

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

На правах рукописи

Адунц Анна Геннадиевна

**ПЕРСониФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Донецк – 2021

Работа выполнена в ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО (далее – ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО), г. Донецк

- Научный руководитель: **Резниченко Наталья Анатольевна**
 доктор медицинских наук, доцент
 Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского») профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1 медицинского факультета № 1
- Официальные оппоненты: **Глазков Илья Сергеевич**
 доктор медицинских наук, профессор
 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Симферопольский клинический родильный дом №2» Министерства здравоохранения Республики Крым
 главный врач
- Лесниченко Денис Александрович**
 кандидат медицинских наук, доцент
 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
 доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии
- Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Защита состоится «02» февраля 2022 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.009.01 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283048, г. Донецк, проспект Панфилова, 3, ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА (ДРЦОМД), 4 этаж, зал заседаний диссертационного совета.

Тел.: (062) 344-41-51, факс: (062) 344-40-01;

e-mail: spec-sovet-01-009-01@dnmu.ru, sovetd01.009.01@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (283003, г. Донецк, проспект Ильича, 16); <https://dnmu.ru>.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2021 года.

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

В. В. Вустенко

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 минеральная плотность кости (МПК) и нарушается ее микроархитектоника, что приводит к повышенному риску возникновения низкоэнергетических (гипотравматических) переломов (Eastell R. et al., 2019). Социально-экономическая актуальность постменопаузального ОП определяется убиквитарностью заболевания и тяжестью его исходов. В настоящее время более 30% женщин в период постменопаузы имеют остеопоротические изменения, а после 65 лет каждая третья женщина имеет в анамнезе осложнение ОП – перелом, и этот показатель будет неуклонно расти (Rachner T.D. et al., 2011).

Тяжесть ОП и его исходов определяются низкоэнергетическими переломами, которые приводят к существенному снижению показателей качества жизни – нарушению подвижности, снижению способности к самообслуживанию, потере трудоспособности и т.д. (Поворознюк В.В., Орлик Т.В., 2015; Солодовников А.Г. и соавт., 2018; Лесняк О.М. и соавт., 2018; Kanis J.A. et al., 2013). Кроме того, следует учитывать, что в первый год после перелома бедренной кости умирают от 12 до 40% больных (Ершова О.Б. и соавт., 2015; Добровольская О.В., 2016).

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, а перелом проксимального отдела бедренной кости обходится в 101243 руб. (Добровольская О.В., Торопцова Н.В., 2016; Добровольская О.В. и соавт., 2016).

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.

Степень разработанности темы

К настоящему времени установлено более 200 генов кандидатов, которые могут вносить определенный вклад в этиопатогенез заболевания и влиять на скорость потери МПК у женщин в постменопаузе (Yang T.L. et al., 2020). К ним относятся гены *VDR* (ген рецептора витамина D – VDR), *MCM6* (minichromosome maintenance complex component 6, регулирует экспрессию гена лактазы *LCT*), *CALCR* (ген рецептора кальцитонина) (Tural S. et al., 2013; Майлян Э.А., 2016; Верхотурова С.В. и соавт., 2017; Майлян Э.А., 2017; Zimmermann A. et al., 2018; Руденко Е.В. и соавт., 2019).

Следует отметить, что именно гены кандидаты ОП могут определять и особенности индивидуального ответа костной ткани женщины на антиостеопоротические препараты. К настоящему времени изучено влияние

отдельных генетических факторов на эффективность лечения постменопаузального ОП препаратами кальция и витамина D (Elnenaei M.O. et al., 2011), эстрогенами (Masi L. et al., 2014), селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов (Mencej-Bedrač S. et al., 2014), алендронатом и некоторыми другими бисфосфонатами (Крылов М.Ю. и соавт., 2016; Conti V. et al., 2015; Creatsa M. et al., 2011; Han L.W. et al., 2016; Lima C.A. et al., 2017; Wang J.Y. et al., 2016; Zheng H., 2016; Zhou P.R. et al., 2014; Zhou P.R. et al., 2015), стронцием ранелатом (Крылов М.Ю. и соавт., 2017; Conti V. et al., 2015), терипаратидом (Creatsa M. et al., 2011) и др. При этом был исследован 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.

Однако 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 (Conti V., 2015).

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 (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), глюкоза, холестерин общий, креатинин, мочевина, белок общий, альбумин, кальций (Ca), магний (Mg), железо (Fe), калий (K), фосфор (P), цинк (Zn), медь (Cu), маркеры костного обмена (остеокальцин, Beta-CrossLaps), а также уровни витамина D (25(OH)D) и паратгормона в ходе 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 ходе лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом ибандроновой кислоты.

5. Разработать индивидуализированную схему антирезорбтивной терапии у женщин с постменопаузальным ОП и оценить их эффективность.

Объект исследования: постменопаузальный остеопороз у женщин.

Предмет исследования: МПК; генетические факторы; биохимические показатели, маркеры костного обмена, витамин D и паратгормон в ходе лечения женщин с постменопаузальным ОП.

Научная новизна

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 персонафицированные схемы лечения женщин с постменопаузальным ОП, использование которых позволило повысить эффективность терапии у этих женщин.

Теоретическая и практическая значимость работы

В диссертации представлены теоретическое обобщение и практическое решение 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 лечение больных и повысить эффективность лечения «неответчиков» на вышеуказанный препарат. Полученные результаты доказывают необходимость в продолжении исследований фармакогенетики постменопаузального ОП и дальнейшего развития персонализированного подхода при данном заболевании.

Методология и методы исследования

Работа выполнялась в ДОКТМО МЗ ДНР 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.

При проведении исследования были использованы клинические методы – для выявления у женщин признаков постменопаузального ОП и наблюдения за ними в процессе лечения; инструментальные – для оценки МПК; 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 ходе лечения ибандронатом (до и спустя 12 месяцев лечения). 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 ОП.
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 в публикациях.

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

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

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автор совместно с научным руководителем сформулировал идею работы. Самостоятельно провел информационно-патентный поиск и, исходя из результатов анализа современного состояния проблемы по данным научной литературы, обосновал 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 ходе 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 Российской Федерации, ДНР,

ЛНР, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказами Министерства образования и науки ДНР.

