

УДК 617.3:615.03(045)

Влияние «Бивалоса» на репаративную регенерацию кости: данные экспериментальных и клинических исследований

В.В. Поворознюк¹, Н.А. Корж², Н.В. Григорьева¹, Ф.В. Климовицкий³

¹ ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины», Киев

² ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

³ Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Украина

The article describes modern points of view on processes of reparative regeneration at norm and in pathology, as well as on the effects, produced by different local and systemic agents on the course of fracture consolidation phases. Also, there are data of experimental studies, which demonstrate the positive effects of Bivalos on enlargement of calluses, improvement of biomechanical properties of bones and microarchitectonics of the osseous tissues, acceleration of fracture consolidation rates and implant osteointegration. The analysis of data of clinical observations revealed decrease of fracture consolidation terms and improvement in the state of patients at different age owing to Bivalos. The article contains information about current randomized placebo-controlled studies of the role of Bivalos in patients after endoprosthesis replacement and in affection of bone fracture consolidation.

У статті представлено сучасні погляди на процеси репаративної регенерації в нормі та за умов патології, а також вплив різних локальних і системних агентів на перебіг фаз консолідації перелому. Наведені результати експериментальних досліджень свідчать про позитивний вплив «Бівалосу» на утворення кісткової мозолі, біомеханічні властивості кістки і мікроархітектоніку кісткової тканини, прискорення темпів консолідації перелому та остеοінтеграції імплантату. Проаналізовані клінічні спостереження показали зменшення термінів консолідації переломів і поліпшення стану хворих різного віку у разі використання «Бівалосу». Надано інформацію про рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження, які тривають сьогодні щодо оцінки ролі «Бівалосу» у хворих після ендопротезування та у випадку порушеної консолідації переломів кінцівок.

Ключевые слова: «Бивалос», стронция рanelат, переломы костей, репаративная регенерация

Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением костной массы, ухудшением качества и выраженными структурными изменениями костной ткани, что приводит к возникновению переломов даже при незначительной травме. Остеопороз поражает от трети до половины женщин в постменопаузальном периоде, что связано со сниженным по сравнению с мужчинами пиком костной массы и более высокими темпами ее потери в постменопаузальном периоде. У четырех из десяти женщин в течение жизни возникает один или более остеопоротических переломов. Данные ВОЗ свидетельствуют о том, что ежегодное количество койко-дней у женщин в постменопаузальном периоде с остеопоротическими переломами проксимального отдела бедренной кости превышает

данный показатель для таких заболеваний, как рак молочной железы, острый инфаркт миокарда, хронические заболевания легких, сахарный диабет и др. Важной особенностью остеопоротических переломов является то, что при их возникновении значительно увеличивается риск последующих вертебральных и периферических переломов.

Возраст-зависимое ускорение процессов ремоделирования костной ткани (КТ) с преобладанием резорбции над ее формированием является основой для развития остеопороза и существенно ухудшает течение физиологических фаз заживления перелома. Снижение темпов формирования КТ характеризуется уменьшением количества и продолжительности жизни остеобластов, их функциональной активности, что способствует замедлению

процессов сращения кости. Поскольку такие больные входят в группу риска осложненного течения посттравматического периода и часто нуждаются в проведении дополнительных хирургических вмешательств для достижения сращения кости, эффективное их лечение является важной проблемой травматологии и ортопедии.

В настоящее время известно, что переломы в области компактной (кортикальной) и губчатой (трабекулярной) КТ отличаются сроками консолидации. Это связано с особенностями ее структурной организации. Губчатая КТ более благоприятна для заживления переломов, т. к. в ее структуре находятся элементы, необходимые для формирования регенерата (межтрабекулярные пространства содержат костный мозг с полипотентными стромальными клетками, принимающими участие в образовании пула клеток регенерата, а на поверхности костных трабекул располагается слой остеобластов). Компактная КТ характеризуется низкой плотностью сосудов по сравнению с губчатой, а также особенностями кровоснабжения (сосуды заключены в костные каналы и снабжаются кровью за счет сети сосудов мозгового канала) [1, 2]. Вышеуказанные различия влияют на характер переломов и сроки консолидации костных отломков.

