41; 164; 121].

С целью исследования возможного участия генетических полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена *VDR*, rs4988235 гена *MCM6*, rs1801197 гена *CALCR* в биохимических процессах и костном ремоделировании были изучены сывороточные уровни отдельных биохимических показателей, маркеров костного обмена, витамина D и паратгормона в динамике лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от

изученных генетических факторов.

При анализе влияния генетических полиморфизмов на изученные показатели обращают внимание женщины с генотипом GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR*. Исходя из результатов других исследований, данный генотип связан с повышенной потерей костной массы у женщин в постменопаузе [3; 35; 37; 86; 96]. Нами установлены ассоциации этого генотипа с уменьшенной активностью ЩФ до лечения, а также со сниженными концентрациями в сыворотке крови Са и повышенными – паратгормона как до, так и после терапии.

Механизмы, посредством которых мутации гена *VDR*, в том числе полиморфизм BsmI, участвуют в развитии остеопоротических изменений, до настоящего времени остаются дискуссионными. Предполагается, что аллели риска обуславливают снижение экспрессии данного рецептора и/или его функциональной активности [126]. Структурно-функциональные изменения *VDR* сопровождаются уменьшением регулирующих эффектов витамина D на клетку. Возникает картина дефицита витамина D даже при его достаточном количестве. Результатом этого может быть угнетение многочисленных геномных эффектов витамина, в том числе направленных на абсорбцию Са в эпителии кишечника. А это приводит к снижению насыщенности организма Са и усилению секреции паратгормона, что установлено в нашем исследовании. Развивается и недостаточность прямого воздействия витамина на клетки костной системы, особенно остеобласты. В свою очередь, снижение активности остеобластов сопровождается уменьшением активности ЩФ. Все эти обусловленные на генетическом уровне особенности женщин с генотипом GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR* могут быть важными звеньями патогенеза ОП и оказывать влияние на ответ костной ткани женщин в постменопаузе на антиостеопоротическую терапию.

Полученные при выполнении работы результаты явились основанием для разработки персонализированных схем терапии постменопаузального ОП. Индивидуализированные подходы были разработаны исходя из особенностей

реагирования на антиостеопоротическую терапию женщин с генотипом GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR*, имеющих:

–низкий прирост МПК в поясничных позвонках L1–L4 в ответ на 12-месячный прием ибандроновой кислоты ($p < 0,05$);

–сниженную активность ЩФ до лечения ($p < 0,01$), которая существенно не изменяется в динамике терапии ($p > 0,05$);

–отсутствие изменения в динамике лечения уровня ОК ($p > 0,05$), тогда как у остальных женщин значения показателя значительно уменьшаются ($p < 0,01$);

–пониженные концентрации в сыворотке крови Са до и после лечения ($p < 0,05$);

–повышенные уровни паратгормона до и после лечения ($p < 0,05$).

Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что причиной низкого ответа костной ткани позвонков L1–L4 на проведенное лечение постменопаузального ОП, так же как особенностей биохимических маркеров и гормонов у женщин с генотипом GG полиморфизма rs1544410 явилась обусловленная мутацией низкая активность рецепторов *VDR*. При составлении персонализированных схем терапии также необходимо было учитывать и то, что стандартный прием холекальциферола не позволяет достигать и поддерживать целевые уровни 25(OH)D в сыворотке крови у всех женщин с постменопаузальным ОП.

Поэтому для женщин с генотипом GG полиморфизма rs1544410 стандартная схема терапии была дополнена методом насыщения витамином D.

Лечение женщин с постменопаузальным ОП, имеющим генетические предикторы низкого ответа на лечение, рекомендовалось начинать с приема ибандроновой кислоты по 1 таблетке (150,0 мг) 1 раз в месяц и холекальциферола в суточной дозе насыщения 7000 МЕ в течение 8 или 4 недель в зависимости от исходного уровня 25(OH)D. По окончании насыщающей терапии переходили на стандартную схему лечения – ибандронат по 1 таблетке (150,0 мг) 1 раз в месяц, кальций и холекальциферол по 1000 мг и 800 МЕ соответственно в сутки. Наряду с назначением фармакологических средств женщинам рекомендовалась

коррекция модифицируемых факторов риска ОП (повышение двигательной активности, физические упражнения, устранение вредных привычек, сбалансированное питание и т.д.).

Предложенная схема терапии показала хорошую эффективность по показателям прироста минеральной плотности кости в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным ОП ($p < 0,05$). Полученные результаты терапии по разработанной методике были сопоставимы с показателями Δ МПК у женщин, принимавших препараты по стандартной схеме ($p > 0,05$). При этом была нивелирована существенная разница в ответе женщин на антиостеопоротическую терапию в зависимости от полиморфизма rs1544410 гена VDR. Обладатели генотипа GG вышеуказанного полиморфизма имели значения Δ МПК в зоне поясничных позвонков L1–L4 ($4,99 \pm 0,72\%$) на уровне аналогичного показателя женщин с генотипами AG или AA ($4,01 \pm 1,70\%$).

Кроме того, лица с генотипом GG, которым был предложен персонифицированный подход, имели близкую к статистической значимости тенденцию к более высоким значениям Δ МПК в поясничных позвонках L1–L4, чем у женщин с аналогичным генетическим профилем, но принимавших стандартные схемы антиостеопоротической терапии ($4,99 \pm 0,72\%$ против $3,41 \pm 0,60\%$; $p = 0,096$).

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обоснование и достигнуто новое решение актуальной научной задачи современной медицины – на основании комплексного анализа генетических полиморфизмов, гормональных и биохимических показателей, маркеров костного обмена и витамина D расширены представления о процессах, происходящих в организме женщин с постменопаузальным ОП при приеме ибандроната, определены предикторы эффективности лечения ОП вышеуказанным препаратом и разработаны эффективные персонифицированные подходы к терапии заболевания.

1. Среди женщин постменопаузального возраста, проживающих в Донецком регионе, ОП и остеопения выявляются соответственно в 21,5% ($n = 59$) и 29,2% ($n = 80$) случаев. Частота регистрации ОП и остеопении существенно увеличивается ($p = 0,029$) от возрастной группы <56 лет (16,4% и 19,7% соответственно) до женщин наиболее старшего возраста – >75 лет (29,0% и 45,2% соответственно). Среди женщин с длительностью постменопаузы менее 6 лет наличие ОП и остеопении выявляется в 0,0% и 24,5% соответственно, а более 25 лет – в 34,3% и 40,0% соответственно ($p < 0,001$). Женщины с ОП характеризуются более низкими по сравнению со здоровыми лицами показателями роста, веса и ИМТ ($p < 0,01$).

