Медицинский научно-практический журнал «ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕОПАТИИ»
издается с апреля 1998 г.
3 номера в год

Совет учредителей:
Российская ассоциация по остеопорозу,
Эндокринологический научный центр РАМН,
Институт ревматологии РАМН,
ГНЦ Институт медико-биологических проблем РАН,
Центральный институт травматологии и ортопедии МЗ РФ,
Центр профилактической медицины МЗ РФ

Редакционная коллегия:
Беневоленская Л.И.
Григорьев А.И.
Дедов И.И.
Ермакова И.П.
Лазебник Л.Б.
Лепарский Е.А.
(зам. главного редактора)
Марова Е.И.
(главный редактор)
Мылов Н.М.
Насонов Е.Л.
Оганов В.С.
Оганов Р.Г.
Родионова С.С.
Рожинская Л.Я.
(зам. главного редактора, ответственный секретарь)
Скрипникова И.А.
Сметник В.П.

Редакционный совет:
Аметов А.С. (Москва)
Баркаган З.С. (Барнаул)
Вербовая В.И. (Самара)
Древаль А.В. (Москва)
Ершова О.Б. (Ярославль)
Меньшикова Л.В. (Иркутск)
Лесняк О.М. (Екатеринбург)
Мазуров В.И. (Санкт-Петербург)
Мельниченко Г.А. (Москва)
Михайлов С.А. (Санкт-Петербург)
Никитин Ю.А. (Новосибирск)
Прилепская В.Н. (Москва)
Свешников А.А. (Курган)
Томилина Н.А. (Москва)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические и биохимические аспекты исследования инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови у реципиентов с нарушениями костного обмена после пересадки сердца и почки
В.П. Бузулина, И.А. Пронченко, Н.А. Томилина, Р.Н. Ведерникова, О.Н. Ржевская, И.П. Ермакова 2

Влияние соматотипа на минеральную плотность костей скелета, массу мышечной, соединительной и жировой тканей
А.А. Свешников, И.А. Парфенова 7

Распространенность остеопенического синдрома и особенности костного метаболизма у здоровых детей приморского края
Т.Г. Васильева, О.Г. Максимова, Е.А. Кочеткова 11

Влияние нарушения костного метаболизма на состояние тканей пародонта у мужчин репродуктивного возраста с сахарным диабетом 1 типа и пути коррекции
К.Р. Григорян, О.Р. Григорян, Т.В. Никонова, В.А. Горелышева, Г.М. Барер 14

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Ибандронат (Бонвива) — новые возможности в лечении остеопороза: повышение приверженности к терапии — оптимизация исходов лечения
Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Г.А. Мельниченко 23

Влияние стронция ранелата на частоту переломов тел позвонков при остеопорозе в зависимости от факторов риска
Е.В. Доскина. 31

Возрастной гипогонадизм и остеопороз: патофизиология и возможности лечения
Г.Ж. Мсхалая, С.Ю. Калинченко 36

ДИСКУССИИ

Кальций и витамин D: разочарование или уточнение показаний?
О.М. Лесняк 42

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Метод фармакологической коррекции метаболизма костной ткани для улучшения результатов эндопротезирования тазобедренного сустава
С.П. Миронова, С.С. Родионова, А.Ф. Колондаев, В.И. Нуждин, Т.П. Попова, И.В. Клюшниченко 44

ИНФОРМАЦИЯ

О конгрессах и симпозиумах. 48

Адрес редакции для переписки:
117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. Эндокринологический научный центр РАМН.
E-mail:rozh@endocrincentr.ru
Главному редактору журнала проф. Е.И. Маровой или ответственному секретарю д.м.н. Л.Я. Рожинской

Остеопороз и остеопатии. Свидетельство о регистрации № 016589 от 10.09.97. Формат 60Ч90/8. Тираж 3000 экз. Заказ № 107. Цена свободная.
ISBN 5-7886-0002-5. Издательство «Литера». г. Ярославль. © Остеопороз и остеопатии. Отпечатано в типографии издательства «Литера». Индекс издания в Роспечати 20714.

Редакция не несет ответственность за достоверность информации рекламных материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

С марта 2003 г. журнал «Остеопороз и остеопатии» входит в перечень ведущих научных журналов, выпускаемых в РФ, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук

Статьи следует направлять по адресу:
117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, каб. 321 или 342, редакция журнала «Остеопороз и остеопатии»
Главному редактору профессору Е.И. Маровой (тел. (495) 924-12-41), или зам. гл. редактора, отв. секретарю журнала, д.м.н. Л.Я. Рожинской (тел. 7 (495) 124-43-02, факс 7 (495) 500-00-92, E-mail: rozh@endocrincentr.ru)

КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У РЕЦИПИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ КОСТНОГО ОБМЕНА ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ СЕРДЦА И ПОЧКИ

В.П. БУЗУЛИНА, И.А. ПРОНЧЕНКО, Н.А. ТОМИЛИНА, Р.Н. ВЕДЕРНИКОВА, О.Н. РЖЕВСКАЯ, И.П. ЕРМАКОВА

ФГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов Росздрава, г. Москва

У 46 реципиентов после ортотопической трансплантации сердца (ОТТС) и 79 — после аллотрансплантации трупной почки (АТП) на фоне трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии исследовали инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), паратиреоидный гормон (ПТГ), биохимические маркеры формирования и резорбции кости, минеральную плотность кости (МПК) в области позвоночника и трех отделов бедра. Содержание ИФР-1 в сыворотке крови в общей группе реципиентов (n=125) в среднем достоверно ниже, чем у здоровых лиц (соответственно 187±102 и 250±51 нг/мл; p<0,001). Снижение ИФР-1 ассоциируется с повышенной секрецией ПТГ и обусловлено, по-видимому, двумя причинами — кумулятивными дозами глюкокортикоидов и гепатотоксичностью циклоспорина. Непосредственного влияния вирусного гепатита и сахарного диабета на степень снижения ИФР-1 не выявлено. В группе реципиентов без осложнений в виде вирусного гепатита и сахарного диабета и с нормальным ПТГ получены достоверные отрицательные корреляции между МПК и ИФР-1.

ВВЕДЕНИЕ

Инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1), наряду с другими факторами роста и цитокинами, играет важную роль в процессах ремоделирования костной ткани. Он активизирует процесс формирования кости (непосредственно стимулирует синтез коллагена типа I) и является регулятором сопряженности процессов формирования и резорбции кости [13, 17, 19]. ИФР-1 — пептид с близкой к молекуле проинсулина последовательностью аминокислот — продуцируется костными клетками-остеобластами, клетками печени, жировой ткани и др. Содержание ИФР-1 в крови, таким образом, — интегральная величина, которая находится в динамическом равновесии с ИФР-1 продуцируемым в тканях. При этом костная фракция ИФР-1 представлена в сыворотке крови в минимальной степени, а главным источником ИФР-1 в сосудистом русле является печень. Вместе с тем получены данные, свидетельствующие о том, что циркулирующий в крови (эндокринный) ИФР-1, является не менее важной детерминантой процессов ремоделирования кости, чем ИФР-1, локально продуцируемый остеобластами (аутопаракринный) [8]. Многочисленные исследования у здоровых женщин и мужчин старшего возраста, у женщин с первичным и у мужчин с идиопатическим остеопорозом также подтвердили, что концентрация ИФР-1 в сыворотке крови отражает его активность в костной ткани и особенно состояние процесса формирования кости [13]. Основными гормонами, стимулирующими продукцию ИФР-1 в костной ткани, являются паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитриол и половые гормоны, а в печени — инсулин и гормон роста [13, 19]. При дефиците инсулина содержание ИФР-1 в сосудистом русле уменьшается, что сопровождается снижением выработки остеобластами остеокальцина и щелочной фосфатазы, нарушением минерализации костной ткани [7, 19]. При циррозе печени и печеночной недостаточности также нарушается синтез ИФР-1 в печени, и его уровень в сыворотке крови снижается. Ингибируют синтез ИФР-1 как в костной ткани, так и в печени терапевтические дозы глюкокортикоидов, которые непосредственно воздействуют на остеобластогенез и косвенно через местные факторы роста подавляют синтез ИФР-1 на уровне транскрипции, ингибируют экспрессию рецепторов ИФР на остеобластах, что ведет к подавлению костеобразования [3, 10]. Кроме того, глюкокортикоиды могут быть причиной гипогонадизма, который также ведет к снижению продукции ИФР-1 [10, 13, 19]. В предыдущих работах мы исследовали роль гиперпаратиреоза, глюкокортикоидной терапии [1, 2] и половых гормонов (статьи в печати) в нарушениях содержания ИФР-1 в сыворотке крови у реципиентов после пересадки сердца и почки. Однако, анализа роли таких сопутствующих клинических осложнений, как сахарный диабет, вирусные гепатиты или гепатотоксичность циклоспорина, в нарушении продукции ИФР-1 у реципиентов после пересадки органов до настоящего времени в литературе не проводилось. Данных о связи между содержанием ИФР-1 в сыворотке крови и потерями костной ткани у реципиентов после трансплантации органов крайне мало, и они противоречивы [1, 2, 11, 16].

Задачей настоящего исследования явилось установление причин нарушений содержания ИФР-1 в сыворотке крови, а также связи этих нарушений с потерями костной ткани у реципиентов после пересадки сердца и почки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ИФР-1 исследовали в сыворотке крови у 125 реципиентов, из них у 46 — после ортотопической трансплантации сердца (ОТТС) и у 79 — после аллотрансплантации трупной почки (АТП) в сроки 46,1±36 месяцев после операции. В группу обследованных реципиентов вошли 39 женщин в возрасте 38±13 лет и 86 мужчин в возрасте 43±12лет. У 104 реципиентов функция почек была удовлетворительной (концентрация креатинина в плазме крови 0,12±0,03 ммол/л) и у 21 — имела место начальная хроническая почечная недостаточность (ХПН) вследствие нефротоксичности циклоспорина у реципиентов ОТТС и вследствие хронической трансплантационной нефропатии, включая нефротоксичность циклоспорина, у реципиентов АТП (концентрация креатинина в плазме крови 0,23±0,06 ммол/л). У 38 реципиентов выявлен гепатит В и/или С (у 11 — после ОТТС и у 27 — после АТП) и у 14 реципиентов АТП — сахарный диабет. У 6 реципиентов АТП наблюдался сахарный диабет 1 типа, приведший к диабетической нефропатии с последующей трансплантацией почки (в результате коррекции инсулином на момент обследования у всех реципиентов уровень глюкозы в крови был в пределах нормы) и у 8 — сахарный диабет 2 типа вследствие кортикостероидной терапии, ко-

Таблица 1

Содержание в сыворотке крови ИФР-1 и ПТГ в зависимости от типа пересаженного органа и состояния почечной функции

Параметры	Тип операции		Почечная функция	
	ОТТС (n=46)	АТП (n=79)	Норма (n=104)	ХПН (n=21)
ИФР-1 (T-score)	–1,2±2,1*	–1,2±1,9*	–1,3±2,1*	–1,0±1,6*
ПТГ (T-score)	2,1±3,5*	5,4±5,4*x	4,0±5,0*	6,6±5,4*
Суммарная доза преднизолона (г)	9,9±6,4	16,5±10x	13,2±8,5	21,0±10,3x

** — здесь и далее достоверные различия по сравнению со здоровыми (p<0,05);*

x — достоверные различия между параметрами в группах, разделенных по типу операции и по почечной функции (p<0,05).

торый в 2 случаях требовал медикаментозной коррекции (диабетоном). У 9 из 14 реципиентов АТП сахарный диабет сочетался с гепатитом В и/или С. Таким образом, только гепатит В и/или С имел место у 29 реципиентов (у 11 — после ОТТС и у 18 — после АТП), а сахарный диабет — у 5 реципиентов АТП. Все реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (метилпреднизолон, азатиоприн, циклоспорин А).

Наряду с ИФР-1, для оценки состояния костного метаболизма и его регуляции в образцах сыворотки крови, полученной из локтевой вены утром натощак, исследовали маркеры костного формирования — остеокальцин (ОК), аминотерминальный пропептид проколлагена I типа (АТП-ПКI) и костную щелочную фосфатазу (КЩФ), маркеры резорбции кости — β-изомеры карбокситерминального телопептида, так называемые β-кросслапы (БКЛ), и костную кислую фосфатазу (ККФ), а также паратиреоидный гормон (ПТГ). О холестатическом эффекте циклоспорина, то есть его гепатотоксичности, судили по уровню фермента гамма-глутамилтранспептидазы в сыворотке крови (ГГТ) [12]. ИФР-1 определяли иммуноферментным методом наборами фирмы «Biomedica» (Австрия) на анализаторе «Пикон» (Россия), ОК, БКЛ, АТППК1, ПТГ (интактную молекулу) — иммунологическими методами наборами фирмы «Roche» (Швейцария) на электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 1010 (Германия), а ККФ, общую щелочную фосфатазу (ЩФ), креатинин и ГГТ — на биохимическом анализаторе Hitachi 912 с использованием реактивов фирмы «Roche» (Швейцария). КЩФ определяли методом электрофореза на агарозе реактивами фирмы «Sebia» (Франция) и затем рассчитывали, исходя из значений общей ЩФ. Полученные результаты выражали в виде абсолютных значений и в виде критерия «T-score». Групповые результаты критерия «T-score» по всем биохимическим параметрам представляли в виде средней ± среднеквадратичное отклонение от средней (M±SD) и сравнивали со средними значениями «T-score» у здоровых, составляющими (0±1,96). У всех больных исследовали МПК в области поясничных позвонков (L_2—L_4) и трех отделов бедра (шейки бедра, треугольника Варда и Трохантера) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на денситометре фирмы «Lunar» (США). Индивидуальные результаты определения МПК выражали в виде Т-критерия.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 9,0 (США) с использованием вариационной статистики и корреляционного анализа.

Таблица 2

Содержание в сыворотке крови ИФР-1 и ПТГ у реципиентов без нарушений и с нарушениями углеводного обмена и/или функции печени

Параметры	Группа сравнения I o (n=82)	Группа сравнения II (n=33)	Диабет (n=5)	Гепатит В и/или С (n=29)	Гепатит + диабет (n=43)	Гепатотоксичность Cys (n=24)
ИФР-1 (T-score)	–1,0± 2,1*	–0,62± 2,4	–1,5± 2,6*	–1,9± 1,5*xт	–1,7± 1,7*xт	–1,48± 2,0*
ПТГ (T-score)	2,9± 3,8*	3,6± 4,8*	5,5± 4,5*	5,3± 4,0*x	6,6± 6,2*xт	1,75± 2,2*
Суммарная доза преднизолона (г)	12,0± 8,7	12,2± 9,1	10,6± 4,0	18,9± 9xт	17,8± 8,7xт	11,1± 8,9
ГГТ (ед./л)	72± 92*	21,2± 8,3	52± 51	69± 69 *т	86± 133 *т	186± 45 *т

o — группа сравнения I (n=82) — реципиенты без нарушений углеводного обмена и без гепатита В и/или С и с нормальной или повышенной ГГТ; группа сравнения II (n=33) — реципиенты без диабета и гепатита и с нормальной ГГТ; группа с гепатотоксичностью циклоспорина (n=24) — реципиенты без нарушений углеводного обмена и без гепатита, но с высокой ГГТ; x — достоверные отличия от группы I; т — достоверные отличия от группы II (p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические аспекты определения ИФР-1 у реципиентов после пересадки сердца и почки

Содержание ИФР-1 в сыворотке крови у 125 реципиентов после пересадки сердца и почки в среднем достоверно ниже, чем у здоровых лиц (соответственно 187±102 и 250±51 нг/мл, p<0,001). С клинической точки зрения на результаты исследования ИФР-1 в настоящей выборке реципиентов влияет совокупность факторов, каждый из которых может вести к нарушению синтеза ИФР-1 тканями и к изменению его концентрации в сыворотке крови. К таким факторам относятся иммуносупрессивная терапия, выраженность гиперпаратиреоза, ХПН, диабет I и II типа, вирусный гепатит. Анализ содержания ИФР-1 в сыворотке крови в зависимости от типа трансплантации и состояния почечной функции представлен в табл. 1. При одинаковой степени снижения ИФР-1 кумулятивные дозы глюкокортикоидов и секреция ПТГ выше у реципиентов АТП по сравнению с реципиентами ОТТС и у реципиентов с ХПН по сравнению с реципиентами с нормальной почечной функцией. Особенности содержания ИФР-1 в сыворотке крови у реципиентов с сахарным диабетом и печеночной дисфункцией представлены в табл. 2. В малочисленной группе реципиентов с диабетом отмечается лишь тенденция к более выраженному снижению ИФР-1, а также более выраженному повышению ПТГ, чем в группе сравнения I. В группе реципиентов с вирусным гепатитом, а также в общей группе, в которую включены реципиенты как с гепатитом, так и с диабетом (n=43), содержание ИФР-1 достоверно ниже, а ПТГ и кумулятивная доза глюкокортикоидов достоверно выше, чем в группе сравнения I (при аналогичных значениях ГГТ). В группе с гепатотоксичностью циклоспорина содержание ИФР-1 ~ в 2 раза ниже (хотя статистически и недостоверно), чем в группе сравнения II при аналогичных кумулятивных дозах глюкокортикоидов и ПТГ. Таким образом, очевидно, что содержание в сыворотке крови ИФР-1

Таблица 3

Содержание в сыворотке крови ИФР-1 у реципиентов без нарушений и с нарушениями углеводного обмена и/или функции печени при нормальной секреции ПТГ

Параметры	Группа сравнения Ia (n=46)	Группа сравнения IIa (n=18)	Гепатит (B и C) + диабет Группа III (n=11)	Гепатотоксичность Cys A Группа IV (n=16)
ИФР-1 (T-score)	–1,1±1,87	–0,55±1,8	–2,2±1,2^{*хт}	–1,47±2,3*
ПТГ (T-score)	0,4±1,0	0,33±0,9	1,0±1,2	0,47±1,0
Суммарная доза преднизолона (г)	9,7±7,2	9,7±7,0	19,1±9,3^{хт}	10,1±9,2^{н}
ГГТ (ед./л)	83±99^{о}	21±9	79±42^{т}	157±107^{тн}

^{о} — достоверные различия между группами Ia и IIa ($p<0,05$); х — достоверные различия между группами III и Ia ($p<0,05$); т — достоверные различия между группами III и IIa ($p<0,05$); н — достоверные различия между группами IV и III ($p<0,05$).

в анализируемых группах реципиентов снижено, а степень снижения зависит от различий в кумулятивных дозах глюкокортикоидов, выраженности гиперпаратиреоза и повышения ГГТ. Однако выявить истинную степень снижения ИФР-1 и понять, связано ли это снижение не только с глюкокортикоидной терапией, но и с нарушением углеводного обмена или печеночной дисфункцией, из-за различной степени повышения ПТГ оказалось не возможным. Для исключения влияния повышенной секреции ПТГ на содержание в сыворотке крови ИФР-1 из анализируемых групп были выделены реципиенты с нормальной секрецией ПТГ (табл. 3). Оказалось, что достоверно более выраженное снижение содержания ИФР-1 в сыворотке крови у реципиентов с вирусным гепатитом и диабетом (группа III), чем у реципиентов группы сравнения Ia, ассоциируется с достоверно более высокой (~ в 2 раза) кумулятивной дозой глюкокортикоидов. В то же время при одинаковых кумулятивных дозах глюкокортикоидов у реципиентов группы IV с высокой концентрацией в сыворотке крови ГГТ (гепатотоксичность циклоспорина) содержание ИФР-1 ~ в 3 раза ниже (различия, однако, недостоверны), чем у реципиентов группы сравнения IIa (с нормальной концентрацией ГГТ). Таким образом, непосредственного влияния вирусного гепатита и сахарного диабета на содержание ИФР-1 в сыворотке крови выявить не удалось, и более выраженное его снижение у реципиентов с гепатитом B и/или C и диабетом обусловлено, по-видимому, главным образом более высокими дозами глюкокортикоидов. В то же время гепатотоксичность циклоспорина может рассматриваться как одна из причин снижения ИФР-1 у реципиентов после пересадки органов.

Биохимические аспекты исследования ИФР-1 у реципиентов после пересадки сердца и почки

Между ИФР-1 в сыворотке крови и суммарной дозой метилпреднизолона в общей группе реципиентов после пересадки органов имеет место умеренная ($r=–0,190$; $p<0,05$), а при исключении влияния на содержание ИФР-1 повышенной секреции ПТГ и гепатотоксичности циклоспорина (в группе реципиентов с нормальным ПТГ и нормальной ГГТ) — более тесная ($r=–0,448$; $p<0,05$) отрицательная корреляция. Снижение ИФР-1 в общей группе реципиентов сочетается с нарушениями обмена кости — замедлением

Таблица 4

ИФР-1, ПТГ, биохимические маркеры костного метаболизма и минеральная плотность костной ткани (МПК) в общей группе реципиентов после пересадки сердца и почки

Параметры	T-score (M±SD)	Число наблюдений (n)
ИФР-1	–1,24±1,99***	125
ПТГ	4,18±5,04***	125
ОК	1,06±3,88**	124
АТППК1	1,39±4,07**	97
КЩФ	–0,68±1,46**	54
ККФ	1,39±1,57***	104
БКЛ	3,27±2,95***	125
МПК позвонков (L_2—L_4)	–1,72±1,32***	122
МПК шейки бедра	–1,57±1,30***	122
МПК треугольника Варда	–2,00±1,38***	122
МПК трохантера	–1,49±1,43***	122

*** — *достоверные различия по сравнению со здоровыми ($p<0,0001$);*

** — *достоверные различия по сравнению со здоровыми ($p<0,001$).*

формирования кости (небольшое повышение ОК и АТПК1, снижение КЩФ), выраженным ускорением резорбции кости (повышение БКЛ и ККФ), повышением ПТГ и снижением МПК поясничного отдела позвоночника и трех участков бедра (табл. 4). Между ИФР-1 и МПК бедра (треугольника Варда: $r=+0,187$ и трохантера: $r=+0,200$; $p<0,05$) в общей группе реципиентов имеют место прямые корреляции. В группе реципиентов без клинических осложнений в виде вирусного гепатита и диабета (группа сравнения I, n=82; табл. 2) между ИФР-1 и МПК скелета получены умеренные (L_2—L_4: $r=+0,273$; шейки бедра: $r=+0,232$; треугольника Варда: $r=+0,29$; $p<0,05$), а при исключении влияния повышенной секреции ПТГ (группа сравнения Ia, n=46; табл. 3) — более тесные (L_2—L_4: $r=+0,304$, $p<0,05$; шейки бедра: $r=+0,354$; треугольника Варда: $r=+0,379$, трохантера: $r=+0,462$; $p<0,01$) прямые корреляции. В группе реципиентов с диабетом и печеночной дисфункцией корреляций между ИФР-1 и МПК скелета не выявлено. Однако более выраженное снижение ИФР-1 у реципиентов группы III (с гепатитом, диабетом и нормальным ПТГ), чем у реципиентов группы сравнения Ia (табл. 3), ассоциируется со снижением остеокальцина, небольшим повышением БКЛ и с более выраженным снижением МПК шейки бедра и треугольника Варда (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований, проведенных нами и ранее [1, 2], и в настоящей работе, свидетельствуют о том, что содержание ИФР-1 в сыворотке крови у реципиентов после пересадки органов снижено. Вместе с тем наши данные не совпадают с результатами других авторов, выявивших повышение ИФР-1 у больных после пересадки почки, которое, по их мнению, является следствием стимулирующего действия гиперпаратиреоза [11, 16]. В настоящем исследовании во всех анализируемых группах реципиентов снижение ИФР-1 также ассоциируется с повышением ПТГ различной степени выраженности (табл. 1, 2, 4), однако корреляции между ИФР-1 и ПТГ выявить не удалось. Вместе с тем ранее нами была получена прямая корреляция между содержанием в сыворотке крови ИФР-1 и ПТГ у мужчин-реципиентов АТП

Таблица 5

ИФР-1, ПТГ, биохимические маркеры костного метаболизма и МПК у реципиентов после пересадки органов без нарушений и с нарушениями функции печени и углеводного обмена на фоне нормальной секреции ПТГ. Значения T-score (M±SD)

Параметры	Реципиенты без гепатита и диабета Группа сравнения Ia (n=46)	Гепатит (B и/или C) + диабет Группа III (n=11)
ОК	0,27±3,7	–0,86±0,75 *
БКЛ	3,1±2,6*	1,2±1,2*x
МПК шейки бедра	–1,07±1,2 *	–1,87±0,92 *x
МПК треугольника Варда	–1,55±1,24 *	–2,3±0,93 *x

x — достоверные различия между группами III и Ia (p <0,05).

(статья в печати). Обращает на себя внимание также тот факт, что наблюдаемое нами снижение содержания ИФР-1 у реципиентов АТП [1, 2] имеет место на фоне менее выраженного повышения ПТГ, чем у реципиентов, обследованных Malyszko с соавт. [11]. Более значительное повышение ПТГ у женщин-реципиентов в постменопаузе сочетается, по нашим данным, с нормальными значениями содержания ИФР-1 в сыворотке крови (статья в печати). Следует отметить, что более высокий уровень базальной секреции ПТГ практически во всех анализируемых группах реципиентов ассоциируется с достоверно более высокими кумулятивными дозами глюкокортикоидов (табл. 1 и 2). Известно, что глюкокортикоиды, с одной стороны, подавляют продукцию ИФР-1 тканями, а с другой — могут быть одной из причин вторичного гиперпаратиреоза [3]. Вторичный гиперпаратиреоз у реципиентов с ХПН, по нашим данным, ассоциируется с большими дозами глюкокортикоидов и характеризуется незначительным снижением ИФР-1 (табл. 1), в то время как при вторичном гиперпаратиреозе у больных с ХПН до пересадки почки имеет место умеренное увеличение ИФР-1 [6]. Таким образом, содержание ИФР-1 в сыворотке крови у реципиентов после пересадки органов зависит как минимум от действия двух противоположно направленных факторов — кумулятивных доз глюкокортикоидов и выраженности гиперпаратиреоза.

В предыдущих работах нам не удалось выявить зависимость между содержанием ИФР-1 и кумулятивными дозами глюкокортикоидов у реципиентов АТП [1, 2] и у реципиентов ОТТС (статья в печати). Однако в настоящей работе в большой группе реципиентов АТП и ОТТС (общая группа) слабая, но статистически достоверная отрицательная корреляция между ИФР-1 и кумулятивными дозами глюкокортикоидов была установлена. У части реципиентов снижение содержания ИФР-1 в сыворотке крови могло быть связано с диабетом 1 типа, приведшим к диабетической нефропатии и к пересадке почки, и диабетом 2 типа, вызванным кортикостероидной терапией. По данным литературы, при диабете и 1, и 2 типа содержание ИФР-1 в сосудистом русле снижено, притом в большей степени при диабете 1 типа [5, 7]. У обследованных нами реципиентов с диабетом на фоне аналогичных кумулятивных доз преднизолона, но более выраженного повышения ПТГ наблюдается тенденция к более выраженному, чем у реципиентов контрольной группы I, снижению ИФР-1 (табл. 2). Возможно, степень снижения ИФР-1 у реципиентов с диабетом при исключении влияния ПТГ была бы более значительной, однако выявить ее из-за малочисленности группы не представлялось возможным.

Снижение содержания ИФР-1 у другой части реципиентов могло быть связано с нарушением его продукции вследствие такого осложнения, как вирусный гепатит B и/или C. По данным литературы, для вирусного гепатита с исходом в цирроз печени характерны значительное снижение ИФР-1, ускорение костного обмена и выраженное снижение МПК позвоночника и бедра [4], а для вирусного гепатита B и/или C без цирроза — повышение костного изофермента щелочной фосфатазы, повышение ПТГ и снижение МПК [14], однако данные о содержании в сыворотке крови ИФР-1 у этих больных отсутствуют. Вирусный гепатит у реципиентов после пересадки органов, по нашим данным, также характеризуется более выраженным снижением ИФР-1, однако оно обусловлено, по-видимому, главным образом более высокими дозами глюкокортикоидов (табл. 2). Более высокая степень снижения ИФР-1 в общей группе реципиентов с гепатитом и диабетом на фоне нормального ПТГ также ассоциируется с более высокими дозами глюкокортикоидов (табл. 3).

