

ЕВРОПЕЙСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС 2019. ОБЗОР СООБЩЕНИЙ ПО НАРУШЕНИЯМ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА, КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА, ОСТЕОПОРОЗУ И ДРУГИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ СКЕЛЕТА В РАМКАХ КОНГРЕССА.



© Еремкина А.К.

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

21ST EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY. A REVIEW OF REPORTS ON CALCIUM AND PHOSPHATE METABOLISM, OSTEOPOROSIS AND OTHER BONE DISEASES.

© Eremkina AK

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

18-21 мая 2019 года в Лионе (Франция) прошел 21-й Европейский эндокринологический конгресс (21st European Congress of Endocrinology), собравший рекордное количество участников – более 4000 специалистов из Европы, США, Канады, Израиля, Саудовской Аравии, России и стран СНГ. Прошедший конгресс – крайне важное событие в эндокринологическом научном сообществе, предоставляющее возможность узнать о передовых достижениях в области эндокринологии и фундаментальной медицины от ведущих мировых экспертов, исследователей и клиницистов. Традиционно на Европейском эндокринологическом конгрессе обсуждаются наиболее актуальные вопросы, в том числе касающихся последних разработок в области диабетологии, тиреологии, ожирения, репродуктивной эндокринологии, нейроэндокринологии, медицинской генетики и т.д. Кроме того, в этом году достаточно широко была освещена проблема патологии фосфорно-кальциевого обмена, от наиболее распространенных заболеваний первичного гиперпаратиреоза и остеопороза до редких генетически детерминированных заболеваний костей.

В последние годы подходы к терапии остеопороза претерпели ряд существенных изменений. До недавнего времени бисфосфонаты оставались «краеугольным камнем» в лечении заболевания, однако активная разработка новых антиостеопоротических препаратов открывает все больше новых перспектив. Стали доступны лекарства с анаболическим эффектом на костную ткань, и на сегодняшний день назначение терипаратида считается предпочтительным у пациентов с высоким риском переломов позвонков. В клиническую практику уверенно вошли антиостеопоротические средства, представляющие собой человеческие моноклональные антитела, в том числе Деносумаб в терапии постменопаузального остеопороза и лечении потери костной массы у пациентов с раком молочной железы и предстательной железы. В пленарной лекции по лечению остеопороза, а также на симпозиуме и в постерных докладах обсуждалась эффективность и безопасность нового лекарственного таргетного препарата для лечения остеопороза – ромосозумаба, который недавно зарегистрирован FDA. Это моноклональное антитело, ингибитор склеростина, усиливающий костеобразование за счет увеличения

продукции костного матрикса остеобластами и демонстрирующий многообещающие результаты в снижении риска вероятности переломов в целом, и в особенности вертебральных переломов, как было продемонстрировано в докладе профессора Nuria Guañabens «Shifting treatment paradigms in osteoporosis».

Актуальными и сложными вопросами остаются последовательное назначение препаратов с разным механизмом действия при лечении остеопороза, комбинированная терапия, оценка эффективности проводимых лечебных мероприятий с помощью современных методов лабораторно-инструментальной диагностики. Как сообщила в своем докладе профессор Guañabens, последовательное назначение деносумаба после предшествующего лечения терипаратидом предотвращает потерю костной ткани и увеличивает показатели минеральной плотности кости (МПК). Комбинированное 2-летнее лечение терипаратидом и деносумабом с последующей терапией последним, имеет ряд преимуществ в отношении прироста МПК в кортикальной костной ткани [1]. С другой стороны, назначение терипаратида после предшествующей антирезорбтивной терапии бисфосфонатами остается противоречивыми и не позволяют сделать однозначных выводов.

К последним изменениям парадигмы в лечении и мониторинге остеопороза относят активное внедрение трабекулярного костного индекса - неинвазивного метода оценки микроархитектоники кости, получаемого в ходе стандартной рентгенденситометрии поясничного отдела. В настоящее время данный метод используется для оценки риска переломов в дополнение к шкале в FRAX, тем не менее изучается возможность его применения для изучения эффективности проводимой антиостеопоротической терапии. Большой интерес представляет исследование прогностической значимости TBS в ранней диагностике вторичных форм остеопороза при различных эндокринных и неэндокринных нарушениях, что было освещено в докладе доктора Cyrille Confavreux «Fracture Risk Prediction in Benign and Tumoral Bone: New Insights».