2. Генотип GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR* имеет ассоциацию с низкими показателями прироста МПК в поясничных позвонках L1–L4 ($3,41 \pm 0,60\%$ против $5,51 \pm 0,78\%$ у остальных женщин, $p = 0,036$) у пациентов с постменопаузальным ОП, получивших 12-месячный курс лечения (ибандронат по 150 мг 1 раз в месяц, кальций, холекальциферол, коррекция питания, физические упражнения и т.д.). Влияния других изученных полиморфизмов (rs10735810 гена *VDR*, rs4988235 гена *MCM6* и rs1801197 гена *CALCR*) на эффективность лечения постменопаузального ОП не установлено.

3. Пациенты с постменопаузальным ОП по сравнению со здоровыми женщинами характеризуются более низкими показателями в сыворотке крови

холестерина, Mg и Fe ($p < 0,05$) при повышенной активности ЩФ ($p < 0,01$) и увеличенных концентрациях в сыворотке крови β -CrossLaps и ОК ($p < 0,01$). Курс терапии постменопаузального ОП сопровождается динамикой нормализации показателей ЩФ, Mg, Fe ($p < 0,05$), β -CrossLaps и ОК ($p < 0,01$), уменьшением удельного веса дефицитных по витамину D пациентов (от 60,7% до 20,2%; $p < 0,001$), тогда как сывороточный уровень холестерина остается и после терапии на прежнем более низком уровне, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

4. Отдельные показатели биохимического статуса, маркеров костного обмена, уровней паратгормона и витамина D как до, так и после проведенного лечения имеют ассоциации с генетическими полиморфизмами rs1544410 и rs10735810 гена *VDR*, rs4988235 гена *MCM6*, rs1801197 гена *CALCR*. Одна часть из этих ассоциаций отражает вышеуказанные особенности пациентов с постменопаузальным ОП и общие закономерности ответа женщин на проведенную антиостеопоротическую терапию (снижение исходно повышенной активности ЩФ, нормализация концентраций Mg, Fe, β -CrossLaps и ОК и т.д.), другая же часть характерна только для пациентов, имеющих определенный генетический профиль:

- наличие генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR* у женщин с постменопаузальным ОП сочетается со сниженной активностью ЩФ до лечения ($p < 0,01$), отсутствием динамики уменьшения вышеуказанного показателя после проведенной терапии ($p > 0,05$), сниженными концентрациями в сыворотке крови Са при увеличенной секреции паратгормона как до, так и после лечения ($p < 0,05$);

- генотип GG полиморфизма rs10735810 гена *VDR* характеризуется связью со сниженными показателями ОК до лечения ($p < 0,01$) и отсутствием динамики их уменьшения после проведенной терапии ($p > 0,05$);

- для генотипа TC полиморфизма rs4988235 гена *MCM6* установлена ассоциация со сниженными показателями ГГТП до лечения ($p < 0,05$), повышенной активностью АЛТ после полученной терапии ($p < 0,05$), нарастанием в динамике лечения уровней глюкозы в сыворотке крови ($p < 0,05$), а для генотипа

СС выявлена связь с увеличенными значениями холестерина общего перед приемом антиостеопоротических препаратов ($p < 0,05$);

– генотип СС полиморфизма rs1801197 гена *CALCR* имеет ассоциации с нарастанием в динамике лечения показателей ГГТП и глюкозы сыворотки крови ($p < 0,05$) и повышенными значениями вышеуказанных показателей после лечения ($p < 0,05$), а для генотипа ТТ свойственна связь ($p < 0,05$) с динамикой увеличения концентраций Са и снижения уровней ГГТП.

5. Разработанная персонифицированная схема антирезорбтивной терапии для женщин с постменопаузальным ОП, включающая использование методов насыщения организма витамином D, позволяет нивелировать существенную разницу в эффективности лечения в зависимости от полиморфизма rs1544410 гена *VDR*. Обладатели генотипа GG вышеуказанного полиморфизма, получившие предложенные схемы, имеют значения $\Delta\text{МПК}$ в зоне поясничных позвонков L1–L4 ($4,99 \pm 0,72\%$) на уровне аналогичного показателя женщин с генотипами AG или AA ($4,01 \pm 1,70\%$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ранней диагностике постменопаузального ОП или для определения индивидуального риска его развития необходимо использовать результаты клинико-лабораторного обследования женщин. При этом необходимо учитывать, что вероятность заболевания возрастает с возрастом и длительностью постменопаузы, а для больных остеопорозом характерны низкие показатели роста, веса, индекса массы тела, а также сниженные сывороточные уровни Mg и Fe при повышенной активности ЩФ и увеличенных концентрациях β -CrossLaps и ОК.

2. Женщинам группы риска по постменопаузальному ОП требуется диспансерное наблюдение и назначение профилактических программ (сбалансированное питание, нормализация ИМТ, увеличение времени пребывания на солнце, физические упражнения, устранение вредных привычек и т.д.).

3. Комплексное клинико-лабораторное обследование пациентов с постменопаузальным ОП должно включать молекулярно-генетическое тестирование на полиморфизм rs1544410 гена *VDR*.

4. С целью повышения эффективности лечения постменопаузального ОП обладателям генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR* необходимо назначать персонифицированные схемы терапии: ибандроновая кислота по 1 таблетке (150,0 мг) 1 раз в месяц и холекальциферол в суточной дозе насыщения 7000 МЕ в течение 8 или 4 недель при дефиците или недостаточности витамина D соответственно. По окончании насыщающей терапии следует переходить на стандартную схему лечения – ибандронат по 1 таблетке (150,0 мг) 1 раз в месяц, кальций и холекальциферол по 1000 мг и 800 МЕ соответственно в сутки.

5. Результаты представленного диссертационного исследования необходимо использовать в образовательном процессе при обучении студентов старших курсов высших медицинских учебных заведений и на курсах последипломной подготовки врачей слушателей, а также включить их в соответствующие методические документы по постменопаузальному остеопорозу.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ИМТ – индекс массы тела

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МПК – минеральная плотность костной ткани

ОК – остеокальцин

ОП – остеопороз

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭДТА – антикоагулянт динатриевая соль этилендиаминтетраацетата

25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (прогормональные формы витамина D – кальцидиол 25(OH)D₃ и эргокальцидол 25(OH)D₂)

Са – кальций

CALCR – ген рецептора кальцитонина

COL1A1 – ген α_1 -цепи коллагена I типа

CU – медь

Δ МПК – прирост (%) минеральной плотности костной ткани в динамике лечения

DXA, DEXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-Energy X-ray Absorbtionmetry)

ESR1 – ген эстрогенового рецептора I типа

FE – железо

IFN- γ – ген γ -интерферона

IL – ген, кодирующий интерлейкин

K – калий

L1-L4 – поясничные позвонки L1, L2, L3, L4

LCT – ген лактазы

LRP-5, *LRP-6* – гены, кодирующие белки (5 или 6 типа), родственные семейству белков рецептора липопротеинов низкой плотности