Сведений о влиянии циклоспорина на продукцию и содержание ИФР-1 в сыворотке крови в литературе мало. Увеличение содержания ИФР-1 в сыворотке крови после непродолжительного введения циклоспорина отмечено у больных с артритами [15] и в экспериментах на крысах [9]. У реципиентов в первые месяцы после ортотопической трансплантации печени на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии (глюкокортикоиды и циклоспорин) также наблюдается увеличение ИФР-1 в сыворотке крови, которое, однако, может быть связано как с улучшением функции пересаженной печени, так и с введением циклоспорина [18]. Известно, что у реципиентов после пересадки органов часто наблюдается нефротоксичность циклоспорина, ведущая к ухудшению почечной функции [10]. Показано также, что высокие концентрации циклоспорина в крови ассоциируются с повышением фермента ГГТ, свидетельствующим о холестатическом эффекте циклоспорина [12] и, следовательно, о его гепатотоксичности. Однако анализа возможной связи между нарушением продукции ИФР-1 печенью и гепатотоксичностью циклоспорина в литературе мы не встретили. Ранее у реципиентов ОТТС мы получили отрицательную корреляцию между ИФР-1 и кумулятивной дозой циклоспорина и высказали предположение о возможности его гепатотоксичности (статья в печати).

Анализ, проведенный в настоящей работе, показал, что у реципиентов с высоким уровнем ГГТ (группа IV) уровень ИФР-1 в 3 раза ниже по сравнению реципиентами с нормальным уровнем ГГТ, и эти различия не зависят от кумулятивных доз глюкокортикоидов (табл. 3). У реципиентов группы сравнения Ia (с повышенным уровнем ГГТ) содержание ИФР-1 в крови также в 2 раза ниже, чем у реципиентов группы сравнения IIa (с нормальным уровнем ГГТ), и эти различия также не зависят от кумулятивных доз глюкокортикоидов. Таким образом, снижение ИФР-1 у реципиентов после пересадки органов обусловлено, по крайней мере, двумя причинами — кумулятивными дозами глюкокортикоидов и гепатотоксичностью циклоспорина. Роль глюкокортикоидов в снижении ИФР-1 становится даже более очевидной в группе реципиентов с нормальным ПТГ и нормальной ГГТ, в которой получена более тесная, чем в общей группе, отрицательная корреляция между ИФР-1 и кумулятивными дозами глюкокортикоидов ($r=-0,448$; $p<0,05$).

Снижение содержания ИФР-1 в сыворотке крови у реципиентов после пересадки органов ассоциируется с ускорением костной резорбции, замедлением костного формирования и потерями МПК скелета (табл. 4). В предыдущих работах нам не удалось выявить непосредственную зависимость потерь МПК от степени снижения ИФР-1 ни

у реципиентов АТП [2], ни у реципиентов ОТТС (статьи в печати). Однако в настоящем исследовании в общей группе реципиентов мы получили умеренные, но достоверные прямые корреляции между содержанием ИФР-1 в крови и МПК двух отделов бедра, возможно, за счет большого числа наблюдений. Вместе с тем в группе реципиентов без гепатита и диабета (группа I, табл. 2) также имеют место умеренные, но достоверные прямые корреляции, при этом не только между ИФР-1 и МПК бедра, но и между ИФР-1 и МПК позвоночника. В группе реципиентов без гепатита и диабета и с нормальным ПТГ (группа I, табл. 3) наблюдаются даже более тесные прямые корреляции между ИФР-1 и всеми отделами скелета. Таким образом, исключение из анализа группы реципиентов с диабетом и гепатитом, у которых уровень ИФР-1 определялся более высокими кумулятивными дозами преднизолона и более высокой секрецией ПТГ, позволило нам, в отличие от предыдущих исследований, выявить закономерную связь между степенью снижения ИФР-1 и потерями МПК, которая становится еще более очевидной у реципиентов с нормальной секрецией ПТГ. Корреляции между ИФР-1 и МПК скелета в группе реципиентов с гепатитом и диабетом мы не выявили, однако более выраженное снижение ИФР-1 в этой группе также ассоциируется с достоверно более низкой МПК бедра (табл. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Содержание ИФР-1 в сыворотке крови у реципиентов после пересадки органов снижено. Снижение содержания ИФР-1 у реципиентов имеет место на фоне повышенной секреции ПТГ. Снижение ИФР-1 обусловлено, по крайней мере, двумя причинами — кумулятивными дозами глюкокортикоидов и гепатотоксичностью циклоспорина. Более тесная связь между степенью снижения ИФР-1 и кумулятивными дозами глюкокортикоидов отмечена в группе реципиентов с нормальным уровнем ПТГ и нормальной ГГТ. Непосредственного влияния вирусного гепатита и диабета на степень снижения ИФР-1 в сыворотке крови выявить не удалось. Между ИФР-1 и МПК аксиального и периферического скелета имеют место достоверные отрицательные корреляции, притом наиболее тесные в группе реципиентов, не имеющих осложнений в виде вирусного гепатита и сахарного диабета, и с нормальным ПТГ. Вместе с тем у реципиентов с гепатитом и диабетом и нормальным ПТГ более выраженное снижение ИФР-1 также ассоциируется с более значительным снижением МПК бедра, чем у реципиентов контрольной группы.

SUMMARY

Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), parathyroid hormone (PTH), biochemical markers of bone resorption and formation, bone mineral density (МПК) in spine and hip were determined in 46 recipients following heart transplantation (HT) and 79 — following kidney transplantation (KT) receiving triple immunosuppressive therapy. Serum IGF-1 in total recipients group (n=125) in mean was significantly lower then in health volunteers (187±102 and 250±51 ng/ml respectively; p<0,001). IGF-1 reduction was caused by glucocorticoids and cyclosporine hepatotoxicity and its level was associated with PTH level. Viral hepatitis and diabetes mellitus did not influence on IGF-1 level. There were significant inverse correlations between IGF-1 and МПК in recipients groups with normal PTH and without viral hepatitis and diabetes mellitus.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ермакова И.П., Пронченко И.А., Бузулина В.П., Томилина Н.А., Колиашвили Т.К., Хубутия М.Ш., Шумаков В.И. Остеопротегерин, инсулинподобный фактор роста–1 и биохимические маркеры обмена кости у больных с остеопатиями после пересадки почки и сердца // Остеопороз и остеопатии. 2004. № 2. С. 2—5.

2. Пронченко И.А., Бузулина В.П., Томилина Н.А., Ведерникова Р.Н., Ермакова И.П. Биохимические маркеры костного метаболизма и потерь костной ткани после аллотрансплантации трупной почки. Одномоментное исследование // Клин. Лаб. Диагностика. М., Медицина. 2005; 11: 3—8.

3. Canalis E, Giustino A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Summary of Workshop. // J.Clin.Endocrin.& Metabolism. 2001;Vol 86, №12: 5681—5685.

4. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Munoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-Perez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis // Hepatology. 1998; 28 (3) : 695—9.

5. Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Bohm BO. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus patients // J Endocrinol. 1998; 159 (2) : 297—306.

6. Jehle PM, Ostertag A, Schulten K, Schulz W, Jehle DR, Stracke S, Fiedler R, Deuber HJ, Keller F, Boehm BO, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor system components in hyperparathyroidism and renal osteodystrophy // Kidney Int. 2000; 57 (2) : 423—36.

7. Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, Smals AG. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology // J Endocrinol Invest. 2000;23 (5) : 295—303.

8. Leung KC, Johannsson G, Leong GM, Ho KK. Estrogen regulation of growth hormone action // Endocr Rev. 2004;25 (5) : 693—721. Review.

9. Lopez-Calderon A, Soto L, Villanua MA, Vidarte L, Martin AI. The effect of cyclosporine administration on growth hormone release and serum concentrations of insulin-like growth factor-I in male rats // Life Sci. 1999;64 (17) : 1473—83.

10. Maalouf NM, Shane E. Osteoporosis after solid organ transplantation. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90 (4) : 2456—65. Review.

11. Malyszko J., Malyszko J.S., Wolozynski S., Mysliwiec M. Osteoprotegerin and its corelations with new markers of bone formation and bone resorption in kidney transplantation recipients // Transplantation proceeding. 2003, 35: 2227—2229.

12. Mandla R, Midtvedt K, Line PD, Hartmann A, Bergan S. Mycophenolic acid clinical pharmacokinetics influenced by a cyclosporine C2 based immunosuppressive regimen in renal allograft recipients // Transpl Int. 2006;19 (1) : 44—53.

13. Rosen CJ. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding proteins: clinical implications // Clin Chem. 1999;45 (8 Pt 2) : 1384—90. Review.

14. Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, Aretin AV, Schenker E, Borte G, Wiese M, Moessner J. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection // World J Gastroenterol. 2005; 11 (12) : 1843—7.

15. Soto L, Martin AI, Vara E, Lopez-Calderon A. Cyclosporin a treatment is able to revert the decrease in circulating GH and IGF-I and the increase in IGFBPs induced by adjuvant arthritis // Horm Metab Res. 2001; 33 (10) : 590—5.

16. Soylemezoglu O., Derici U., Arinsoy T. Et al. Changes in bone mineral density, insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 in kidney transplant recipients. A longitudinal study // Nephron, 2002; 91 (3) : 468—473.

17. Ueland T. GH/IGF-I and bone resorption in vivo and in vitro // Eur J Endocrinol. 2005; 152 (3) : 327—32. Review.

18. Weber MM, Auernhammer CJ, Lee PD, Engelhardt D, Zachoval R. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in adult patients with severe liver disease before and after orthotopic liver transplantation // Horm Res. 2002;57 (3—4) : 105—12.

19. Zofkova I. Pathophysiological and clinical importance of insulin-like growth factor-I with respect to bone metabolism // Physiol Res. 2003;52 (6) : 657—79. Review.

ВЛИЯНИЕ СОМАТОТИПА
НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА, МАССУ МЫШЕЧНОЙ, СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНЕЙ

А.А. СВЕШНИКОВ, И.А. ПАРФЕНОВА

Лаборатория радионуклидной диагностики (зав. — д.м.н., проф. А.А. Свешников) Федерального государственного учреждения науки «Российский научный центр „Восстановительная травматология и ортопедия“ им. академика Г.А. Илизарова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (генеральный директор — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор В.И. Шевцов)

На двухэнергетическом костном денситометре фирмы «GE/Lunar» (США) обследовали 3300 здоровых людей, живущих в уральском регионе. Среди них было 1100 нормостеников, 1100 гиперстеников и 1100 астеников. Сформировали возрастные группы: девушек с 16 лет, юношей с 18 лет, до 20 лет через каждый год, после 20 лет через каждые 5 лет до 80 лет. Количественно доказали, как соматотип влияет на минеральную плотность кости (МПК) скелета, массу мышечной, соединительной и жировой тканей: МПК была сформирована у гиперстеников девушек в 16 лет и юношей — в 18 лет. У нормостеников и астеников МПК в этом же возрасте составила соответственно 95% и 92%. В возрасте 80 лет МПК у женщин-гиперстеников была снижена на 30% от пиковой костной массы, у нормостеников — на 36%, у астеников — на 41%. У мужчин эти показатели составили соответственно 11, 17 и 20%.

В настоящее время активно обсуждается вопрос о том, чем в наибольшей мере определяется минеральная плотность костей (МПК) скелета. Среди таких факторов называют рост, массу тела, длину и плотность костей, массу мышечной, соединительной и жировой тканей, этническую принадлежность, величину физической нагрузки, характер питания, количество потребляемого кальция [1, 2]. Высказано суждение, что у детей МПК определяет масса тела. У взрослых важная роль принадлежит мышцам и соединительной ткани: мышцы, оказывая локальное давление на кости, приводят к большему накоплению минералов в соответствующем участке кости. У женщин в пред- и постклимактерическом периодах существуют различия по относительному влиянию тощей и жировой массы на МПК. Установлено, что тощая масса тела — существенная детерминанта минерального состава в предклимактерическом периоде, в то время как жировая масса тела — в постклимактерическом периоде. Ежегодные изменения в МПК коррелировали с изменениями жировой массы в постклимактерическом периоде [3, 4].

Цель настоящей работы — в выяснении вопроса о взаимосвязи типа конституции развития человека и минеральной плотности костей скелета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 3300 человек, из них 1100 нормостеников, 1100 астеников и 1100 гиперстеников. Все обследованные были здоровыми людьми, проживающими на территории уральского региона. В исследование не включались те, кто имел метаболические заболевания скелета или применял препараты, влияющие на костный или минеральный обмен. Женщины — в возрасте 16—80 лет, мужчины — 18—80 лет. Согласно рекомендациям фирмы «Lunar» (США) это была случайная выборка людей. Из представителей каждого соматотипа формировали группы. В возрасте 16—20 лет они были созданы для каждого года, затем — через каждые 5 лет. Согласно протоколу фирмы «Lunar» (США) в группах 16—20 лет было по 40 человек, 21—40 лет — по 50, 41—60 лет — по 100, 61—80 лет — по 75 человек.

Измерение МПК скелета проводили на рентгеновском двухэнергетическом костном денситометре фирмы «GE/Lunar» (США) в стандартных точках: поясничном отделе позвоночника, шейках бедренных костей и всем теле. В позвоночнике наряду с МПК (г/см^2) определяли суммарное содержание минералов (КМС) в граммах во всем позвонке, а также массу минералов как в отдельных позвонках, так и в их сочетаниях.

Одновременно определяли массу мышечной, соединительной и жировой тканей. Данные отражали: 1) массу всех химически свободных от жира мягких тканей и 2) массу жировых элементов во всем теле.

Сравнение полученных результатов осуществляли с учетом методических рекомендаций Международного общества клинической денситометрии (ISCD; 2003 г.).

Для определения соматотипа использовали индекс Пинье (соматического развития), который рассчитывался по формуле: ИП=L–(P+T), где L — длина тела (см), P — масса тела (кг), T — окружность грудной клетки (см).

Значение индекса соматического развития для астеников больше 30, нормостеников — 10—30, гиперстеников — меньше 10, включая знак «минус».

В качестве инструмента вычислений использованы пакет статистического анализа и встроенные формулы расчетов данных компьютерной программы Microsoft ® Excel (2000).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Женщины

Масса минералов во всем скелете (КМС)

У девушек-гиперстеников в 16 лет формирование массы минералов в скелете фактически завершено, в то время как у нормостеников минерализация составила 95%, у астеников — 92% (рис. 1). Полностью скелет минерализован в 21—25 лет. До 45 лет КМС оставалась неизменной: у гиперстеников она больше, чем у нормостеников, на 14% ($p<0,01$), у астеников меньше, чем у нормостеников, на 25%. Снижение КМС раньше начиналось у астеников — в 46 лет, затем у нормостеников — в 51 год и позже всех у гиперстеников — в 56 лет. В 80 лет масса минералов снизилась у гиперстеников на 30% ($p<0,001$), у нормостеников — на 36% ($p<0,001$), у астеников — на 41% ($p<0,001$).

Минеральная плотность поясничного отдела позвоночника

У гиперстеников МПК в период от 16 до 21 года увеличивалась очень незначительно (3%), у нормостеников — на 7% ($p<0,05$), у астеников — на 10% ($p<0,05$). Далее в воз-

расте до 41 года величина МПК в каждой группе была постоянной: у гиперстеников на 12% (p<0,05) больше по сравнению с нормостениками, у астеников — на 25% меньше. Признаки снижения МПК у астеников появлялись в 41 год, у нормостеников — в 46 лет, у гиперстеников — в 51 год. В 80 лет у гиперстеников МПК снижалась по сравнению с пиковой величиной на 23% (p<0,01), у нормостеников — на 29% (p<0,001), у астеников — на 45% (p<0,001).

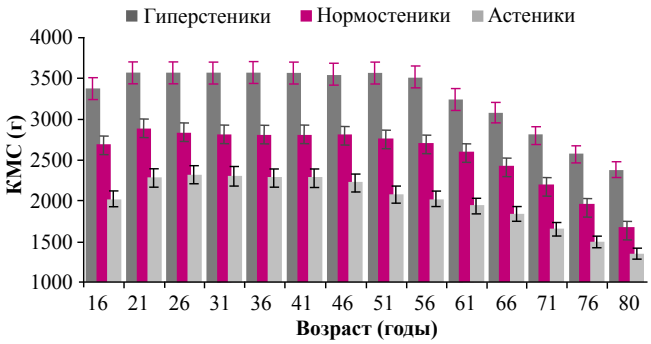


Рис. 1.
Возрастные изменения массы минералов в скелете у женщин разных соматотипов

МПК проксимальной трети бедренной кости

Максимальной величины МПК у всех трех соматотипов достигала в 21 год и далее оставалась на постоянных значениях. Тенденция к снижению МПК раньше проявилась у астеников — в 45 лет, у нормостеников — в 51 год, у гиперстеников — 61 год. В 80 лет МПК у гиперстеников была снижена на 27% (p<0,001), у нормостеников — на 32% (p<0,001), у астеников — на 50% (p<0,001).

Масса тощей и жировой тканей во всем теле

После 25 лет на протяжении трудоспособного возраста масса мягких тканей продолжала увеличиваться по сравнению с таковой в 21 год. У представителей обследованных соматотипов это происходило в разное время (рис. 2 и 3) и на разную величину: у гиперстеников в 21—60 лет — на 11% (p<0,05; рис. 2) у нормостеников в 26—60 лет — на 9% (p<0,05; рис. 3), у астеников в 31—51 год — на 3% (p>0,2). После 60 лет начиналось уменьшение тощей массы при одновременном увеличении жировой. В итоге в 80 лет, по сравнению с пиковой массой тканей, у астеников она меньше на 17% (p<0,01), у нормостеников — на 14% (p<0,05), у гиперстеников — на 12% (p<0,05).

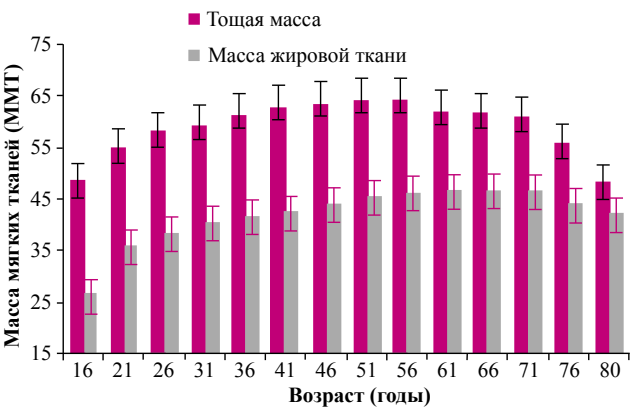


Рис. 2.
Возрастные изменения массы мягких тканей у женщин гиперстенического типа конституции

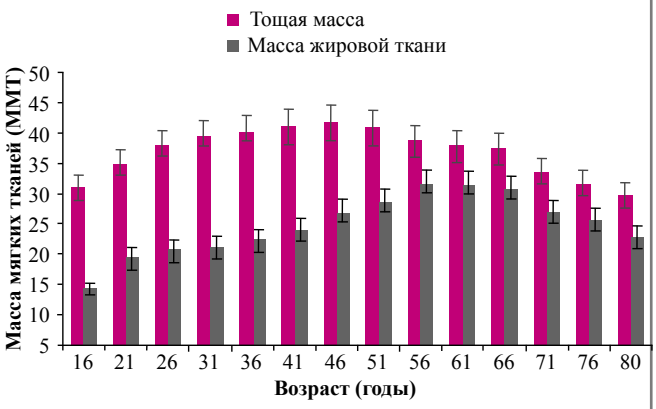


Рис. 3.
Возрастные изменения массы мягких тканей у женщин нормостенического типа конституции

Мы изучили также изменения мягких тканей и в отдельных сегментах тела и представляем их на примере нижних конечностей, где наибольшая масса мышечной и соединительной тканей. Масса у гиперстеников увеличивалась в трудоспособном возрасте (21—60 лет) на 23% (p<0,01), у нормостеников — на 11% (p<0,05), у астеников — на 7% (p=0,05). Уменьшаться масса мягких тканей (по сравнению с пиковой величиной) начинала соответственно в 66, 61 и 56 лет (рис. 4). В 80 лет снижение у гиперстеников составило 24% (p<0,001), у нормостеников — 28% (p<0,001), у астеников — 36% (p<0,001).

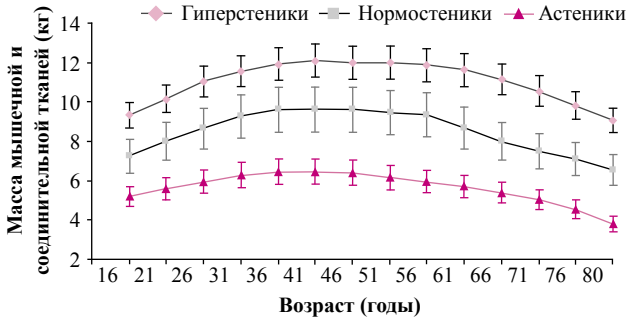


Рис. 4.
Возрастные изменения тощей массы в нижних конечностях у женщин разных соматотипов

Мужчины

Масса минералов (КМС) во всем скелете

В 18 лет у гиперстеников минерализация скелета практически завершалась (96%, p>0,2). У нормостеников в этом возрасте КМС составляла 94% (p=0,05), а у астеников — 90% (p<0,05). У гиперстеников КМС в 26—61 год находилось на постоянных значениях, затем начинала медленно снижаться, и в 80 лет снижение КМС составило 10% (p<0,05). У нормостеников масса минералов оставалась на постоянных величинах до 56 лет (рис. 5). В 80 лет КМС снизилось на 14% (p<0,05). У астеников тенденция к снижению массы минералов отмечена в 51 год, в 80 лет она была снижена на 20% (p<0,01).

МПК поясничного отдела позвоночника

В 18 лет МПК у гиперстеников составляла 98% (p>0,2), у нормостеников — 96% (p>0,05), у астеников — 94% (p=0,05). МПК у гиперстеников была на постоянных величинах до 56 лет, у нормостеников — до 51 года, у астеников — до 46 лет. В 80 лет у гиперстеников она была сниже-

на на 11% (p<0,05), у нормостеников — на 19% (p>0,01), у астеников — на 28% (p>0,001).

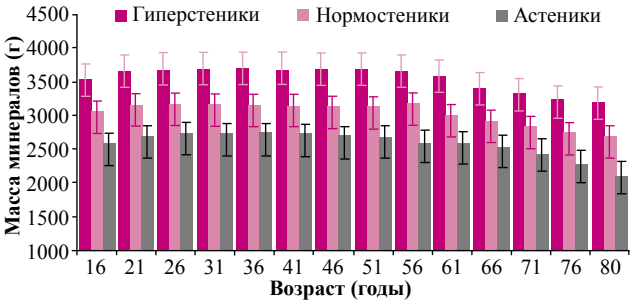


Рис. 5.
Возрастные изменения КМС скелета у мужчин разных соматотипов

МПК проксимального отдела бедренных костей

В 18 лет у гиперстеников МПК составляла 97% (p>0,2), у нормостеников — 95% (p=0,05), у астеников — 92% от пиковых значений (p<0,05). Устойчивая величина МПК у гиперстеников сохранялась до 56 лет, у нормостеников — до 51 года, у астеников — до 46 лет. В 80 лет снижение МПК у гиперстеников составила 10% (p<0,05), у нормостеников — 25% (p<0,001), у астеников — 38% (p<0,001).

Масса мышечной, соединительной и жировой тканей во всем теле

Масса продолжала возрастать после 18 лет в течение трудоспособного возраста: у гиперстеников — до 56 лет, у нормостеников — до 51 года, у астеников — до 46 лет (рис. 6). За это время масса тканей у гиперстеников увеличивалась на 5% (p=0,05), у нормостеников — на 11% (p<0,05), у астеников — на 8% (p<0,05). В 80 лет у гиперстеников масса тканей уменьшалась на 19% (p<0,01), у нормостеников — на 18% (p<0,01), у астеников — на 12% (p<0,05).

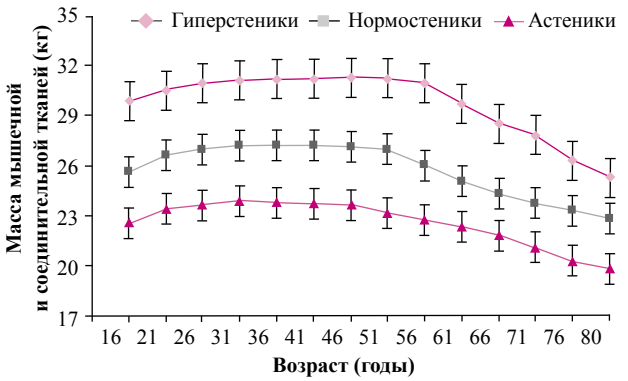


Рис. 6.
Возрастные изменения массы мягких тканей у мужчин разных соматотипов

Масса мягких тканей в нижних конечностях

Она быстрее формировалась у гиперстеников — в 18 лет — и составляла 95% (p>0,1), достигала максимума в 56 лет, затем оставалась на постоянных величинах до 61 года, после этого начинала медленно снижаться. В 80 лет масса мягких тканей уменьшилась на 14% (p<0,05). У нормостеников в 18 лет масса тканей составляет 93% (p=0,05). Наибольшая масса была в 51 год, оставалась неизменной до 61 года. В 80 лет уменьшена на 19% (p <0,05). У астеников максимальная масса мягких тканей (жировая и тощая) наблюдалась с 46 до 51 года, после этого снижалась и в 80 лет составляла 29% от ее величины в 51 год (p<0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Современное диагностическое оборудование дало возможность проводить принципиально новые исследования, в частности, решить вопрос о том, насколько различается минеральная плотность у нормостеников, гиперстеников и астеников, как изменяется с возрастом масса мягких тканей. Существенное значение имеет степень снижения МПК после 60 лет у представителей разных соматотипов. Оказалось, что у гиперстеников в ближайшие годы после полового созревания (девушки в 16 лет, юноши в 18 лет) скелет минерализован на 97%, у нормостеников — на 95%, у астеников — на 92%. В связи с этим процесс достижения пиковой костной массы у нормостеников и астеников затягивается до 21—25 лет. Масса мышечной и соединительной тканей продолжала увеличиваться в трудоспособном возрасте, причем пропорционально степени нагрузки на соответствующий сегмент. Наибольший прирост мягких тканей наблюдался у гиперстеников и наименьший — у астеников. У астеников раньше (в 51 год) начинала убывать масса мышц. Масса жировой ткани достигала наибольших значений в 56—66 лет у нормостеников и гиперстеников.

Эти данные важны не только с теоретической точки зрения, но и с практической, когда ставится вопрос об активности репаративного костеобразования после переломов и уравнивания длины конечностей, об определении степени восстановления трудоспособности по массе мышечной и соединительной тканей.

Исходя из полученных данных можно сделать вывод о том, что при создании регионарных баз данных о минеральной плотности костей скелета необходимо учитывать тип конституции развития человека.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект 04-07-96030.