Внедрение в практику результатов исследования

Научные результаты, полученные в диссертации, внедрены в педагогический процесс кафедр ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Медицинской академии имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», а также в практическую деятельность учреждений здравоохранения ДНР и Республики Крым: ДОНЕЦКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕРРИТОРИАЛЬНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ (далее – ДОКТМО 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, методологии и методов исследования, 4 разделов собственных исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 62 таблицами и 7 рисунками. Список использованной литературы содержит 188 научных источников, из них 80 – изложены кириллицей, 108 – латиницей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Всего обследовано 522 женщины. 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 менопаузальной гормональной 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.).

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, отобранных случайным образом.

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 ходе лечения. Курс терапии продолжительностью 12 месяцев был стандартным и включал прием ибандроновой кислоты по 1 таблетке (150 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.

Женщинам выполнялись молекулярно-генетические исследования, а также дважды (до и спустя 12 месяцев лечения) производилось определение биохимических параметров, маркеров костного метаболизма, витамина D, паратгормона. Контрольную группу составили 75 условно здоровых женщин постменопаузального возраста без остеопоротических нарушений. По результатам II этапа исследования была разработана персоналифицированная схема терапии постменопаузального ОП.

На III этапе была выполнена апробация предложенного индивидуализированного подхода. Персоналифицированную схему терапии получили 56 женщин с постменопаузальным ОП. До и после лечения производилась остеоденситометрия и оценивалась эффективность терапии по рассчитанному показателю прироста у женщин МПК.

Женщинам выполнялись инструментальные и лабораторные методы исследования. Остеоденситометрия осуществлялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью денситометра «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США).

Наряду с изучением рутинных биохимических параметров у женщин в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определялось содержание β -CrossLaps, остеокальцина (ОК), 25(OH)D и паратгормона. 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.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «MedStat». В случае нормального распределения показателей применяли параметрические статистические методы, включающие

определение среднего значения (M), ошибки среднего (m), также использовали двухвыборочный и парный t -критерии Стьюдента, метод Шеффе. Если распределение отличалось от нормального, рассчитывали 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 применялся ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса и 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 $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ результатов остеоденситометрии 274 женщин постменопаузального возраста, отобранных случайным образом, показал наличие ОП и остеопении в 21,5% и 29,2% случаев соответственно. 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 ($r_s = - 0,251 - r_s = - 0,394$; $p < 0,05$), а также 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 индекса массы тела – ИМТ ($r_s = 0,302 - r_s = 0,453$; $p < 0,05$).

Удельный вес пациентов с ОП увеличивался от 16,4% в возрастной группе <56 лет до 29,0% среди женщин старше 75 лет (рисунок 1). Аналогично повышалась с возрастом и распространенность остеопении – от 19,7% до 45,2%. Повышался удельный вес пациентов, имеющих остеопению (от 24,5% до 40,0%) или ОП (до 34,3%) и с увеличением длительности постменопаузы (рисунок 2).

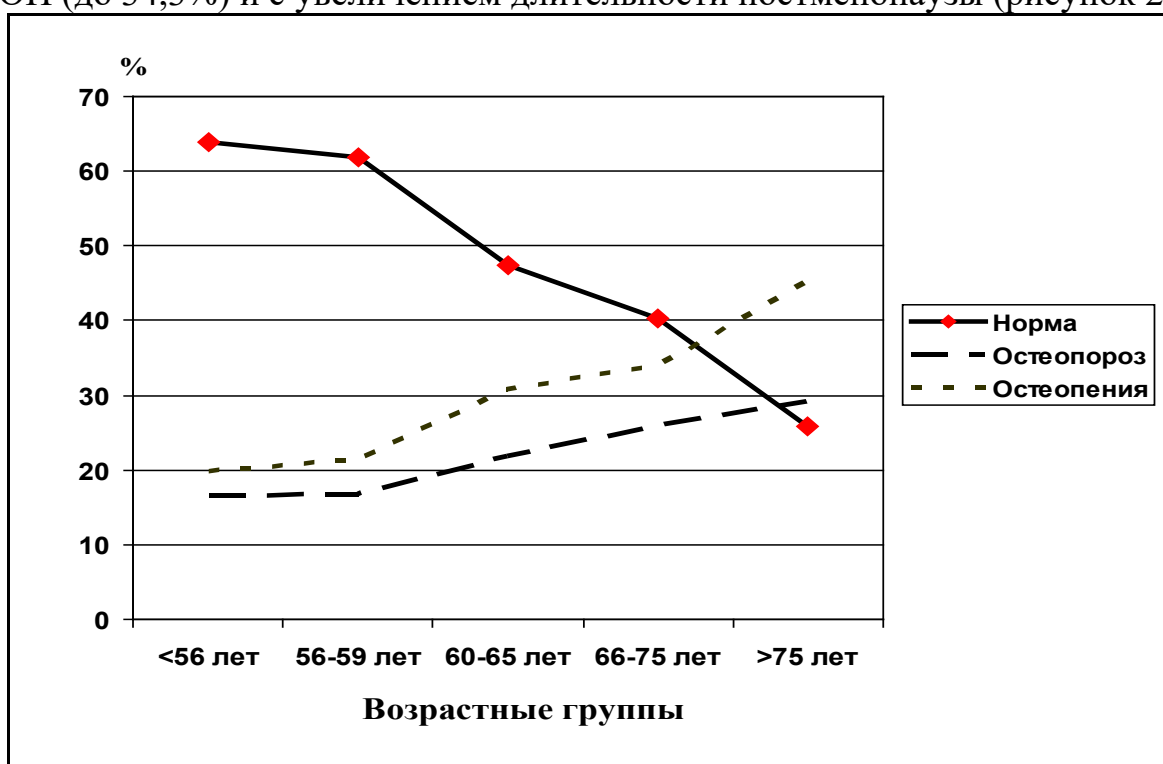


Рисунок 1 – Удельный вес женщин постменопаузального возраста с остеопенией и остеопорозом в различных возрастных группах