Процесс репаративной регенерации (консолидации) кости является сложным и многоэтапным. Клеточные и молекулярные процессы консолидации можно разделить на следующие четыре стадии, которые частично перекрывают друг друга: I — воспалительная реакция, II — формирование тканеспецифических структур (грануляционной, фиброретикулярной тканей, хондроиды), III — формирование костного регенерата, IV — ремоделирование кости [1, 3].

Восстановление (репарация) кости начинается с образования воспалительной гематомы, возникающей вследствие разрыва кровеносных капилляров в зоне перелома. Синтезируемые клетками цитокины стимулируют формирование новых капилляров, внеклеточного матрикса, коллагена и миграцию в зону перелома мезенхимальных клеток, которые в последующем дифференцируются в фибробласты, остеобласты и хондробласты. На II стадии синтезированные остеобластами и хондробластами протеины выступают субстратом для формирования в области травматического повреждения мягкотканного регенерата. На III стадии происходит его оссификация, образуются костные мостики между фрагментами сломанной кости. Процесс репаративной регенерации кости завершается стадией ремоделирования, когда восстанавливаются ее

исходная форма, структура и механическая прочность. Нарушения на любой из этих стадий могут привести к замедлению процесса остеорепаляции или несращению фрагментов кости, что чаще всего встречается у пациентов, входящих в группу риска, таких как лица пожилого и старческого возраста, а также у больных с остеопорозом, у которых качественные характеристики костной ткани значительно ухудшены [1, 3].

Репаративная регенерация кости — генетически запрограммированный процесс, однако стадийно-временные характеристики ее течения зависят от множества факторов — как эндогенных, так и экзогенных. Важнейшим условием формирования полноценного регенерата является иммобилизация фрагментов кости, для чего часто используют различные виды остеосинтеза. **Однако в клинической практике не всегда существует возможность ограничиться только обычными хирургическими вмешательствами, поскольку часто прочность костной ткани недостаточна для удержания внутреннего фиксатора, а ее регенераторная способность ослаблена.** В связи с этим в последнее время, наряду с разработкой и совершенствованием методов остеосинтеза, **значительное внимание уделяют использованию современных подходов к фармакотерапии репаративного остеогенеза, что позволит значительно улучшить результаты лечения переломов.**

Экспериментальные исследования, проведенные в последние годы, выявили специфические сигнализующие пути и возможные стимулирующие средства для формирования костной ткани. Среди этих агентов пептиды паратиреоидного гормона (1-34-ПТГ, 1-84-ПТГ), кальцитонин (антагонисты кальций-сенсорных рецепторов), факторы роста (костные морфогенетические белки, ингибин, активин, миостатин, фактор роста фибробластов, фактор роста тромбоцитов, сосудистый эндотелиальный фактор роста и др.), ингибиторы Wnt-сигнального пути (склеростин и антитела к DKK1), ингибиторы протеасом, витамин Д и стронция ранелат на фоне достаточного потребления кальция. Ингибиторы кишечной формы серотонина и аналоги окситоцина также увеличивают остеогенез *in vivo*. По данным некоторых исследователей, эти агенты могут быть эффективными для стимуляции костеобразования при остеопорозе и консолидации перелома, благодаря непосредственному влиянию на процессы пролиферации и дифференцировки остеобластов. Некоторые агенты используют для локального введения при проведении хирургического лечения, некоторые могут назначаться системно. Перечисленные

Таблица. Особенности действия некоторых фармацевтических агентов, влияющих на репаративную регенерацию кости

Агенты	Неспецифическое анаболическое действие	Специфическое анаболическое действие	Катаболическое действие
Костные морфогенетические белки 2, 7	↑	↑↑↑	↑↑
Эндотелиальный ростовой фактор VEGF	↑↑↑	-	↑
Паратиреоидный гормон	?	↑↑↑	↑
Бисфосфонаты	-	?	↓↓↓
Деносумаб	-	-	↓↓↓
Антитела к склеростину	?	↑↑↑	↓

агенты подразделяют на неспецифические и костно-специфические анаболики, антикатаболические (антирезорбтивные) препараты (таблица). В настоящее время продолжают экспериментально-клинические исследования, необходимые для подтверждения существования стратегий, направленных на стимуляцию процесса репаративной регенерации кости.