SUMMARY

3300 healthy habitants of Ural region were examined with dichromatic bone densitometer «GE/Lunar» (USA). Then they were divided according to somatic type: 1100 normosthenic, 1100 hypersthenic and 1100 asthenic persons. There were formed age groups in female from 16, in male adolescents from 18 to 20 years old with 1-year pace, over 20 up to 80 years old with 5-years pace. It was evaluated how somatic type affects the mineral density of a skeleton, the mass of muscular, connective and adipose tissues. The mineral density in hypersthenic female adolescents was formed at the age of 16, in male — at the age of 18. In normosthenic and asthenic persons of the same age the mineral density was 95% and 92%. In hypersthenic women 80 years of age the mineral density was reduced by 30% from peak bone mass, in normosthenic — by 36% and in asthenic — by 41%. In men these values were 11, 17 and 20% pro tanto.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Свешников, А.А. Возрастные изменения массы мышечной, соединительной и жировой тканей /А.А.Свешников // Матер. III Всеросс. конф. с междун. участием «Физиология мышц и мышечной деятельности», посвященной 250-летию МГУ. — М., 2005. — С. 94—95.

2. В.И.Шевцов, А.А.Свешников, Е.Н.Овчинников. Возрастные изменения массы мышечной, соединительной и жировой тканей у здоровых людей // Гений ортопедии. — 2005. — №1. — С. 58—66.

3. Baumgartner RN, PM Stauber, KM Koehler et. al. Associations of fat and muscle masses with bone mineral in elderlymenand women // Am J Clin Nutr. 1996. — V. 63. — № 3. — P. 365—72.

4. L. Langendonck, AL Claessens, R Lysens et. al. Association between bone, body composition and strength in premenarcheal girls and postmenopausal women // Ann Hum Biol. — 2004. — V. 31 — №2. — P. 228—244.

Рентгеновский двухэнергетический костный денситометр DTX-200

Современный денситометр с лучшим соотношением цена/качество

Может быть установлен в поликлинике, больнице, клинико-диагностическом центре, кабинете частнопрактикующего врача.

Настоящий денситометр позволяет ставить диагноз остеопороза, производить мониторинг за эффективностью терапии, оценивать риск развития остеопороза у здоровых женщин в постменопаузе, проводить скрининг населения. Расчет результатов измерений полностью автоматизирован.

Спецификация

Рентгеновская система: 55 kV, 300 mA

Приемная система: твердотельный двухэнергетический детектор с внутрисистемной автоматической калибровкой

Метод сканирования: прямолинейное сканирование (область сканирования 100мм x 100 мм)

Пространственное разрешение: 0,4мм x 0,4мм

Области сканирования:

новая область интереса (nROI), ультрадистальный участок лучевой и локтевой костей с 65% трабекулярной кости

8 мм дистальный режим в участке, где расстояние между лучевой и локтевой костями составляет 8 мм. Содержание трабекулярной кости в данном участке - 13 %

1/4 - дистальный режим, в данном режиме измеряется в основном кортикальная кость.

Точность денситометра: <1%
Воспроизводимость: <3%
Эффективная доза: 0,1 μSv на 1 скан

Доза, получаемая пациентом: поверхностная доза на предплечье: 0,2 μGy на 1 скан

Уровень излучения в соседних помещениях: менее 5 μSv в час при измерении в 5 см. от стен кабинета с денситометром

Рассеянное излучение: менее 0,25 μSv в час при измерении на расстоянии 1 метра от верхней части денситометра

Внешняя защита помещения: не требуется

Размер и вес прибора: высота—80 см., длина—60 см., ширина—30 см., вес—52 кг.

Эксклюзивный дистрибьютор в России и странах СНГ - ЗАО «Тримед»
www.trimed.ru
info@trimed.ru
Тел. (495) 773-6892, 786-0164

OSTEOMETER MediTech
DIAGNOSING THROUGH INNOVATION

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ ПРИМОРСКОГО КРАЯ

Т.Г. ВАСИЛЬЕВА*, О.Г. МАКСИМОВА, Е.А. КОЧЕТКОВА****
** Владивостокский филиал НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН,*
*** Краевой клинический центр охраны материнства и детства (глав. врач — член-корр. АМН, д.м.н. Ф.Ф. Антоненко)*

Процесс накопления костной массы, ее минерализации у здоровых детей отличается значительной вариабельностью и зависит от возраста ребенка, его антропометрических данных. Он протекает неравномерно в различных участках скелета. Динамика показателей остеоденситометрии, изменчивость маркеров костного ремоделирования соответствует физиологическим особенностям, лежащим в основе периодов роста ребенка, и зависит не только от его возраста, но и от половой принадлежности. Частота выявляемости остеопенического синдрома среди детей Приморского края не отличаются от аналогичных показателей в других регионах страны. К факторам риска развития остеопороза относятся: 12—14 лет, отягощенный наследственный анамнез, низкое содержание кальция в пище, недостаточная физическая активность, курение.

Многочисленными исследованиями доказано, что истоки остеопороза (ОП) у взрослых начинаются в детском и подростковом возрасте, когда идет интенсивный процесс накопления минерала в костной ткани и формирования пика ее массы [6, 14]. Как правило, диагностика данного заболевания в России в 98% случаев осуществляется после возникновения эпизода атравматического перелома и более чем в 75% случаев — при повторных переломах [2, 3]. Позднее выявление ОП обусловлено многими причинами. Одна из них — недостаточная информированность населения, практических врачей по вопросам этиологии, о факторах риска, распространенности, методах профилактики, диагностики заболевания. Это диктует необходимость более активного изучения обозначенной проблемы в педиатрии с целью ранней диагностики остеопенического синдрома, профилактики реализации патологического процесса.

Исследование остеопении в детском возрасте — это сложная задача, обусловленная высокой скоростью обновления костной ткани, динамическим изменением минеральной плотности костной ткани (МПК) в различные периоды жизни ребенка, высокими темпами линейного роста, значительной распространенностью факторов риска. В последние годы педиатры стали более активно исследовать эту проблему в различных регионах страны. Однако полученные результаты разноречивы, характеризуются достаточно большим разбросом данных по уровню заболеваемости, распространенности остеопении и ОП среди детей и подростков [8, 9, 12, 13]. Вероятно, это обусловлено не только физиологическими и функциональными особенностями костной ткани в процессе роста ребенка, применением различных методов диагностики, но и воздействием на формирование скелета многочисленных факторов среды обитания. Следует подчеркнуть, что в Приморском крае такие исследования не проводились.

Цель нашей работы — определение распространенности остеопенического синдрома и особенностей костного метаболизма у детей, проживающих в Приморском крае.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 130 детей различного возраста с I и II группами здоровья [10]. Все они проживали в хороших бытовых и материальных условиях, имели рациональное, регулярное питание, не болели острыми инфекционными заболеваниями в течение последних 3 мес., не получали препараты кальция, магния, витамина D, имели весоростовой коэффициент не менее 25 и не более 95 перцентиля [7]. Средний возраст обследованных составил 11,60±3,61 года. Среди всех детей было 69 (53,07%) девочек и 61 (46,93%) мальчик. Состояние костной ткани оценивали при помощи метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии — DXA (Duel-energy x-ray absorptiometry) на аппарате «Prodigy» (General Electrics Medical Systems «Lunar», США). Методом сканирования автоматически определяли показатели минерального содержания кости (КМС, г), минеральной плотности костной ткани (МПК, г/см² или МПК), а также Z-score (Z-критерий), который выражался в стандартных отклонениях (SD) действительного показателя МПК от ее среднетеоретической нормы, характерной для того же возраста и пола. Выбор зон сканирования и критерий диагностической оценки состояния МПК проведен согласно рекомендациям исследовательской группы ВОЗ [4, 5]. Зона исследования — скелет всего тела (total) и поясничного отдела позвоночника (L_1—L_4). О состоянии костного метаболизма судили по концентрации в сыворотке крови биохимических маркеров костного формирования и маркеров костной резорбции. В качестве первых были использованы общая щелочная фосфатаза, остеокальцин (ОКЦ, ng/ml). Маркерами костной резорбции послужили β-Crosslaps (β CL, ng/ml) и паратиреоидный гормон (pg/ml) в сыворотке крови (иммуноферментный метод с помощью набора фирмы «HOFFMANN LA ROCHE» (Швейцария) на аппарате «ELECSIS» той же фирмы). Для более точного анализа состояния костного метаболизма у детей и подростков с учетом постоянной возрастной динамики показателей костного ремоделирования нами подсчитан коэффициент K_1 — соотношение уровня ОКЦ и β CL.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования были получены следующие данные. С возрастом ребенка увеличиваются показатели МПК, КМС сканированных зон ($r=0,82$; $p<0,001$).

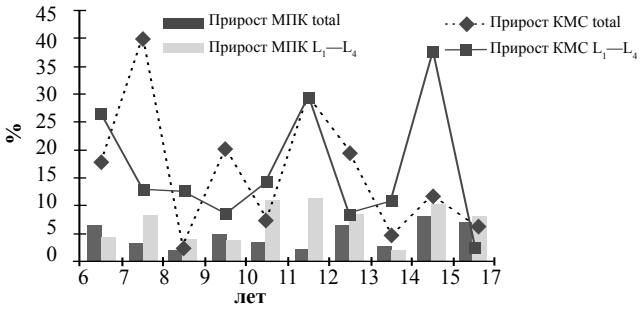


Рис. 1.
Прирост МПК и КМС у здоровых детей в различные возрастные периоды

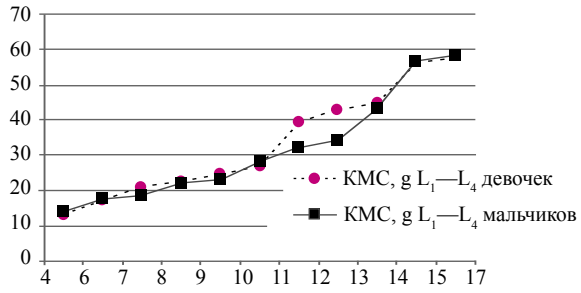


Рис. 2.
Прирост МПК детей в зависимости от возраста и пола

Однако процесс этот неравномерный в зависимости от возрастного периода и протекает с неодинаковой интенсивностью в различных участках скелета. При этом прослеживается четкая параллель между динамикой изучаемых показателей и физиологическими этапами роста ребенка. Нами установлены достоверные корреляционные связи МПК и КМС с каждым из последующих параметров ($p<0,001$): ростом ребенка ($r=+0,54$ и 0,66 соответственно), массой тела ($r=0,74$ и 0,86 соответственно), индексом массы тела ($r=0,72$). Так, с 5 лет до 17 лет МПК (total) увеличивается на 54,34±5,12%, а МПК поясничных позвонков (L_1—L_4) — на 89,66±4,23% ($p<0,001$), что, вероятно, обосновано ростом нагрузки на позвоночник в процессе физического развития ребенка и необходимостью формирования определенного «задела» на возможные потери, так как в случае неблагоприятного воздействия на организм ребенка потеря губчатой кости, из которой преимущественно состоит тело позвонка, происходит раньше и в большей степени, чем утрата костной ткани в других отделах скелета [11]. Показатели МПК у детей отличаются значительной вариабельностью. При оценке динамики прироста данного показателя между возрастными группами (% в год) было установлено среднее его значение у детей с 6 до 17 лет, которое составило 4,56±1,06% (total) и 6,18±0,12% (L_1—L_4) соответственно ($p>0,05$). Разброс годового прироста МПК (total) был от 1,80±0,12% (8—9 лет) до 7,98±1,06% (14—15 лет), а для аналогичного показателя поясничных позвонков — от 2,09% (13—14 лет) до 11,39% (11—12 лет). Динамика КМС в изучаемых зонах была такая же, как и для МПК. Темпы прироста содержания минерала в костной ткани также характеризовались вариабельностью, волнообразной изменчивостью в различные периоды жизни ребенка. Данный показатель для total и L_1—L_4 с 5 до 17 лет увеличился на 322,33% и 321,00% соответственно. Средний годовой прирост КМС также не отличался в зависимости от зоны сканирования и составил 16,04±0,12% (total) и 15,94±0,10%.

При анализе динамики МПК и КМС, совокупности данных об их изменчивости по годам были выявлены возрастные периоды, когда процесс минеральной насыщенности костей протекает менее интенсивно: это 8—9 лет, 13—14 лет и 15—18 лет ($p<0,01$) (рис. 1). По классификации Вайсенберга и Шратца [7] возраст 8—9 лет относится к периоду первого физиологического замедления роста, а 15—18 лет — это период созревания, а для девочек — период второго замедления роста. Поэтому динамика показателей у них вполне объяснима. Достоверное снижение темпов прироста МПК и КМС в различных участках скелета в 13—14 лет (без учета половых особенностей) в период интенсивного роста, вероятно, надо рассматривать как фактор повышенного риска развития остеопенического синдрома и переломов. Это подтверждают данные литературы и собственного исследования, согласно которым наиболее часто переломы у детей возникают в возрасте 5—7 лет и 13—14 лет [12]. Методом случайной выборки нами были проанализированы 204 истории болезни детей и подростков с переломами, находившихся на лечении в травмпунктах г. Владивостока. В возрастной структуре превалировали пациенты 5—7 и 13—14 лет (14,21% и 18,14% соответственно). Реже переломы были у детей 10—11, 12—13 и 14—15 лет (по 9,73%).

Средние показатели Z-score МПК в обследуемых группах были в пределах нормы — до –1 SD (от –0,20±0,10 SD до 0,15±0,12 SD для МПК total и от –0,17±0,24 SD до 0,20±0,04 SD для МПК L_1—L_4). При этом достоверного различия его значений в зонах сканирования практически во всех возрастных группах не получено, кроме Z-score МПК у детей 14—15 лет, у которых зарегистрирован наименьший Z-критерий (–0,18±0,10 SD; $p<0,05$). При изучении его градации по степени отклонения от нормы было выявлено, что у 98 детей показатель был в пределах от –1 SD до +1 SD, у 12 человек — более +1 SD, у 18 обследованных — от –2,5 SD до –1 SD, у 2 детей показатель был ниже –2,5 SD.

Исследование особенностей минеральной насыщенности костной ткани поясничных позвонков в различные возрастные периоды в зависимости от половой принадлежности ребенка установило определенные отличия динамики и интенсивности прироста МПК и КМС по годам, которые также соответствовали физиологическим изменениям физического развития девочек и мальчиков (рис. 2). Так, у девочек годовой прирост МПК в различные периоды жизни был от 1,04% (8—9 лет) до 20,69% (11—12 лет). Динамика показателя характеризовалась подъемами (7—8 лет и 15—17 лет) и спадами интенсивности процесса (8—9 лет, 13—14 лет). Максимальное значение было зарегистрировано в возрасте 11—12 лет ($p<0,01$). У мальчиков прирост МПК происходил более равномерно, с минимальными значениями в 9—10 лет (2,37%) и максимальным подъемом в 14—15 лет (13,64%), $p<0,01$. Значения МПК в процессе роста девочек превышали аналогичные показатели мальчиков до 14 лет, затем темпы минерализации костной ткани у лиц мужского пола становились более интенсивными. Достоверные различия МПК в зависимости от пола получены у детей 11—12 ($p<0,05$), 12—13 ($p<0,01$) и 14—15 лет ($p<0,05$).

Среди обследованных детей и подростков выявлено 20 человек с остеопеническим синдромом (DXA, L_1—L_4), что составило 15,39%. Из них остеопения была диагностирована у 13,85% человек, остеопороз — у 1,54%. При этом мальчиков было 12, что составило 9,23% от всех обследованных и 19,61% от всех лиц мужского пола. Девочек

было 8 (6,15% и 11,59% соответственно). Практически во всех возрастных группах были дети с остеопенией (от 1 до 5 человек). Наиболее часто встречалась у детей возраст 12—13 лет (4 из них — мальчики). При изучении факторов риска развития остеопенического синдрома были выявлены: отягощенный наследственный анамнез по остеопорозу и остеохондрозу у 15 детей, низкое употребление (менее чем 50% от возрастной нормы) кальция с пищей (преимущественно из-за отказа от молочных продуктов) у 12 детей, низкая двигательная активность у 8 человек, наличие синдрома дисплазии соединительной ткани I—II степени у 7 детей, курение — у 6 человек.

Установлено, что снижение МПК, формирование остеопороза в будущем генетически детерминированы. О наследственной предрасположенности к развитию данного паталогического состояния свидетельствует и повышенный риск развития развития ювенильного остеопороза у детей, родители которых имеют низкую костную массу [2]. При проведении анализа результатов исследования МПК у 23 биологической пары «мать—дочь» и 17 — «мать—сын» установлена тесная корреляционная связь между МПК позвоночника как в группе «мать—дочь» ($r=0,71$; $p=0,01$), так и в группе «мать—сын» ($r=0,63$; $p<0,01$).

Исследование маркеров костного формирования согласуется с литературными данными, свидетельствующими о том, что процесс роста ребенка сопровождается их динамической изменчивостью [1]. Так, уровень ОКЦ, являющегося информативным биохимическим маркером формирования кости и скорости костного «оборота», увеличивается с возрастом, достигая максимальных значений у детей в период основного ростового скачка. Средний показатель ОКЦ крови детей 4—7 лет составил 106,04±12,82 ng/ml, 7—11 лет — 135,33±14,19 ng/ml, 11—13 лет — 206,37±12,68 ng/ml, 13—15 лет — 133,23±15,62 ng/ml, 15—18 лет — 112,02±15,91 ng/ml. При этом максимальные значения ОКЦ у детей 11—13 лет достоверно отличались от данного показателя в других возрастных группах ($p<0,05$). Изменение уровня Я CL в зависимости от возраста ребенка было синхронным с ОКЦ: с максимальным подъемом в возрасте 11—13 лет ($p<0,01$). Значение К1, постепенно увеличиваясь с 4—7 лет (исходная группа), достигает максимума к 11—13, затем снижается к 15—17 годам до исходных данных ($p<0,001$). Изменение паратиреоидного гормона по возрастам незначительно. Максимальный его уровень регистрируются у детей 11—13 ($p<0,05$) и 15—17 лет ($p<0,001$).

По результатам проведенного исследования можно сделать заключение, что показатели МПК и КМС у здоровых детей отличаются значительной вариабельностью и зависят от возраста ребенка, его антропометрических параметров. Процесс формирования МПК протекает неравномерно в различных участках скелета. Их динамика соответствует физиологическим особенностям, лежащим в основе периодов роста ребенка, и зависит не только от его возраста, но и половой принадлежности. Изменение маркеров костного ремоделирования коррелирует со степенью интенсивности роста костей, формирования МПК и КМС. Частота остеопенического синдрома среди детей Приморского края не отличается от аналогичных показателей в других регионах страны. К факторам риска развития остеопороза относятся: 12—14 лет, отягощенный наследственный анамнез, низкое содержание кальция в пище, недостаточная физическая активность, курение.

SUMMARY

We investigated 130 healthy children and adolescences, its dates of dual-energy X-ray absorbtiometry, bone metabolism markers. The formation of bone mass peak, bone's mineralization in healthy children is depending on age, anthropometric status, sex, dietary with uneven activity in the different local of skeleton. The level of bone metabolism markers is depending on period of life, with maximal dates in patient's 12—14 yeas old. The level of osteopenic syndrome in healthy children consist 15,39%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Баканов М.И. Возрастные особенности изменений биохимических маркеров костного ремоделирования у детей // Российский педиатрический журнал. — 2002. — № 3. — С. 7—12.

2. Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине // Consilium medicum. — 2004. — Т. 4, №2. — С. 96—99.

3. Верткин А.Л., Наумов А.В., Максименкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска и клинических маркеров остеопороза в клинике внутренних болезней // Лечащий врач. — 2006. — № 2. — С. 69—72.

4. Дедов И.И., Чернова Т.О., Григорян О.Л. и др. Костная денситометрия в диагностике и мониторинге остеопатий // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 3. — С. 16—19.

5. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2005. — 176 с.

6. Котова С.М., Карлова Н.А., Максимцева И.М. и др. Формирование скелета у детей и подростков в норме и патологии: Пособие для врачей // Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, 2002. — С. 4—42.

7. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней — СПб: ИКФ «Фолиант», 1999. — С. 119—306.

8. Меньшикова Л.М., Максимова Т.М., Дац Л.С. и др. Состояние минеральной плотности костной ткани у подростков в г. Иркутске // II Российский конгресс по остеопорозу. Научная программа и тезисы. — Ярославль: Литера, 2005. — 137.

9. Михайлов Е.Е., Короткова Т.А., Демин Н.В. и др. Динамика изменений минерализации поясничного отдела позвоночника у подростков // II Российский конгресс по остеопорозу. Научная программа и тезисы. — Ярославль: Литера, 2005. — 138.

10. Оценка здоровья детей и подростков при профилактических медицинских осмотрах (руководство для врачей) / под ред. А.А. Баранова, В.Р. Кучмы, Л.М. Сухаревой и др. — М.: Издательский дом «Династия», 2004. — 168 с.

11. Риггз Б.Л., Мелтон III. Л.Дж. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. Пер. с англ. — М. — СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000. — 560 с.

12. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Клиническая оценка денситометрии у детей // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, № 27. — С. 1554—1556.

13. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Богатырева А.О. и др. Научный центр здоровья детей РАМН, Москва: Минерализация костной ткани у детей // Российский Педиатрический Журнал. — 2003. — № 3. — С. 16—22.

14. Weaver C.M. Adolescence: the period of dramatic bone growth // Endocrine. — 2002. — Vol. 17, N 1. — P. — 43—48.

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА НА СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У МУЖЧИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И ПУТИ КОРРЕКЦИИ

К.Р. ГРИГОРЯН, О.Р. ГРИГОРЯН*, Т.В. НИКОНОВА*, В.А. ГОРЕЛЫШЕВА*, Г.М. БАРЕР

Московский государственный медико-стоматологический университет
Кафедра госпитальной терапевтической стоматологии (зав. каф. — Г.М. Барер)
** Государственное учреждение Эндокринологический научный центр РАМН*
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Целью данной работы явилось изучение влияния нарушений костного метаболизма, гормональных и биохимических параметров на состояние тканей пародонта, разработка оптимального алгоритма обследования у мужчин репродуктивного возраста с сахарным диабетом 1 типа и путей коррекции с оценкой их эффективности. На 1-ом этапе этапе у 60 -ти мужчин репродуктивного возраста с СД 1 типа, а также у 25-ти мужчин группы контроля проводился сравнительный анализ состояния тканей пародонта и метаболических показателей. На 2-ом этапе у 26-ти мужчин репродуктивного возраста, больных СД и составивших основную группу, и 25-ти мужчин группы контроля проводилось изучение состояния тканей пародонта и костного метаболизма в течение 12-ти месяцев. В группе пациентов, находившихся на терапии АЛЬФА D3-ТЕВА, (альфакальцидол 0,75 мкг в сутки) и Кальцемин Адванс (кальций 1000 мг, холекальциферол 400 МЕ) в течение 12-ти месяцев показатель костной резорбции (СТх) составил 372,7 пкг/мл против 473,0 пкг/мл (p< 0,006), что свидетельствовало о снижении резорбтивного процесса в костной ткани на фоне проводимой терапии. Характерным являлось и повышение остеокальцина в группе больных, получавших терапию - 27,61 нг/мл против 21,42 нг/мл (p< 0,005). Терапия препаратами кальция и витамина Д является патогенетически обоснованной в профилактике резорбтивного процесса костной ткани и, особенно, пародонтального комплекса.

Общеизвестно, что пародонтит у лиц с сахарным диабетом 1 типа встречается практически в 100% случаев и характеризуется агрессивным характером течения. Более того, частота и тяжесть пародонтита имеют прямую корреляционную зависимость от длительности нарушений углеводного обмена [1].

В современной классификации остеопороз при СД отнесён к разделу «генерализованный вторичный остеопороз» и включён в группу гормонально обусловленного остеопороза. Однако, имеющиеся сведения о частоте поражения костной системы при СД разноречивы; а вероятность развития диабетической остеоартропатии у данной категории больных по данным различных исследований колеблется от 0,1 до 55% [1]. Такая противоречивость, по-видимому, обусловлена тем, что исследователи по-разному трактуют изменения костной ткани при СД, рассматривая диабетическую остеоартропатию «как проявление позднего дегенеративного синдрома». При этом необходимо учитывать и низкую информативность ранее используемых классических рентгенологических методов, дающих возможность судить о возникновении патологических изменений лишь после утраты 20—40% костного вещества.

Использование современных методов ультразвуковой и рентгенологической остеометрии позволяет выявлять начальные признаки остеопороза у 66% больных с инсулиновой недостаточностью, в том числе и у пациентов с диабетической остеоартропатией.

В последние годы, помимо вышеперечисленных теорий, в патогенезе остеопоротических изменений у больных с СД огромное внимание уделяется проблеме «не достижения» нормального пика костной массы» к 25-летнему возрасту, связанное с нарушениями конверсии половых стероидов, а также полового секс-связывающего глобулина, которое естественно приводит к раннему возникновению и прогрессированию остеопороза.

Таким образом, на современном этапе нет единого мнения о частоте и характере патологических изменений тканей пародонта у больных с СД 1 типа, также не изучена взаимосвязь вышеуказанных нарушений с изменениями костно-суставной системы в целом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общая характеристика обследованных больных

За период 2004—2006 года в поликлинике кафедры госпитальной терапевтической стоматологии (зав. кафедрой — профессор Барер Г.М.) МГМСУ и в клинике ГУ ЭНЦ РАМН (дир. — академик РАН и РАМН — Дедов И.И.) методом случайной выборки было обследовано 60 мужчин репродуктивного возраста с СД 1 типа, давших согласие на исследование. Возраст пациентов составил от 18-ти до 40 лет (средний возраст — 25,8±6,3 лет).

Контрольную группу составили 25 здоровых мужчин в возрасте 18-ти — 40 лет (средний возраст — 27,2 ±5,4 лет); а также 25 мужчин репродуктивного возраста с СД 1 типа без признаков хронического генерализованного пародонтита (ХГП) (средний возраст 26,5±4,7 лет).

Все обследованные лица проживали в одинаковых жилищных условиях, имели сходный рацион питания и не имели профессиональных вредностей.

Критерии исключения:

— СД 2 типа
— возраст менее 18-ти лет и более 40 лет
— кетоацидоз, отсутствие навыков самоконтроля
— наличие на момент исследования каких-либо онкологических заболеваний

Исследование состояло из 2-х этапов.

На 1-м этапе: у 60-ти мужчин репродуктивного возраста с СД 1 типа, а также у 25-ти мужчин группы контроля проводился сравнительный анализ состояния тканей пародонта и метаболических показателей в течение 12-ти месяцев.

На 2-ом этапе: у 26-ти мужчин репродуктивного возраста, больных СД и составивших основную группу, и 25-ти мужчин группы контроля проводилось изучение состояния тканей пародонта и костного метаболизма в течение 12-ти месяцев.

Клиническое обследование:

Общее клиническое обследование включало: сбор анамнестических данных, общий и стоматологический осмотры.

Анализ анамнестических данных включал в себя: возраст больного; возраст дебюта СД, его длительность, степень тяжести, а также подсчет среднесуточной дозы препаратов инсулина.

Для оценки степени избыточной массы тела или ожирения вычислялся индекс массы тела (ИМТ) по стандартной формуле (Bray G., 1998). Ожирение диагностировалось при ИМТ > 29,9 кг/м^2.

Впервые выявленный СД верифицировался у 8-х (13,3%) больных; длительность СД до 5-ти лет — у 18 (30%); до 10-ти лет — у 12 (20%); более 20-ти лет — у 12 (20%) больных. 25 (41,6%) мужчин находились в стадии компенсации основного заболевания; 23 (38,3%) — в стадии субкомпенсации; 12 (20%) — в стадии декомпенсации СД. У 50 (83,3%) больных на момент обследования были выявлены микро- и макрососудистые осложнения основного заболевания: у 38 (76%) — микрососудистые осложнения; у 12 (24%) — микро- и макрососудистые осложнения.

Для удобства статистической обработки и клинико-лабораторной оценки полученных результатов все обследованные (n=60) были разделены на 3 группы.

Группу 1 составили здоровые мужчины (n=25) без признаков ХГП. Группу 2 составили 31 пациент с СД 1 типа и ХГП легкой степени тяжести; группу 3—29 больных с СД 1 типа с ХГП средней степени тяжести.