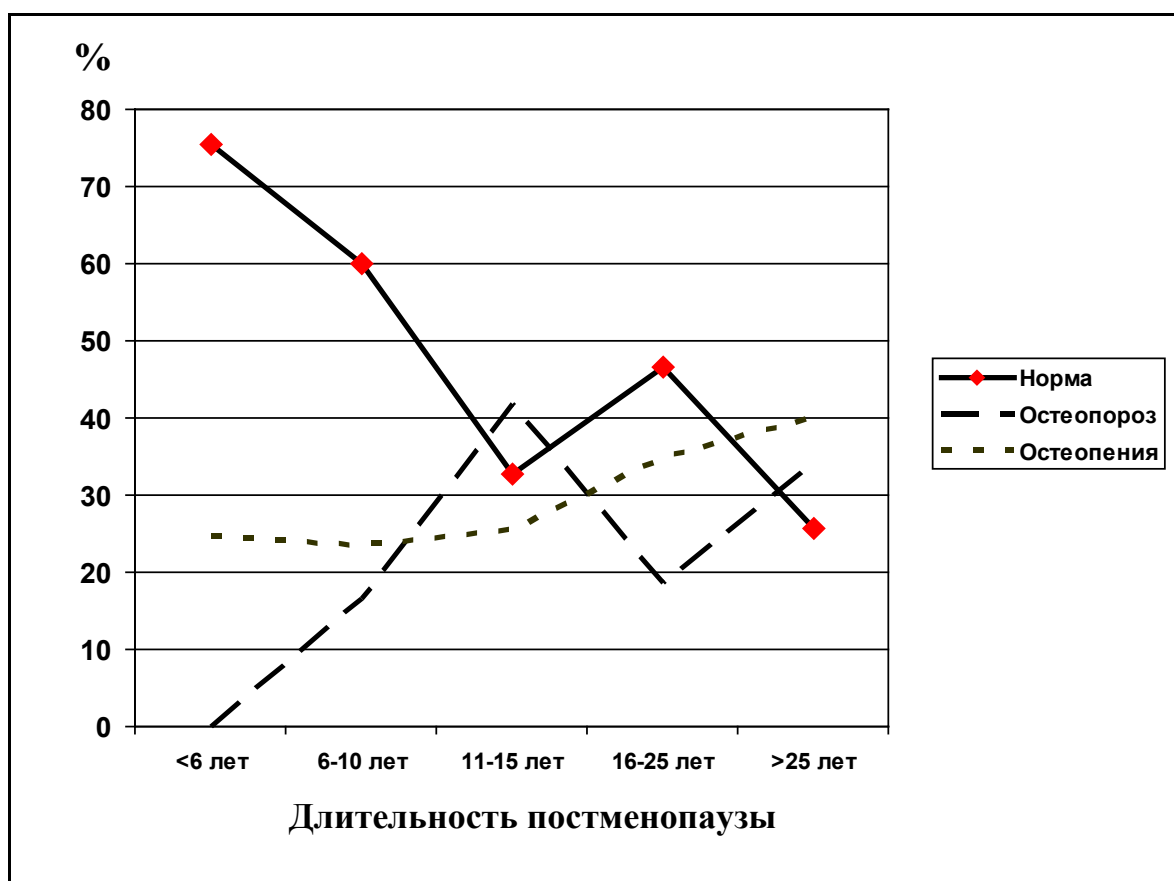


Рисунок 2 – Удельный вес женщин постменопаузального возраста с остеопенией и остеопорозом в группах лиц с различной длительностью постменопаузы

Анализ результатов клинико-anamнестического обследования женщин постменопаузального возраста позволил установить ряд особенностей у пациентов с остеопорозом. 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 ($p > 0,05$).

Обследование 117 женщин с постменопаузальным ОП в ходе 12 месячного курса лечения (ибандроновая кислота, кальций, холекальциферол) показало существенный прирост значений МПК (Δ МПК) в общей группе пациентов. Минимальные показатели Δ МПК были отмечены 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 ($4,55 \pm 0,51\%$).

При этом результаты лечения не имели ассоциаций с показателями возраста, роста, веса, ИМТ и длительности постменопаузы ($p > 0,05$).

Исследование же влияния генетических факторов на степень восстановления плотности костной ткани у женщин в ходе лечения

постменопаузального ОП позволило обнаружить связь полиморфизма rs1544410 гена *VDR* 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 ($7,94 \pm 1,83$ %; $p = 0,02$).

Роли других изученных полиморфизмов (rs10735810 гена *VDR*, rs4988235 гена *MCM6* и rs1801197 гена *CALCR*) в дисперсии показателей эффективности лечения постменопаузального ОП ибандроном установлено не было.

Исследование биохимических параметров сыворотки крови показало, что женщины с ОП на момент начала антиостеопоротической терапии характеризовались увеличенной активностью ЩФ ($74,6$ [$62,5 - 86,9$] Ед/л против $63,7$ [$53,8 - 74,6$] Ед/л в контрольной группе; $p < 0,01$) и сниженными концентрациями в сыворотке крови холестерина ($5,44$ [$4,84 - 6,31$] ммоль/л против $5,97$ [$5,22 - 6,55$] ммоль/л в контроле; $p < 0,05$), Mg ($0,74$ [$0,66 - 0,85$] ммоль/л против $0,79$ [$0,76 - 0,84$] ммоль/л в контроле; $p < 0,05$) и Fe ($13,2$ [$9,9 - 15,8$] мкмоль/л против $14,5$ [$11,9 - 17,0$] мкмоль/л в контроле; $p < 0,05$).

Следует отметить, что в результате 12 месячного приема препаратов у пациентов было отмечено снижение активности ЩФ (от $74,6$ [$62,5 - 86,9$] Ед/л до $65,2$ [$56,9 - 79,6$] Ед/л; $p = 0,009$), увеличения сывороточных уровней Mg (от $0,74$ [$0,66 - 0,85$] ммоль/л до $0,80$ [$0,76 - 0,84$] ммоль/л; $p = 0,004$) и Fe (от $13,2$ [$9,9 - 15,8$] мкмоль/л до $14,7$ [$11,5 - 17,0$] мкмоль/л; $p = 0,002$). Вследствие этого значения вышеуказанных трех показателей достигли после лечения контрольных значений. Содержание же общего холестерина у женщин с ОП и после курса терапии ($5,49$ [$4,76 - 6,34$] ммоль/л) оставалось более низким, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Кроме того, спустя 12 месяцев лечения у женщин с постменопаузальным ОП была обнаружена динамика снижения активности основных ферментов гепатоцитов – АЛТ (от $26,4$ [$22,1 - 33,9$] Ед/л до $24,5$ [$20,4 - 29,9$] Ед/л; $p = 0,023$) и АСТ (от $25,9$ [$20,6 - 30,2$] Ед/л до $24,2$ [$19,0 - 28,4$] Ед/л; $p = 0,002$).