В рамках прошедшего конгресса состоялся крупный симпозиум, посвященный проблеме остеопороза на фоне приема противоопухолевых препаратов («Cancer

drug induced osteoporosis»). Профессором Martina Rauner из Германии представлены современные представления о патогенезе формирования костных метастазов, аутокринных и паракринных факторах, влияющих на колонизацию опухолевых клеток в структуру кости, дисбаланс между активацией остеокластов и остеобластов. Малигнизированные клетки способны не только самостоятельно синтезировать биологически активные молекулы (факторы роста, факторы некроза опухоли, цитокины, интерлейкины, паратгормон-подобные пептиды), но и опосредованно усиливать их продукцию мезенхимальными стромальными клетками. Кроме того, само разрушение структуры кости способствует высвобождению большого количества локальных факторов роста из костного матрикса, определяющих общую выживаемость опухолевых клеток. Недавно было показано, что при раке молочной железы наблюдается чрезмерная активация ингибитора сигнального пути Wnt - DKK-1, подавляющего дифференцировку остеобластов и ингибирующего костеобразование. Как следствие, последующая активация остеокластов сопровождается остеолитом и развитием остеолитических метастазов. Напротив, клетки рака предстательной железы продуцируют факторы роста, стимулирующие эффекты остеобластов, но приводящие к патологическому костному образованию и развитию бластических метастазов. Понимание основных патогенетических механизмов при метастатическом поражении костей необходимо для разработки и дальнейшего внедрения новых методов лечения костных метастазов (по материалам доклада профессора Rauner «Mechanisms of skeletal metastasis (could be induced by breast cancer or both)»).

Учитывая высокую распространенность и социальную значимость рака молочной железы в докладе профессора Carola Zillikens «Aromatase inhibitors and bone» был поднят вопрос о прогрессирующих костных потерях среди женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы (ИА). ИА третьего поколения (анастрозол, летрозол и экземестан) считаются золотым стандартом лечения для женщин в постменопаузе с метастатическим эстроген-положительным раком молочной железы. По сравнению с тамоксифеном они доказали свое преимущество в эффективности, безопасности и переносимости терапии. В среднетерапевтических дозах эти препараты подавляют активность ароматазы более чем на 97%, и в свою очередь значимая гипоэстрогемия лежит в основе выраженного снижения МПК и повышенного риска переломов.

Исследования на животных *in vivo* показали, что экземестан благодаря своей андрогенной структуре в меньшей степени проявляет патологическое воздействие на кости. Однако у здоровых женщин в постменопаузе ИА третьего поколения увеличивают маркеры костной резорбции в одинаковой степени. В рандомизированном клиническом испытании MA-27 проводился сравнительный анализ эффективности экземестана и анастрозола в качестве адъювантной терапии у женщин в постменопаузе, развитие новых переломов расценивалось как нежелательные явления. Несмотря на то, что впервые выявленный остеопороз реже диагностировался на фоне приема экземестана по сравнению с анастрозолом, различий в количестве новых

низкотравматичных между двумя группами (4% в обоих случаях) не отмечалось [2].

С целью профилактики и лечения остеопороза на фоне приема ИА используются антирезорбтивные средства, такие как бисфосфонаты и деносумаб. Необходимо отметить, что деносумаб является единственным препаратом в инструкции к которому есть показание – профилактика и лечение остеопороза на фоне приема ИА и остеопороза у мужчины на фоне антиандрогенной терапии при раке предстательной железы.

В рамках симпозиума «Cancer drug induced osteoporosis» также обсуждались патологические эффекты супрессивной терапии левотироксином на костную ткань (доклад профессора Claudio Marcocci «TSH-suppressive therapy and bone»). Хорошо известно, что тиреотоксикоз ассоциирован с усилением костного ремоделирования с преобладанием резорбции, и, как следствие, развитием остеопороза. Проведенные исследования показывают, что супрессивная терапия при высокодифференцированном раке щитовидной железы не оказывает существенного влияния на МПК у мужчин и женщин в пременопаузе, в то время как в постменопаузе остается фактором риска снижения МПК и связана с клинически значимым повышением костного обмена, развитием новых переломов. Исследования на животных показали, что ТТГ ингибирует остеокластогенез, стимулирует дифференцировку новых и способствует апоптозу зрелых остеобластов. Согласно международным рекомендациям для оценки состояния МПК пациенткам в постменопаузе, получающим супрессивную терапию левотироксином, показано проведение рентгеновской денситометрии, однако этот метод имеет свои ограничения. Сообщается о повышении частоты переломов позвонков у женщин в постменопаузе, получающих супрессивную терапию, независимо от исходных значений МПК, что указывает на потенциальную роль ультраструктурных нарушений в кости. Недавние исследования женщин в постменопаузе с длительной ТТГ-супрессивной терапией продемонстрировали достоверное снижение TBS при отсутствии изменений МПК в поясничном отделе позвоночника, измеренного при рентгеновской денситометрии, при этом выявлена взаимосвязь TBS с объемной костной плотностью по результатам количественной компьютерной томографии [3].