Клиническое стоматологическое обследование проводили по общепринятой схеме. Для регистрации полученных результатов была использована индивидуальная карта обследования. По приводимым ниже методикам, заполнялись следующие графы: индексы КПУз (коэффициент кариозных, пломбированных и удаленных зубов) и КПУп (коэффициент кариозных, пломбированных и удаленных зубов по поверхностям), API no Lange (индекс налета апроксимальных поверхностей), PBI (индекс кровоточивости десневых сосочков), наличие рецессии десны, некариозных поражений, истираемости, суперокклюзии, патологических элементов на слизистой оболочке полости рта и нёба, глубина пародонтальных карманов.

Выяснялись жалобы пациента, анамнез жизни, развитие настоящего заболевания, перенесенные и сопутствующие заболевания, как часто обследуемый обращается стоматологической помощью.

После внешнего осмотра приступали к осмотру и инструментальному обследованию полости рта.

Определяли целостность зубных рядов, их соотношение, положение зубов в зубной дуге, наличие трем, диастем. Заполняли зубную формулу, определяли индекс КПУ, оценивали состояние пломб, зубных протезов. Обращали внимание на физиологическую и патологическую стираемость, устанавливали степень подвижности зубов, наличие гиперстезии, некариозных поражений зубов.

При обследовании тканей пародонта выявляли наличие, распространенность, консистенцию зубных отложений. Состояние гигиены полости рта оценивали с использованием раствора Шиллера — Писарева с помощью индекса гигиены Федорова Ю.А. — Володкиной В.В. и упрощенного индекса зубного налета на апроксимальных поверхностях (API) no Lange.

Методика определения индекса Федорова-Володкиной: окрашивают вестибулярные поверхности 43, 42, 41, 31, 32, 33 зубов раствором красителя (йод кристаллический — 1,0; йодистый калий — 2,0; дистиллированная вода -40,0.) Критерии количественной оценки: 1 балл — окрашивание отсутствует; 2 балла — окрашивание 1/4 поверхности зуба; 3 балла — окрашивание 1/2 поверхности зуба; 4 балла — окрашивание 3/4 поверхности зуба; 5 баллов — окрашивание всей поверхности зуба. Значение индекса вычисляли по формуле: сумма значений индексов у всех зубов / число зубов.

Критерии качественной оценки проводили по интенсивности окрашивания налета: 1 балл — нет окрашивания; 2 балла — окрашивание в желтый цвет; 3 балла -окрашивание в коричневый цвет.

Методика определения индекса API: после окрашивания налета оценивают его наличие (в форме ответа «да» — 1 балл; «нет» — 0 баллов) на апроксимальных поверхностях зубов. Устранение зубного налета на этих участках требует от пациента особенно тщательного проведения гигиенических мероприятий. Индекс позволяет определить уровень выполнения пациентом гигиенических мероприятий и соответственно степень сотрудничества с лечащим врачом. Наличие налета оценивают на оральных поверхностях зубов в первом и третьем квадранте и на вестибулярных поверхностях во втором и четвертом квадранте. API равно сумма положительных результатов определения зубного налета/ сумма определений на апроксимальных участках зубов х 100%. Значение индекса API оценивали следующим образом:

API<25% — оптимальный уровень гигиены полости рта;

API=25—39% — достаточный уровень гигиены полости рта;

API=40—69% — удовлетворительное гигиеническое состояние полости рта;

API=70—100% — неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта.

Значение API менее 35% свидетельствует об активном участии в лечебных мероприятиях пациента.

Кровоточивость десен оценивали индексом папиллярной кровоточивости (PBI). Методика определения: степень кровоточивости определяют через 30 секунд после осторожного зондирования пародонтальным зондом десневой борозды. Значение индекса оценивают следующим образом: 0 степень — кровоточивость отсутствует; I степень — появление отдельных точечных кровотечений; II степень — наличие многочисленных точечных кровотечений или линейного кровотечения; III степень — заполнение кровью межзубного десневого треугольника; IV степень — после зондирования появляется интенсивная кровоточивость: кровь течет по зубу или десне.

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей минеральной плотности костной ткани верхней конечности в группах больных с ХГП различной степени тяжести и в группе контроля на момент включения в исследование n=85

Показатель	1. Контрольная группа n=25		2. ХГП легкой степени тяжести n=31		3. ХГП средней степени тяжести n=29		p (критерий Краскала - Уоллиса)
	Медиана	Квартили	Медиана	Квартили	Медиана	Квартили	
RADIUS UD	0,424	0,377—0,416	0,433	0,411—0,492	0,412	0,393—0,429	0,04
	* — p=0,05 по сравнению с группой 3; (критерий Ньюмена — Кейлса)						
ULNA UD	0,318	0,280—0,361	0,346	0,338—0,353	0,358	0,356—0,360	0,19
RADIUS 33%	0,783	0,621—0,821	0,775	0,689—0,803	0,812	0,794—0,838	0,08
ULNA 33%	0,761	0,708—0,845	0,814	0,726—0,867	0,797	0,771—0,920	0,32
BOTH UD	0,383**	0,345—0,394	0,403	0,389—0,430	0,400	0,382—0,407	0,02
	* — p=0,005 по сравнению с группой 2; ** — p=0,03 по сравнению с группой 3 (критерий Ньюмена — Кейлса)						
BOTH 33%	0,774	0,659—0,832	0,807	0,707—0,816	0,798	0,783—0,875	0,37
RADIUS TOTAL	0,617	0,511—0,648	0,630	0,558—0,634	0,635	0,612—0,677	0,33
ULNA TOTAL	0,563	0,492—0,629	0,591	0,543—0,595	0,584	0,581—0,673	0,52
BOTH TOTAL	0,597	0,503—0,640	0,614	0,552—0,617	0,612	0,600—0,676	0,27

Глубину пародонтальных карманов и обнажение поверхности корней зубов определяли градуированным пародонтальным зондом с ценой деления три миллиметра в шести точках у каждого зуба (по три измерения с оральной и вестибулярной сторон), регистрировали наибольшее из полученных измерений.

Для оценки состояния костной ткани использовали внутриротовую контактную рентгенографию и ортопантомографию на аппарате Palomiex DY.

Лабораторно-инструментальное обследование

Все лабораторные исследования выполнялись в лабораториях клинической биохимии ГУ ЭНЦ РАМН (рук. отд. — Ильин А. В.), гормонального анализа ГУ ЭНЦ РАМН (рук. отд. — проф. Гончаров Н.П.) и ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова (кафедра факультетской хирургии РГМУ, зав. каф. — академик РАН и РАМН -Савельев В.С.).

Уровень гликированного гемоглобина (НЬА1с%) определялся методом жидкостной хроматографии под давлением (нормальный уровень — 4,5—6,2%) на аппарате D-10, «BIO-RAD».

Уровень гликемии в течение суток определялся стандартными глюкометрами отечественного и импортного производства. Степень тяжести СД устанавливалась по критериям Федеральной целевой программы «Сахарный диабет», Москва (2002 год).

Микроальбуминурию определяли исходно и в конце исследования методом плазменной иммуннотурбодиметрии на аппарате «Kone» (Финляндия). Функцию почек оценивали в соответствии с классификацией стадий диабетической нефропатии, предложенной Morgensen C. и соавт. (1983). При величине экскреции до 30 мг в сутки — нормоальбинурия; от 30 до 300 мкг в сутки — оценивалось как наличие микроальбуминурии; более 300 мкг в сутки — как протеинурия.

Офтальмологическое исследование проводилось в условиях ГУ ЭНЦ РАМН с использованием прямого офтальмоскопа, «Keeler»; непрямого бинокулярного офтальмоскопа, «HEINE»; шёлевой лампы ЩЛ-2Б (зав. отдел. — д.м.н. Миленькая Т.М.).

Денситометрическое исследование проводилось методом двуэнергетической абсорбциометрии (двуэнергетическая рентгеновская денситометрия — ДЕХА) на аппарате «Prodigy» (GE). Исследовались поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедренной кости, дистальный отдел лучевой кости. Оценка проводилась по Т-критерию (SD) и BMD (г/см^2).

У всех больных определялись следующие показатели:

Паратгормон (ПТГ), перекрестно-связанный С-телопептид коллагена 1 типа (СТх), остеокальцин (ОК): — анализировались на автоматической иммунохемилюминесцентной системе «ARHITECT 2000i» компании ABBOTT Diagnostics» (США) с использованием реагентов той же фирмы.

Щелочная фосфатаза, креатинин, кальций общий, фосфор — анализировались на автоматической биохимической системе «Synchron CX 4 PRO» компании «Beckman Caultez International» с использованием реагентов той же фирмы.

Тиреотропный гормон, Т4 свободный (тироксин свободный), тестостерон, ДНА-S, кортизол, глобулин связывающий половые гормоны — анализировались на автоматической электрохемилюминесцентной системе «ELECSYS 2010» фирмы «Roche Diagnostics» (Германия) с использованием реагентов той же фирмы.

26 больным сахарным диабетом 1 типа с лечебной целью использовались препараты Са и активной формы витамина Д: АЛЬФА D3-ТЕВА, Израиль (альфакальцидол 0,25 мкг) по 1 капсуле 3 раза в сутки) и Кальцемин Адванс SAGMEL Inc, США (кальций 500 мг, холекальциферол 200 МЕ) по 1 таб. 2 раза в сутки в течение 12 месяцев.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica for Windows 5.5 (StatSoft Inc., 1999). Количественные показатели представлялись в виде среднего значения±стандартное отклонение. Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (в%) от количества обследованных в соответствующей группе, или от общего числа обследованных.

Для изучения взаимосвязи между количественными показателями применялся метод ранговой корреляции Спирмена. Сравнение количественных показателей в разных группах осуществлялось при помощи критерия Краскала — Уоллиса (для трех и более групп) или критерия Манна-Уитни (для двух групп). Изменения количественных показателей в разные сроки лечения оценивались при помощи критерия Фридмана (для трех и более временных

Таблица 2

Сравнительный анализ минеральной плотности костной ткани у мужчин репродуктивного возраста с СД 1 типа с использованием Т- и Z-критериев

Показатель	Т-критерий	Z-критерий
L_1—L_4	–1,2	78%
RADIUS UD	–1,5	76%
RADIUS 33%	–1,4	77%
NECK	–1,2	78%

точек) или при помощи парного критерия Вилкоксона (для двух временных точек). В случае выявления достоверных различий, множественное сравнение проводилось с использованием критерия Ньюмена — Кейлса. Сравнение качественных показателей осуществлялось при помощи критерия хи-квадрат. Достоверным считался уровень значимости $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ показателей минеральной плотности костной ткани верхней конечности в группах больных с ХГП различной степени тяжести и в группе контроля на момент включения в исследование представлен в табл. 1.

При проведении диагностического поиска нам было интересно оценить минеральную плотность костной ткани по поясничному отделу позвоночника и шейке бедра в сравнении с данными ортопантомограммы у данной категории больных (табл. 2). Однако, в связи с тем, что по строению, количественным и качественным показателям к костной ткани челюстей наиболее приближен ультрадистальный отдел лучевой кости, в нем нами и были выявлены максимальные изменения (табл. 1). Сравнительный анализ минеральной плотности костной ткани у мужчин репродуктивного возраста с СД 1 типа с использованием Т- и Z-критериев, подтверждающий наличие остеопенического синдрома у обследованных пациентов представлен в табл. 2.

Таблица 3

Предиктивная ценность МПКТ RADIUS UD для выявления ХГП

Точка разделения	Чувствительность	Специфичность	Отношение вероятности
0,375	100,00%	0,00%	1
0,380	100,00%	33,33%	1,5
0,385	100,00%	33,33%	1,5
0,390	100,00%	33,33%	1,5
0,395	88,24%	33,33%	1,3235
0,400	88,24%	33,33%	1,3235
0,405	88,24%	33,33%	1,3235
0,410	76,47%	33,33%	1,1471
0,415	**70,59%**	**66,67%**	**2,1176**
0,420	64,71%	100,00%	

При этом у 93% пациентов с СД и ХГП средней степени выявлялось снижение МПКТ на 18% в области большого вертела бедренной кости и на 23% в области ультрадистального отдела лучевой кости в сравнении с группами контроля (табл. 2 и 3).

То есть в 93% случаев клинические проявления ХГП средней степени сопровождаются повреждением основных кортикальных структур (табл. 3).

Таблица 4

Сравнительный анализ антропометрических показателей, характеристики течения СД, данных стоматологического обследования, гормональных и биохимических показателей у больных с СД 1 типа, получавших и не получавших лечение

n=28

Показатель	Пациенты, получавшие лечение (n=14)			Пациенты, не получавшие лечение (n=13)			p (критерий Манна-Уитни)
	Медиана	Квартили		Медиана	Квартили		
		Нижняя	Верхняя		Нижняя	Верхняя	
Возраст (лет)	31,5	28,0	33,5	30,0	26,0	32,0	0,60
ИМТ	23,33	20,86	23,68	23,54			0,86
Длительность СД (лет)	8,0	1,0	16,5	9	2	17	0,98
Гликированный гемоглобин (%)	8,05	7,10	11,10	10,70	7,70	11,20	0,62
КПУз	18,5	15	22	20	14	24	0,68
КПУп	43	21	70	44	32	66	0,85
API (%)	100	100	100	100	100	100	1,00
PBI (степень)	1	1	2	1	0	1	0,53
ПТГ (пг/мл)	33,28	25,92	43,87	28,75	22,76	42,71	0,24
СТх (пг/мл)	**372,7**	**357,35**	**583,9**	**473,0**	**339,9**	**629,7**	**0,006**
ОК (нг/мл)	21,42	19,55	33,25	27,61	19,55	28,75	0,005
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	49,50	45,00	67,50	60	44	75	0,60
Креатинин (мг/дл)	1,05	0,85	1,10	1,1	0,9	1,1	0,76
Кальций общий (мг/дл)	9,30	8,85	9,80	9,7	8,7	9,9	0,85
Кальций ионизированный (ммоль/л)	0,89	0,88	0,97	0,88	0,84	1,03	0,90
Фосфор (мг/дл)	3,65	2,95	4,15	3,7	2,9	4,2	0,93
ТТГ (мЕд/л)	1,86	1,10	2,80	1,23	0,66	2,23	0,44
Т4 свободный (нг/дл)	1,30	1,16	1,41	1,32	1,16	1,4	1,00
Тестостерон (нг/дл)	24,05	19,65	26,15	24,3	20,3	26,5	0,83
ДГА-S (мкМоль/л)	11,35	8,65	14,94	9,73	8,64	11,35	0,43
Кортизол (нМоль/л)	462,85	289,95	532,10	514,1	295,5	524,5	0,88
Глобулин, связывающий половые гормоны (нмоль/л)	54,05	34,78	68,08	41,37	30,5	67,55	0,60

Таблица 5

Концентрация гликированного гемоглобина и данные стоматологического обследования через 12 месяцев наблюдения у больных, с СД 1 типа получавших и не получавших лечение
n=27

Показатель	Пациенты, получавшие лечение (n=14)			Пациенты, не получавшие лечение (n=13)			p (критерий Манна-Уитни)
	Медиана	Квартили		Медиана	Квартили		
		Нижняя	Верхняя		Нижняя	Верхняя	
Гликированный гемоглобин (%)	7,85	7,00	11,10	9,30	6,70	11,00	0,88
КПУз	20	15	22	20	15	26	0,45
КПУп	55	32	81	45	32	66	0,47
API (%)	36	20	63	100	100	100	0,03
PBI (степень)	1	0	2	1	0	1	0,74

Таблица 6

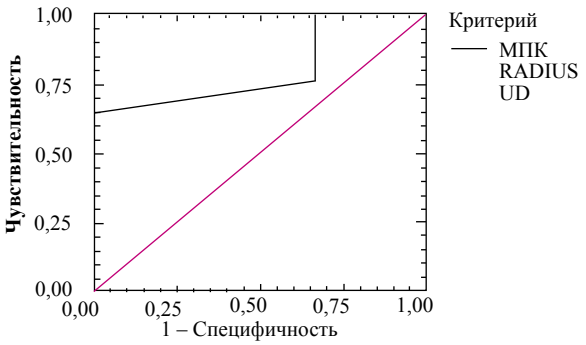
Динамика концентрации гликированного гемоглобина и данных стоматологического обследования у больных с СД 1 типа, не получавших лечение
n=13

Показатель	Исходно			Через 12 месяцев			p (парный критерий Вилкоксона)
	Медиана	Квартили		Медиана	Квартили		
		Нижняя	Верхняя		Нижняя	Верхняя	
Гликированный гемоглобин (%)	8,05	7,10	11,10	7,85	7,00	11,10	0,008
КПУз	18,5	15	22	20	15	22	0,64
КПУп	43	21	70	55	32	81	0,01

Таблица 7

Динамика МПКТ у больных с СД 1 типа, не получавших лечение
n=13

Показатель	Исходно			Через 12 месяцев			p (парный критерий Вилкоксона)
	Медиана	Квартили		Медиана	Квартили		
		Нижняя	Верхняя		Нижняя	Верхняя	
L_1—L_4	1,090	1,042	1,305	1,067	1,022	1,278	0,002
L_2—L_4	1,109	1,061	1,340	1,086	1,038	1,312	0,002
L_3—L_4	1,124	1,053	1,340	1,101	1,034	1,312	0,002
NECK	1,070	0,935	1,112	1,047	0,914	1,090	0,002
WARDS	0,957	0,845	0,998	0,932	0,826	0,978	0,002
TROCH	0,866	0,772	0,942	0,849	0,753	0,924	0,002
TOTAL	1,087	0,980	1,203	1,066	0,956	1,180	0,002
RADIUS UD	0,425	0,412	0,434	0,414	0,403	0,424	0,002
ULNA UD	0,350	0,328	0,360	0,340	0,314	0,349	0,002
RADIUS 33%	0,789	0,710	0,812	0,772	0,696	0,798	0,002



Площадь под характеристической кривой равна 0,80±0,10.

Рис. 1.
ROC кривая для МПКТ RADIUS UD

Для анализа прогностической ценности изменений МПК лучевой кости в диагностике ХГП, проведено определение чувствительности и специфичности метода с принятой точкой разделения (cut off) 0,415 г/см^2 (табл.3).

Как видно из табл. 3, точка разделения 0,415 позволяет диагностировать ХГП с чувствительностью 70,59% и специфичностью 66,67%.

На рис. 1 представлены данные чувствительности и специфичности диагноза ХГП по результатам рентгенографии.

Таким образом, оценка МПКТ ультрадистального отдела лучевой кости носило высокую предиктивную ценность.

Известно, что мужчин с СД остеопороз встречается чаще, чем у женщин. Для исключения вторичного остеопороза мы также исследовали уровни гормонов щитовидной железы, а также уровни половых стероидов, представленные в табл. 4

Как видно из табл. 4 в группе пациентов, находившихся на терапии препаратами Са и активной формы витамина Д: альфакальцидол 0,75 мкг в сутки и кальций 1000 мг, холекальциферол 400 МЕ сутки в течение 12 месяцев, показатель костной резорбции (СТх) составил 372,7 пкг/мл против 473,0 пкг/мл (p< 0,006), что свидетельствовало о снижении резорбтивного процесса в костной ткани на фоне проводимой терапии. Характерным являлось и повышение остеокальцина в группе больных, получавших терапию — 27,61 нг/мл против 21,42 нг/мл (p< 0,005).

Знаете ли Вы, что каждая третья женщина пожилого возраста страдает остеопорозом?

ОСТЕОПОРОЗ – высокий риск переломов костей!

Альфа $Д_3$ - TEVA
универсальный препарат
для профилактики и лечения
всех форм остеопороза

За дополнительной информацией обращаться в Московское представительство
"ТЕВА Фармацевтические предприятия ЛТД"
117246, Москва, Научный проезд, 8, офис 226
Тел.: 332-33-66, 721-17-39. Факс: 956-28-03.

TEVA

Таким образом, у мужчин репродуктивного возраста с СД 1 типа использование патогенетической терапии ХГП препаратами препаратами Са и активной формы витамина Д в течение 12 месяцев сопровождалось снижением показателя костной резорбции (СТх) на 21%; повышением остеокальцина в сыворотке крове на 8% (p <0,005), что указывало на стабилизацию резорбтивного процесса костной ткани и активацию процесса костеобразования.

У 90% мужчин репродуктивного возраста с СД 1 типа, сопоставимых по уровню гликированного гемоглобина исходно и в процессе наблюдения, обучение гигиене полости рта и контроль гигиены специалистом, проведение профессиональной гигиены и санации полости рта, а также использование патогенетической терапии ХГП препаратами Са и активной формы витамина Д в течение 12 месяцев привело к снижению индекса API, что указывало на снижение риска утяжеления степени ХГП (табл. 5).

Как видно из табл. 6 и на рис. 3 в группе больных, получавших лечение, через 12 месяцев наблюдения индекс API, отражающий уровень гигиены полости рта, составил по медиане 36% против 100% (p < 0,03) при одинаковом показателе уровней гликированного гемоглобина.

Динамика концентрации гликированного гемоглобина и данных стоматологического обследования у больных с СД 1 типа, не получавших лечение выявило достоверно значимое увеличение показателей КПУп и КПУз.

Как видно из табл. 6, у больных, не получавших лечение препаратами Са и активной формы витамина Д в течение 12 месяцев, отмечается достоверно значимое уменьшение содержания уровня гликированного гемоглобина на 6% (по сравнению с исходными значениями), при достоверно значимом увеличении коэффициента пломбированных и удаленных зубов по поверхностям на 8% (p<0,01), что вероятно можно объяснить отсутствием влияния компенсации СД КПУп.

У больных, не получавших лечение, табл. 7 отмечается статистически достоверно значимое уменьшение МПК всех изученных областях скелета, составившее в среднем 3% (p<0,002).

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование было направлено на изучение взаимосвязи между нарушениями костного метаболизма, метаболическим контролем СД, биохимическими, гормональными параметрами и состоянием тканей пародонта у мужчин репродуктивного возраста с СД 1 типа.

В данном исследовании не было выявлено достоверно значимых различий в основных показателях состояния тканей пародонта у пациентов, находящихся в стадии компенсации и декомпенсации СД, что подтверждается итальянским исследованием, где было сообщено, что при сравнении пациентов с СД с различной степенью компенсации углеводного обмена, их родных братьев и сестёр также не было выявлено достоверно значимых различий в основных пародонтологических параметрах. [6, 8]

Несмотря на то, что исследование не обнаружило взаимосвязи между состоянием тканей пародонта и степенью компенсации СД, полученные результаты продемонстрировали достоверно значимо большую потерю прилегания и нарушения микроархитектоники альвеолярной кости оцененную по коэффициенту пломбированных и удаленных зубов, а также коэффициенту V пломбированных и удаленных зубов по поверхностям в зависимости от степени тяжести ХГП.

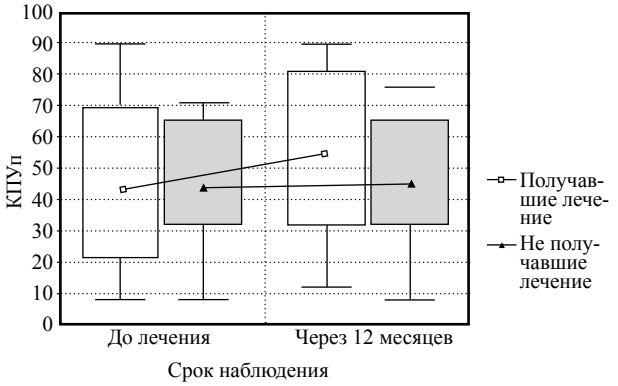


Рис.3.
Динамика КПУп у больных, получавших и не получавших лечение.

Имеющиеся в настоящее время литературные данные, касающиеся состояния пародонта у пациентов с СД 1 типа, основаны на достаточно небольших популяциях. Однако в США изучалась большая популяция индейцев Пима, на которой было показано, что у людей с СД существует повышенный риск заболеваний пародонта. Анализ литературы, изучающей ассоциацию между метаболическим контролем и состоянием тканей пародонта, выявил, что большинство таких исследований проводились на пациентах с СД 2 типа или смешанных популяциях [6]. Выявлено, что метаболический контроль имеет большее значение, чем тип диабета, однако все-таки целесообразно изучать только больных СД 1 типа. Кроме того, существуют генетические; этиологические и медицинские различия пациентов с СД 2 типа. В проводимое нами исследование были включены только пациенты с СД 1 типа.

Попытка изучения влияния СД на увеличение частоты заболеваний пародонта ставит во главу угла уровень гликемии, повышение которого и ассоциируется большинством исследователей с прогрессированием воспалительных процессов в полости рта [3, 5, 15]. То есть плохой метаболический контроль неблагоприятно влияет на показатели, отражающие здоровье пародонта [15, 17].

Однако анализ результатов длительного, 5-ти летнего наблюдения за 20 пациентами с СД 1 типа и 20 пациентами группы контроля (в течение 3 месяцев), не выявил корреляционной зависимости между: интенсивностью в кровоточивости десны, глубиной пародонтальных карманов и значениями уровня гликированного гемоглобина — показателя, отражающего степень компенсации углеводного обмена за последние 3 месяца [6, 7].

Приведенный клинический и эпидемиологический опыт говорит о том, что пародонтит способствует ухудшению контроля гликемии у пациентов с СД.

Необходимо дальнейшее проведение контролируемых исследований в различных популяциях с целью подтверждения значимости профилактики и лечения инфекций пародонта, способствующих улучшению контроля гликемии и возможно снижению риска развития осложнений СД.

Улучшение метаболических показателей у пациентов с плохим контролем СД способствует улучшению состояния

и тканей пародонта. Однако, по другим данным — заболевания пародонта, острая периапикальная инфекция и инфицированные кисты оказывают влияние на метаболический контроль [7]. С другой стороны, у пациентов с СД и наличием небольшой степени выраженности пародонтита, отрицательного эффекта пародонтита на контроль СД многими авторами (ровно как и нашим исследованием) получено не было.

По данным проведенного нами исследования у мужчин репродуктивного возраста с СД 1 типа не было выявлено корреляционной зависимости между уровнем гликированного гемоглобина и клиническими признаками ХГП

Общеизвестно, что при СД в первую очередь страдает кортикальный слой кости, так как наибольшее снижение МПК обнаруживается именно в костях с его преобладанием: удельное содержание в лучевой кости — 75—95% (в разных участках); в шейке бедренной кости — 75%; в позвонках лишь — 25—33%. Возможно, что именно этим и объясняется несоответствие между небольшой потерей костной массы и значительной частотой переломов у данной категории больных [6].

Кортикальный слой вносит решающий вклад в сопротивляемость кости механическим воздействиям; а при СД эластические свойства костной ткани снижены [1, 13]. Поэтому и представляют интерес работы по биомеханическому тестированию костей больных диабетом крыс. В данных исследованиях было выявлено значительное снижение «силы кости» (прикладываемой силы, необходимой, чтобы сломать бедренную кость) как при угловых, так и при торсионных деформациях (даже при нормальной жёсткости кости) и поглощаемой костной тканью энергии. Кроме того было доказано почти полное отсутствие неминерализованного костного матрикса, изменяющего микроархитектонику кости и приводящего к её хрупкости, даже при неизменённой концентрации минералов в костях у крыс с тяжёлым СД [18, 19].

При проведении диагностического поиска нам было интересно оценить минеральную плотность костной ткани по поясничному отделу позвоночника и шейке бедра в сравнении с данными ортопантомограммы у данной категории больных. Однако, в связи с тем, что по строению, количественным и качественным показателям к костной ткани челюстей наиболее приближен ультрадистальный отдел лучевой кости, в нем нами и были выявлены максимальные изменения. При этом прогностически неблагоприятные изменения в большей степени выявлялись у пациентов с признаками ХГП.