M – среднее арифметическое значение

m – ошибка среднего арифметического значения

Me – медиана

Mg – магний

P – фосфор

Q1-Q3 – интерквартильный размах

RANK – активатор рецептора ядерного фактора κB

RANKL – лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB

rs – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

σ – среднее квадратическое отклонение

TNFRSF11A – ген, который кодирует активатор рецептора ядерного фактора κB (*RANK*)

TNFRSF11B – ген, который кодирует остеопротегерин (*OPG*)

TNFSF11 – ген, который кодирует лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB (*RANKL*)

VDR – рецептор витамина D

VDR – ген рецептора витамина D

Zn – ЦИНК

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция Экспертного совета Российской ассоциации по остеопорозу [Текст] / В. И. Мазуров [и др.] // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 57–65.
2. Анализ летальности у пациентов с переломом проксимального отдела бедренной кости [Текст] / О. Б. Ершова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – Т. 18, № 3. – С. 3–8.
3. Ассоциация полиморфных вариантов гена рецептора витамина D с показателями минеральной плотности костной ткани у женщин в менопаузе [Текст] / Е.В. Руденко [и др.] // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 192–201.
4. Атипичный перелом бедренной кости на фоне лечения бисфосфонатами пациентки с постменопаузным остеопорозом [Текст] / К. Е. Зоткина [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 18–23
5. Белая, Ж. Е. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов клинических исследований деносумаба и резолюция совета экспертов Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП) [Текст] / Ж. Е. Белая // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 17–22.
6. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей [Текст] / Е. В. Фомичев [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 3–8.
7. Ведущие факторы риска развития остеопороза среди работников образовательных учреждений Волгоградской области [Текст] / Б. В. Заводовский [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 7. – С. 52–56.
8. Вербовой, А. Ф. Остеопороз: современное состояние проблемы [Текст] / А. Ф. Вербовой, А. В. Пашенцева, Л. А. Шаронова // Терапевтический архив. –

2017. – Т. 89, № 5. – С. 90–97.

9. Виноградова, Н. Г. Анализ показателей качества жизни у пациентов с диагнозом бисфосфонатный остеонекроз [Текст] / Н. Г. Виноградова, М. П. Харитонова, К. В. Львов // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 7. – С. 90–94.

10. Гладкова, Е. Н. Анализ состояния оказания медицинской помощи и исходов у больных с переломом проксимального отдела бедра (данные популяционного исследования) [Текст] / Е. Н. Гладкова, В. Н. Ходырев, О. М. Лесняк // Остеопороз и остеопатии. – 2011. – Т. 14. – № 3. – С. 7–10.

11. Григорьева, Н. В. Эффективность и безопасность ибандроновой кислоты: фокус на результаты рандомизированных исследований и мета-анализов [Текст] / Н. В. Григорьева // Біль. Суглоби. Хребет. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 36–45.

12. Дефицит витамина D и кальция у взрослых: 1000 проблем – одно решение? [Текст] / Н. В. Торопцова [и др.] // Фарматека. – 2017. – № 4. – С. 6–11.

13. Добровольская, О. В. Затраты на лечение больных с осложненным остеопорозом в течение одного года после перелома [Текст] / О. В. Добровольская, Н. В. Торопцова // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 15–16

14. Добровольская, О. В. Осложненный остеопороз: минеральная плотность костной ткани различных отделов скелета, качество жизни, приверженность терапии и затраты на лечение [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / О. В. Добровольская. – Москва, 2016. – с. 23.

15. Добровольская, О. В. Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома [Текст] / О. В. Добровольская, Н. В. Торопцова, О. М. Лесняк // Современная ревматология. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 29–34.

16. Доброхотова, Ю. Э. Постменопаузальный остеопороз: препараты кальция в современной стратегии профилактики и лечения [Текст] / Ю. Э. Доброхотова, М. З. Дугиева // РМЖ. Мать и дитя. – 2017. – № 15. – С. 1135–1139.

17. Дымнова, С. Е. Качество жизни и основные аспекты реабилитации больных пожилого возраста с остеопорозом [Текст] / С. Е. Дымнова, В. В. Сергеева, А. Ю. Родионова // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, № 6. – С. 62–67.

18. Жернаков, С. В. Распространенность остеопороза в современном мире [Текст] / С. В. Жернаков, Р. З. Гилязетдинова // Проблемы, перспективы и направления инновационного развития науки: сб. статей Международной научно-практической конференции 08 июня 2018 г. – Пермь, 2018. – Стерлитамак : АМИ, 2018 – Т. 2. – С. 40–43.

19. Зеленская, Е. М. Генетические предпосылки гиповитаминоза D и современные методы его коррекции у детей [Текст] / Е. М. Зеленская, Г. И. Лифшиц // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2018. – № 1. – С. 21–26.

20. Иманалиева, Ф. Э. Распространенность остеопенического синдрома и остеопороза в популяции города Бишкек [Текст] / Ф. Э. Иманалиева, М. А. Арстанбекова, С. М. Маматов // Вестник КРСУ. – 2019. – Т. 19, № 5. – С. 10–14.

21. Качество жизни пациентов, перенесших остеопоротический перелом позвонков [Текст] / А. Г. Солодовников [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 1. – С. 48–54.

22. Комплексный подход к терапии остеопороза в постменопаузальном периоде в контексте международных клинических рекомендаций [Текст] / И. С. Захаров [и др.] // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 50–53.

23. Кропачева, Е. С. Фармакогенетика антитромботических препаратов: современное состояние проблемы [Текст] / Е. С. Кропачева // Атеротромбоз. – 2018. – № 2. – С. 115–129.

24. Крылов, М. Ю. Поиск генетических маркеров, определяющих эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование [Текст] / М. Ю. Крылов, О. А. Никитинская, Е. Ю. Самаркина // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № 4. – С. 412–417.