Хотя основной целью медикаментозного лечения остеопороза является предотвращение переломов, в случае их возникновения также важно способствовать быстрому, протекающему без осложнений восстановительному процессу. «Идеальный» антиостеопоротический препарат должен действовать не только на трабекулярную, но и компактную КТ, что позволит предупреждать и вертебральные, и периферические переломы. Однако эффективность влияния существующих антиостеопоротических препаратов на процессы репаративной регенерации кости у человека изучена недостаточно.

Начиная со II стадии заживления перелома, существенное значение приобретают формирование и резорбция кости. Применение в этот период препаратов, модулирующих названные процессы, может способствовать консолидации отломков костей.

Установлено, что некоторые антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты, деносумаб) могут замедлять течение репаративной регенерации, снижая темпы костеобразования. Результаты исследований оценки эффективности различных препаратов, используемых в профилактике и лечении остеопороза, для стимуляции заживления переломов [7–13] неоднозначны. Продолжаются дискуссии о возможности назначения этих препаратов пациентам в раннем послепереломном периоде. Высказываются предположения, что препараты, стимулирующие формирование КТ, могут оказывать положительное влияние на процесс сращения костей [2, 3]. В недавнем проведенном экспериментальном исследовании на крысах с переломами сравнивали эффективность паратиреоидного гормона и антирезорбтивного препарата алендроната. Последний существенно нарушал процессы ремоделирования костной мозо-

ли [13]. По данным некоторых авторов, применение пептидов паратиреоидного гормона может улучшать регенерацию кости, усиливая хондрогенез и кальцификацию хрящевой ткани. В экспериментальных исследованиях на животных однократное введение паратиреоидного гормона и его производного терипаратида улучшало морфометрические и механические свойства костной мозоли в области перелома, что способствовало ускорению репарации и улучшению фиксации костных отломков [7, 13].

Среди всех вышеперечисленных агентов **только стронция ранелат («Бивалос»)** является в настоящее время единственным препаратом, влияющим как на процессы резорбции, так и на формирование КТ. Использование «Бивалоса» увеличивает активность остеобластов путем стимуляции их пролиферации и дифференцирования, снижает уровень апоптоза остеобластов, пролонгируя тем самым продолжительность их жизни [7]. В то же время, в экспериментальных условиях продемонстрировано, что при использовании «Бивалоса» повышается уровень апоптоза остеокластов [8] и угнетается их активность [9, 11].

Существующие ныне данные свидетельствуют о том, что «Бивалос» не только положительно влияет на процессы ремоделирования КТ, но и способствует улучшению микроархитектоники, повышению качественных характеристик КТ [14], эндохондральной оссификации [12], что является важным в заживлении перелома кости.

В ряде экспериментальных исследований было показано положительное влияние «Бивалоса» на биохимические и микроструктурные свойства костного регенерата [10], остеоинтеграцию имплантата в костную ткань [11] и, соответственно, его фиксирующие качества [7].

В. Habermann и соавт. [6] оценили эффективность «Бивалоса» по сравнению с терипаратидом у овариоэктомированных крыс с экспериментальным остеопорозом и закрытыми переломами в области диафиза. У животных, получавших «Бивалос», резистентность костной мозоли к скручиванию была выше, чем у не получавших лечение ($p < 0,05$). Уве-



Рис. 1. Фото рентгенограмм бедренных костей. Отсутствие консолидации перелома в течение 12 мес после остеотомии и установления штифтов (а), консолидация через 3 (б) и 6 мес (в) лечения «Бивалосом»

личение резистентности к скручиванию не было отмечено у крыс, получавших терипаратид. В то же время, объем костного регенерата в области перелома был больше у крыс, получавших лечение.