По данным различных исследователей у больных СД происходят нарушения кальциевого баланса организма и минерализации кости. Наиболее часто выявляются: изменения в содержании активных метаболитов витамина D в крови (связанные с синдромом мальабсорбции) и снижение концентрации 1,25-диоксихолекальциферола [4, 6, 7, 19]. Кроме того, не исключается и наличие дефекта витамин D-зависимых кальцийсвязывающих белков (дуоденального кальбиндина-D9K) [4, 14]. При этом в дебюте заболевания содержание 1,25(OH)2Вз может быть повышено, равно как и содержание паратиреоидного гормона [1, 8, 16, 18].

На современном этапе лучшим маркёром костеобразования признаётся остеокальцин [2] Являясь неколлагеновым белком, он присутствует исключительно в кости и дентине, где вырабатывается соответственно остеобластами и одонтобластами и его можно рассматривать как показатель активности остеобластов [10, 12] Остеокальцин тесно связан с процессом минерализации и хорошо коррелирует с гистоморфометрическими характеристиками скорости образования новой кости [2, 11].

Снижение содержания остеокальцина в сыворотке является, пожалуй, самой частой и постоянной находкой при исследовании маркёров костного метаболизма у больных СД 1 типа [9, 11]. Так в одном из исследований низкий уровень данного показателя был выявлен исключительно у мужчин [11]. При этом необходимо учитывать наличие взаимосвязи между уровнем остеокальцина и одного из основных ростовых факторов – инсулиноподобного фактора роста-1.

Проведенное нами исследование выявило, что у 96% пациентов с ХГП легкой степени тяжести процесс костеобразования доминировал над резорбтивным процессом в костной ткани, подтвержденный определением остеокальцина в сыворотке крови.

На современном этапе вопросы патогенетического лечения ХГП занимают одно из значимых мест. Так, исходя из вышеизложенных полученных результатов 14 пациентам с СД 1 типа и ХГП различной степени тяжести было предложено патогенетическое лечение альфакальцидолом 0,75 мкг в сутки и 1000 мг кальция 500 МЕ холекальциферола в течение 12 месяцев.

При этом снижение показателя резорбции (СТх) на 21%; повышение остеокальцина в сыворотке крови на 8%, что указывало на стабилизацию костного ремоделирования.

Та же тенденция касалась и индекса API, составившего по медиане 36% против 100% ($p < 0,03$) при соответствующих уровнях гликированного гемоглобина.

Отдельную группу составили 13 пациентов с СД 1 типа без проводимого лечения, где при уровне гликированного гемоглобина исходно и через 12 месяцев 7—8% показатель КПУп увеличился с 43 до 55% ($p < 0,001$). Также в данной группе отмечалось статистически значимое снижение МПК во всех областях скелета, составившее в среднем через 12 месяцев наблюдения 3% ($p < 0,002$). В группе же больных, находившихся на терапии на фоне снижения HbA1C% показатели КПУп и КПУз достоверно не изменились, а снижение МПК, составившее 1,5—2% от исходных данных было статистически незначимо.

При этом в группе больных с верифицированными заболеваниями пародонта отмечалась высокая доля пациентов с длительностью СД более 10-ти лет (55% против 28% группы контроля).

В заключение необходимо отметить, что в настоящее время проведённые в мире контролируемые исследования продемонстрировали, что у пациентов с СД краткосрочный ответ на консервативную и хирургическую терапию заболеваний пародонта сходен с таковым у пациентов без СД. Однако терапия препаратами кальция и витамина Д является патогенетически основанной в профилактике усиления резорбтивного процесса костной ткани и, особенно, пародонтального комплекса.

ВЫВОДЫ

1. У 93% мужчин репродуктивного возраста с СД 1 типа и наличием ХГП средней степени тяжести выявлялось сни-

жение МПК (по данным денситометрического исследования) на 18% в области большого вертела бедренной кости и на 23% в области ультрадистального отдела лучевой кости в сравнении с группами контроля. То есть в 93% случаев клинические проявления ХГП сопровождаются повреждением в основном кортикальных костных структур.

2. У мужчин репродуктивного возраста с СД 1 типа использование патогенетической терапии ХГП препаратами Са и активной формы витамина Д: альфакальцидол 0,75 мкг в сутки и кальций 1000 мг, холекальциферол 400 МЕ в сутки в течение 12 месяцев сопровождалось снижением показателя костной резорбции (СТх) на 21%; повышением остеокальцина в сыворотке крови на 8% (p <0,005), что указывало на стабилизацию резорбтивного процесса костной ткани и активацию процесса костеобразования.

3. У 90% мужчин репродуктивного возраста с СД 1 типа использование патогенетической терапии ХГП препаратами Са и активной формы витамина Д привело к снижению индекса API (медиана 36% против 100%; (p <0,003), при одинаковом уровне гликированного гемоглобина исходно и в процессе лечения.

SUMMARY

The aims of this study were to investigate the influence of alterations in bone metabolism and in hormonal and biochemical parameters on periodontium tissue as well as to estimate the optimal algorithm of investigation and treatment in men with diabetes mellitus type 1.

During the first stage (12 months) the comparative analysis of conditions of pariodontium tissue was conducted in 60 men of childbearing age with diabetes mellitus type 1 and in 25 men of the control group. During the second stage (12 months) the markers of bone metabolism and the conditions of paradontium tissue were studied in 26 men of childbearing age with diabetes mellitus type 1 and in 25 men of the control group.

The marker of bone resorption (CTX) was significantly lower (372,7 pkg/ml versus 473,0 pkg/ml; p= 0,006) and the marker of bone formation (OK) was significantly higher (27,6 ng/ml compared to 21,42 ng/ml; p<0,005) in the group of patients who received ALPHA D3-TEVA (alfacalcidol 0,75mkg/day) and 2 tab CALCEMIN ADVANCE (calcium lOOOmg, cholecalciferol 400 UI) in comparison with the control group.

Conclusion: the treatment with Calcium and Vitamin D is effective for prevention of bone resorbtion, particularly in jaws.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мкртумян А. М, Хасанова Э. Р., Балаболкин М. И. Патогенез диабетической остеоартропатии. // Актуальные проблемы эндокринологии. Тезисы докладов III Всероссийского съезда эндокринологов 4-7 июня 1996г.- Москва, 1996 — с. 76.

2. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз. Москва: КРОН-ПРЕСС, 1996.- 208 с.

3. Albandar J. M., Kingman A. Gingival recession, gingival bleeding, and dental calculus in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. // Journal of Periodontology 1999; vol. 70, p. 30 — 43.

4. Blake G. M., Fogelman I. Applications of bone densitometry for osteoporosis // Endocrinol Metab Clin North Am 1998; № 27, p. 267 -288.

5. Cockram C. S. Fractures due to severe generalised osteoporosis in a 44- year-old male with diabetes mellitus // Diabetes Res Clin. Pract 1988; May, vol. 19, Pt. 5, №1, p. 77-80.

6. Cohen D. W., Friedman L. A., Shapiro J., Kyle G. C., Franklin S. Diabetesmellitus and periodontal disease: two-year longitudinal observations. // Journal of Periodontology 1970; vol. 41, p. 709-712.

7. Galea H., Aganovic I., Aganovic M. The dental caries and periodontal disease experience of patients with early onset insulin dependent diabetes. // International Dental Journal 1986; vol. 36, p. 219-224.

8. Loe H., Morrison E. Periodontal health and disease in young people: screening for priority care. // International Dental Journal 1986; vol. 36, p. 162-167.

9. Manouchehr-Pour M., Bissada N. F. Decreased bone turnover and osteoporosis // The Journal of the American Dental Association 1983; vol. 107, p. 766-770.

l0. Nagrecha N., Ulrich T., Zasuwa G., Gupta A. Vitamin D status of patients with end-stage renal disease (ESRD) // J Bone Miner Res 1999; № 14(suppl. l),p. 423.

ll. Parikh N., Durr J., Honasoge M., Phillips E. R., Kimura J., Sudhaker Rao D. Prevalence of vitamin D depletion among patients referred for evaluation of osteoporosis // J Bone Miner Res 1999; № 14 (suppl. 1), p. S539.

12. Pociot F., Molvig J., Wogensen L., Worsaae H., Dalboge H., Back L., Nerup J. A tumour necrosis factor beta gene polymorphism in relation to monokine secretion and insulin-dependent diabetes mellitus. // Scandinavian Journal of Immunology 1991; vol. 33, p. 37-49.

13. Schmidt A. M., Hori O., Chen J. X., Li J. F., Crandall J., Zhang J., Cao R., Yan S. D., Brett J., Stem D. Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. // Journal of Clinical Investigation 1995; vol. 96, p. 1395-1403.

14. Schneider L. E., Wilson H. D., Shedl H. P. Effects of alloxan diabetes on duodenal-calcium binding protein in the rat // Am J Physiol 1974; № 227, p. 832-838

15. Ringe J. D., Kunlencordt F., Kunhau J. Mineralgehalt des Skeletts bei Langzeitdiabetikern. Densitometrischer Beitrag zu “Osteopathia diabetica” // Dtsch Med Wochenschr 1976; № 101, p. 280 — 286.

16. Shah H. N., Collins D. M. Prevotella, a new genus to include Bacteroides melaninogenicus and related species formerly classified in the genus Bacteroides. // International Journal of Systematic Bacteriology 1990; vol. 40, p. 205-208.

17. Taylor G. W., Burt B. A., Becker M. P., Genco R. J., Shlossman M., Knowler W. C., Pettitt D. J. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. // Journal of Periodontology 1996; 67(10 Suppl.), p. 1085-1093.

18. Urena P., de Vernejoul M.-C. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients // Kidney Int. 1999; № 55, p. 2141 — 2156.

19. Vesterby A., Mosekilde Li., Gundersen H. J. G., Melsen F., Mosekilde Le., Holme K., Sorensen S. Biologically meaningful determinants of the in vitro strength of lumbar vertebrae // Bone 1991; № 12, p. 219 — 224.

ИБАНДРОНАТ (БОНВИВА) — НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА:
ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ — ОПТИМИЗАЦИЯ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Ж.Е. БЕЛАЯ, Л.Я. РОЖИНСКАЯ, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО
Государственное учреждение Эндокринологический центр РАМН (дир. — академик РАН и РАМН, профессор И.И. Дедов), Москва

Переломы, обусловленные остеопорозом, приводят к инвалидности и смертности у значимой части населения. Вероятность летального исхода в первый год перелома бедра составляет 10—20% [21, 24, 25], а по данным российских исследователей — до 35% [2, 5]. До 65% пациентов, перенесших перелом бедра, становятся инвалидами и не в состоянии обслужить себя, а также нуждаются в длительном наблюдении среднего медперсонала [2, 4, 5, 65]. Переломы позвонков приводят к снижению роста, кифозу и хроническим болям в спине [18]. Затраты, связанные с лечением и уходом за пациентами с остеопоротическими переломами, очень велики [1, 4, 27, 41], и расходы с высокой вероятностью будет возрастать в ближайшии два десятилетия в связи с увеличением в обществе пропорции пожилых людей [3, 17].

Роль МПК и маркеров костного метаболизма как предикторов риска переломов

На сегодняшний день доступны эффективные препараты для лечения остеопороза, что делает особенно актуальными своевременную диагностику и поиск факторов риска переломов. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует ставить диагноз постменопаузального остеопороза при снижении минеральной плотности кости (МПК) ниже 2,5 стандартных отклонений от аналогичного показателя пика костной массы взрослых [72]. Низкий уровень МПК считается наиболее значимым фактором риска переломов в старших возрастных группах, так как прочность костей на 60—80% обусловлена величиной МПК [40, 69]. Показано, что риск переломов возрастает примерно в 2 раза на каждое стандартное отклонение от пиковой костной массы для данного индивидуума или среднего значения для данной возрастной категории [40]. Кроме того, несколько больших проспективных исследований доказали, что увеличение маркеров костного метаболизма ассоциируется с увеличением риска переломов позвонков и внепозвоночных переломов независимо от показателей МПК [34, 35, 36, 71]. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) точно измеряет МПК в различных участках скелета, а маркеры костного метаболизма являются хорошим индикатором общего баланса костеобразования и резобции, ни одна из методик не дает информации о качестве костной ткани и микроархитектонике [18]. В то же время изменения костной микроархитектоники, ухудшение качества костной ткани также являются предикторами остеопоротических переломов [61]. С другой стороны, увеличение МПК на фоне терапии бисфосфонатами, как показывают исследования на моделях, должно было бы приводить к снижению риска переломов только на 10—30%, тогда как бисфосфонаты, в частности ибандронат, снижают риск переломов на 60% [19], что позволяет предположить способность бисфосфонатов уменьшать риск переломов, в том числе за счет снижения уровней маркеров костного метаболизма, влияния на качество костной ткани и улучшение микроархитектоники [14].

Доклинические испытания ибандроната. Качество костной ткани

Настоящий обзор посвящен обсуждению возможностей сравнительно недавно зарегистрированного для лечения постменопаузального остеопороза бисфосфоната — ибандроната (Бонвива). Ибандронат (Рис. 1) представляет собой азотсодержащий бисфосфонат с доказанной эффективностью для лечения гиперкальциемии, обусловленной злокачественными новообразованиями [39, 52], а также метастазами злокачественных новообразований в кости [11, 12, 68]. Исследования на эстрогендефицитных крысах [7, 8, 32, 43], собаках [48] и приматах [66] продемонстрировали, что ибандронат, введенный ежедневно или с различными интервалами между дозами, нормализует костный метаболизм и предотвращает потерю костной массы и прочности кости. Более того, ни ежедневный, ни интермиттирующий режимы

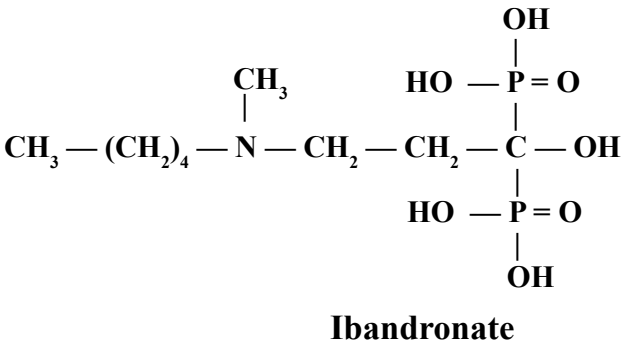


Рис. 1.
Химическая структура ибандроновой кислоты (ибандроната)

Ибандронат содержит общую для всех бисфосфонатов Фосфор-Углерод-Фосфор (Р-С-Р) основу, которая необходима для связи с кристаллами гидроксиапатита. Отличия в боковых цепочках определяют различную терапевтическую активность бисфосфонатов. На первом радикале боковой цепи ибандронат содержит гидроксильную группу (ОН), которая увеличивает силу связи с костной тканью и предотвращает рост кристалла гидроксиапатита. На втором радикале боковой цепи ибандронат содержит свою характерную и наиболее сильную часть — азотную группу, связанную с тремя углеродными радикалами. Эти структурные особенности делают ибандронат наиболее сильным бисфосфонатом по его антирезорбтивной активности, в частности в 2 и в 4 раза более сильным, чем алендронат и ризендронат соответственно [9].

Таблица 1

Результаты рандомизированных клинических испытаний по эффективности бисфосфонатов, зарегистрированных для лечения постменопаузального остеопороза

Препарат	Исследование	Доза бисфосфоната	Кол-во пациентов/ продолжительность (годы)	Исходные хар-ки пациентов		Средние изменения МПК £ (%)		Снижение риска переломов (95%ДИ) (RR)		
				МПК (Т-критерий)	Переломы позвонков (%)	Позвонки	Шейка бедра	Позвонки	Бедро	Внепозвоночные переломы
Ибандронат	BONE [19]	2,5 мг/день	2946/3	≤–2,0	100	6,5	2,8	0,38 (0,25—0,57)	-	Не отличались***
		20 мг через день № 12 каждые 3 месяца				5,7	2,9	0,50 (0,35—0,74)	-	Не отличались
	MOBILE [57]*	50+50 мг (2 дня подряд по 50 мг) каждый месяц	1609/2	–5,0 до –2,5	46	5,3	-	-	-	-
		100 мг однократно каждый месяц			46	5,6				
		150 мг однократно каждый месяц			47	6,6				
		2,5 мг ежедневно			49	5,0				
	DIVA [28]*	2,5 мг — оральный прием ежедневно	1395/2	–5,0 до –2,5	-	3,8	1,6	-	-	-
		2 мг в/в каждые 2 месяца				5,1****	2,0****			
		3 мг в/в каждые 3 месяца				4,8****	2,3****			
Алендронат	Liberman, et al. [45]	5, 10, 20 мг/день; 20 мг заменили на 5 через 2 года	994/3	≤–2,5	20	8,8	5,9	0,52 (0,28—0,95)	0,49 (0,23—0,99)	0,79 (0,52—1,22)
	FIT I [10]	5 мг в день с увеличением до 10 мг через 2 года	2027/2,9	≤–2,1	100	6,2	4,1	0,53 (0,41—0,68)	0,49 (0,23—0,99)	0,80 (0,63—1,01)
Алендронат	FIT II [25]	5 мг/день с увеличением до 10 мг через 2 года	4432/4,2	≤–1,6	0	6,6	4,6	0,56 (0,39—0,80)	0,79 (0,43—1,44)	0,88 (0,74—1,04)
	FOSIT [25]	10 мг/день	1908/1	≤–2,0	**	4,9	2,4	-	-	0,53 (0,30—0,90)
Ризедронат	VERT NA [38]	2,5; 5 мг/день, 2,5 заменены на 5 через 1 год	2458/3	–2,4	100	4,3	2,8	0,59 (0,43—0,82)	-	0,61 (0,39—0,94)
	VERT MN [56]	2,5; 5 мг/день; 2,5 мг заменены на 5 мг через 1 год	1226/3	–2,8	100	5,9	3,1	0,51 (0,36—0,73)	-	0,67 (0,44—1,04)
	HIP [46]	2,5; 5 мг/день	5445/3	≤–3,0[x]	38	-	3,4	-	0,6 (0,4—0,9)	0,8 (0,7—1,0)
			3886/3	≤–4,0[xx]	44	-	-	-	0,8 (0,6—1,2)	

ДИ — доверительный интервал;
£ — минеральная плотность кости (МПК) по сравнению с контрольной группой;
- — нет данных;
** — нет группы плацебо;*
*** — ≥ 80 лет с 1 переломом, как минимум 1 или 2 фактора риска переломов. Т-критерий ≤ –4,0;*
**** — RR=–0,31 в группе больных с Т-критерием <–3,0;*
***** — по сравнению с группой больных, ежедневно принимавших ибандронат в дозе 2,5 мг.*
[x] — Т=–4,0 или Т=–3,0 + фактор риска перелома
[xx] — в обе группы вошли пациентки с Т-критерий=–3,0, либо – 4,0. В группе [xx] Т-критерий=–4,0 или Т-критерий=–3,0+ длина шейки бедра > 11,1 см.

введения препарата не приводили к ухудшению качества костной ткани даже при назначении в течение длительного периода и в больших дозах. Все приведенные исследования соответствовали модели для исследований остеопороза у человека, принятой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [9, 73]. В исследовании на эстрогендефицитных крысах «преклонного» возраста с существенной потерей костной ткани как ежедневное введение ибандроната, так и интермиттирующее (каждые 25 дней) предотвращали потерю костной ткани, повреждение микроархитектоники и поддерживали прочность костей [7]. Последующие исследования на крысах подтвердили исходный результат: ежедневный и интермиттирующий приемы ибандроната предотвращал потерю костной массы и поддерживали качество

костной ткани при приеме в течение 20—22 недель [8, 32]. Такая длительность терапии у грызунов приблизительно отражает 30—75 месяцев лечения у человека. Прерывистый прием ибандроната (2 недели лечения, 11 — недель перерыв) также показал дозозависимое увеличение костного объема у эстрогендефицитных гончих собак [48]. Ни в одном из описанных исследований не было обнаружено остеомаляции или дефектов минерализации даже на самых высоких дозах и даже при более продолжительном периоде лечения (до 1 года) [47, 48]. Кроме того, использование ибандроната в дозе 30 мкг/кг 1 раз в месяц внутривенно у обезьян предотвратило потерю кости в позвонках и бедре, нормализовало скорость костного обмена без каких-либо нарушений костной минерализации в течение 16 месяцев эксперимента. Использование в пять раз большей дозы в течение такой же длительности эксперимента привело даже к лучшему терапевтическому эффекту и, что важно, без нарушения качества кости [49, 66].

Таким образом, результаты доклинических исследований показывают, что адекватная доза ибандроната, назначаемая в интермиттирующем режиме, приводит к такому же терапевтическому эффекту, как и непрерывный прием, без повреждения прочности костной ткани. Выводы, сделанные в доклинических исследованиях, предполагали возможность использования интермиттирующих доз ибандроната в клинической практике [9, 55].

Эффективность ибандроната и качество костной ткани человека

Недавно проведенное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по предотвращению переломов у женщин в менопаузе (BONE: Oral IBandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe) с участием 2946 женщин показало, что как ежедневный прием ибандроната (2,5 мг/день), так и пероральный прием в интермиттирующем режиме (12 доз по 20 мг за 3 месяца) значимо снижают риск переломов на 62% при ежедневном приеме (p=0,0001; 95% ДИ=41—75) и на 50% при периодическом приеме (p=0,0006; 95% ДИ=26—66) за 3 года лечения [19, 26]. У пациентов, получающих ибандронат как ежедневно, так и в интермиттирующем режиме, значимо повысилась МПК и снизились маркеры костного метаболизма. Для оценки влияния обоих способов назначения препарата на качество вновь сформированной кости и на процессы костного ремоделирования у части пациентов была проведена гистоморфометрия биоптатов подвздошной кости [54], как лучший способ оценки качества костной ткани, используемый уже на протяжении 30 лет [33].

Процедура биопсии проводилась на 22 и на 34 месяцах лечения у 110 женщин, отобранных случайным образом. Качество костной ткани, в том числе и вновь сформированной, соответствовало структуре нормальной костной ткани [54]. Костная минерализация увеличилась, а костный метаболизм снизился у пациентов, получавших ибандронат, по сравнению с группой контроля [54]. Таким образом, ибандронат как при ежедневном приеме, так и при прерывистом лечении не приводит к нарушениям структуры костной ткани у человека и, следовательно, может считаться безопасным и

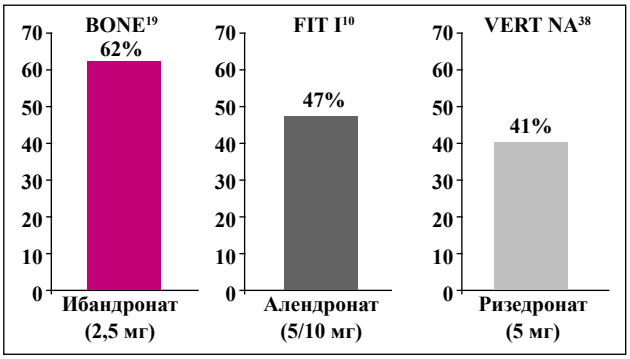


Рис. 2.
Эффективность бисфосфонатов для снижения относительного риска переломов позвонков

Ежедневный прием ибандроната в дозе 2,5 мг приводит к снижению риска переломов позвонков на 62%, тогда как прием алендроната в дозе 5 или 10 мг в сутки позволяет снизить риск переломов позвонков на 47%, а прием ризедроната 5 мг — на 42% за 3 года лечения. Таким образом, ибандронат обладает высокой эффективностью для снижения риска переломов позвонков, хотя прямое сравнение в данных условиях не вполне корректно, в связи с различными особенностями отдельных исследований.
BONE — Oral IBandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe [19].
FIT I — Fracture Intervention Trial [10].
VERT (NA) — Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (North America) [38].

эффективным препаратом для лечения постменопаузального остеопороза, наравне с другими бисфосфонатами.

Сравнительный анализ эффективности бисфосфонатов

На сегодняшний день в США одобрено 3 препарата для лечения постменопаузального остеопороза: алендронат, ризедронат и ибандронат [18]. Этиндронат доступен также в Канаде и Европе. В России используются только алендронат и ибандронат (Бонвива). В табл. 1 суммированы данные многоцентровых исследований по влиянию различных бисфосфонатов на МПК и переломы. Все пациенты, включенные в исследование, получали кальций и витамин D_3 путем расширения их содержания в суточном рационе или в виде добавок. Другие бисфосфонаты (этидронат, памидронат, золендронат) также демонстрируют статистически значимое увеличение МПК [59, 62, 70], однако их терапевтическое использование для лечения постменопаузального остеопороза на сегодняшний день не до конца изучено.

Таким образом, ежедневный прием зарегистрированных для лечения постменопаузального остеопороза бисфосфонатов приводит к сравнимому снижению риска переломов (рис. 2) позвонков [10, 19, 38], а также внепозвоночных переломов в группах пациентов повышенного риска.

Приверженность к лечению

Остеопороз — распространенное хроническое заболевание, которое в большинстве случаев бессимптомно или малосимптомно до момента перелома, соответственно приверженность пациентов к лечению сохраняется чрезвычайно низкой [23, 30, 31]. Вместе с тем ежедневный прием

бисфосфонатов может быть не простым испытанием для пожилых пациентов. Для удобства больных были разработаны формы алендроната и ризедроната, столь же эффективные при приеме 1 раз в неделю, как и формы для ежедневного приема [15, 60, 64]. Однако анализ приверженности лечению на примере 177 552 пациентов в США, которым был прописан бисфосфонат 1 раз в неделю, показал, что меньше 45% пациентов продолжали принимать лекарство согласно предписанию через 12 месяцев от момента назначения препарата [53]. Только 56% пациентов из 288 больных с остеопорозом в немецкой популяции продолжали принимать препарат 1 раз в неделю через 6 месяцев лечения и только 47% через 1 год лечения [6]. Телефонный опрос 956 женщин в постменопаузе показал, что почти каждая пятая женщина прекратила лечение бисфосфонатами (1 раз в день или 1 раз в неделю) через 6 месяцев в связи с обеспокоенностью тем, насколько лечение безопасно [67]. Похожие результаты были получены и по другим видам терапии постменопаузального остеопороза: более чем 1 из 4 женщин, получавших заместительную гормональную терапию, и каждая пятая женщина, получавшая ралоксифен, прекратили лечение через 6—7 месяцев [67]. В целом эти исследования прослеживают связь между частотой приема лекарства и приверженностью пациента к лечению. Таким образом, дальнейшее снижение частоты приема препарата, в частности до 1 раза в месяц, с высокой вероятностью приведет к большему удобству для пациента и соответственно улучшит приверженность к лечению. Так, в исследовании BALTO (Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis) 342 женщины были рандомизированно разделены на 2 группы: часть пациентов получали ибандронат 1 раз в месяц, а часть — алендронат 1 раз в неделю. Через 3 месяца группы поменялись и еще в течение 3 месяцев женщины, получавшие ибандронат, принимали алендронат 1 раз в неделю, а пациентки, получавшие алендронат, принимали ибандронат 1 раз в месяц. Большинство пациентов (66,1%) предпочитали прием препарата 1 раз в месяц, только 26,5% больных хотели принимать лекарство 1 раз в неделю и 7,4% женщин не высказали предпочтения. Преимущественный выбор приема препарата 1 раз в месяц был статистически значимым (p=0,0001) [29]. В исследовании PERSIST изучалась приверженность пациентов к лечению: ибандронат 1 раз в месяц или алендронат 1 раз в неделю. Всего было включено 1103 женщины в постменопаузе (548 пациенток получали ибандронат и обеспечивались программой поддержки пациентов, которая существует в Великобритании только для ибандроната и включает в себя листок с общей информацией по остеопорозу и телефонный звонок за 1—3 дня до приема препарата, выполняемый специально обученной медсестрой, в задачу которой входит напомнить пациентам о приеме препарата, объяснить, как важно соблюдать режим лечения, и ответить на вопросы больного; 529 пациенток получали 70 мг алендроната 1 раз в неделю) [20]. Для максимального приближения к реальным условиям, исследование проводилось врачами первичного приема с ограниченным лимитом времени. Через 6 месяцев (анализ проводился только по тем пациентам, которые пришли хотя бы один раз после включения в исследование) в группе ибандроната лечение продолжили 56,6% (306/541), в группе алендроната — 38,6% (198/513) (p<0,0001). Следовательно, по сравнению с группой алендроната в группе ибандроната наблюдалась на 47% относительно лучшая приверженность к лечению. Значимо большее количество пациентов выбыло из исследования в группе алендроната (25,3% 134/529) по сравнению с группой ибандроната (19,6% 107/547), p=0,023. В группе ибандроната количество пациентов, пришедших на 5 и 6 визиты, также было выше по сравнению с группой алендроната (p=0,014). Не было выявлено статистически значимых различий по количеству пациентов, выбывших из исследования по причине побочных эффектов (p=0,934), сходное количество пациентов в обеих группах испытали хотя бы один побочный эффект: 371/542 (68,5%) в группе ибандроната и 381/513 (74,3%) в группе алендроната [20].