25. Крюкова, И. В. Возможности длительной терапии остеопороза [Текст] / И. В. Крюкова // Клиническая геронтология. – 2019. – № 3, 4. – С. 57–63.
26. Кузнецова, И. В. Сохранение костной ткани у женщин в пери- и постменопаузе: роль гормональной терапии [Текст] / И. В. Кузнецова // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 27. – С. 30–36.
27. Ларина, В. Н. Патологический перелом при постменопаузальном остеопорозе: клиническое наблюдение [Текст] / В. Н. Ларина, К. В. Глибко, И. И. Чукаева // Лечебное дело. – 2018. – № 1. – С. 100–108.
28. Леонова, М. В. Фармакогенетика фармакодинамических мишеней действия статинов [Текст] / М. В. Леонова // Фармакогенетика и Фармакогеномика. – 2019. – № 1. – С. 3–11.
29. Лесняк, О. М. Международные научные проекты в области остеопороза: общие усилия, одна цель [Текст] / О. М. Лесняк // Российский семейный врач. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 43–46.
30. Лесняк, О. М. Современные возможности медикаментозного лечения постменопаузального остеопороза и пути решения проблем комплаентности [Текст] / О. М. Лесняк, А. Г. Закроева // Лечащий Врач. – 2012. – № 7. – С. 94–99.
31. Лечение больных остеопорозом в реальной клинической практике: вопросы диагностики и лечения [Текст] / О. А. Никитинская [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – № 12. – С. 31–35.
32. Лечение постменопаузального остеопороза Миакальциком – назальным аэрозолем [Текст] / И. А. Скрипникова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2001. – № 1. – С. 29–33.
33. Лукьянчикова, Н. С. Комплексный подход к реабилитации пациентов с остеопорозом [Текст] / Н. С. Лукьянчикова, Е. И. Шарапова // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 39–43.
34. Майлян, Э. А. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в постменопаузальном периоде [Текст] / Э. А. Майлян, Н. А. Резниченко // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 70–78.

35. Майлян, Э. А. Влияние полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе [Текст] / Э. А. Майлян // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 4. – С. 32–38.

36. Майлян, Э. А. Роль витамина D в регуляции противоинфекционного иммунитета [Текст] / Э. А. Майлян, Н. А. Резниченко, Д. Э. Майлян // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 75–82.

37. Майлян, Э. А. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в зависимости от длительности постменопаузы [Текст] / Э. А. Майлян // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2017. – № 12. – С. 12–21.

38. Майлян, Э. А. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани [Текст] / Э. А. Майлян, Н. А. Резниченко, Д. Э. Майлян // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – № 1. – С. 12–20.

39. Майлян, Э. А. Экстраскелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе аллергических заболеваний [Текст] / Э. А. Майлян, Н. А. Резниченко, Д. Э. Майлян // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2017. – Т. 37, № 5. – С. 22–32.

40. Марченкова, Л. А. Формирование долгосрочной стратегии лечения остеопороза как основа эффективной реабилитации пациентов с патологическими переломами: новые научные данные и практические решения [Текст] / Л. А. Марченкова, Е. В. Макарова, М. О. Саламадина // Вестник восстановительной медицины. – 2019. – № 2. – С. 80–83.

41. Машейко, И. В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе [Текст] / И. В. Машейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – № 2. – С. 149–153.

42. Минеральная плотность костной ткани и риск переломов у больных ревматическими заболеваниями [Текст] / О. В. Добровольская, [и др.] //

Медицинский совет. – 2020. – № 8. – С. 120–127.

43. Мурадян, А. А. Применение фармакогенетических подходов к послеоперационному обезболиванию [Текст] / А. А. Мурадян, Д. А. Благовестнов, Д. А. Сычёв // Фармакогенетика и Фармакогеномика. – 2019. – № 2. – С. 26–26.

44. Никитинская, О. А. В помощь практикующему врачу: возможность мониторингирования лечения остеопороза при исследовании минеральной плотности кости на разных аксиальных денситометрах [Текст] / О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова // Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике». – 2019. – Т. 2, № 37 (412). – С. 22–28.

45. Новиков, П. И. Роль кальция, витамина D и остеотропных минералов в профилактике и лечении остеопороза [Текст] / П. И. Новиков // РМЖ. – 2019. – № 1. – С. 15–20.

46. Опыт индивидуализации применения и дозирования пероральных антикоагулянтов в условиях функционирования центра персонализированной медицины [Текст] / Н. А. Румянцев [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 6. – С. 1065–1068.

47. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) [Текст] / О. М. Лесняк [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 155–168.

48. Остеопороз и его последствия в аспекте демографических прогнозов ожидаемой продолжительности жизни населения [Текст] / В. Е. Ершов [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 7–11.

49. От персонализированной к точной медицине [Текст] / К. В. Раскина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 69–79.

50. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога [Текст] / Д. А. Сычев [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 61–68.

51. Персонализированная медицина в клинике внутренних болезней [Текст] / В. Г. Кукес [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 3. –

С. 197–200.

52. Персонализированная медицина: эволюция методологии и проблемы практического внедрения [Текст] / В. И. Петров [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – № 1. – С. 3–11.

53. Персонализированный подход в терапии у пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска: оценка варианта гена *SLCO1B1* [Текст] / А. В. Блохина [и др.] // Фармакогенетика и Фармакогеномика. – 2019. – № 2. – С. 38–48.

54. Пигарова, Е. А. Неклассические эффекты витамина D [Текст] / Е. А. Пигарова, А. А. Петрушкина // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 90–101.

55. Пигарова, Е. А. Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений [Текст] / Е. А. Пигарова, Н. В. Мазурина, Е. А. Трошина // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 84–90.

56. Поворознюк, В. В. Основные экстраскелетные эффекты витамина D [Текст] / В. В. Поворознюк, Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян // Проблеми остеології. – 2014. – Т. 17, № 3. – С. 22–28.

57. Поворознюк, В. В. Качество жизни и вертебральный болевой синдром у женщин старших возрастных групп с низкими показателями минеральной плотности костной ткани [Текст] / В. В. Поворознюк, Т. В. Орлик // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1. – С. 89–93.

58. Поворознюк, В. В. Частота остеопороза и низкой минеральной плотности костной ткани у украинских женщин с ожирением и метаболическим синдромом [Текст] / В. В. Поворознюк, Л. П. Мартынюк // Международный эндокринологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 13–18.

59. Полиморфизм некоторых генов метаболизма костной ткани (*VDR* BSM1 C.IVS7G>A, LCT 13910 T>C, COL1A 12046 G>T) у представительниц русской и бурятской национальностей [Текст] / С. В. Верхотурова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 3–6.

60. Положаева, И. В. Актуальность проблемы остеопороза в молодом возрасте и его ранней современной диагностики [Текст] / И. В. Положаева, М. Т. Алиякпаров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 2. – С. 115–120.

61. Роль и место препаратов кальция и витамина D для профилактики и лечения остеопороза [Текст] / А. С. Луценко // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – Т. 20, № 2. – С. 69–75.

62. Случай обширного бисфосфонатного остеонекроза, осложнившегося патологическим переломом нижней челюсти (клиническое наблюдение) [Текст] / М. В. Кирпичников [и др.] // Медицинский алфавит. Серия «Стоматология». – 2019. – Т. 3, № 23. – С. 34–36.

63. Совершенствование фармакогенетического тестирования с целью персонализации терапии – доктрина мирового развития здравоохранения [Текст] / Т. В. Докукина [и др.] // Медицинские новости. – 2017. – № 5. – С. 45–49.