На аналогичной экспериментальной модели было показано, что введение стронция ранелата животным достоверно улучшало механические показатели (работа разрушения, прочность КТ) и микроархитектонику КТ (по данным компьютерной томографии) в области перелома большеберцовой кости через 4 и 8 недель после травмы [12].

Дальнейшим подтверждением репаративных возможностей «Бивалоса» являются данные двух экспериментальных исследований его влияния на остеоинтеграцию имплантата. **«Бивалос» достоверно (дозозависимо), по сравнению с контрольной группой (не получавшие лечения животные), улучшал свойства костной ткани и ее микроархитектонику в области титанового имплантата.**

В ранее опубликованных исследованиях, проведенных с участием женщин с постменопаузальным остеопорозом, показано, что применение «Бивалоса» способствует улучшению микроархитектоники не только трабекулярной, но и компактной КТ.

Сегодня представлен ряд клинических случаев эффективного применения «Бивалоса» в травматологии и ортопедии и описаны его новые возможности в лечении перелома кости, уменьшении выраженности болевого синдрома и сокращении сроков лечения [12, 14]. В последние годы в ряде ведущих журналов (Bone, Clin. Cases Miner. Bone Metab., Rheumatol. Int. и др.) появились клинические сообщения о потенциальном эффекте «Бивалоса» в процессе сращения кости после перелома у пациентов с постменопаузальным остеопорозом и вторичным остеопорозом у больных с ревматоидным артритом. В статье D.N. Alegre и соавт. [4] описан положительный опыт использования «Бивалоса» в лечении осложненных переломов длинных костей у пациентов различного возраста.

Несмотря на некоторые ограничения при анализе данных клинических случаев (особенности нагрузки, репозиция отломков, длительность консолидации, индивидуальные особенности физиологии КТ), которые также могут оказывать влияние на сращение перелома у больного, результаты лечения свидетельствуют о потенциальных возможностях использования «Бивалоса» в клинике [3].

Ниже представлено несколько клинических примеров успешного применения «Бивалоса» у пациентов с переломами.

Клинический пример 1 [3]. Женщина, 52 года, с первичным остеоартрозом тазобедренного сустава после остеотомии бедренной кости и фиксации штифтами. Через 6 мес пациентка предъявила жалобы на усиление болевого синдрома и нарастающее ограничение объема движений в тазобедренном суставе. На контрольной рентгенограмме зарегистрировано отсутствие сращения в области остеотомии и частичная rareфикация КТ. Через 12 мес после оперативного вмешательства диагностирован псевдоартроз на уровне вертела бедренной кости (рис. 1, а). Больной назначено лечение «Бивалосом» (2 г/день). В динамике через 3 и 6 мес лечения пациентка существенных жалоб не предъявляла. На рентгенограмме отмечены признаки консолидации отломков (рис. 1, б, в).

Клинический пример 2 [3]. Женщина, 63 года, с переломом костей нижней трети голени после падения. После 4 недель иммобилизации в гипсовой повязке зарегистрировано неправильное сопоставление костных отломков. При плановом хирургическом вмешательстве большеберцовую кость фиксировали пластиной и спицами. Через 2 мес проведено повторное оперативное вмешательство в связи с несостоятельностью фиксаторов. Применен дополнительный наружный фиксатор из аутологичной костной ткани и введены локально факторы роста. Через 4 мес наблюдения фиксатор был удален, больной разрешено передвигаться в гипсовой повязке. На контрольных



Рис. 2. Фото рентгенограмм костей голени. Псевдоартроз через 20 мес после перелома (а, б), консолидация места перелома через 6 мес после начала приема «Бивалоса» (в, г)

рентгенограммах диагностирован псевдоартроз (рис. 2, а), в связи с чем через 20 мес после перелома назначен «Бивалос» и запланировано еще одно оперативное вмешательство. Во время следующего обследования через 6 мес на рентгенограммах отмечена консолидация отломков. У больной исчезли боли и связанные с ними клинические симптомы (рис. 2, в, г).