Безопасность лечения. Новые возможности

Уменьшение частоты приема препарата, кроме увеличения удобства для пациента, может приводить к улучшению его переносимости со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В исследованиях, сравнивающих оральный прием алендроната 1 раз в день и 1 раз в неделю [60] или ибандроната 1 раз в месяц [22], была обнаружена тенденция к снижению частоты побочных эффектов со стороны ЖКТ в группах более редкого приема препарата. Хотя разница не достигала статистической значимости, существуют объективные данные, показывающие, что более редкий прием препарата может улучшить переносимость со стороны ЖКТ. Пролонгированный контакт с таблеткой бисфосфоната, или рефлюкс кислого содержимого с бисфосфонатом, приводит к раздражению пищевода [50]. Кроме того, ежедневный контакт с алендронатом ведет к подавлению регенерации эпителия пищевода [13]. Так как продолжительность замены слизистого эпителия пищевода в нормальных условиях в среднем составляет 5 дней [42], увеличение времени между приемами бисфосфоната с учетом его ингибирующих свойств на регенерацию позволит слизистой эпителия полностью восстановиться и стать более устойчивой к раздражению. Это также важно для улучшения приверженности к лечению, так как побочные эффекты со стороны верхних отделов ЖКТ являются наиболее частой причиной прекращения приема препарата со стороны пациента [37, 67]. Прием препарата только 1 раз в месяц также может снизить вероятность что пациент будет связывать любое явление диспепсии с таблеткой бисфосфоната.

Таким образом, лучшая приверженность пациентов к лечению и возможное снижение частоты побочных эффектов делают прием бисфосфоната 1 раз в месяц особенно привлекательным. Однако хороший эффект по уменьшению риска переломов при увеличении интервалов между приемами не возможен для всех бисфосфонатов. Различная способность бисфосфонатов связываться с костной тканью определяет широкую вариабельность их воздействия на скелет [9, 44]. Кроме того, количество активного ингредиента, необходимое для достижения клинического эффекта, отличается для разных бисфосфонатов и определяет величину интервалов между введениями препарата. В частности, 150 мг орального памидроната ежедневно [16] оказывает такой же эффект на МПК человека, как и 2,5 мг ибандроната ежедневно [19]. Периодический прием препарата требует увеличения дозы, принимаемой одномоментно, чтобы обеспечить адекватное

подавление костного метаболизма в интервале между приемами. Следовательно, относительно большая доза препарата может сочетаться с плохой переносимостью, и, кроме того, даже повышение дозы низкоэффективного бисфосфоната может не обеспечить терапевтическую эффективность. Например, ни 50 мг, ни 200 мг орального тилудроната, принимаемые в первые 7 дней каждого месяца, были не эффективны для предупреждения переломов и увеличения МПК у женщин в постменопаузе [58].

Учитывая все вышесказанное, можно сделать вывод, что бисфосфонат, который может назначаться периодически с большим интервалом времени между дозами, должен обладать высокой эффективностью, очень хорошими характеристиками связи с костью и отличной переносимостью и безопасностью.

С другой стороны, все бисфосфонаты очень плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта. Для достижения оптимального терапевтического результата любой бисфосфонат необходимо принимать строго натощак, запивать целым стаканом простой воды и затем еще находиться в вертикальном положении и не принимать пищу 30—60 минут. Нарушение этих рекомендаций не только снижает терапевтический эффект, но увеличивает риск развития серьезных побочных эффектов [30]. Таким образом, существует достаточно большая группа пациентов, которые не могут принимать оральные бисфосфонаты как из-за заболеваний верхних отделов ЖКТ (ахалазия, эзофагиты, недостаточности кардиального отдела желудка и т. д.), так и по причине невозможности пребывать в вертикальном положении и натощак даже 30 минут. Для этих пациентов внутривенное введение бисфосфоната является оптимальным выбором лечения. Ибандронат — на сегодняшний день единственный бисфосфонат с доказанной эффективностью и безопасностью внутривенной формы (окончательные результаты по переломам на фоне применения золедроновой кислоты еще не опубликованы). В исследовании DIVA (Dosing IntraVenous Administration) (табл. 1) было показано статистически значимое увеличение МПК во всех отделах скелета и снижение маркеров костного метаболизма в группах пациентов, получавших ибандронат внутривенно (1 иньекцию в 2 или 3 месяца) [28]. Внутривенное введение препарата хорошо переносилось и по безопасности не отличалось от оральной формы [63]. Наиболее частыми побочными эффектами при внутривенном введении препарата были: умеренные боли в костях, мышцах или суставах, гриппоподобные симптомы и головная боль в момент введения [63]. Эти побочные явления уменьшались при последующих введениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ибандронат (Бонвива) существенно увеличивает МПК, снижает риск переломов позвонков, а также внепозвоночных переломов в группах высокого риска у женщин с постменопаузальным остеопорозом и не оказывает негативного влияния на качество костной ткани ни у животных, ни у человека.

Ибандронат (Бонвива) обладает высокой антирезорбтивной активностью и очень хорошими характеристиками связи с костью, что позволяет использовать дозировку меньшую, чем при назначении любого другого бисфосфоната, и увеличить интервалы между приемами больше, чем для любого другого бисфосфоната.

Ибандронат (Бонвива) обладает хорошей переносимостью и безопасностью.

Назначение ибандроната (Бонвива) 1 раз в месяц позволяет значительно улучшить приверженность больных к лечению.

Внутривенная форма ибандроната делает его уникальным бисфосфонатом, который может быть назначен пациентам с проблемами верхнего отдела ЖКТ и больным, не способным выполнить жесткие рекомендации по приему других бисфосфонатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Евстигнеева Л.П., Лесняк О.М., Пивень А.И. Эпидемиология остеопоротических переломов позвоночника по данным рентгеноморфометрического анализа среди популяционной выборки жителей г. Екатеринбурга 50 лет и старше. // Остеопороз и остеопатии, 2001; №2: 2—6

2. Ершова О.Б., Семенова О.В., Дегтярев А.А. Результаты проспективного изучения исходов переломов проксимального отдела бедра. // Остеопороз и остеопатии, 2000; №1: 9—10.

3. Клинические рекомендации Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение (под редакцией проф.Л,И,Беневоленской и проф. О.М.Лесняк). Геотар-Медиа, Москва. 2005: 171стр..

4. Лесняк О.М. Фармакоэкономика средств профилактики и лечения остеопороза. // В кн. «Руководство по остеопорозу», Москва, «Бином» 2003: 469—481.

5. Меньшикова Л.В., Храмцова Н.А., Ершова О.Б. и др.. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования). // Остеопороз и остеопатии, 2002; №1: 8—11.

6. Bartl R, Goette S, Hadji P, Hammerschmidt T.: Persistence and compliance with daily- and weekly-administered bisphosphonates in German women with osteoporosis ECCEO, 2005 Poster (P195)

7. Baus F, Lalla S, Endele R, Hothorn LH: The effects of treatment with ibandronate on bone mass, architecture, biomechanical properties and bone concentration of ibandronate in ovariectomized aged rats. // J. Rheumatology, 2002, Vol. 29, pp. 2200—2208

8. Baus F, Wagner M, Hothorn LH.: Total administered dose of ibandronate determines its effects on bone mass and architecture in ovariectomized aged rats. // J. Rheumatology, 2002b, Vol. 29, pp. 990—998

9. Bauss F, Russell RGG.: Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. // Osteoporosis International, 2003, Vol. 15, pp. 423—433

10. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al.: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture intervention trial research group // Lancet, 1996, Vol. 348, pp. 1535—1541 5.

11. Body JJ, Diel IJ, Lichinister MR, et al.: Ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastasis (MF4265 Study Group). // Annual Oncology, 2003, Vol. 14, pp. 1399—1405

12. Body JJ.: Dosing regimens and main adverse events of bisphosphonates. // Seminars in Oncology, 2001, Vol. 28, (suppl 11), pp. 49—53

13. Bone HG, Adami S, Rizzoli R, Favus M, Ross PD, Santora A, Prahalada S, Daifotis A, Orloff J, Yates J.: Weekly administration of

alendronate: rationale and plan for clinical assessment.// Clinical Therapeutics, 2000, Vol. 22, pp. 15—28

14. Boonen S, Haentjens P, Vandenput L, Vanderschueren D.: Preventing osteoporotic fractures with antiresorptive therapy: implications on microarchitectural changes.// J Internal Medicine, 2004, Vol. 255, pp. 1—12

15. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, Li Z, Balske A, Lindsay R.: The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis.// Calcified Tissue International, 2002, Vol. 71, pp. 103—111

16. Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P, Geelhoed-Duijvestijn PH, Hamdy NA, Landman JO, McCloskey EV, Netelenbos JC, Pauwels EK, Roos JC, Valentijn RM, Zwinderman AH.: Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomized placebo-controlled clinical trial with a 2-year open extension. // J. Bone Mineral Research, 2002, Vol. 17, pp. 1057—1064

17. Campion G, Melton LJ: Hip fractures in the elderly: a worldwide projection., Osteoporosis International, 1992, Vol. 2, pp. 285—289

18. Chaiamnuay S, Saag KG.: Postmenopausal osteoporosis. What have we learned since the introduction of bisphosphonates. Reviews Endocrine Metabolic Disorders, 2006 (Epub ahead of print)

19. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RS, Delmas PD.: Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittenly on Fracture risk in postmenopausal osteoporosis.// J. Bone and Mineral Research, 2004, Vol. 19, pp. 1241—1249—1

20. Cooper A, Drake J, Brankin E on behalf of the persistent investigators: Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate results from the PERSIST study.// International J Clinical Practice, 2006, Vol. 60, pp. 896—905

21. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon M, Melton LJ: Population-based study of survival after osteoporotic fractures.// American J. Epidemiology, 1993, Vol. 137, pp. 1001—1005

22. Cooper C, Emkey RD, McDonald RH, Hawker G, Bianchi G, Wilson K, Schimmer RC.: Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis.// J. Clinical Endocrinology Metabolism, 2003, Vol. 88, pp. 4609—4615

23. Cramer JA, Silverman S.: Persistence with bisphosphonate treatment for osteoporosis: finding the root of the problem.// American J. Medicine, 2006, Vol. 119, (suppl 1) S12—17

24. Cumming RG, Nevitt MC, Cummings SR: Epidemiology of hip fractures. // J. Epidemiology Review, 1997, Vol. 19, pp. 244—257

25. Cummings SR, Black DM, Thompson DE Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ: Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. // J American Medical Association, 1998, Vol. 280 (24), pp. 2077—2082 6

26. Delmas P, Recker R, Stakkestad JA, et.al.: Oral ibandronate significantly reduces fracture risk in postmenopausal osteoporosis when administrated daily or with a unique drug-free interval: results from a pivotal phase III study (abstract) // Osteoporosis International, 2002, Vol. 13, (suppl 1), S15.

27. Eastell R, Reid DM, Comston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, Hay SM, Hosking DJ, Purdie DW, Ralston SH, Reeve J, Russell RG, Stevenson JC: Secondary prevention of osteoporosis when should a non-vertebral fracture be a trigger for action?// Monthly J Association Physicians, 2001, Vol. 94, pp. 575—597

28. Emkey M, Lewiecki EM, Burdeska A, Mairon N, Rowell L, Eisman JA.: Two-year efficacy and tolerability of intermittent intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: the DIVA study, 2005 3

29. Emkey R, Koltun W, Beusterien K, Seidman L, Kivitz A, Devas V, Masanauskaite D.: Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized open-label, cross-over trial: the Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO).// Current Medical Research Opinion, 2005, Vol. 21, pp. 1895—1903

30. Emkey RD, Ettinger M.: Improving compliance and persistence with bisphosphonate therapy for osteoporosis.// American J Medicine, 2006, Vol. 119 (suppl 1) : S18—24

31. Emkey RD, Ettinger M.: Improving compliance and persistence with bisphosphonate therapy for osteoporosis.// American J Medicine, 2006 Vol. 21, pp. 1453—1460

32. Fleisch H.: The bisphosphonate ibandronate given daily as well as discontinuously, decreases bone resorption and increases calcium retention as assessed by 45Ca kinetics in the intact rat.// Osteoporosis International, 1996, Vol. 6, pp. 166—170

33. Frost HM: Tetracycline based histological analysis of bone remodeling.// J. Calcified Tissue Research, 1969, Vol. 3, pp. 211—237

34. Gamero P, Hausher E, Chapuy MC, et.al.: Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the Epidos prospective study. J. Bone Mineral Research, 1996, Vol. 11, pp. 1531—1538

35. Garnero P, Dargent-Molina P, Hans D, Schott AM, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? The EPIDOS prospective study. J. Osteoporosis International, 1998, Vol. 8, pp. 563—569

36. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD: Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. J. Bone Mineral Research, 2000 Vol. 15, pp. 1526—1536

37. Hamilton B, McCoy K, Taggert H: Tolerability and compliance with residronate in clinical practice.// Osteoporosis International, 2003, Vol. 14, pp. 259—262

38. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et.al.: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group.// J American Medical Association, 1999, Vol. 282 (14) : 1344—1352 8

39. Herrmann Z, Schoeter KH.: The new bisphosphonate ibandronate in the treatment of tumor-induced hypercalcemia.// Oncology, 1999, Vol. 22, pp. 208—211

40. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD.: Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents.// J. Clinical Endocrinology Metabolism, 2002, Vol. 87, pp. 1586—1592

41. Johnel O: The socioeconomic burden of fractures: today and in the 21st century. // American J Medicine, 1997, Vol. 103, 20S—26S

42. Karam SM.: Lineage commitment and maturation of epithelial cells in the gut.// Frontiers Bioscience, 1999, Vol. 4, D286—D298

43. Lalla S, Hothorn LA, Haag N, Bader R, Bauss F.: Lifelong administration of high doses of ibandronate increases bone mass and maintains bone quality of lumbar vertebrae in rats. // J. Osteoporosis International, 1998, Vol. 8, pp. 97—103

44. Leu C, Rodan GA, Reszka AA.: Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone (abstract).// J. Bone Mineral Research, 2003, Vol. 18, (suppl 2) S374

45. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al.: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group.// New England J Medicine, 1995, Vol. 333 (22), pp. 1437—1443 4

46. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al.: Effect of risedronate on risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group.// New England J Medicine, 2001, Vol. 344, pp. 333—340 10

47. Monier-Faugere MC, Friedler RM, Bauss F, Malluche HH.: A new bisphosphonate, BM 21.0955 prevents bone loss associated with cessation of ovarian function in experimental dogs.// J. Bone Mineral Research, 1993, Vol. 8, pp. 1345—1355

48. Monier-Faugere MC, Geng Z, Paschalis EP, Qi Q, Arnala I, Bauss F, Boskey AL, Malluche HH.: Intermittent and continuous administration of the bisphosphonate ibandronate in ovariohysterectomized beagle dogs: effects on bone morphometry and mineral properties.// J. Bone Mineral Research, 1999, Vol. 14, pp. 1768—1778

49. Muller R, Hannan MK, Smith SY, Bauss F Intermittent ibandronate preserves bone quality and bone strength and quality in ovariectomized cynomolgus monkeys.// J. Bone Mineral Research, 2006 (in press)

50. Peter CP, Handt LK, Smith SM: Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets: possible mechanisms.// Digestive Disease Sciences, 1998, Vol. 43, pp. 1998—2002

51. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, et.al.: Multinational, placebo-controlled randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group.// Osteoporosis International, 1999, Vol. 9, pp. 461—468 7

52. Ralston SH, Thiebaud D, Herrmann Z, et al.: Dose-response study of ibandronate in the treatment of cancer-associated hypercalcemia. // British J Cancer, 1997, Vol. 75, pp. 295—300

53. Recker RR, Gallagher R, Amonkar M, Smith JC, MacCosbe PE.: Medication persistence is better with weekly bisphosphonates, but it remains suboptimal (abstract SA407). J Bone Mineral Research, 2004, Vol. 19 (Suppl 1). S172

54. Recker RR, Weinsten RS, Chesnut CH, Schimmer RC, Mahoney P, Hughes C, Bonvoisin B, Meunier PJ.: Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study.// Osteoporosis International, 2004, Vol. 15, pp. 231—237

55. Reginster J, Felsenberg D, Cooper C, Stakkestad JA, Miller PD, Kendler DL, Adami S, McClung MR, Bolognese MA, Civitelli R, Dumont E, Bonvoisin B, Recker RR, Delmas PD.: A new concept for bisphosphonate therapy: a rationale for the development of monthly oral dosing of ibandronate.// Osteoporosis International, 2006, Vol. 17, pp. 159—166

56. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al.: Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group.// Osteoporosis International, 2000 Vol. 11, pp. 83—91 9

57. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et.al.: Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the MOBILE study.// J. Annals Rheumatic Disease, 2006, Vol. 65, pp. 654—661 2

58. Reginster JY, Christiansen C, Roux C, Fechtenbaum J, Rouillon A, Tou KP.: Intermittent cyclic tiludronate in the treatment of osteoporosis.// Osteoporosis International, 2001, Vol. 12, pp. 169—177

59. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al.: Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density.// New England J Medicine, 2002, Vol. 346, pp. 653—661

60. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G, Schnitzer TJ, for the Alendronate once-weekly study group: Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. // J Bone Mineral Research, 2002, Vol. 17, pp. 1988—1996

61. Rosen CJ.: Postmenopausal osteoporosis. //New England J Medicine, 2005, Vol. 353, pp. 595—603

62. Ryan PJ, Blake GM, Davie M, Haddaway M, Gibson T, Fogelman I.: Intermittent oral disodium pamidronate in established osteoporosis: a 2 year double-masked placebo-controlled study of efficacy and safety. // Osteoporosis International, 2000, Vol. 11, pp. 171—176

63. Sambrook P, Olszynski WP, Leigh C, Masanauskaite D, Bonvoisin B, Emkey R.: Similar safety profile of intravenous ibandronate injection and daily oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: the DIVA study.// Arthritis Rheumaism, 2005, Vol. 52 (suppl 9), S296

64. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, Felsenberg D, Recker RR, Tonino RP, Roux C, Pinchera A, Foldes AJ, Greenspan SL, Levine MA, Emkey R, Santora AC, Kaur A, Thompson DE, Yates J, Orloff JJ.: Therapeutic equivalence of alendronate 70mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group.// Aging (Milano), 2000, Vol. 12, pp. 1—12

65. Sernbo I, Johnell O: Consequences of a hip fracture: a prospective study over a 1 year. // Osteoporosis International, 1993, Vol. 3, pp. 148—153; Beatriz JE, Perry HM: Age-related osteoporosis, Clinical Geriatric Medicine, 1994, Vol. 10, pp. 575—577

66. Smith SY, Recker RR, Hannan M, Muller R, Bauss F.: Intermittent intravenous administration of the bisphosphonate ibandronate prevents bone loss and maintains bone strength and quality in ovariectomized cynomolgus monkeys. // J. Bone, 2003, Vol. 32, pp. 45—55

67. Tosteoson AN, Grove MR, Hammond CS, Moncur MM, Ray GT, Hebert GM, Pressman AR, Ettinger B.: Early discontinuation of treatment for osteoporosis.// American J. Medicine, 2003, Vol. 115, pp. 209—216

68. Tripathy D, Budde M, Bergstorm B.: Oral daily ibandronate: an effective and convenient therapy for the reduction of skeletal complications in breast cancer patients with bone metastases (Bondronat MF4434 Study Group). //Annual Oncology, 2002, Vol. 13 (suppl 5) p. 168 (Abstact)

69. Wasnich RD, Miller PD.: Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density.// J. Clinical Endocrinology Metabolism, 2000, Vol. 85, pp. 231—236

70. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al.: Intermitten cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. // New England J Medicine, 1990, Vol. 323, pp. 73—79

71. Weel AEAM, Seibel MJ, Hofman A, et.al.: Which fractures are associated with high bone resorption in elderly women? The Rotterdam study. J. Bone Mineral Research, 1999, Vol. 14, S160

72. World Health Organization Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series, 1994, № 843, WHO, Geneva

73. World Health Organization Guidelines for the preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. WHO, Geneva

Программа ОСТЕОПОРОЗУ–НЕТ!

ОДНА ТАБЛЕТКА В МЕСЯЦ
Бонвива
ибандроновая кислота
Одна единственная!

- мощная защита от постменопаузального остеопороза[1,3,4]
- доказанная эффективность против переломов[1,2]
- особый комфорт приема всего одной таблетки в месяц[5,6,7,8]
- препарат, который предпочли пациентки[6,7]

Библиография . Chesnut CH III, et al. Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. J Bone Miner Res. 2004;19:1241-1249 2. Felsenberg D, et al. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis BONE 2005;37:651-4 3. Miller PD, et al. Monthly Oral Ibandronate Therapy in Postmenopausal Osteoporosis: 1-Year Results From the MOBILE Study. J Bone Miner Res 2005; 20:1315–22 4. Reginster J-Y et al Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. Ann Rheum Dis 2006; 65:654–61 5. Cooper AL. Osteoporos Int 2006;18:7(Abstract P798MO) 6. Emkey R, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). Medical Research and Opinion 2005; vol 21(12): 1895-1903 7. Barrett-Connor E, et al. Osteoporos Int 2006;17(Suppl. 2):S110(Abstract P383SA) 8. Pyon EY. Once-monthly ibandronate for postmenopausal osteoporosis: review of a new dosing regimen. Clin Ther. 2006 Apr;28(4):475-90

Горячая линия:

8 495 785 05 78 (Москва, звонок бесплатный)
8 800 200 05 78 (Россия, звонок бесплатный)

www.osteoporosu.net

GlaxoSmithKline
Представительство в России:
Россия, 121614, Москва
ул. Крылатская, дом 17, корп.3
Тел.: +7(495) 777-89-00
Факс: +7(495) 777-89-01
www.glaxosmithkline.ru

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 125445 Москва, ул. Смольная, 24Д
Бизнес-центр «Меридиан»
Тел.: +7 (495) 258 -27-77
Факс: +7 (495) 258 -27-71
www.roche.ru

ВЛИЯНИЕ СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТА НА ЧАСТОТУ ПЕРЕЛОМОВ ТЕЛ ПОЗВОНКОВ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАКТОРОВ РИСКА

Е.В. ДОСКИНА

Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО МЗ РФ

Остеопороз (ОП) является главной причиной развития переломов костей особенно после 50 лет [8, 23].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, в России у 24% женщин и 13% мужчин возрастной группы старше 50 лет имеет место как минимум один клинически выраженный перелом [2]. По данным ряда авторов [1, 4], летальность при переломах проксимального отдела бедренной кости в различных городах Российской Федерации в первые 6 месяцев после «катастрофы» составляет от 9 до 32,3%, через 12 месяцев она увеличивается до 15,1—51,8%, а через 24 месяца достигает 31,6—63,4%.

Принимая во внимание высокую частоту выявления ОП, степень инвалидизации и смертности от его осложнений — переломов костей различной локализации, а также тот факт, что это метаболическое заболевание является прогрессирующей с возрастом патологией, актуальным вопросом современного здравоохранения являются разработка, развитие, совершенствование и модернизация современных методов эффективной профилактики и лечения ОП.

В настоящее время доказано, что основным патогенетическим механизмом развития ОП является дисбаланс в ремоделировании костной ткани, обусловленный различными причинами и факторами. Все факторы риска развития остеопороза и ассоциированных с ним переломов различной локализации можно разделить, помимо общепринятой классификации [3, 13, 18], на изменяемые и не редуцируемые (табл. 1).

Помимо вышеперечисленых работ, исследования, проведенные в последние пять лет [3, 6, 7, 13, 15, 22, 24, 25], убедительно доказывают наличие некоторых других факторов риска, к которым относятся:

- повышенный уровень гомоцистеина, определяемый в плазме крови (B*) [3, 15, 24];
- носительство рецессивного аллеля Sp1 гена коллагена I типа (B*) [3, 6, 21] носительство аллелей A163-G и T245-G гена остеопротегерина (C*) [3, 7, 22];
- наличие хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, к которым относятся язвенный колит, болезнь Крона и др. (C*) [3, 13, 25].

Согласно современной классификации ОП, принятой Российской ассоциацией по остеопорозу в 1997 [3], ОП также ассоциирован с некоторыми соматическими заболеваниями (патологии эндокринной, дыхательной, кроветворной и пищеварительной систем, ревматоидные и генетические заболевания и др.) и состояниями (анорексия, нарушения питания, длительная иммобилизация, состояния после овариоэктомии), а также ОП может быть следствием длительного приема лекарственных препаратов (кортикостероиды, антиконвульсанты, иммунодепрессанты, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, антациды, содержащие алюминий, тиреоидные гормоны и др.).

Большинство современных препаратов с той или иной степенью доказательности оказывают воздействие на ремоделирование костной ткани — либо повышают интенсивность и качество процессов костеобразования, либо уменьшают скорость резорбтивных процессов, происходящих в костной ткани. Однако в настоящее время появился препарат, воздействующий сразу на оба эти процесса, — Бивалос (стронция ранелат).

Среди первых исследований эффективности соли двухвалентного стронция (S 12911) следует отметить изучение

Таблица 1.

Основные факторы риска развития остеопороза и связанных с ним переломов

Факторы риска развития остеопороза и переломов	
не управляемые	**управляемые**
Низкая минеральная плотность костной ткани (A*)	Недостаточное употребление кальция с продуктами питания (A*)
Женский пол (A*)	Склонность к падениям (обусловленная различными причинами — вестибулопатии, проблемы со зрением, применение лекарственных препаратов (например, лекарственные средства — гипотензивные, диуретики, седативные и др.), нарушения слуха, низкие мышечная масса и физическая активность, деменция и др.) (A*)
Лица в возрасте 65 лет и старше (A*)	Злоупотребление алкоголем (в том числе и систематическое ежедневное употребление невысоких доз до 30 мл крепких напитков в сутки) (B*)
Длительный (более 3 месяцев) прием препаратов из группы глюкокортикоидов (A*)	Курение (B*)
Отягощенный семейный анамнез и/или наличие переломов при низком уровне травматического воздействия у родственников первой линии, развившиеся в возрасте 50 лет и старше (B*)	Сниженный индекс массы тела (< 20 кг/м²) и/или низкая масса тела (<57 кг) (B*)
Отягощенный анамнез — переломы различной локализации (B*)	Дефицит или недостаточность витамина D, обусловленные различными причинами (C*)
Мужской и женский гипогонадизм различной этиологии (B*)	Низкая физическая активность (D*)
Европеоидная раса (B*)	
Раннее манифестирование менопаузального периода у женщин, естественная или хирургическая менопауза (B*)	
Длительный (более 2 месяцев) период иммобилизации (D*)	

Примечания (A/B/C/D) — степень доказательности [4, 5, 6, 7].*

его влияния на развитие остеопороза, обусловленного недостаточностью эстрогена. Объектом исследования проводимого группой исследователей [19] являлись самки крыс линии Sprague-Dawley. Полученные результаты подтвердили, что удаление яичников вызывает стимуляцию лизис костной ткани, в то же время при терапии S 12911 отмечается предупреждение повышенной резорбции костной ткани, инициируемой дефицитом эстрогенов [14, 19]. Важным моментом является тот факт, что подавление резорбции происходило без снижения костеобразования, а позже было доказано его позитивное влияние на процессы костеобразования.