Особое внимание было уделено патологии околощитовидных желез - сложностям в выборе оптимальной тактики ведения при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) и гипопаратиреозе.

В формате встречи с экспертом прошла лекция доктора Tomaz Kosjan из Словении на тему «Primary Hyperparathyroidism: Surgical vs Medical Therapy». В течение последних десятилетий доминирующим клиническим фенотипом ПГПТ остается бессимптомная форма, выявляемая случайно по результатам лабораторных анализов, в то время как «классические» проявления заболевания (рецидивирующий нефролитиаз, фиброзно-кистозный остит и др.) диагностируется значительно реже. Паратиреоидэктомия является единственным радикальным методом лечения с низким риском послеоперационных осложнений в специализированных стационарах. Необходимость хирургического лечения при манифестных формах заболевания, а также наличия

абсолютных показаний (в зависимости от возраста, степени гиперкальциемии, состояния почек и костей) не вызывает сомнений. Однако спорным остается вопрос о целесообразности паратиреоидэктомии при мягком течении ПГПТ. Данных об естественном течении заболевания при бессимптомной форме ПГПТ недостаточно, что не позволяет определить порог вмешательства для улучшения исходов, прежде всего со стороны костей и почек. Активно обсуждается место медикаментозного лечения ПГПТ с использованием таких препаратов, как бисфосфонаты, деносумаб и цинакалцет, а также тиазидных диуретиков для коррекции гиперкальциурии. В завершении своего доклада доктор Kosjаn сделал акцент на необходимости дальнейших исследований о влиянии паратиреоидэктомии на сердечно-сосудистые и нейроркогнитивные расстройства, в том числе при нормокальциемическом варианте заболевания, с возможным расширением показаний к хирургическому лечению.

Компания Takeda выступила организатором двух спутных симпозиумов по современным подходам к лечению хронического гипопаратиреоза. Первый посвящен особенностям биохимического контроля и осложнениям заболевания, в то время как второй - новым перспективам в лечении тяжелых форм гипопаратиреоза. Основной целью симпозиумов стал не только обмен клиническим опытом в ведении пациентов с гипопаратиреозом, но и обсуждение существующих проблем в достижении компенсации и клинико-лабораторного контроля над заболеванием, а также усовершенствование существующих Европейских клинических рекомендаций. Несмотря на небольшую распространенность гипопаратиреоза в мире, данное заболевание существенно снижает качество жизни пациентов и способно привести к инвалидизирующим осложнениям. В рамках постерных докладов профессор John P. Bilezikian представил результаты 6-летнего исследования RACE, основной задачей которого стала оценка долгосрочной безопасности и эффективности рекомбинантного человеческого ПТГ1-84 при терапии хронического гипопаратиреоза. По полученным данным терапия ПТГ1-84 сопровождалась значимым снижением потребности в препаратах витамина D и кальция (более 50% от исходных доз), снижении степени кальциурии, отсутствием влияния на фильтрационную функцию почек, удовлетворительным профилем безопасности, а также положительным эффектом на качество жизни пациентов. Внедрение заместительной гормональной терапии рекомбинантным человеческим ПТГ позволяет значительно улучшить долгосрочный контроль над заболеванием, но его доступность в различных странах Европы и в России крайне ограничена. Основным лимитирующим фактором широкого применения препаратов рекомбинантного ПТГ остается их высокая стоимость.