Клинический пример 3 [3]. Мужчина, 25 лет, с переломом лучевой кости после падения. Проведена репозиция отломков кости и их фиксация пластиной. Через 4 недели после оперативного вмешательства у больного возникли сильные боли. На рентгенограмме выявлена выраженная резорбция костных отломков в зоне перелома (рис. 3, а). Назначен «Бивалос». Во время следующего контрольного посещения через 6 недель после начала приема «Бивалоса» на рентгенограмме видно формирование костных трабекул в зоне перелома. Боли в области перелома пациента не беспокоили (рис. 3, б).

Клинический пример 4 [3]. Мужчина, 47 лет, с открытым переломом костей голени после падения с мотоцикла. После сопоставления отломков произведена наружная фиксация. Больной был выпи-



Рис. 3. Фото рентгенограмм лучевой кости. Выраженная резорбция костных отломков через 4 недели после хирургической фиксации (а) и их консолидация через 6 недель приема «Бивалоса» (б)

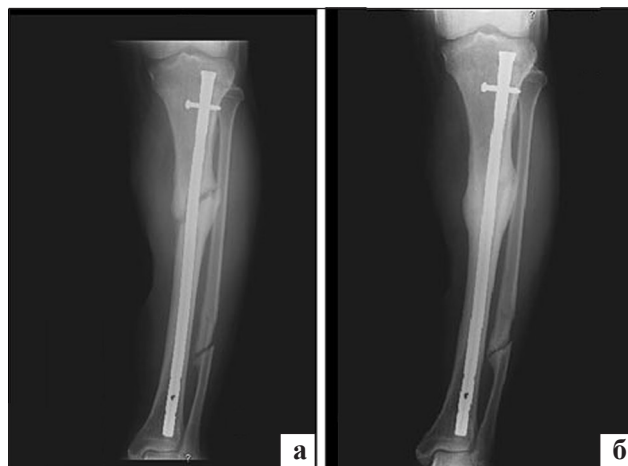


Рис. 4. Фото рентгенограмм костей голени. Отсутствие сращения через 12 мес после перелома (а) и консолидация после лечения «Бивалосом» (б)

сан, назначены анальгетики, препараты для профилактики тромбоэмболии и антибиотики. Через 6 мес наружный фиксатор был снят, однако признаков консолидации или образования костного регенерата выявлено не было. Через 8 мес после перелома большеберцовая кость была фиксирована штифтом, введенным на всю длину сегмента, одновременно выполнена остеотомия малоберцовой кости. Спустя 4 мес консолидацию отломков не наблюдали, сформировался псевдоартроз в верхней трети большеберцовой кости (рис. 4, а). Больному был назначен «Бивалос». Через 5 мес на рентгенограммах видны четкие признаки консолидации, клиническое состояние больного значительно улучшилось. Через 9 мес на контрольных рентгенограммах псевдоартроз не определяли, отмечено полное сращение кости (рис. 4, б). Жалоб больной не предъявлял.

В травматологии и ортопедии, а также в других областях медицины использование препарата, который способен снизить темпы резорбции и повысить темпы формирования КТ, является физиологичным подходом к лечению переломов. Это особенно важно у больных с множественными переломами или высокой вероятностью развития осложнений в ходе восстановительного периода.

В связи с положительным влиянием «Бивалоса» на регенерацию кости, которое было отмечено в проведенных экспериментальных исследованиях, в настоящее время проводят несколько рандомизированных клинических испытаний, направленных на изучение эффективности «Бивалоса» для регенерации кости в различных условиях:

- мультицентровое, проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое международное исследование по оценке

- влияния стронция ранелата в дозе 2 г в день на сроки заживления переломов у мужчин и женщин с остеопорозом «Исследование по изучению консолидации переломов костей запястья» (протокол № CL3-12911-035);
- 12-месячное международное открытое исследование у пациентов с остеопорозом «Эффект стронция ранелата (2 г в день) у пациентов с отсутствием или нарушением консолидации при переломах конечностей (протокол № CL3-12911-036);
 - 12-месячное мультицентровое, проспективное, плацебо-контролируемое, рандомизированное, двойное слепое исследование по оценке эффективности стронция ранелата на состояние костной ткани вокруг эндопротеза у пациентов после тотальной артропластики (протокол № CL3-12911-037).