Для доказательства эффективности и безопасности применения препарата Бивалоса, а также выработки оптимальных схем ведения пациентов проведены комплексные исследования. Результаты двух крупномасштабных (в программе участвовало 75 центров, расположенных в 12 странах мира — Бельгии, Дании, Франции, Германии, Греции, Венгрии, Италии, Великобритании и др.) исследований — SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) и TROPOS (Treatment Of Peripheral Osteoporosis) [9, 12, 16, 17, 20] — были суммированы (в табл. 2 представлен дизайн данных исследований).

Интернациональная исследовательская группа, в которую вошли ученые из Франции, Бельгии, Польши, Венгрии, Италии, Испании, Великобритании, Австралии и Дании проанализировала результаты III фазы исследований по эффективности лечения стронция ранелатом — препаратом Бивалос (SOTI и TROPOS) в зависимости от наличия факторов риска остеопороза до начала лечения [21].

Возраст и риск перелома позвонка

Средний возраст пациенток в популяции составил 74,0±6,2 года. В зависимости от возраста женщины были разделены на три подгруппы: пациентки младше 70 лет (n=750), от 70 до 80 лет (n=3437) и старше 80 лет (n=895). Через 3 года наблюдений в каждой из этих возрастных подгрупп выявлено снижение риска первого перелома позвонка на фоне терапии Бивалосом, по сравнению с плацебо, при этом какой-либо значимой зависимости между возрастом и указанным эффектом лечения установлено не было (p=0,652). В то же время относительный риск достоверно снизился на 37% (p=0,003) в возрастной группе младше 70 лет, на 32% (p<0,001) у женщин в возрасте от 70 до 80 лет и на 32% (p=0,013) у пациенток старшей возрастной группы — 80 лет и старше.

Исходная МПК и риск перелома позвонка

У пациенток, получавших плацебо, относительный риск возникновения новых переломов позвонков был обратно

Таблица 2

Дизайн исследований SOTI и TROPOS

Основные параметры	Исследования	
	SOTI	TROPOS
Цель исследования	Оценить эффективность препарата Бивалос в профилактике позвоночных переломов	Оценить эффективность препарата Бивалос в профилактике периферических переломов
	Оценить профиль переносимости препарата Бивалос	
Объект исследований и критерии включения	1649 женщин в возрасте 50 лет и старше, имевших в анамнезе 1 или более остеопоротических переломов позвонков (минимум 1 степени по классификации Genant), имеющих МПК* поясничных позвонков ≤0,840 г/см² (Hologic)	5091 женщина в возрасте 74 лет и старше или от 70 до 74 лет, имевшие дополнительные факторы риска (остеопоротические переломы в анамнезе, пребывание в доме престарелых, отягощенный семейный анамнез по остеопорозу), имеющих МПК* поясничных позвонков ≤0,600 г/см² (Hologic)
Длительность наблюдения	5 лет, основной статистический анализ проводился через 3 года	
Распределение пациенток по подгруппам и получаемая терапия	Женщины 1649 → Пациентки 1442 → Группа плацебо (723*); Терапия препаратом Бивалос 2 г/сутки (719*)	Женщины 5091 → Пациентки 4932 → Группа плацебо (2453*); Терапия препаратом Бивалос 2 г/сутки (2479*)
Дополнительная сопутствующая терапия	Кальций (до 1000 мг элементарного кальция в сутки, в зависимости от поступления микроэлемента с продуктами питания), во время обеда и витамин D (от 400 до 800 МЕ, в зависимости от исходной концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови)	
Оценка основных клинических исходов	На исходном этапе, далее ежегодно — проводились три стандартизированных рентгенографических исследования позвоночника, МПК определялась на уровнях поясничного отдела позвоночника и проксимальной части бедренной кости методом DEXA (денситометром — Hologic) с частотой — при скрининге и далее каждые 6 месяцев наблюдения. Комплекс лабораторно биохимических маркеров костного ремоделировния	
Количество пациенток завершивших плановое наблюдение	1260 пациенток	
Основные причины «выхода» женщин из исследований	Отсутствие терапии В связи с тем, что не проведено рентгенологическое исследование Другое	Отсутствие приема препарата Не проведено исследований для выявления непозвоночных переломов Утрачена связь с пациентами Другое

*Примечания: МПК — минеральная плотность костной ткани, * — количество пациенток, входивших в исследуемую группу.*

пропорционален исходному значению МПК: новый перелом позвонка визуализировался у 24,1% пациенток с остеопорозом (n=2462) и у 12% пациенток с остеопенией (n=84) соответственно. У женщин, получавших терапию Бивалосом, этот показатель составлял 15,4% (n=2444) и 3,6% (n=92) соответственно. Таким образом, снижение риска переломов позвонков было значительно более выраженным в группе женщин, получавших активную терапию препаратом Бивалосом, чем в группе плацебо, и не зависело от исходного значения МПК.

Эффект лечения в зависимости от исходного Т-индекса МПК не был достоверным (p=0,646). Риск нового перелома позвонка был ниже у пациенток, получавших медикаментозную коррекцию стронция ранелатом и имевших более высокий уровень скорректированной МПК, что свидетельствует о том, что на фоне терапии стронция ранелатом прогностическое значение вычисленной МПК сохраняется (рис. 1).

Перенесенные переломы позвонков и риск нового перелома позвонка

В популяционной выборке 5082 пациенток (для 2 женщин не были получены сведения о наличии переломов позвонков в анамнезе) 2605 женщин не имели в анамнезе переломов позвонков (включая 189 женщин из исследования SOTI, у которых при повторной централизованной оценке рентгенограмм был исключен диагноз перенесенного ранее перелома позвонка). В данной группе из 2605 пациенток среднее значение Т-индекса МПК поясничного отдела позвоночника составляло –2,70±1,53, а среднее значение Т-индекса МПК шейки бедра составляло –2,97±0,56. Частота возникновения первого перелома позвонка составляла 14,4% в группе плацебо и 7,5% в группе принимавших Бивалос. Таким образом, относительный риск на фоне лечения снизился на 48% (p<0,001).

В группе плацебо частота возникновения нового перелома позвонка повышалась по мере увеличения числа перенесенных ранее переломов позвонков. Такие переломы были зарегистрированы у 25,2% пациенток, имевших только один перелом позвонка в анамнезе (всего 1110 пациенток, в группе плацебо 577 пациенток), и у 40,3% пациенток, имевших два и более перелома позвонка в анамнезе (всего 1365 пациенток, в группе плацебо 683 пациентки). В каждой из этих подгрупп риск нового перелома позвонка был ниже на фоне терапии Бивалосом, по сравнению с плацебо; эффект лечения в зависимости от наличия и числа переломов позвонков в анамнезе не был значимым (p=0,256). На рис. 1 представлены результаты исследования SOTI.

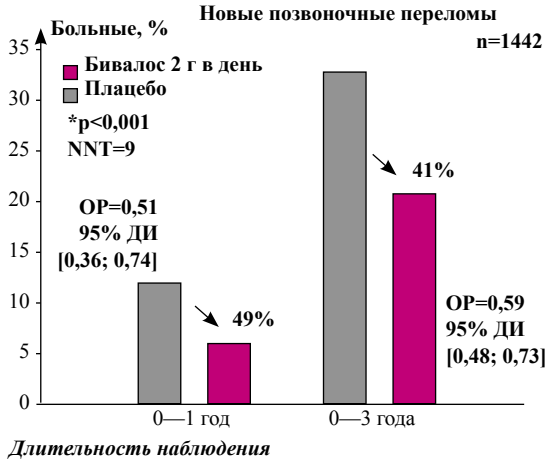


Рис. 1.
Возникновение новых позвоночных переломов у пациенток с одним и более аналогичными переломами в анамнезе

Перенесенные внепозвоночные переломы и риск перелома позвонка

В подгруппе из 1871 пациентки, имевшей на момент скрининга внепозвоночные переломы в анамнезе, переломы позвонков не выявлялись у 910 женщин (485 женщин в группе Бивалоса и 425 в группе плацебо). В этой подгруппе за 3 года наблюдения визуализация первого или нескольких переломов позвонков была зарегистрирована у 40 пациенток в группе Бивалоса (9,1%) и у 62 пациенток (16,7%) в группе плацебо; терапия Бивалосом в течение 3 лет привела к снижению относительного риска переломов позвонков на 46% по сравнению с плацебо (относительный риск (ОР)=0,54, 95%, доверительный интервал (ДИ) (0,366; 0,810); p=0,859). Наличие в анамнезе перенесенных внепозвоночных переломов не оказывало достоверного влияния на эффекты лечения (p=0,859).

Остеопороз в семейном анамнезе и риск перелома позвонка

Из 5082 пациенток отягощенный семейный анамнез по остеопорозу (переломы шейки бедра, позвонков и/или костей запястья у матери) был зарегистрирован у 1714 женщин (871 в группе получавших терапию Бивалосом, и 843 в группе плацебо). Через 3 года наблюдения в этой подгруппе возникновение минимум одного нового перелома позвонка отмечалось у 122 пациенток в группе стронция ранелата (15,3%) и у 168 пациенток (21,9%) в группе плацебо. Таким образом, в этой подгруппе пациенток с наследственной отягощенностью по остеопорозу терапия Бивалосом в дозе 2 г/сутки в течение 3 лет приводила к снижению относительного риска переломов позвонков на 31% по сравнению с плацебо (ОР=0,69; 95% ДИ (0,547; 0,873); p=0,002), в то время как в подгруппе пациенток без остеопороза в семейном анамнезе (n=3355) относительный риск переломов позвонков снизился на 44% (ОР=0,56; 95% ДИ (0,475; 0,664); p<0,001). Наличие остеопороза в семейном анамнезе достоверно не влияло на эффект лечения (p=0,359) [21].

Исходный индекс массы тела и риск переломов позвонков

По данным ВОЗ, около 1,7 миллиарда человек в мире имеют избыточную массу тела или ожирение. Таким образом, эта проблема также является актуальной для современного здравоохранения, однако примерно около 30% пациентов старшей возрастной группы, в силу различных причин (наличие хронических заболеваний, социальная неустроенность, стоматологические проблемы, однообразный пищевой рацион и др.), наоборот, имеют дефицит массы тела.

Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) на исходном этапе в общей популяции исследования составило 25,46 кг/м^2 (что является нормальным значением данного показателя): у 2508 пациенток ИМТ не превышал 25,46 кг/м^2 (1251 женщина в группе стронция ранелата и 1257 в группе плацебо), у 2497 пациенток ИМТ превышал 25,46 кг/м^2 (1244 женщины в группе стронция ранелата и 1253 в группе плацебо). В каждой из этих двух групп через 3 года наблюдения отмечалось снижение риска возникновения нового перелома позвонка у пациенток, получавших стронция ранелат, по сравнению с получавшими плацебо; возраст достоверно не влиял на этот эффект лечения (p=0,658). В подгруппе женщин с исходным ИМТ≤25,46 кг/м^2 относительный риск снизился на 37% (ОР=0,63; 95% ДИ (0,526; 0,765); p<0,001); один или более перелом позвонка был зарегистрирован у 181 пациентки в группе стронция ранелата (16,1%) и у 278 пациенток (24,6%) в группе плацебо. В подгруппе женщин с исходным ИМТ>25,46 кг/м^2 относительный риск снизился на 44% (ОР=0,56; 95% ДИ (0,458; 0,684); p<0,001); один или более перелом позвонка был зарегистрирован у 153 пациенток в группе стронция ранелата (13,6%) и у 258 пациенток (22,9%) в группе плацебо. Взаимосвязь эффектов лечения и исходного значения ИМТ не имела статистического значения (p=0,658) [21].

Таблица 3

Переносимость и безопасность стронция ранелата — препарата Бивалос

Симптомы	Группа женщин, получавших препарат Бивалос	Группа женщин, получавших плацебо	Достоверность различий
	Количество больных (%)		
Тошнота *	6,6	4,3	НД
Диарея*	6,5	4,6	НД
Гастрит	3,6	5,5	НД
Эзофагит	0,8	0,6	НД
Язвенная болезнь желудка	1,0	1,1	НД
Головная боль	3,0	2,4	НД
Кожные проявления (дерматит, экзема)	2,1	1,6	НД
Венозная тромбоэмболия **	0,9	0,6	НД

*Примечания: * — симптомы наблюдались на начальном этапе терапии и впоследствии не отличались от группы плацебо по частоте появлений; ** — ежегодная частота венозной тромбоэмболии у лиц соответствующего возраста в общей популяции; НД — не достоверно.*

Курение и риск перелома позвонка

Пристрастие к курению табака определялось как факт такого курения в прошлом и продолжение курения на момент обследования. К сожалению, при анализе данных не учитывалось наличие пассивного курения. В популяции из 5082 пациенток пристрастие к курению было зарегистрировано у 451 женщины (231 в группе стронция ранелата и 220 в группе плацебо). Через 3 года наблюдения возникновение одного или более перелома позвонка было отмечено у 34 пациенток в группе стронция ранелата (16,3%) и 51 пациентки (25,9%) в группе плацебо; активная терапия препаратом стронция ранелата в течение 3 лет способствовала снижению относительного риска перелома позвонка на 40%, по сравнению с плацебо (ОР=0,60; 95% ДИ (0,523; 0,695); p<0,001). Взаимосвязь эффектов лечения и наличия пристрастия к курению табака не была статистически достоверной (p=0,998) [21].

Переносимость и безопасность

На основании многочисленных исследований [10, 11, 16, 20] доказана хорошая переносимость стронция ранелата, так, основными симптомами, отмечаемыми пациентами, являлись изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (от 6,6 до 0,8%) и дерматологические до 2,1%. Однако при сравнении с группой плацебо ни по одной группе проявлений достоверных отличий не выявлено (табл. 3).

По данным ряда авторов [10, 12, 20] была доказана безопасность применения препарата Бивалос у пациентов, в том числе старшей возрастной группы (80 лет и старше). Однако препарат должен применяться с осторожностью у больных с высоким риском венозной тромбоэмболии.

Таким образом, результаты исследований SOTI и TROPOS несомненно доказывают эффективность применения препарата Бивалос как для лечения пациенток с постменопаузальным остеопорозом, так и в качестве профилактического средства — витальных осложнений ОП — переломов как позвонков, так и периферических отделов, в том числе и шейки и самой бедренной кости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беневоленская Л.И. «Российской ассоциации по остеопорозу 10 лет. Доклад на II конгрессе по остеопорозу» Остеопороз и остеопатии 2005 №3 с. 2—3

2. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Баркова Т.В. «Эпидемиологическая характеристика переломов конечностей в популяционной выборке лиц 50 лет и старше» «Остеопороз и остеопатии» 1998 № 2 с. 2—6

3. «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение» (клинические рекомендации) под ред. Беневоленской Л.И., Лесняк О.М. Москва, «Геотар-Медиа» 2005

4. «Руководство по остеопорозу» под ред. Беневоленской Л.И. Москва Бином. Лаборатория знаний 2003 с

5. «American association of endocrinologists (AACE) medical guidelines for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates fore 2003» Endocrinology Practice 2003 vol. 9, № 6 p. 544—564

6. Alvarez-Hernandes D. et al. «Influence of polymorphisms VDR and COLIA1 genes on the risk of osteoporotic fractures in aged men» Kidney Int. Supplement 2003 vol. 85 June p. S14—18

7. Brandstrom H. et al. «Single nucleotide polymorphisms in the human gene for osteoprotegerin are not related to bone mineral density or fracture in elderly women» Ibid p. 18—24

8. Brown J.P., Josse R.G. «2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada» CMAJ 2002 vol. 167 № 10 suppl. P. S1—S34

9. Canalis E., Hott M. et al. «The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro» Bone 1996 18 p. 517—523

10. Cortet B. et al. «Strontium ranelate: approach in postmenopausal osteoporosis» Revue du rhmatisme 2005, 72, p 16—22

11. European Summary of product characteristics, European Medicines Agency www.emea.eu.int.

12. Grynpas M.D., Marie P.J. «Effects of low doses of strontium on bone quality and quantity in rats» Bone 1990 11 p. 313—329

13. Harpavat M. et al. «Metabolic bone disease in inflammatory bowel disease» Journal Clinical Gastroenterology 2004 vol. 38 № 3 p. 218—224

14. Marie P.J., Garba M.T. et al. «Short-term effects of fluoride and strontium on bone formation and resorption in the mouse» Metabolism 1986 35 p. 547—551

15. McLean R.R. et al. «Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older person» N. Engl. Journal Medical 2004 Vol. 350, № 20, p. 2042—2049

16. Meunier P.J. et al. «The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis» The new England journal of medicine Jan. 29 2004, vol. 350, No 5, p. 459—469

17. Meunier P.J., Reginster J.Y. «Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis» Osteoporos Inter. 2003 14 (suppl. 3) p. 66—76

18. Moskalenko M.V. et al. «Analysis of association of Collal gene alleles with the development of osteoporosis» Genetics 2002 vol. 38 № 12 p. 1699—1703

19. Pierre J.Marie, Monigue Hott et al. «An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rate» American Society for bone and Mineral research June 2005, V. 20 № 6, p. 1065—1074

20. Reginster J.Y., Seeman E. et al. «Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment Of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study» The Journal of clinical endocrinology and metabolism may 2005, vol. 90, № 5, p. 2816—2822

21. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, et al.: Vertebral fracture risk reduction with strontium renelate in women with post-menopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. // J. Bone Mineral Research, 2006, Online published January, 22 pp.

22. Sattler A.M. et al. «Novel aspects on RANK ligand and osteoprotegerin in osteoporosis and vascular disease» Calcif. Tissue International 2004 vol. 74 № 1, p. 103—106

23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 71: Management of osteoporosis: a national clinical guideline, June 2003 (www.sign.ac.uk)

24. Van Meurs J.B. et al. «Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture» Ibid p. 2033—2041

25. Van Staa T.P. et al. «Inflammatory bowel disease and risk of fracture» Gastroenterology 2003 vol. 125 № 6, p. 1591—1597

БИВАЛОС®

Стронция ранелат

НОВОЕ в лечении постменопаузального остеопороза

- Единственный препарат, который одновременно стимулирует образование и уменьшает резорбцию кости[1]

"Восстанавливает и нормализует физиологический обмен в костной ткани"[2]

- Снижает риск переломов позвонков и шейки бедра[3-4]

Состав: Одно саше содержит: *действующее вещество:* Стронция ранелат 2 г. *Вспомогательные вещества:* аспартам (E951), мальтодекстрин, маннитол. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Рекомендуемая доза составляет 2 г (содержимое одного саше) в сутки. Рекомендуется препарат БИВАЛОС® перед сном. **Показания к применению:** Лечение остеопороза у женщин в периоде постменопаузы с целью снижения риска переломов позвонков и шейки бедра. **Свойства:** БИВАЛОС® является негормональным лекарственным препаратом для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. Стимулирует формирование и ингибирует резорбцию костной ткани, нормализует структуру кости, значительно уменьшает риск переломов позвонков и шейки бедра. **Противопоказания:** Известная повышенная чувствительность к стронция ранелату и любому из вспомогательных веществ препарата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Молоко и молочные продукты, а также лекарственные средства, содержащие кальций, могут уменьшать биодоступность стронция ранелата примерно на 60-70%. В этой связи, прием препарата БИВАЛОС® и указанных веществ должен разделяться промежутком времени не менее 2 часов. Прием антацидных препаратов через 2 часа после приема стронция ранелата. При назначении антибиотиков из группы тетрациклинового или хинолонового ряда лечение препаратом БИВАЛОС® следует приостановить. **Побочное действие:** *общие:* тошнота, диарея, головная боль и раздражение кожи. Данные эффекты выражены слабо, носят кратковременный характер и обычно не требуют прекращения приема препарата. **Предосторожность в применении:** В связи с отсутствием данных по безопасности применения стронция ранелата у больных с тяжелой почечной недостаточностью, препарат не рекомендуется назначать больным с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. БИВАЛОС® должен с осторожностью применяться у больных с высоким риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ), в том числе, у больных с эпизодами ВТЭ в анамнезе. Наличие в БИВАЛОСЕ® вспомогательного вещества аспартам может вызвать нежелательную реакцию у больных фенилкетонурией.

SERVIER
115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937 0700; факс: (495) 937 0701.

1 пакетик (саше) в день

References: 1. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, et al. *Calcif Tissue Int.* 2001;69:121-129. 2. European Summary of Product Characteristics. 3. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. *N Engl J Med.* 2004;350:459-468. 4. Rizzoli R, Reginster JY Diaz-Curiel M, et al. *Osteoporos Int.* 2004;15:S18. Abstract OC39.

ВОЗРАСТНОЙ ГИПОГОНАДИЗМ И ОСТЕОПОРОЗ:
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Г.Ж. МСХАЛАЯ, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО

Государственное учреждение Эндокринологический научный центр РАМН, Москв (директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Хотя исторически остеопороз воспринимался как заболевание, свойственное пожилым женщинам, в 1992 году была доказана зависимость минеральной плотности кости (МПК) проксимального отдела бедренной кости от возраста, характерная как для мужчин, так и для женщин [24].

Несмотря на очевидную связь остеопороза с инвалидизацией и смертностью, остеопороз у мужчин остается малоизученной проблемой. Диагноз остеопороза у мужчин ставится, главным образом, на основании измерения МПК [14], но стандартных параметров, необходимых для постановки диагноза у мужчин, недостаточно. Так, определение и диагноз остеопороза у мужчин опираются на стандарты, установленные для женщин, которые были признаны более или менее адекватными для мужской популяции [8, 45]. Физиология, патофизиология костной ткани и эпидемиология остеопороза гораздо лучше изучены у женщин, чем у мужчин [53].

В табл. 1 приведено сравнение физиологических аспектов костного ремоделирования у мужчин и женщин [53, 68].

Таблица 1

Физиологические и патофизиологические аспекты костного ремоделирования и развития остеопороза у мужчин и женщин

Показатель	Мужчины	Женщины
Пик костной массы [35]	17—18 лет	13—14 лет
Повышенная резорбция костной ткани [48]	В пожилом возрасте (>65 лет)	В периоде постменопаузы
Снижение МПК кортикальной кости	Медленное	Медленное
Снижение МПК губчатой кости	Медленное и прогрессирующее	Быстрое вскоре после менопаузы, далее медленное и прогрессирующее
Сопротивляемость кости к преломам	Высокая	Низкая
Риск остеопороза [42]	13—25%	50%
Дебют заболевания [42]	На 10 лет позже, чем у женщин	—
Распространенность остеопении после 50 лет [35, 42]	33—47%	50%
Распространенность остеопороза после 50 лет [35]	3—6%	13—18%
Пик костной массы	На 10% больше, чем у женщин	—
Риск перелома бедра в возрасте 50 лет и старше[46]	6%	17%
Риск перелома бедра после 65 лет [46]	5/1 000	10/1 000
Смертность в течение 1 года после перелома бедра [2]	31%	17%
Количество пациентов, у которых проводится терапия остеопороза в течение 1—5 лет после перелома [8]	27%	71%
Распространенность остеопоротического перелома позвоночника	После 50 лет — 5% [39]. После 60 лет — 10,1% [43]	К 60 годам — 11,6%; к 90 годам — 51,7% [19]

Остеопороз — заболевание, поражающее мужчин как молодого, так и пожилого возраста, в США распространенность остеопороза у мужчин старше 50 лет составляет 4—6%, а остеопении — от 33 до 47% [8]. В абсолютных цифрах это составляет 2,3 миллиона мужчин, больных остеопорозом, и 11,8 миллиона с пониженной МПК [41].

Согласно недавно проведенным исследованиям, частота переломов позвоночника среди людей старше 65 лет сопоставима у мужчин и у женщин [43].

Несмотря на относительно меньшую распространенность общего числа переломов у мужчин, смертность от них значительно выше, чем у женщин. Так, если частота переломов бедренной кости у мужчин составляет 11%, по сравнению с 23% у женщин, то смертность в результате осложнений повышается в 3,2 раза, в то время как у женщин — в 2,2 [56]. Такие же данные и по перелому позвоночника: смертность среди мужчин в 2,4 раза выше, чем среди женщин с аналогичным переломом, пятилетняя выживаемость же после такой травмы составляет 84% у женщин против 72% у мужчин. Перелом шейки бедра часто ведет к невозможности самостоятельного ухода за собой, 1/3 мужчин из данной популяции попадают в дома престарелых [57].

Частота перелома шейки бедра у мужчин драматически растет после 60 лет. На этот же период жизни приходится и снижение секреции андрогенов. Согласно проспективным исследованиям потеря МПК в поясничном отделе позвоночника у мужчин (от 30 до 80 лет) составляет 1,2—2% в год.

Распространенность остеопении у мужчин и женщин старше 50 лет существенно не отличается (табл. 1) [36]. Распространенность остеопороза же, наоборот, у мужчин ниже, чем у женщин [9, 14], что можно объяснить более высоким уровнем МПК у мужчин, чем у женщин того же возраста [59]. Остеопороз у мужчин возникает позже, чем у женщин [5, 45], и, как следствие, переломы у мужчин случаются в более пожилом возрасте [16, 54, 56].

Одной из основных причин остеопороза у пожилых мужчин является возрастное снижение уровня свободного тестостерона — возрастной андрогенодефицит. Возрастной андрогенный дефицит значительно ухудшает качество жизни и негативно влияет на функцию многих органов и систем [40].

Возрастные изменения костной ткани происходят у обоих полов, МПК снижается как в кортикальной, так и в губчатой кости [10, 51], однако у женщин происходит быстрая потеря МПК губчатой кости вскоре после наступления менопаузы. У мужчин не наблюдается столь резкого снижения уровня половых гормонов, какое имеет место у женщин в менопаузе, что, возможно, является одной из причин медленного снижения МПК.

По данным разных авторов, частота клинически выраженного возрастного андрогенного дефицита у мужчин старше 30-летнего возраста варьирует от 7% до 30%. По данным наиболее признанного авторитета в области фундаментальных исследований, посвященных возрастному андрогенному дефициту A. Vermeulen [63], в здоровой популяции мужчин средний уровень общего тестостерона в

плазме существенно не меняется до возраста 50—55 лет, а затем снижается со скоростью примерно 1% в год. Биологически активные фракции тестостерона, главным образом, свободный тестостерон, начинают снижаться в более раннем возрасте, уже примерно с 35 лет.

У молодых мужчин с гипогонадизмом также выявляется остеопороз. Jackson et al. [27] отмечал снижение секреции тестостерона в 71% случаев у пожилых мужчин с переломом шейки бедра, в то время как в группе контроля снижение секреции отмечалось только в 32% случаев. Во многих работах была показана корреляция между МПК и уровнем биодоступного тестостерона [31, 55], в то время как четкой корреляции с уровнем общего тестостерона найти не удалось [3, 31, 32, 33, 58].

Скорость снижения плотности костной ткани соответствует скорости снижения содержания свободного тестостерона, что позволяет считать возрастной гипогонадизм одной из основных причин, лежащих в патогенезе возрастного остеопороза.

Скорость потери плотности кортикальной костной ткани составляет от 0,2 до 1,0% в год, в то время как скорость снижения костной ткани в позвонках выше и составляет от 1,2 до 2% в год. Возрастное снижение МПК у мужчин представлено на рис. 1 [10].