Выполненный корреляционный анализ позволил установить единичные взаимосвязи между показателями эффективности лечения и изучаемыми биохимическими параметрами. Степень прироста МПК в поясничных позвонках L1 – L4 спустя 12 месяцев терапии имела положительные связи с исходными концентрациями Ca ($rs = 0,22$; $p < 0,05$) и Zn ($rs = 0,22$; $p < 0,05$), а также с активностью ЩФ после лечения ($rs = 0,24$; $p < 0,05$). Эффект от лечения по данным денситометрии в проксимальном отделе левой бедренной кости имел отрицательную корреляцию с сывороточной концентрацией мочевины до лечения ($rs = - 0,23$; $p < 0,05$) и положительную – с показателем ЩФ после лечения ($rs = 0,22$; $p < 0,05$).

Пациенты, имеющие ОП, на момент начала антиостеопоротической терапии характеризовались повышенными концентрациями в сыворотке крови β -CrossLaps ($0,611$ [$0,534 - 0,763$] нг/мл против $0,441$ [$0,287 - 0,524$] нг/мл в контроле; $p < 0,01$) и ОК ($30,8$ [$21,5 - 40,0$] нг/мл против $21,8$ [$16,3 - 28,5$] нг/мл в

контроле; $p < 0,01$). В результате 12 месячного курса терапии у женщин была отмечена динамика снижения вышеуказанных показателей соответственно до уровней 0,494 [0,362 – 0,592] нг/мл и 23,9 [18,4 – 31,3] нг/мл ($p < 0,01$). Как следствие, эти маркеры костного метаболизма достигли после лечения контрольных значений.

До начала терапии показатели у женщин с ОП существенно не отличались от контрольной группы по показателям паратгормона (42,4 [30,8 – 54,6] пг/мл против 42,3 [29,4 – 49,6] пг/мл в контроле; $p > 0,05$) и 25-гидроксивитамина D (18,0 [11,6 – 24,0] нг/мл против 18,1 [13,0 – 24,5] нг/мл в контроле; $p > 0,05$). Причем, уровни паратгормона после 12-месячной терапии существенно не изменялись (до лечения – 42,4 [30,8 – 54,6] пг/мл, после – 44,0 [34,5 – 54,5] пг/мл; $p > 0,05$), тогда как для значений 25(OH)D была установлена динамика нарастания (от 18,0 [11,6 – 24,0] нг/мл до 27,0 [20,8 – 33,6] нг/мл; $p < 0,001$).

Следует обратить внимание на структуру результатов определения у женщин содержания в сыворотке крови 25(OH)D. Лечение обусловило уменьшение среди женщин удельного веса дефицитных по витамину D пациентов (от 60,7% до 20,2%; $p < 0,001$). Однако и после лечения оставался высоким процент женщин (20,2%), имеющих дефицит вышеуказанного витамина.

Выполненный корреляционный анализ 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 ($r_s = 0,25$; $p < 0,05$).

На следующем этапе обработки полученных результатов были исследованы ассоциации изученных генетических полиморфизмов с отдельными показателями сыворотки крови в ходе лечения постменопаузального ОП ибандронатом.

Распределение женщин с ОП на три группы в зависимости от генетического профиля по полиморфизму rs1544410 гена *VDR* показало, что женщины с генотипом AG вышеуказанного полиморфизма имели такую же динамику снижения активности АЛТ ($p = 0,042$), как и в общей группе обследованных пациентов. 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 ($p = 0,057$).

Необходимо отметить особенности показателей ЩФ у больных постменопаузальным ОП в ходе лечения ибандроновой кислотой. Как было отмечено ранее, в общей группе женщин после проведенного лечения было выявлено снижение активности вышеуказанного фермента ($p = 0,009$). Такой же направленности изменения активности ЩФ в ответ на лечение были установлены и для женщин, обладающих генотипами AA (от 83,4 [75,0 – 95,1] Ед/л до 68,6 [57,6 – 80,4] Ед/л; $p = 0,025$) и AG (от 76,7 [66,9 – 90,2] Ед/л до 68,2 [57,3 – 79,6] Ед/л; $p = 0,001$). 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; $p > 0,05$).

Кроме того, больные с ОП, имеющие генотип GG полиморфизма rs1544410, характеризовались до лечения сниженными концентрациями в сыворотке крови Ca (2,22 [2,07 – 2,35] ммоль/л против 2,33 [2,18 – 2,48] ммоль/л у всех остальных; $p = 0,005$). Несмотря на выявленную тенденцию к увеличению концентраций Ca ($p = 0,077$) у пациентов с вышеуказанным генетическим профилем, тем не менее, его значения оставались сниженными у данных больных и после проведенного курса терапии (2,27 [2,22 – 2,31] ммоль/л против 2,30 [2,26 – 2,39] ммоль/л у всех остальных; $p = 0,006$).

Увеличения в процессе лечения содержания в сыворотке крови Mg в общей группе обследованных женщин ($p = 0,004$) была обусловлена достоверным повышением уровней данного элемента среди лиц с генотипом AG полиморфизма rs1544410 (от 0,74 [0,68 – 0,84] ммоль/л до 0,80 [0,77 – 0,83] ммоль/л; $p = 0,022$). Также отражало тенденцию, установленную в общей группе женщин, и повышение исходно сниженных ($p < 0,05$) концентраций Fe у женщин с вышеуказанным генотипом (от 11,1 [8,7 – 14,7] мкмоль/л до 15,6 [12,5 – 17,5] мкмоль/л; $p < 0,001$).

Снижение концентраций ОК в общей группе больных сочеталось с аналогичными изменениями маркера остеосинтеза и в подгруппах женщин, имеющих генотипы AA (от 31,3 [27,4 – 34,4] нг/мл до 21,3 [14,9 – 26,4] нг/мл; $p = 0,002$) или AG (от 32,3 [24,8 – 40,1] нг/мл до 23,8 [20,7 – 32,0] нг/мл; $p = 0,009$) полиморфизма rs1544410. У обладателей же генотипа GG уровень протеина, участвующего в костеобразовании, в ходе лечения существенно не изменялся (до терапии – 28,7 [17,3 – 41,7] нг/мл, после – 24,6 [18,1 – 31,5] нг/мл; $p > 0,05$).