64. Стронция ранелат в лечении постменопаузального остеопороза: эффект влияния полиморфизмов генов рецептора витамина D и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 на минеральную плотность кости (пилотное исследование) [Текст] / М. Ю. Крылов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55, № 3. – С. 267–271.

65. Сухарева, А. С. Минеральная плотность костной ткани у женщин северного региона в постменопаузе [Текст] / А. С. Сухарева // Вестник СурГУ. Медицина. – 2019. – № 2. – С. 90–94.

66. Сычёв, Д. А. Фармакогенетическое тестирование: значение биоинформатики для имплементации в клиническую практику [Текст] / Д. А. Сычев // Фармакогенетика и Фармакогеномика. – 2019. – № 2. – С. 3–3.

67. Тарасова, М. А. Принципы индивидуального выбора заместительной гормональной терапии в пери- и постменопаузе [Текст] / М. А. Тарасова, М. И. Ярмолинская // Практическое пособие для врачей. – СПб. : Издательство: Н-Л, 2011. – С. 45–47.

68. Тарнавская, Т. С. Остеопороз: патогенез, диагностика, клиника,

лечение [Текст] / Т. С. Тарнавская, Э. Н. Оттева // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2016. – № 4. – С. 104–108.

69. Тельнова, М. Э. Бисфосфонаты в лечении остеопороза. Эффективность и безопасность применения ибандроната [Текст] / М. Э. Тельнова, Н. А. Петунина // Фарматека. – 2017 – № 5. – С. 43–47.

70. Теплов, В. И. Физиология питания: учебное пособие [Текст] / В. И. Теплов, В. Е. Боряев. – М. : Издательство: торговая корпорация «Дашков и К», 2009. – 452 с.

71. Торопцова, Н. В. Опыт трехлетнего применения генно-инженерного биологического препарата деносумаб для лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом: эффективность, безопасность и приверженность лечению [Текст] / Н. В. Торопцова, О. А. Никитинская, А. В. Смирнов // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 3, № 55. – С. 261–266.

72. Фармакогенетика бисфосфонатов в лечении постменопаузального остеопороза. Обзор литературы [Текст] / А. И. Монахова [и др.] // Лечебное дело. – 2013. – № 3. – С. 53–58.

73. Фармакогенетические основы терапии бисфосфонатами [Текст] / Б. И. Ялаев [и др.] // Молекулярная медицина. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 3–10.

74. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза [Текст] / Г. А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63, № 6. – С. 392–426.

75. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы [Текст] / В. М. Коденцова [и др.] // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86, № 2. – С. 47–62.

76. Шевцова, В. В. Осложнения и побочные эффекты лечения бисфосфонатами с точки зрения доказательной медицины [Текст] / В. В. Шевцова // Охрана материнства и детства. – 2018. – № 1. – С. 60–63.

77. Ших, Е. В. Витамин K₂-менахинон: перспективы применения в комплексной терапии остеопороза с позиции доказательной медицины [Текст] / Е. В. Ших, А. А. Махова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. –

2019. – Т. 18, № 2. – С. 114–121.

78. Шостак, Н. А. Тактика ведения пациента с остеопорозом: от диагностики к выбору терапии [Текст] / Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк, А. А. Мурадянц // Лечебное дело. – 2019. – № 4. – С. 57–64.

79. Шувалова, В. И. Витамин Д: функции в организме, содержание в пищевых продуктах [Текст] / В. И. Шувалова, Е. В. Иванова // Химия и жизнь: сборник статей международной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2019. – С. 171–177.

80. Якушевская, О. В. Влияние пролонгированных форм бисфосфонатов на минеральную плотность кости и биохимические маркеры костного ремоделирования у женщин с постменопаузальным остеопорозом [Текст] / О. В. Якушевская, С. В. Юренева, С. Ю. Кузнецов // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – № 2. – С. 164.

81. Advances in genomics for drug development [Electronic resource] / R. Spreafico [et al.] // Genes (Basel). – 2020. – Vol. 11, № 8. – P. 942. Режим доступа : <https://doi.org/10.3390/genes11080942>.

82. Afzelius, P. dual-energy X-ray absorptiometry of both hips helps appropriate diagnosis of low bone mineral density and osteoporosis [Electronic resource] / P. Afzelius, M. M. Garding, S. Molsted // Diagnostics (Basel). – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 41. Режим доступа : <https://doi.org/10.3390/diagnostics7030041>.

83. A genome-wide approach to identify genetic variants that contribute to etoposide-induced cytotoxicity [Text] / R. S. Huang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2007. – Vol. 104, № 23. – P. 9758–9763.

84. Akkawi, I. Osteoporosis: current concepts [Text] / I. Akkawi, H. Zmerly // Joints. – 2018. – Vol. 6, № 2. – P. 122–127.

85. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis -2016 [Text] / P. M. Camacho [et al.] // Endocr Pract. – 2016. – Vol. 22. – P. 1–42.

86. A meta-analysis of VDR polymorphisms and postmenopausal osteoporosis [Electronic Resource] / L. Fu [et al.] // *Endocr Connect.* – 2020. – EC–20–0296.R1. Режим доступа : <https://doi.org/10.1530/EC-20-0296>.

87. A polymorphism at the translation start site of the vitamin D receptor gene is associated with the response to anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women from southern Italy [Text] / V. Conti [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 5452–5466.

88. A road map for understanding molecular and genetic determinants of osteoporosis [Text] / T. L. Yang [et al.] // *Nat Rev Endocrinol.* – 2020. – Vol. 16, № 2. – P. 91–103.

89. Assessing underlying bone quality in spine surgery patients: A narrative review of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and alternatives [Electronic resource] / Z. Pennington [et al.] // *Spine J.* – 2020. – S. 1529–9430(20)31078–0. Режим доступа : <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2020.08.020>.

90. Assessment of differences in nutrients consumption in women diagnosed with osteoporosis as compared to a healthy control group [Text] / A. Wawrzyniak [et al.] // *Rocz Panstw Zakl Hig.* – 2017. – Vol. 68, № 2. – P. 143–149.

91. Association between Ggeranylgeranyl pyrophosphate synthase gene polymorphisms and bone phenotypes and response to alendronate treatment in chinese osteoporotic women [Text] / L. W. Han [et al.] // *Chin. Med. Sci. J.* – 2016. – Vol. 31, № 1. – P. 8–16.

92. Association between osteoporosis and polymorphisms of the bone Gla protein, estrogen receptor 1, collagen 1-A1 and calcitonin receptor genes in Turkish postmenopausal women [Text] / S. Tural [et al.] // *Gene.* – 2013. – Vol. 515, № 1. – P. 167–172.