Представленные в статье экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что «Бивалос» улучшает микроархитектонику костной ткани и ускоряет сроки консолидации переломов. Описанное положительное влияние лечения в представленных клинических случаях даже без рандомизированного контроля дает новую информацию о клинической эффективности медикаментозного лечения остеопороза для консолидации кости после переломов. Однако проводимые в настоящее время рандомизированные исследования в этом направлении позволяют оценить роль «Бивалоса» у пациентов после эндопротезирования, а также у больных с нарушенной консолидацией.

Литература

1. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Локальные факторы, влияющие на заживление перелома (сообщение 4) / Н.А. Корж, Л.Д. Горидова, К.К. Романенко // Ортопед. травматол. — 2006. — № 2. — С. 99–106.
2. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Системные факторы, влияющие на заживление перелома (сообщение 3) / Н.А. Корж, Н.В. Дедух, О.А. Никольченко // Ортопед. травматол. — 2006. — № 2. — С. 93–99.
3. Possible benefits of strontium ranelate in complicated long bone fractures / D.N. Alegre, C. Ribeiro, C. Sousa et al. // *Rheumatol. Int.* — 2012. — Vol. 32. — P. 439–443.
4. Alegre D.N. Clinical experience of fracture healing / D.N. Alegre // *OsteoOpinion.* — 2010. — Vol. 6, № 17. — P. 2–3.
5. Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1-34) / Y.M. Alkhiary, L.C. Gerstenfeld, E. Krall et al. // *J. Bone Joint Surg.* — 2005. — Vol. 87-A. — P. 731–741.
6. Strontium ranelate enhances callus strength more than PTH 1–34 in an osteoporotic rat model of fracture healing / B. Habermann, K. Kafchitsas, G. Olender et al. // *Calcif. Tissue Int.* — 2010. — Vol. 86. — P. 82–89.
7. Effect of teriparatide [rhPTH (1, 34)] and calcitonin on intertransverse process fusion in a rabbit model / R.A. Lehman Jr., A.E. Dmitriev, M.J. Cardoso et al. // *Spine.* — 2010. — Vol. 35. — P. 146–152.
8. Strontium ranelate treatment enhances hydroxyapatite-coated titanium screws fixation in osteoporotic rats / Y. Li, G. Feng, Y. Gao et al. // *J. Orthop. Res.* — 2010. — Vol. 28. — P. 578–582.
9. Systemic treatment with strontium ranelate promotes tibial fracture healing in ovariectomized rats / Y.F. Li, E. Luo, G. Feng et al. // *Osteoporos. Int.* — 2010. — Vol. 21. — P. 1889–1897.
10. Little D. Biology of fracture healing and effect of osteoporotic therapies / D. Little // Oral presentation at IBMS Davos Workshops Bone Biology & Therapeutics (9-11.03.2008).
11. Strontium ranelate improves implant osseointegration / L. Maimoun, T.C. Brennan, I. Badoud et al. // *Bone.* — 2010. — Vol. 46. — P. 1436–1441.
12. Strontium ranelate and femoral fracture healing during rheumatoid arthritis and osteoporosis / S. Salvin, L. Quartuccio, M. Maset et al. // *Bone.* — 2009. — Vol. 45. — S. 143.
13. Parathyroid hormone and bisphosphonate have opposite effects on stress fracture repair / A.V. Sloan, J.R. Martin, S. Li et al. // *Bone.* — 2010. — Vol. 47. — P. 235–240.
14. Strontium ranelate and bone healing: reports of two cases / U. Tarantino, M. Celi, L. Saturnino et al. // *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* — 2010. — Vol. 7. — P. 65–68.