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 (от 0,599 [0,52 – 0,76] нг/мл до 0,533 [0,41 – 0,70] нг/мл; $p = 0,034$) или GG (от 0,632 [0,54 – 0,81] нг/мл до 0,506 [0,33 – 0,55] нг/мл; $p < 0,01$) полиморфизма rs1544410 гена *VDR*.

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 ($p < 0,01$). При этом изученные генетические маркеры не имели ассоциаций с содержанием в сыворотке крови 25(OH)D ни до лечения, ни после ($p > 0,05$).

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

Исследование ассоциаций полиморфизма rs10735810 гена *VDR* с отдельными показателями сыворотки крови у пациентов с постменопаузальным ОП показало, что динамика достоверного снижения активности АЛТ в общей группе больных ОП не подтвердилась у женщин с различными генотипами вышеуказанного полиморфизма ($p > 0,05$). Снижение же активности АСТ, обнаруженное в общей группе женщин ($p = 0,002$), было отмечено и среди

женщин, имеющих генотипы AG (от 26,5 [21,9 – 30,7] Ед/л до 23,0 [19,2 – 28,5] Ед/л; $p = 0,025$) или GG (от 25,3 [21,3 – 28,8] Ед/л до 21,7 [17,4 – 27,7] Ед/л; $p = 0,010$).

Кроме того, у пациентов с генотипом AG полиморфизма rs10735810, как и в общей группе обследованных женщин, было установлено в ходе лечения снижение активности ЩФ (от 75,4 [62,5 – 89,4] Ед/л до 68,0 [56,5 – 80,4] Ед/л; $p = 0,030$), а также увеличение концентраций в сыворотке крови Mg (от 0,74 [0,66 – 0,87] ммоль/л до 0,81 [0,77 – 0,84] ммоль/л; $p=0,027$) и Fe (от 12,8 [10,5 – 15,6] мкмоль/л до 15,1 [12,4 – 17,5] мкмоль/л; $p = 0,002$).

Следует обратить внимание на установленные до начала лечения сниженные концентрации ОК ($p < 0,01$) у женщин с генотипом GG (24,2 [17,9 – 32,8] нг/мл) по сравнению с носителями генотипа AA (36,6 [27,4 – 42,8] нг/мл) полиморфизма rs10735810 гена *VDR*. После курса терапии показатели ОК у этих пациентов существенно не изменялись ($p > 0,05$) и оставались на исходных уровнях (24,4 [21,2 – 33,4] нг/мл).

Выявленное уменьшение в ходе лечения показателя маркера костной резорбции β -CrossLaps в общей группе женщин было свойственно также и для обладателей генотипов AG (от 0,608 [0,54 – 0,79] нг/мл до 0,509 [0,39 – 0,58] нг/мл; $p < 0,001$) и GG (от 0,621 [0,55 – 0,78] нг/мл до 0,408 [0,26 – 0,60] нг/мл; $p = 0,002$).

Для показателя насыщенности организма витамином D (25(OH)D) была характерна динамика нарастания как в общей группе больных, так и среди носителей генотипов AA (от 16,3 [10,5 – 21,9] нг/мл до 27,7 [20,9 – 33,1] нг/мл; $p < 0,001$), AG (от 18,0 [11,6 – 24,2] нг/мл до 25,6 [19,7 – 32,0] нг/мл; $p < 0,001$) и GG (от 19,7 [12,4 – 24,6] нг/мл до 27,5 [23,7 – 38,8] нг/мл; $p < 0,001$).

Сравнительный анализ трех подгрупп женщин с различными генотипами полиморфизма rs4988235 гена *MCM6* показал, что установленное снижение активности АЛТ в ходе лечения ($p = 0,023$) в общей группе обследованных лиц была обусловлена женщинами с генотипом TT вышеуказанного полиморфизма (до лечения – 28,3 [23,8 – 34,0] Ед/л, после – 21,2 [19,4 – 23,5] Ед/л; $p = 0,040$). Это предопределило более низкие показатели АЛТ после лечения у гомозиготных по T аллелю больных по сравнению с обладателями гетерозиготного TC генотипа (21,2 [19,4 – 23,5] Ед/л против 26,1 [21,5 – 30,1] Ед/л; $p < 0,05$).

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 TC, у которых активность фермента была достоверно ниже, чем у обладателей генотипа TT (17,3 [14,7 – 26,6] Ед/мл против 24,0 [15,7 – 30,7] Ед/мл; $p < 0,05$). В отличие от показателей ГГТП активность ЩФ существенно не зависела ($p > 0,05$) от полиморфных вариантов гена *MCM6* ни до, ни после лечения.

Углеводный и липидный обмены характеризовались динамикой нарастания концентраций глюкозы у женщин с постменопаузальным ОП, имеющих генотип TC (от 5,17 [4,83 – 5,71] ммоль/л до 5,39 [5,06 – 6,14] ммоль/л; $p = 0,010$), а также более высокими до лечения уровнями холестерина общего у обладателей генотипа CC по сравнению с аналогичным показателем в группе женщин,

имеющих генотип ТТ полиморфизма rs4988235 гена *MCM6* (5,90 [4,95 – 6,96] ммоль/л против 4,93 [4,08 – 5,86] ммоль/л; $p < 0,05$). После лечения установленная связь полиморфизма rs4988235 с концентрацией холестерина была нивелирована ($p > 0,05$).

Значения Mg нарастали после лечения гомозиготных по аллелю С женщин (от 0,74 [0,65 – 0,84] ммоль/л до 0,80 [0,76 – 0,83] ммоль/л; $p = 0,024$). Необходимо отметить, что такие же изменения концентраций Mg в сыворотке крови были характерны и для общей группы обследованных женщин в ходе лечения ($p = 0,004$).

Как и в общей группе женщин, так и среди гетерозиготных (ТС) по полиморфизму rs4988235 лиц была выявлена динамика увеличения насыщенности сыворотки железом (от 13,9 [10,3 – 16,3] мкмоль/л до 15,3 [12,0 – 17,6] мкмоль/л; $p = 0,029$). Уровни же ОК существенно снижались в подгруппе пациентов, имеющих генотип ТС (от 32,4 [20,2 – 42,2] нг/мл до 23,3 [18,3 – 30,1] нг/мл; $p = 0,006$), что отражало изменения ОК в общей группе больных ОП лиц.