93. Association between SOST gene polymorphisms and response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with low bone mineral density [Text] / W. J. Wang [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2019. – Vol. 19, № 5. – P. 490–498.

94. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (Fok1 and

Bsm1) and osteoporosis: a systematic review [Text] / Z. Mohammadi [et al.] // J. Diabetes Metab. Disord. – 2014. – № 13. – P. 98.

95. Association of long-term exercise training with risk of falls, fractures, hospitalizations, and mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis [Text] / P. de Souto Barreto [et al.] // JAMA Intern Med. – 2019. – Vol. 179, № 3. – P. 394–405.

96. Associations between VDR Gene polymorphisms and osteoporosis risk and bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis [Text] / L. Zhang [et al.] // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 981.

97. Body composition with dual energy X-ray absorptiometry: from basics to new tools [Text] / C. Messina [et al.] // Quant Imaging Med Surg. – 2020. – Vol. 10, № 8. – P. 1687–1698.

98. Bone metabolism genes variation and response to bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis [Electronic resource] / P. Marozik [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 8. – e0221511. Режим доступа : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221511>.

99. Canalis, E. Management of endocrine disease: Novel anabolic treatments for osteoporosis [Text] / E. Canalis // Eur. J. Endocrinol. – 2018. – Vol. 178, № 2. – P. 33–44.

100. Cena, H. Defining a healthy diet: evidence for the role of contemporary dietary patterns in health and disease [Electronic resource] / H. Cena, P. C. Calder // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, № 2. – P. 334. Режим доступа : <https://doi.org/10.3390/nu12020334>.

101. Challenges and opportunities in Implementing pharmacogenetic testing in clinical settings [Electronic resource] / W. C. Chang [et al.] // Annu Rev Pharmacol Toxicol. – 2020. doi : 10.1146/annurev-pharmtox-030920-025745. Режим доступа : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33006916>.

102. Characterisation of genetic regulatory effects for osteoporosis risk variants in human osteoclasts [Electronic resource] / B. H. Mullin [et al.] // Genome Biol. –

2020. – Vol. 21, № 1. – P. 80. Режим доступа : <https://doi.org/10.1186/s13059-020-01997-2>.

103. Cheng, C. New frontiers in osteoporosis therapy [Text] / C. Cheng, K. Wentworth, D. M. Shoback // *Annu Rev Med.* – 2020. – Vol. 71. – P. 277–288.

104. Comparative evaluation of serum levels of main minerals and postmenopausal osteoporosis [Text] / E. Okyay [et al.] // *Maturitas.* – 2013. – Vol. 76, № 4. – P. 320–325.

105. Consensus statement from 2nd International conference on controversies in vitamin D [Text] / A. Giustina [et al.] // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 89–116.

106. Correlation between bone mineral density and serum trace elements in response to supervised aerobic training in older adults [Text] / A. H. Alghadir [et al.] // *Clin Interv Aging.* – 2016. – № 11. – P. 265–273.

107. Curneen, J. M. G. The relationship between protein quantity, BMD and fractures in older adults [Text] / J. M. G. Curneen, M. Casey, E. Laird // *Ir J Med Sci.* – 2018. – Vol. 187, № 1. – P. 111–121.

108. CYP19 and ESR1 gene polymorphisms: response of the bone mineral density in post-menopausal women to hormonal replacement therapy [Text] / L. Masi [et al.] // *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 36–43.

109. Dietary potassium intake is beneficial to bone health in a low calcium intake population: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) (2008-2011) [Text] / S.H. Kong [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2017. – Vol. 28, № 5. – P. 1577–1585.

110. Disease-related factors associated with exercise adherence in postmenopausal women with osteoporosis [Text] / S. I. Macías-Hernández [et al.] // *J. Frailty Sarcopenia Falls.* – 2020. – Vol. 5, № 3. – P. 72–78.

111. DPYD and UGT1A1 pharmacogenetic testing in patients with gastrointestinal malignancies: an overview of the evidence and considerations for clinical implementation [Electronic resource] / L. A. Varughese [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 2020. Режим доступа : <https://doi.org/10.1002/phar.2463>.

112. Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength: A Randomized Clinical Trial [Text] / L. A. Burt [et al.] // JAMA. – 2019. – Vol. 322, № 8. – P. 736–745.

113. Effects of discontinuing oral bisphosphonate treatments for postmenopausal osteoporosis on bone turnover markers and bone density [Text] / K. E. Naylor [et al.] // Osteoporos Int. – 2018. – Vol. 29, № 6. – P. 1407–1417.

114. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries [Text] / S. W. Wade [et al.] // Arch Osteoporos. – 2014. – Vol. 9. – P. 182.

115. Estrogen regulation of intestinal calcium absorption in the intact and ovariectomized adult rat [Text] / M. Ten Bolscher [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 1999. – Vol. 14, № 7. – P. 1197–1202.

116. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [Text] / J. A. Kanis [et al.] // Osteoporos. Int. – 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 23–57.

117. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [Text] / J.A. Kanis [et al.] // Osteoporos Int. – 2019. – Vol. 30, № 1. – P. 3–44.

118. .Evaluating the correlations between osteoporosis and lifestyle-related factors using transcriptome-wide association study [Text] / Y. Du [et al.] // Calcif Tissue Int. – 2020. – Vol. 106, № 3. – P. 256–263.

119. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline [Text] / M. F. Holick [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911–1930.

120. Factor analysis of biochemical markers associated with bone mineral density in adults [Text] / J. H. Cho [et al.] // J Phys Ther Sci. – 2014. – Vol. 26, № 8. – P. 1225–1229.

121. Fontalis, A. The challenge of long-term adherence: the role of bone turnover markers in monitoring bisphosphonate treatment of osteoporosis [Electronic resource] / A. Fontalis, R. Eastell // Bone. – 2020. – Vol. 136. – P. 115336. Режим доступа : <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115336>.