Несмотря на то что роль и основные функции витамина D известны давно (регуляция фосфорно-кальциевого обмена и минерализация костей), спектр знаний о нем в последнее время значительно расширился. Сегодня известно, что витамин D, необходим для поддержания многих физиологических включая регуляцию клеточного роста и пролиферации, синтез и секрецию инсулина, иммуномодулирующее действие и др. Вита-

мин D (активная форма кальцитриол) реализует свои биологические эффекты благодаря взаимодействию со специфическими рецепторами (VDR), локализованными в ядрах клеток более чем в 40 тканях-мишенях, что отличает его от традиционных витаминов и делает сходным со стероидными гормонами. VDR образует гетеродимер с ретиноидным X рецептором (RXR). Образование комплекса 1,25(OH)₂D/VDR/RXR обуславливает взаимодействие VDR с витамин D-регуляторными элементами промоторов целевых генов, регулируя, таким образом, транскрипцию и биосинтез соответствующих белков. Сложная система рецепторного взаимодействия витамина D лежит в основе эпигенетической модуляции и хроматиновой модели передачи сигналов кальцитриола. Комплекс 1,25(OH)₂D/VDR/RXR совместно с факторами транскрипции PU.1 и CEBPA и организатором хроматина CTCF регулирует экспрессию более 300 генов. В недавнем исследовании D3VitDbol (NCT02063334), выполненном на модели культивированных человеческих моноцитов THP-1, было показано непосредственное влияние кальцитриола на гистоны и энхансеры в области промотора, и как следствие его эффект на доступность хроматина для транскрипции. Дальнейшие исследования данных процессов необходимы для понимания реализации множественных плейотропных эффектов витамина D и возможности их модификации (по материалам доклада профессора биохимии Carsten Carlberg «NSA5, Genome-wide effects of vitamin D on chromatin»).

Учитывая плейотропное действие витамина D, на конгрессе обсуждалась роль дефицита витамина D в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в том числе сахарного диабета 1 типа (СД1). В качестве эксперта по данной проблеме с докладом «Vitamin D and Type 1 Diabetes» выступала профессор Suvi Virtanen из Финляндии. Эпидемиологические исследования с оценкой влияния витамина D на течение беременности, интра- и постнатальный периоды остаются противоречивыми. По результатам проспективного норвежского исследования, высокий статус витамина D в течение последнего триместра беременности обратно коррелировал с развитием СД1 у потомства, тогда как в сопоставимой финской работе низкий уровень 25(OH)D во время 1 триместра на риск заболевания не влиял. Иммуномодулирующая роль 1,25(OH)₂D в развитии СД1 типа может быть связана с экспрессией VDR в активированных Т-клетках и β-клетках поджелудочной железы. В крупном мета-анализе продемонстрирована роль полиморфизма гена VDR, у носителей аллеля BsmI отмечался более высокий риск развития СД1 типа, что свидетельствует о раннем фетальном программировании заболевания у плода [4]. Недавние результаты международного исследования TEDDY (обследовано 8676 детей из Финляндии, Германии, Швеции и США) показали, что статус витамина D в детском возрасте был напрямую связан с аутоиммунитетом в островковых клетках поджелудочной железы, при этом полученная корреляция была обусловлена однонуклеотидным полиморфизмом гена VDR [5]. Имеются данные об использовании нативного витамина D для коррекции иммуно-опосредованного ответа и профилактики СД1, однако четких рекомендаций в настоящее время не разработано

Таким образом, прошедший конгресс затронул важнейшие вопросы диагностики, мониторингования и терапии различных нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Несмотря на большой объем данных, накопленный за последние годы, остается много нерешенных проблем, что диктует необходимость дальнейших фун-

даментальных и клинических исследований и активного обсуждения полученных результатов мировым сообществом. Прошедший конгресс свидетельствует об актуальности минеральных нарушений и неуклонно растущий интерес к проблеме со стороны не только эндокринологов, но и врачей других специальностей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;386(9999):1147-1155. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)61120-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)61120-5)
2. Strasser-Weippl K, Sudan G, Ramjeesingh R, et al. Outcomes in women with invasive ductal or invasive lobular early stage breast cancer treated with anastrozole or exemestane in CCTG (NCIC CTG) MA.27. *Eur. J. Cancer*. 2018;90:19-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.11.014>
3. Kim K, Kim I-J, Pak K, et al. Evaluation of Bone Mineral Density Using DXA and cQCT in Postmenopausal Patients Under Thyrotropin Suppressive Therapy. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2018;103(11):4232-4240. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02704>
4. Zhang J, Li W, Liu J, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus risk: An update by meta-analysis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012;355(1):135-142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.02.003>
5. Silvis K, Aronsson CA, Liu X, et al. Maternal dietary supplement use and development of islet autoimmunity in the offspring: TEDDY study. *Pediatr. Diabetes*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12794>