В соответствие 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 ходе лечения ибандроновой кислотой были установлены аналогичные изменения ($p < 0,01$) вышеуказанных маркеров и в подгруппах лиц, имеющих генотипы ТС и СС полиморфизма rs4988235 гена *MCM6*.

Исследование сывороточных факторов у женщин в ходе лечения постменопаузального ОП препаратом ибандроновой кислоты в зависимости от полиморфизма rs1801197 гена *CALCR* показало, что снижение активности АСТ у пациентов общей группы было обусловлено лицами с генотипами ТТ (от 27,6 [21,8 – 32,0] Ед/л до 24,5 [18,9 – 28,6] Ед/л; $p < 0,039$) и ТС (от 25,6 [22,5 – 29,8] Ед/л до 24,3 [19,1 – 28,9] Ед/л; $p < 0,026$) вышеуказанного полиморфизма. После лечения у обладателей генотипа ТТ было отмечено снижение активности ГГТП (от 23,8 [17,3 – 32,3] Ед/мл до 17,3 [12,4 – 25,5] Ед/мл; $p = 0,009$), тогда как у пациентов с генотипом СС, наоборот, произошло увеличение показателя фермента (от 17,1 [14,6 – 27,6] Ед/мл до 27,7 [20,2 – 36,7] Ед/мл; $p = 0,003$). Вследствие этого, наличие генотипа СС после курса терапии сочеталось с более высокой активностью ГГТП по сравнению с генотипом ТТ (27,7 [20,2 – 36,7] Ед/мл против 17,3 [12,4 – 25,5] Ед/мл; $p < 0,01$).

Динамика снижения активности ЩФ у женщин общей группы, обнаруженная после курса антиостеопоротической терапии ($p = 0,009$), была обусловлена подгруппой пациентов, имеющих генотип ТС полиморфизма rs1801197 гена *CALCR* (до лечения – 76,4 [62,9 – 92,4] Ед/л, после – 62,8 [56,6 – 73,1] Ед/л; $p = 0,002$). У носителей генотипа СС по сравнению со всеми остальными (ТТ + ТС) женщинами были обнаружены более высокие уровни глюкозы натощак после лечения (5,50 [5,24 – 5,90] ммоль/л против 5,24 [4,93 – 5,89] ммоль/л; $p < 0,05$).

Обнаруженное увеличение концентраций в сыворотке крови Mg в процессе лечения у женщин общей группы ($p = 0,004$) определялось лицами, имеющими генотип ТС (до терапии – 0,73 [0,65 – 0,84] ммоль/л, после – 0,81 [0,75 – 0,84]

ммоль/л; $p = 0,008$). 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* (от 2,20 [2,09 – 2,33] ммоль/л до 2,28 [2,26 – 2,38] ммоль/л; $p = 0,036$).

Динамика увеличения в результате лечебно-профилактических мероприятий концентраций в сыворотке крови Fe у женщин общей группы ($p = 0,002$) была также свойственна и для лиц, имеющих генотип СС полиморфизма rs1801197 (до лечения – 13,2 [9,3 – 15,0] мкмоль/л, после – 15,0 [11,2 – 17,5] мкмоль/л; $p = 0,035$).

Снижение уровней ОК в процессе терапии постменопаузального ОП в общей группе пациентов ($p < 0,01$), повторилось и среди носителей генотипов ТТ (до лечения – 33,4 [26,2 – 44,2] нг/мл, после – 23,1 [18,4 – 33,0] нг/мл; $p = 0,005$) и СС (до лечения – 30,6 [22,0 – 42,3] нг/мл, после – 21,8 [18,1 – 29,8] нг/мл; $p = 0,027$).

Динамика нарастания уровня насыщенности витамином D организма женщин с постменопаузальным ОП в процессе лечения 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 ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что наиболее выраженное снижение показателя β -CrossLaps, установленное в общей группе женщин, было характерно для обладателей гетерозиготного генотипа (ТС) полиморфизма rs1801197 гена *CALCR*, вследствие чего у пациентов с данным генотипом после лечения были самые низкие уровни маркера резорбции (0,413 [0,29 – 0,54] нг/мл против 0,530 [0,41 – 0,67] нг/мл у всех остальных; $p = 0,006$).

Результаты проведенного исследования явились основанием для разработки персонифицированной схемы терапии постменопаузального ОП. В основу тактики определения индивидуализированной схемы 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 паратгормона.

Так, обладатели GG полиморфизма rs1544410 характеризовались сниженной активностью ЩФ до лечения ($p < 0,01$), которая не изменялась в ходе наблюдения ($p > 0,05$) и оставалась на таком же уровне и после проведенной терапии. При этом у носителей других генотипов показатели фермента достоверно снижались в процессе лечения ($p < 0,05$). У обладателей генотипа GG также существенно не изменялся в ходе лечения и уровень ОК ($p > 0,05$). У остальных же женщин значения ОК значительно уменьшались ($p < 0,01$). Кроме того, до и после проведенного лечения вышеуказанный генотип ассоциировался с пониженными концентрациями в сыворотке крови Са ($p < 0,05$) и повышенными уровнями паратгормона ($p < 0,05$).

Предполагается, что аллель риска, а именно аллель G полиморфизма *VsmI*, обуславливает снижение экспрессии рецептора витамина D и/или его функциональной активности (Li W.F. et al., 2010). 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 Ca в эпителии кишечника. А это приводит к снижению насыщенности организма кальцием и усилению секреции паратгормона, что установлено в нашем исследовании. Развивается и недостаточность прямого воздействия витамина D 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 изменить для женщин, имеющих генотип GG полиморфизма rs1544410, схему терапии постменопаузального ОП. Коррекция лечения заключалась в увеличении 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 свидетельствуют полученные нами результаты, которые показывают наличие дефицита витамина у 20,2% женщин после проведенного лечения.

В связи с этим пациентам, имеющим генетические предикторы низкого ответа на лечение, стандартная схема терапии была дополнена методом насыщения вышеуказанным витамином. 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 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 мг) 1 раз в месяц, кальций и холекальциферол по 1000 мг и 800 МЕ соответственно в сутки.