122. Fontenot, H. B. Pharmacologic management of osteoporosis [Text] / H. B. Fontenot, A. L. Harris // J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs. – 2014. – Vol. 43, № 2. – P. 236–245.
123. Genetic polymorphism of geranylgeranyl diphosphate synthase (ggps1) predict bone density response to bisphosphonate therapy in Korean women [Text] / H. J. Choi [et al.] // Yonsei Med J. – 2010. – Vol. 51, № 12. – P. 231–238.
124. Genetic polymorphisms and their influence on therapeutic response to alendronate-a pilot study [Text] / A. D. Ciubean [et al.] // Balneo Research Journal. – 2019. – Vol.10, № 3. – P. 243–251.
125. Genetic polymorphisms in the mevalonate pathway affect the therapeutic response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with low bone mineral density [Text] / C. Wang [et al.] // Pharmacogenomics J. – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 158–164.
126. Genetics of osteoporosis: accelerating pace in gene identification and validation [Text] / W. F. Li [et al.] // Hum Genet. – 2010. – Vol. 127, № 3. – P. 249–285.
127. Gene variants of osteoprotegerin, estrogen-, calcitonin- and vitamin D-receptor genes and serum markers of bone metabolism in patients with Gaucher disease type 1 [Text] / A. Zimmermann [et al.] // Ther Clin Risk Manag. – 2018. – Vol. 14. – P. 2069–2080.
128. Genomic and metabolomic patterns segregate with responses to calcium and vitamin D supplementation [Text] / M. O. Elnenaei [et al.] // Br. J. Nutr. – 2011. – Vol. 105, № 1. – P. 71–79.
129. Global dietary calcium intake among adults: a systematic review [Text] / E. M. Balk [et al.] // Osteoporos Int. – 2017. – № 28. – P. 3315–3324.
130. Haas, A. V. Osteoanabolic Agents for Osteoporosis [Text] / A. V. Haas, M. S. LeBoff // J Endocr Soc. – 2018. – Vol. 2, № 8. – P. 922–932.
131. Health risks of hypovitaminosis D: A review of new molecular insights [Electronic resource] / D. Caccamo [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19, № 3.

P. 892. doi : 10.3390/ijms19030892. Режим доступа : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562608>.

132. Holick, M. F. Vitamin D deficiency [Text] / M. F. Holick // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 266–281.

133. Holick, M. F. Ultraviolet b radiation: the vitamin D connection [Text] / M. F. Holick // Adv. Exp. Med. Biol. – 2017. – Vol. 996. – P. 137–154.

134. Hospitalizations for osteoporosis-related fractures: Economic costs and clinical outcomes [Text] / D. Weycker [et al.] // Bone Rep. – 2016. – Vol. 5. – P. 186–191.

135. How to manage osteoporosis before the age of 50 [Text] / S. Rozenberg [et al.] // Maturitas. – 2020. – Vol. 138. – P. 14–25.

136. Identification of genetic variants contributing to cisplatin-induced cytotoxicity by use of a genomewide approach [Text] / R. S. Huang [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2007. – Vol. 81, № 3. – P. 427–437.

137. Kocijan, R. Osteoporosis therapeutics 2020 [Electronic resource] / R. Kocijan, K. Klaushofer, B. M. Misof // Handb Exp Pharmacol. – 2020. Режим доступа : https://doi.org/10.1007/164_2020_373.

138. Kopiczko, A. Determinants of bone health in adults Polish women: The influence of physical activity, nutrition, sun exposure and biological factors [Electronic resource] / A. Kopiczko // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 9. – e0238127. Режим доступа : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238127>.

139. Kraemer, R. R. Exercise programs in older adults-A prescription for fall reduction [Text] / R. R. Kraemer, C. S. Landefeld // JAMA Intern Med. – 2019. – Vol. 179, № 3. – P. 405–406.

140. Lack of association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with bone mineral density in Spanish postmenopausal women [Electronic Resource] / J. M. Moran [et al.] // PeerJ. – 2015. – Vol. 3. – e953. Режим доступа : <https://doi.org/10.7717/peerj.953>.

141. Langdahl, B. L. Overview of treatment approaches to osteoporosis [Electronic resource] / B. L. Langdahl // Br. J. Pharmacol. – 2020. Режим доступа : <https://doi.org/10.1111/bph.15024>.
142. López-Delgado, L. Genetic and acquired factors influencing the effectiveness and toxicity of drug therapy in osteoporosis [Text] / L. López-Delgado, L. Riancho-Zarrabeitia, J. A. Riancho // Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol. – 2016. – Vol. 12, № 4. – P. 389–398.
143. Lord, S. Exercise prevents fall-related injuries in older people [Text] / S. Lord // Nat Rev Endocrinol. – 2019. – Vol. 15, № 4. – P. 193–194.
144. Low serum levels of zinc, copper, and iron as risk factors for osteoporosis: a meta-analysis [Text] / J. Zheng [et al.] // Biol Trace Elem Res. – 2014. – Vol. 160, № 1. – P. 15–23.
145. LRP5 polymorphisms and response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women with osteoporosis [Text] / P. R. Zhou [et al.] // Pharmacogenomics. – 2014. – Vol. 15, № 6. – P. 821–831.
146. Lukert B. P. Which drug next? Sequential therapy for osteoporosis [Electronic resource] / B. P. Lukert // J Clin Endocrinol Metab. – 2020. – Vol. 105, № 3. Режим доступа : <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa007>.
147. Mahdavi-Roshan, M. Copper, magnesium, zinc and calcium status in osteopenic and osteoporotic post-menopausal women [Text] / M. Mahdavi-Roshan, M. Ebrahimi, A. Ebrahimi // Clin Cases Miner Bone Metab. – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 18–21.
148. Marini, F. Pharmacogenetics of osteoporosis [Text] / F. Marini, M. L. Brandi // Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 28, № 6. – P. 783.
149. Modulatory effect of farnesyl pyrophosphate synthase (FDPS) rs 2297480 polymorphism on the response to long-term aminobisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis [Text] / F. Marini [et al.] // Current Medical research and opinion. – 2008. – № 9. – P. 2609–2615.

150. Molecular-based treatment strategies for osteoporosis: A literature review [Electronic resource] / Y. Ukon [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 10. – e2557. Режим доступа : <https://doi.org/10.3390/ijms20102557>.
151. Morgan, S. L. Quality in dual-energy X-ray absorptiometry scans [Text] / S. L. Morgan, G. L. Prater // *Bone.* – 2017. – Vol. 104. – P. 13–28.
152. New anabolic therapies for osteoporosis [Text] / S. Minisola [et al.] // *Intern Emerg Med.* – 2017. – Vol. 12, № 7. – P. 915–921.
153. New horizons in treatment of osteoporosis [Electronic resource] / O. Tabatabaei-Malazy [et al.] // *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2017. – Vol. 25, № 1. – P. 2. Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC52971853>.
154. New therapeutic targets for osteoporosis [Text] / P. Anagnostis [et al.] // *Maturitas.* – 2019. – Vol. 120. – P. 1–6.
155. Nguyen, T. V. Pharmacogenomics of osteoporosis: opportunities and challenges [Text] / T. V. Nguyen, J. A. Eisman // *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* – 2006. – № 6. – P. 62–72.
156. Omer, M. S. Literature review concerning the challenges of implementing pharmacogenetics in primary care practice [Electronic resource] / M. S. Omer // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12, № 8. – e9616. Режим доступа : <https://doi.org/10.7759/cureus.9616>.
157. Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options [Text] / U. Föger-Samwald [et al.] // *EXCLI J.* – 2020. – Vol. 19. – P. 1017–1037.
158. Pérez-López, F. R. Vitamin D supplementation after the menopause [Electronic resource] / F. R. Pérez-López, P. Chedraui, S. Pilz // *Ther Adv Endocrinol Metab.* – 2020. – Vol. 11. – P. 2042018820931291. Режим доступа : <https://doi.org/10.1177/2042018820931291>.
159. Pharmacogenomics, concepts for the future of perioperative medicine and pain management: A review [Text] / A.D. Kaye [et al.] // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2020. – Vol. 34, № 3. – P. 651–662.

160. Pharmacogenomics study for raloxifene in postmenopausal female with osteoporosis [Electronic resource] / H. F. Lu [et al.] // Dis Markers. – 2020. – Vol. 2020. – P. 8855423. Режим доступа : <https://doi.org/10.1155/2020/8855423>.

161. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An endocrine society* clinical practice guideline [Text] / R. Eastell [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2019. – Vol. 104, № 5. – P. 1595–1622.

162. Polymorphisms in key bone modulator cytokines genes influence bisphosphonates therapy in postmenopausal women [Text] / C. A. Lima [et al.] // Inflammopharmacology. – 2017. – Vol. 25, № 2. – P. 191–201.

163. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women [Text] / M. Majchrzycki [et al.] // Ginekol Pol. – 2015. – Vol. 86, № 12. – P. 907–914.

164. Position Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Osteoporosis Treatment [Text] / S. Y. Park [et al.] // J Bone Metab. – 2019. – Vol. 26, № 4. – P. 213–224.

165. Postmenopausal osteoporosis [Electronic resource] / R. Eastell [et al.] // Nat Rev Dis Primers. – 2016. – Vol. 2. – P. 16069. Режим доступа : <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.69>.

166. Prevalence of osteoporosis in the Korean population based on Korea National health and nutrition examination survey (KNHANES), 2008-2011 [Text] / E. J. Park [et al.] // Yonsei Med J. – 2014. – Vol. 55, № 4. – P. 1049–1057.

167. Preventable risk factors for osteoporosis in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis [Text] / J. Thulkar [et al.] // J Midlife Health. – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 108–113.

168. Proceedings of the 2019 Santa Fe bone symposium: New concepts in the care of osteoporosis and rare bone diseases [Text] / E. M. Lewiecki [et al.] // J Clin Densitom. – 2020. – Vol. 23, № 1. – P. 1–20.

169. Rachner, T. D. Osteoporosis: now and the future [Text] / T. D. Rachner, S. Khosla, L. C. Hofbauer // Lancet. – 2011. – № 9. – P. 1276–1287.

170. Raloxifene pharmacodynamics is influenced by genetic variants in the RANKL/RANK/OPG system and in the Wnt signaling pathway [Text] / S. Mencej-Bedrač [et al.] // Drug. Metabol. Drug. Interact. – 2014. – Vol. 29, № 2. – P. 111–114.

171. Recent advances in the genetics of fractures in osteoporosis [Electronic resource] / F. Koromani [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2019. – Vol. 10. – P. 337. Режим доступа : <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00337>.

172. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study [Text] / K. E. Naylor [et al.] // Osteoporos Int. – 2016. – Vol. 27, № 1. – P. 21–31.

173. Rizzoli, R. Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited? [Electronic resource] / R. Rizzoli // Aging Clin Exp Res. – 2020. Режим доступа : <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01678-x>.

174. SOST polymorphisms and response to alendronate treatment in postmenopausal Chinese women with osteoporosis [Text] / P. R. Zhou [et al.] // Pharmacogenomics. – 2015. – Vol. 16, № 10. – P. 1077–1088.

175. Tella, S. H. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis [Text] / S. H. Tella, J. C. Gallagher // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2014. – Vol. 142. – P. 155–170.

176. The analysis of DKK1 polymorphisms in relation to skeletal phenotypes and bone response to alendronate treatment in Chinese postmenopausal women [Text] / J. Y. Wang [et al.] // Pharmacogenomics. – 2016. – Vol. 17, № 3. – P. 209–217.

177. The effect of vitamin D receptor BsmI genotype on the response to osteoporosis treatment in postmenopausal women: a pilot study [Text] / M. Creatsa [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2011. – Vol. 37, № 10. – P. 1415–1422.

178. The estrogen receptor 1 gene affects bone mineral density and osteoporosis treatment efficiency in Slovak postmenopausal women [Text] / V. Mondockova [et al.] // BMC Med Genet. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 174.

179. The impact of the new National Bone Health Alliance (NBHA) diagnostic criteria on the prevalence of osteoporosis in the USA [Text] / N. C. Wright [et al.] // Osteoporos Int. – 2017. – Vol. 28, № 4. – P. 1225–1232.

180. The levels of bone turnover markers 25(OH)D and PTH and their relationship with bone mineral density in postmenopausal women in a suburban district in China [Text] / C. Gao [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2017. – Vol. 28, № 1. – P. 211–218.

181. The when, what & how of measuring vitamin D metabolism in clinical medicine [Electronic resource] / N. F. Dirks [et al.] // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10, № 4. – P. 482. Режим доступа : <https://doi.org/10.3390/nu10040482>.

182. Trabecular bone score and bone mineral density reference data for women aged 20-70 years and the effect of local reference data on the prevalence of postmenopausal osteoporosis: a cross-sectional study from Sri Lanka [Text] / H. Rathnayake [et al.] // *Arch Osteoporos.* – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 91.

183. Trajanoska, K. The genetic architecture of osteoporosis and fracture risk [Text] / K. Trajanoska, F. Rivadeneira // *Bone.* – 2019. – Vol. 126. – P. 2–10.

184. Treatment failure in osteoporosis [Text] / A. Diez-Perez [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2012. – Vol. 23, № 12. – P. 2769–2774.

185. Urano, T. Genetics of osteoporosis [Text] / T. Urano, S. Inoue // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2014. – Vol. 452, № 2. – P. 287–293.

186. Vitamin D megadose: Definition, efficacy in bone metabolism, risk of falls and fractures [Text] / J. Narvaez [et al.] // *Open Access Rheumatol.* – 2020. – Vol. 12. – P. 105–115.

187. Vitamin K2 modulates vitamin D-induced mechanical properties of human 3D bone spheroids in vitro [Electronic resource] / M. Schröder [et al.] // *JBMR Plus.* – 2020. – Vol. 4, № 9. – e10394. Режим доступа : <https://doi.org/10.1002/jbm4.10394>.

188. Zheng, H. OPG, RANKL, and RANK gene polymorphisms and the bone mineral density response to alendronate therapy in postmenopausal Chinese women with osteoporosis or osteopenia [Text] / H. Zheng // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2016. – Vol. 26, № 1. – P. 12–19.