Выполненные исследования показали хороший ответ костной ткани женщин с постменопаузальным ОП на проведенный 12-месячный курс терапии с использованием разработанных схем. Существенный прирост МПК был отмечен во всех анализируемых зонах денситометрии женщин ($p < 0,05$). В поясничных позвонках L1 – L4 показатель Δ МПК составил $4,46 \pm 0,96\%$, в зонах проксимальных отделов левой и правой бедренных костей – $3,09 \pm 0,61\%$ и

$3,94 \pm 0,82$ % соответственно, в шейках бедра слева и справа – $3,18 \pm 1,16$ % и $4,47 \pm 1,16$ % соответственно. Следует отметить, что предложенная схема терапии постменопаузального ОП по эффективности была сопоставима ($p > 0,05$) со стандартным подходом. При использовании персонифицированной схемы 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 же 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.

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 женщины с генотипом GG вышеуказанного полиморфизма, а во вторую были отобраны обладатели генотипов AG и AA.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии различий между группами в показателях Δ МПК во всех изученных зонах скелета ($p > 0,05$). Среди лиц, имеющих генотип GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR*, значения Δ МПК в различных участках кости колебались в пределах от $2,99 \pm 1,08$ % до $4,99 \pm 0,72$ %, а у обладателей генотипов AG и AA – в пределах от $2,66 \pm 1,08$ % до $5,11 \pm 1,70$ %. Причем, носители 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 ($4,01 \pm 1,70$ %).

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. И предложенная, и обычная схема терапии характеризовались одинаковыми ($p > 0,05$) показателями прироста МПК в проксимальных отделах бедренных костей и шейках бедра слева и справа. Однако, в зоне поясничных позвонков L1 – L4 была обнаружена тенденция ($p = 0,096$) к более высоким значениям Δ МПК у женщин с персонифицированным подходом в лечении ($4,99 \pm 0,72$ %), чем у пациентов, принимавших стандартную терапию ($3,41 \pm 0,60$ %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное клиническое исследование позволило выявить генетические предикторы низкого ответа на проводимую антиостеопоротическую терапию у пациентов с постменопаузальным остеопорозом, что явилось основой для разработки персонифицированной схемы лечения женщин с вышеуказанным заболеванием с учетом их генетического статуса. Разработанная схема позволила достичь улучшения прироста минеральной плотности кости в ходе лечения по сравнению с традиционной терапией.

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 разработан эффективный персонифицированный подход к терапии заболевания.

1. Среди женщин постменопаузального возраста, проживающих в Донецком регионе, ОП и остеопения выявляются соответственно в 21,5% ($n = 59/274$) и 29,2% ($n = 80/274$) 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 женщин, не имеющих данный полиморфизм, $p = 0,036$) у пациентов с постменопаузальным ОП, получивших 12-месячный курс лечения (ибандронат по 150 мг 1 раз в месяц, кальций и холекальциферол по 1000 мг и 800 МЕ соответственно в сутки, коррекция питания, физические упражнения и т.д.). Влияние 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 нормализацией показателей ЩФ, Mg, Fe ($p < 0,05$), β -CrossLaps и ОК ($p < 0,01$), уменьшением удельного веса женщин, имеющих дефицит витамина D (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 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 их уменьшения после проведенной терапии ($p > 0,05$);

- для генотипа TC полиморфизма rs4988235 гена *MCM6* установлена ассоциация со сниженными показателями ГТП до лечения ($p < 0,05$), повышенной активностью АЛТ после полученной терапии ($p < 0,05$), нарастанием в ходе лечения уровней глюкозы в сыворотке крови ($p < 0,05$), а для генотипа CC выявлена связь с увеличенными значениями холестерина общего перед приемом антиостеопоротических препаратов ($p < 0,05$);

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

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 Δ МПК в зоне поясничных позвонков L1 – L4 ($4,99 \pm 0,72\%$) на уровне аналогичного показателя женщин с генотипами AG или AA ($4,01 \pm 1,70\%$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ранней диагностике постменопаузального ОП или для определения индивидуального риска его развития необходимо использовать полученные результаты клинко-лабораторного обследования женщин. Следует учитывать, что вероятность заболевания возрастает с возрастом и длительностью постменопаузы, а для больных ОП 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 персонализированную схему терапии: ибандроновая кислота по 1 таблетке (150 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 мг) 1 раз в месяц, кальций и холекальциферол по 1000 мг и 800 МЕ соответственно в сутки.

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

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Внедрение разработанной схемы лечения в практику учреждений здравоохранения позволит улучшить эффективность терапии постменопаузального остеопороза у женщин с генотипом GG полиморфизма rs1544410 гена *VDR*. Перспективным направлением является дальнейшее развитие персонализированного подхода в диагностике и лечении постменопаузального остеопороза. Целесообразно изучение роли в этиопатогенезе заболевания других, не изученных в данной работе, генетических полиморфизмов генов, исследование генетических предикторов низкой эффективности терапии остеопороза не только при приеме ибандроновой кислоты, но и других препаратов. Предметом дальнейших исследований должна стать фармакогенетика заболевания скелета женщин в постменопаузе, оптимизация лечебной тактики ведения пациентов с постменопаузальным остеопорозом в зависимости от генетических особенностей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ДНР:

1. Симрок, В. В. Маркеры костного обмена, витамин D и паратгормон у женщин в динамике лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом / В. В. Симрок, А. Г. Адунц, З. С. Румянцева // Университетская клиника. – 2020. – № 3 (36). – С. 12 – 17. *(Диссертант собрал клинический материал исследования, провел статистическую обработку данных, проанализировал результаты.)*

2. Резниченко, Н. А. Биохимические показатели сыворотки крови у женщин в динамике лечения постменопаузального остеопороза / Н. А. Резниченко, А. Г. Адунц // Проблемы экологической и медицинской

генетики и клинической иммунологии. – 2020. – № 1 (157). – С. 38 – 46. *(Диссертант собрал клинический материал исследования, проанализировал литературные источники, обобщил результаты.)*

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки РФ:

3. Резниченко, Н. А. Полиморфизм BSM1 гена рецептора витамина D и эффективность лечения постменопаузального остеопороза ибандроновой кислотой / Н. А. Резниченко, А. Г. Адунц // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 82 – 87. *(Диссертант собрал клинический материал исследования, провел статистическую обработку данных, сформулировал выводы.)*

4. Ассоциации полиморфизмов rs1544410 и rs10735810 гена VDR с отдельными показателями сыворотки крови в динамике лечения постменопаузального остеопороза / А. Г. Адунц [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 6 – 13. *(Диссертант разработал концепцию и дизайн исследования, провел поиск, анализ и обобщение литературных данных, собрал клиничко-анамнестические и лабораторные данные; выполнил математическую обработку результатов.)*

5. Резниченко, Н. А. Влияние отдельных генетических полиморфизмов на эффективность лечения постменопаузального остеопороза / Н. А. Резниченко, В. В. Симрок, А. Г. Адунц // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, № 4. – С. 58 – 66. *(Диссертант разработал концепцию и дизайн исследования, собрал, проанализировал и обобщил литературные данные, собрал клиничко-анамнестические и лабораторные данные; выполнил математическую обработку результатов.)*

Публикации в нерцензируемых изданиях РФ (статьи):

1. Резниченко, Н. А. Влияние полиморфных вариантов гена рецептора витамина D на эффективность лечения постменопаузального остеопороза / Н. А. Резниченко, А. Г. Адунц // Геномная медицина в пренатальной диагностике, генетическом паспорте и в генной терапии: Сб. науч. тр. – Новосибирск: Академиздат, 2020. – С. 104 – 107. *(Диссертант собрал клинический материал исследования, провел статистическую обработку данных, сформулировал выводы.)*

2. Адунц, А. Г. Распространенность постменопаузального остеопороза в Донецком регионе / А. Г. Адунц, И. Г. Немсадзе // «Инновации в фундаментальной и клинической медицине»: сб. материалов Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, 9 – 10 декабря 2020, г. Нальчик. – Нальчик, 2020. – С. 335 – 340. *(Диссертант собрал, проанализировал и обобщил литературные данные; собрал клиничко-анамнестические данные; выполнил математическую обработку и обобщение результатов.)*

Тезисы:

1. Резниченко, Н. А. Биохимические показатели сыворотки крови при постменопаузальном остеопорозе / Н. А. Резниченко, А. Г. Адунц // «Наука

побеждать ... болезнь»: сб. материалов III Международного медицинского форума Донбасса, 14 – 15 ноября 2019 г, Донецк. – г. Донецк, 2019. – С. 348. *(Диссертант собрал клинический материал, обработал данные.)*

2. Майлян, Э.А. Эпидемиологическая характеристика постменопаузального остеопороза в Донецком регионе / Э. А. Майлян, А. Г. Адунц, И. Г. Немсадзе, Н. И. Костецкая // «Наука побеждать ... болезнь»: сб. материалов IV Международного медицинского форума Донбасса, 12 – 13 ноября 2020 г, г.Донецк. – Донецк, 2020. – С. 314 – 315. *(Диссертант собрал клинический материал, обработал данные, обобщил результаты.)*

3. Резниченко, Н. А. Ассоциации генотипов полиморфизма rs1544410 гена VDR с эффективностью лечения постменопаузального остеопороза ибандронатом / Н. А. Резниченко, А. Г. Адунц // Боткинские чтения: сб. тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием, 16–17 мая 2020 г., г. Санкт-Петербург. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2020. – С. 224 – 225. *(Диссертант собрал лабораторные и инструментальные данные, выполнил математическую обработку результатов, сформулировал выводы.)*

4. Адунц, А. Г. Вариабельность ответа на антиостеопоротическую терапию ибандронатом у женщин с постменопаузальным остеопорозом / А. Г. Адунц // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины: сб. материалов 82-го Международного конгресса молодых ученых, г. Донецк. – Донецк, 2020. – С. 282 – 283.

5. Резниченко, Н. А. Роль отдельных генетических полиморфизмов при постменопаузальном остеопорозе / Н. А. Резниченко, А. Г. Адунц // Сб. науч. трудов VIII съезда терапевтов Забайкальского края, 24 – 25 сентября 2020 г., г. Чита. – Чита: РИЦ ЧГМА, 2020. – С. 92 – 93. *(Диссертант собрал клинико-анамнестические и лабораторные данные, выполнил математическую обработку результатов.)*

6. Резниченко, Н. А. Минеральная плотность костной ткани у женщин различного возраста / Н. А. Резниченко, А. Г. Адунц, В. В. Симрок // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 127. *(Диссертант собрал клинический материал исследования, провел математическую обработку и проанализировал результаты.)*

7. Адунц, А. Г. Полиморфизм rs1544410 гена VDR и отдельные показатели сыворотки крови в динамике лечения постменопаузального остеопороза / А. Г. Адунц // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста: сб. докладов VI Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов. ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань, 2020. – С. 12 – 16.

8. Адунц, А. Г. Изменения биохимических параметров сыворотки крови в динамике лечения постменопаузального остеопороза / А. Г. Адунц // Актуальные вопросы современной медицины: сб. материалов 87-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием. 12 – 14 октября 2020 г., г. Иркутск. – Иркутск: ИНЦХТ, 2021. – С. 350.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	-	аланинаминотрансфераза
АСТ	-	аспартатаминотрансфераза
ГГТП	-	гамма-глутамилтранспептидаза
ДОКТМО	-	ДОНЕЦКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕРРИТОРИАЛЬНОЕ
МЗ ДНР	-	МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ИМТ	-	индекс массы тела
МПК	-	минеральная плотность костной ткани
ОК	-	остеокальцин
ОП	-	остеопороз
ЩФ	-	щелочная фосфатаза
25(ОН)D	-	25-гидроксивитамин D, прогормональная форма витамина D
Ca	-	кальций
<i>CALCR</i>	-	ген рецептора кальцитонина
Cu	-	медь
Δ МПК	-	прирост (%) минеральной плотности костной ткани в динамике лечения
Fe	-	железо
K	-	калий
L1 – L4	-	поясничные позвонки L1, L2, L3, L4
<i>LCT</i>	-	ген лактазы
M	-	среднее арифметическое значение
m	-	ошибка среднего арифметического значения
Me	-	медиана
Mg	-	магний
P	-	фосфор
Q1 – Q3	-	интерквартильный размах
VDR	-	рецептор витамина D
<i>VDR</i>	-	ген рецептора витамина D
Zn	-	цинк