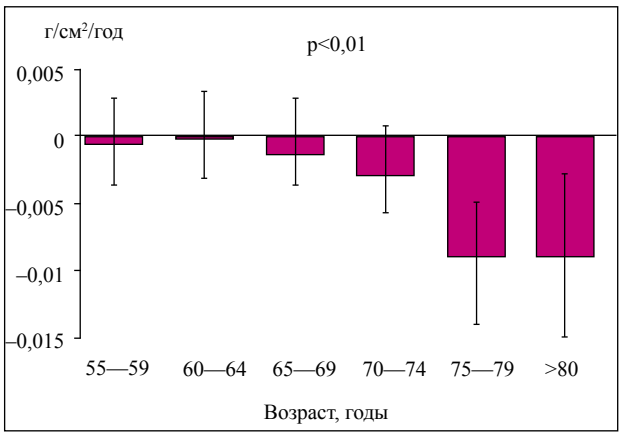


Рис. 1. Снижение плотности костной ткани у мужчин с возрастом

Около 20 лет считалось, что МПК поддерживается у мужчин — за счет мужских половых гормонов, у женщин — за счет эстрогенов, но за десятилетие появилось много работ, доказывающих роль эстрогенов в физиологии костного ремоделирования у мужчин [11, 19, 52]. В настоящее время известно, что в костной ткани могут синтезироваться различные метаболиты андрогенов и эстрогенов [13]. Костная ткань представляет собой мишень и для циркулирующих в крови, и для образующихся местно половых стероидов, а в клетках костной ткани экспрессируются как рецепторы к андрогенам и эстрогенам, так и ароматаза [61].

У здорового взрослого мужчины около 30—50 мкг эстрадиола в день образуется путем ароматизации из андрогенов, от 5 до 10 мкг синтезируется напрямую в яичках (10—20%), а оставшиеся 40—45 мкг (80—90%) — путем местной ароматизации андрогенов, в основном тестостерона, в различных тканях: жировой, мышечной, ткани головного мозга, печени, костной ткани [22]. Нормальный уровень эстрадиола у мужчин колеблется в пределах 66—147 пмоль/л, что в 10 раз меньше уровня эстрадиола у женщин в период пременопаузы (73—734 пмоль/л) [22, 62]. У мужчин уровень эстрадиола, в частности его биодоступная фракция, снижается с возрастом [34], параллельно с прогрессирующим снижением тестостерона [20, 25], но уровень эстрадиола у стареющих мужчин выше, чем у женщин в постменопаузе (36—73 пмоль/л) [33]. Тяжелая форма эстрогендефицита возникает у мужчин в случае значительного снижения уровня андрогенов, а также при мутациях генов, кодирующих рецептор эстрогена или ароматазу.

На органном уровне эстрогены способствуют поддержанию скелетной массы, на тканевом уровне — поддерживают баланс между формированием костной ткани и ее резорбцией [38], на клеточном уровне — влияют на образование, продолжительность жизни и функциональную активность, как остеобластов, так и остеокластов. В конце 80-х годов рецепторы к эстрогенам были найдены на остеобластах у человека и крыс [17], а в 1991—1992 годах — на остеокластах цыпленка и человека [47], что свидетельствует о прямом воздействии половых гормонов на костные клетки. Эстрогены подавляют формирование и активность остеокластов, увеличивая апоптоз, и уменьшая и продолжительность их жизни [26]. Многие исследования подтверждают позитивное влияние эстрогенов на образование, дифференцировку, пролиферацию и функциональную активность остеобластов [37, 50].

Как и эстрогены, андрогены подавляют костную резорбцию [6]. Андрогены оказывают на костную ткань как прямое, так и непрямое (опосредованное) действие. Прямое действие андрогенов заключается в их влиянии на апоптоз, что проявляется в увеличении продолжительности жизни как остеобластов [38], так и снижения продолжительности существования остеокластов [12]. Андрогены также незначительно стимулируют пролиферацию остеобластов [29]. Большая часть эффектов тестостерона на костеобразование осуществляется опосредованно через действие эстрогенов [18], которые образуются из андрогенов под воздействием ароматазы. Однако именно прямое действие тестостерона на костную ткань и привносит различия в строение мужского и женского скелетов. Тестостерон и эстрогены влияют как на различные этапы дифференцировки остеобластов, так и на различные участки костной ткани. Так, тестостерон стимулирует периостальный рост кости [64], в то время как эстрогены препятствуют ему [60]. В постпубертатном возрасте костная масса у мальчиков больше на 25%, чем у девочек, что объясняется повышением уровня именно сывороточного тестостерона, так как уровень ГР (гормон роста) и ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста-1) одинаков или даже больше у девочек.

Андрогены оказывают и самостоятельное «прямое» действие на костную ткань, которое обеспечивает половые различия в строении скелета мужчины и женщины. Чувствительность к мужским половым гормонам остеобластов различной локализации неодинакова. В опытах на крысах показано, что периостальный рост кости ингибируется эстрогенами, но стимулируется тестостероном [64]. Это логично, учитывая, что одним из важных половых различий в строении скелета является большая толщина кости. Более того, в случае гомозиготных нуль-мутаций гена эстроген-рецептора β, проявляющего антагонистические свойства к эстроген-рецептору α, наблюдалось увеличение роста самок мышей, но не самцов [65]. Степень влияния андрогенов на МПК зависит от выраженности андроген-рецепторов на остеокластах [49].

Важную роль в патогенезе переломов при остеопорозе играет частота падений [15]. У мужчин с гипогонадизмом от-

мечается снижение мышечного тонуса, что ведет к повышенному риску падений. Адекватная физическая нагрузка у мужчин приводит к увеличению мышечного тонуса и мышечной силы, что, в свою очередь, ведет к уменьшению частоты переломов [28]. Тестостерон, как известно, оказывает анаболическое действие, при восстановлении его уровня отмечается увеличение мышечной силы и мышечного тонуса у мужчин с гипогонадизмом [21, 66]. Следовательно, восстановление уровня тестостерона оказывает положительное действие не только на костную ткань, но и на мышечный компонент.

Таким образом, у мужчин со сниженной МПК необходимо исследование тестостерона и эстрогенов для исключения андрогендефицита. При выявлении последнего необходимо задуматься о назначении гормональной заместительной терапии, направленной на нормализацию уровня тестостерона и восстановление нормального уровня МПК.

Последние годы Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) все больше уделяет внимания вопросу приверженности пациентов к назначенному лечению [67]. Низкая приверженность длительному лечению ставит под серьезную угрозу эффективность лечения, так, до 50% пациентов с хроническими заболеваниями самостоятельно прекращают лечение. Решение этой проблемы способно принести большую пользу как больным, так и обществу в целом. Одним из главных факторов приверженности пациентов к лечению являются частота приема и предпочтение терапии. Сокращение частоты приема препарата с ежедневного или еженедельного до ежемесячного и, возможно, более редкого способно повысить частоту приверженности.

На данный момент существует несколько групп препаратов, применяемых в практике лечения возрастного андрогенодефицита:

1. пероральные препараты: тестостерона ундеканоат, местеролон;
2. внутримышечные препараты: тестотерона ундеканоат (Небидо), тестостерона пропионат, тестостерона энантат и др;
3. подкожные: различные имплантанты тестостерона;
4. трансдермальные: гель дигидротестостерона, мошоночные пластыри, гель тестостерона.

Внутримышечные инъекции пролонгированных эфиров тестостерона на данный момент являются широко применяемым методом заместительной терапии у мужчин с гипогонадизмом. Среди широкого спектра препаратов тестостерона для лечения гипогонадизма обращает на себя внимание инновация фирмы Schering AG — Небидо (каждая ампула содержит 1000 мг тестостерона ундеканоата в 4 мл раствора для внутримышечных инъекций).

Небидо является пролонгированным препаратом для лечения гипогонадизма у мужчин, который применяется 1 раз в 3 месяца, что требует только 4 инъекций в год, обеспечивая более высокую приверженность пациентов к терапии. После одной инъекции Небидо уровень тестостерона поддерживается без патологических повышений и снижений в физиологических пределах в течение 3 месяцев, что крайне важно при применении у пожилых мужчин. Небидо эффективно снижает проявления гипогонадизма и предотвращает осложнения, связанные с дефицитом тестостерона. Важным преимуществом Небидо для пациента являются быстрое наступление эффекта и длительность действия препарата, которая позволяет не зависеть от необходимости частого обращения к врачу.

После введения тестостерона ундеканоат постепенно высвобождается из депо и расщепляется эстеразами сыворотки крови на тестостерон и ундеканоат. Действие тестостерона ундеканоата на организм идентично действию эндогенного тестостерона. Повышение уровня тестостерона в сыворотке крови по сравнению с исходным отмечается уже на следующий день и достигает физиологических значений через три дня после первой инъекции.

Параллельно с нормализацией уровня тестостерона возможно назначение препаратов, направленных на снижение костной резорбции: бисфосфонатов, кальцитонинов, средств, оказывающих многостороннее действие на костную ткань (витамин D и его метаболиты).

В аптечной сети России из бисфосфонатов, позиционирующихся для лечения остеопороза у мужчин, доступен алендронат (Фосамакс). Алендронат назначают по 70 мг 1 раз в неделю либо по 10 мг ежедневно длительно в течение 3—5 лет. Противопоказаниями к назначению алендроната являются гиперчувствительность к препарату, гипокальциемия, заболевания пищевода (ахалазия или стриктура). Алендронат относительно противопоказан пациентам с острыми заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Гипокальциемия и другие нарушения минерального обмена должны быть скорректированы до назначения алендроната.

Прирост МПК на фоне терапии андрогенами составляет от 5 до 14% (табл. 2).

Таблица 2

Эффективность монотерапии фосамаксом и монотерапии андрогенами на МПКТ у мужчин с гипогонадизмом

Количество пациентов	Терапия, продолжительность	Прирост МПК: L_1—L_4, г/см^2
87 [44]	10 мг алендроната ежедневно в течение 3 месяцев	7,1%±0,3 за 24 месяца
36 [30]	Тестостерона энантат 100 мг в неделю в течение 18 месяцев	5±1% и 14±3% за 6 и 18 месяцев соответственно
21 [4]	Сустанон-250 каждые 2 недели в течение 6 месяцев	5% за 6 месяцев

В табл. 2 представлены результаты работ, в которых оценивалась эффективность монотерапии фосамаксом и монотерапии андрогенами на МПК у мужчин с гипогонадизмом: в результате монотерапии фосамаксом достигнуто увеличение МПК L_1—L_4 на 7,1% за 24 месяца, а при монотерапии андрогенами — увеличение МПК L_1—L_4 от 5 до 14% за 6 месяцев.

Наибольший интерес представляет собой возможность комбинированной терапии андрогенами и бисфосфонатами. К сожалению, крупных многоцентровых исследований, направленных на изучение данного вопроса не проводилось.

Кальцитонин — полипептидный гормон, вырабатываемый парафолликулярными клетками щитовидной железы. Основными эффектами являются гипокальциемический и гипофосфатемический, которые реализуются вследствие угнетения дифференцировки и активности остеокластов и, как следствие, замедления костной резорбции. Наиболее предпочтительной формой введения кальцитонина является назальный спрей вследствие значительно меньшего количества побочных эффектов, по сравнению с парентеральной формой введения. [1]

Важное значение имеет необходимое потребление кальция и витамина D. Кальций усиливает антирезорбтивный эффект эстрогенов на кости. Для минимизации побочных эффектов, улучшения всасывания препараты кальция следует принимать во время или после еды.

Витамин D необходим для достаточной абсорбции кальция и нормального костного метаболизма.

При отсутствии гиперкальциемии кальция карбонат в суточной дозе 1000 мг и витамин D 800 МЕ могут использоваться в качестве комбинированной терапии с половыми стероидами, бисфосфонатами, кальцитонином. [1]

Существенное значение в профилактике остеопороза имеют отказ от вредных привычек (курение, алкоголь), умеренные физические нагрузки, профилактика падений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С возрастом у мужчин происходит снижение как мужских, так и женских половых стероидов. Доказано более выраженное влияние эстрогенов на процессы костного ремоделирования. Снижение каждого из половых стероидов приведет к негативному влиянию на костную ткань у мужчин. В клинической практике необходимы выявление случаев возрастного андрогенодефицита и своевременное его лечение для предотвращения развития серьезных осложнений гипогонадизма, в частности, остеопороза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации по остеопорозу под ред. Л.И. Беневоленской и О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005, 176 с.
2. Amin S, Felson DT: Osteoporosis in men. Rheum Dis Clin North Am 2001; 27: 19—47.
3. Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW & Felson DT. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. Annals of Internal Medicine 2000 133 951–96
4. Anderson FH, Francis RM, Peaston RT, Wastell HJ. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis: effects of six months' treatment on markers of bone formation and resorption. J Bone Miner Res. 1997 Mar;12 (3) : 4721—8.
5. Bacon WE, Smith GS & Baker SP. Geographic variation in the occurrence of hip fractures among the elderly white US population. American Journal of Public Health 1989 79 1556–1558
6. Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, Girasole G, Broxmeyer H, Dalrymple SA, Murray R, Manolagas SC Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor J Clin Invest. 1995 Jun;95 (6) : 2886—95
7. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency N Engl J Med. 1998 Aug 27;339 (9) : 599—603
8. Bilezikian JP. Osteoporosis in men. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999 84 3431–3434.
9. Boonen S & Vanderschueren D. Bone loss and osteoporotic fracture occurrence in aging men. In Textbook of Men's Health, pp 455–462. Eds B Lunenfeld & L Gooren. New York, NY: Parthenon Publishing Group, 2002
10. Burger H, de Laet CE, van Daele PL, Weel AE, Witteman JC, Hofman A & Pols HA. Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam Study. American Journal of Epidemiology 1998 147 871–879
11. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, Korach KS & Simpson ER. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. New England Journal of Medicine 1997 337 91–95
12. Chen J.R., Kousteni S., Bellido T., Han L., DiGregorio G.B., Jilka R.L., Manogalas S.C. 2001 gender-independent induction of murine osteoclast apoptosis in vitro by either estrogens or non-aromatizable androgens. J. Bone Miner res. 16 (Suppl 1) : S159
13. Compston J. Local biosynthesis of sex steroids in bone. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2002 87 5398–5400
14. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. American Journal of Medicine 1993 94 646–650
15. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. Lancet 1996;348: 145—9.,
16. Donaldson LJ, Cook A & Thomson RG. Incidence of fractures in a geographically defined population. Journal of Epidemiology and Community Health 1990 44 241–245
17. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC, Riggs BL Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells Science. 1988 Jul 1;241 (4861) : 84—6
18. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men J Clin Invest. 2000 Dec;106 (12) : 1553—60
19. Faustini-Fustini M, Rochira V & Carani C. Oestrogen deficiency in men: where are we today? European Journal of Endocrinology 1999 140 111–129
20. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ & McKinlay JB. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2002 87 589–598
21. Ferrando Arny A., Melinda Sheffield-Moore, Catherine W. Yeckel, Charles Gilkison, Jie Jiang, Alison Achacosa, Steven A. Lieberman, Kevin Tipton, Robert R. Wolfe, and Randall J. Urban Testosterone administration to older men improves muscle function: molecular and physiological mechanisms Am J Physiol Endocrinol Metab, Mar 2002; 282: 601—607
22. Gooren LJ & Toorians AW. Significance of oestrogens in male (patho) physiology. Annales d'Endocrinologie 2003 64 126–135
23. Grumbach MM Estrogen, bone, growth and sex: a sea change in conventional wisdom J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13 Suppl 6: 1439—55
24. Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ: Bone mineral density in elderly men and women: Results from the Framingham Osteoporosis study. J Bone Miner Res 1992; 7: 547—553
25. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J & Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001 86 724–731
26. Hughes DE, Dai A, Tiffee JC, Li HH, Mundy GR, Boyce BF Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta Nat Med. 1996 Oct;2 (10) : 1132—6
27. Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman AM. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study Am J Med Sci. 1992 Jul;304 (1) : 4—8.
28. Karlsson MK. Skeletal effects of exercise in men. Calcif Tissue Int. 2001; 69: 196—9
29. Kasperk CH, Wergedal JE, Farley JR, Linkhart TA, Turner RT, Baylink DJ Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro Endocrinology. 1989 Mar;124 (3) : 1576—8
30. Katznelson L, JS Finkelstein, DA Schoenfeld, DI Rosenthal, EJ Anderson and A Klibanski Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Vol 81, 4358—4365, Copyright © 1996 by Endocrine Society

31. Kenny AM, Prestwood KM, Marcello KM & Raisz LG. Determinants of bone density in healthy older men with low testosterone levels. Journal of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences 2000 55 492–497

32. Khosla S, Melton LJ 3rd & Riggs BL. Estrogens and bone health in men. Calcified Tissue International 2001 69 189–192.

33. Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ & O'Fallon WM. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001 86 3555–3561

34. Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG & Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998 83 2266–2274

35. Lombardi A, Ross PD: The assessment of bone mass in men. Calcif Tissue Int 2001; 69: 222—224.

36. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB & Heyse SP. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. Journal of Bone and Mineral Research 1997 12 1761–1768

37. Majeska RJ, Ryaby JT, Einhorn TA Direct modulation of osteoblastic activity with estrogen J Bone Joint Surg Am. 1994 May;76 (5) : 713—21

38. Manolagas SC Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis Endocr Rev. 2000 Apr;21 (2) : 115—37

39. Melton LJ III, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL: How many women have osteoporosis? J Bone Miner Res 1992;7: 1005—1010

40. Morales A, Lunenfeld B. Androgen replacement therapy in aging men with secondary hypogonadism. Draft recommendations for endorsement by ISSAM. Aging male 2001;4;151—62

41. National Osteoporosis Foundation: America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass in Our Nation. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2002

42. Olszynski WP, Davison SK, Adachi JD, : Osteoporosis in men: Epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. Clin Ther 2004; 26: 15—28.

43. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. J Bone Miner Res. 1996 Jul;11 (7) : 1010—8.

44. Orwoll Eric, Mark Ettinger, Stuart Weiss, Paul Miller, David Kendler, John Graham, Silvano Adami, Kurt Weber, Roman Lorenc, Peter Pietschmann, Kristel Vandormael, and Antonio Lombardi Alendronate for the Treatment of Osteoporosis in Men N. Engl. J. Med., Aug 2000; 343: 604—610

45. Orwoll ES & Klein RF. Osteoporosis in men. Endocrine Reviews 1995 16 87–116

46. Orwoll ES: Osteoporosis in men. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 349—367.

47. Oursler MJ, Pederson L, Fitzpatrick L, Riggs BL, Spelsberg T Human giant cell tumors of the bone (osteoclastomas) are estrogen target cells Proc Natl Acad Sci U S A. 1994 Jun 7;91 (12) : 5227—31

48. Parfitt A.M 2000 Skeletal heterogeneity and the purposes of bone remodeling: implications for the understanding of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 433—447

49. Pederson L, Kremer M, Judd J, Pascoe D, Spelsberg TC, Riggs BL, Oursler MJ Androgens regulate bone resorption activity of isolated osteoclasts in vitro Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Jan 19;96 (2) : 505—10.

50. Qu Q, Perala-Heape M, Kapanen A, Dahllund J, Salo J, Vaananen HK, Harkonen P Estrogen enhances differentiation of osteoblasts in mouse bone marrow culture Bone. 1998 Mar;22 (3) : 201—9

51. Riggs BL, Khosla S & Melton LJ 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. Journal of Bone and Mineral Research 1998 13 763–773

52. Rochira V, Balestrieri A, Faustini-Fustini M & Carani C. Role of estrogen on bone in the human male: insights from the natural models of congenital estrogen deficiency. Molecular and Cellular Endocrinology 2001 178 215–220

53. Rochira V, Balestrieri A, Madeo B, Zirilli L, Granata A R M, Carani C Osteoporosis and male age-related hypogonadism: role of sex steroids on bone (patho) physiology. European Journal of Endocrinology, 2006, Vol 154, Issue 2, 175—185

54. Sanders KM, Seeman E, Ugoni AM, Pasco JA, Martin TJ, Skoric B, Nicholson GC & Kotowicz MA. Age- and gender-specific rate of fractures in Australia: a population-based study. Osteoporosis International 1999 10 240–247

55. Scopacasa F, Horowitz M, Wishart JM, Morris HA, Chatterton BE & Need AG. The relation between bone density, free androgen index, and estradiol in men 60 to 70 years old. Bone 2000 27 145–149

56. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet 2002 359 1841–1850.

57. Sernbo I, Johnell O: Consequences of a hip fracture: A prospective study over 1 year. Osteoporos Int 1993; 3: 148—153.

58. Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, Hui SL, Peacock M & Johnston CC. Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. Journal of Clinical Investigation 1997 100 1755–1759

59. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man N Engl J Med. 1994 Oct 20;331 (16) : 1056—61

60. Turner RT, Colvard DS, Spelsberg TC Estrogen inhibition of periosteal bone formation in rat long bones: down-regulation of gene expression for bone matrix proteins Endocrinology. 1990 Sep;127 (3) : 1346—51

61. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R & Ohlsson C. Androgens and bone. Endocrine Reviews 2004 25 389–425

62. Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S & van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. Aging Male 2002 5 98–102.

63. Vermeulen A. some reflections on the endocrinology of the aging male. The Aging,ale. 1998; 16: 163—8.

64. Wakley GK, Schutte HD Jr, Hannon KS, Turner RT Androgen treatment prevents loss of cancellous bone in the orchidectomized rat J Bone Miner Res. 1991 Apr;6 (4) : 325—30

65. Windahl SH, Vidal O, Andersson G, Gustafsson JA, Ohlsson C Increased cortical bone mineral content but unchanged trabecular bone mineral density in female ERbeta (-/-) mice J Clin Invest. 1999 Oct;104 (7) : 895—901

66. Wittert Gary A., Ian M. Chapman, Matthew T. Haren, Shylie Mackintosh, Penelope Coates, and John E. Morley Oral Testosterone Supplementation Increases Muscle and Decreases Fat Mass in Healthy Elderly Males With Low-Normal Gonadal Status J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci., Jul 2003; 58: 618 -625.).

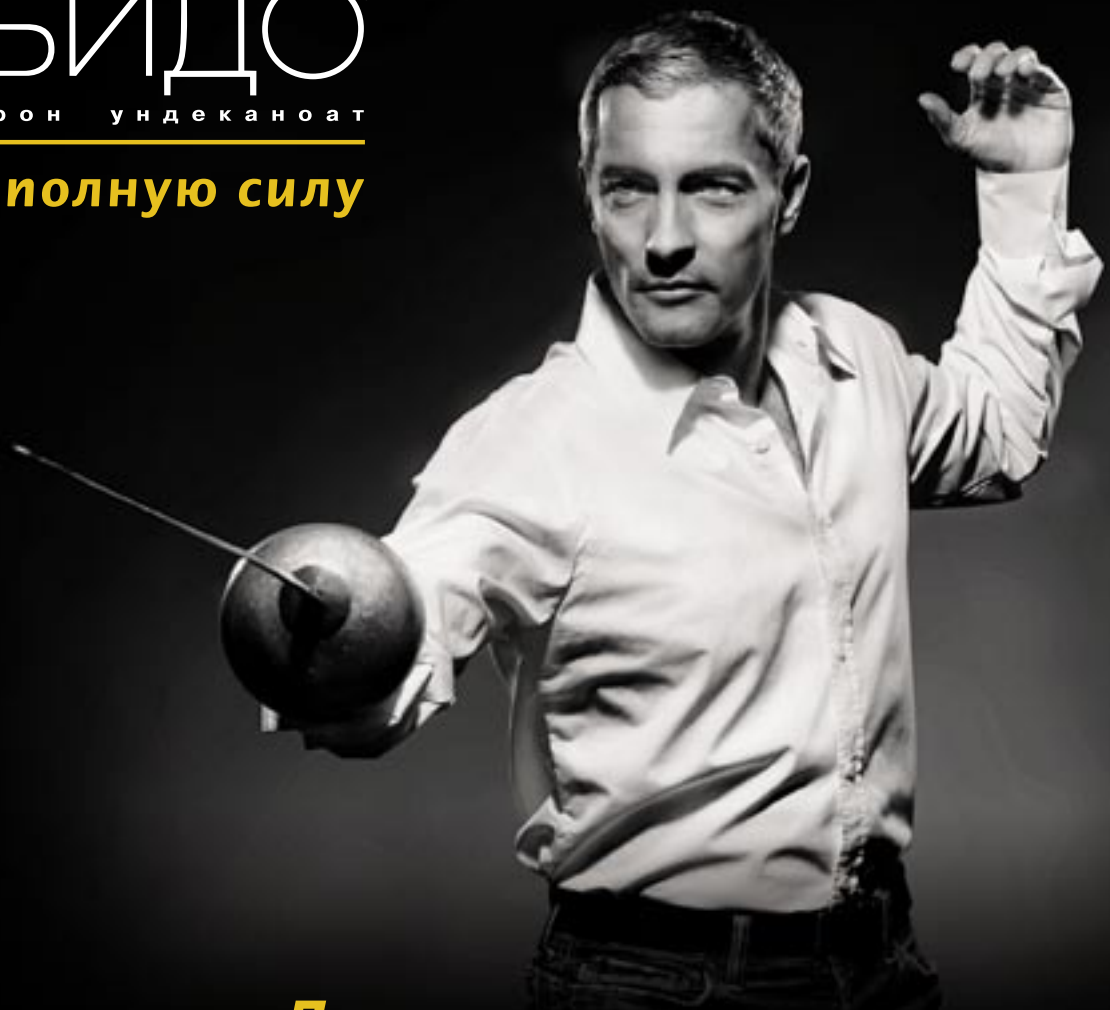
67. World Health Organization Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003. WHO/MNC/03/01

68. Wright J. Vonda Osteoporosis in Men J Am Acad Orthop Surg, Vol 14, No 6, June 2006, 347—353

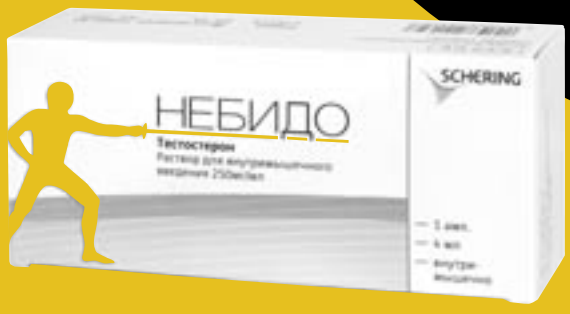
НЕБИДО®

тестостерон ундеканоат

Живи в полную силу



Для восстановления физиологического уровня тестостерона



4 инъекции в год*

* раз в 10-14 недель

www.nebido.ru

www.test-testosteron.ru

Небидо® (Nebido®)

Раствор для внутримышечного введения 250 мг/мл
Показания: Недостаточность тестостерона при первичном и вторичном гипогонадизме у мужчин.
Противопоказания: Андрогенозависимая карцинома предстательной или молочной железы у мужчин; гиперкальциемия, сопутствующая злокачественным опухолям; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе; повышенная чувствительности к любому из компонентов препарата. Небидо® не применяют у женщин.
Способ применения и дозы: Инъекция Небидо® (в 1 ампуле содержится 1000 мг тестостерона ундеканоата) производится внутримышечно один раз в 10 - 14 недель. При такой частоте инъекций обеспечивается поддержание достаточного уровня тестостерона, и не происходит кумуляции вещества.
Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

ЗАО «АО ШЕРИНГ», полномочный представитель Bayer Schering Pharma в России
Москва (495) 231 12 00; Санкт-Петербург (812) 331 36 00; Ростов-на-Дону (863) 295 05 14; Казань (843) 267 61 277; Екатеринбург (343) 355 31 76; Новосибирск (383) 222 18 97; Хабаровск (4212) 41 42 29;
Отдел оптовых продаж (495) 231 12 10;
Аптечный склад ЗАО «АО ШЕРИНГ" (495) 231 49 56
www.bayerscheringpharma.ru

Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

U 1063 CIS от 06.03.2007

КАЛЬЦИЙ И ВИТАМИН D: РАЗОЧАРОВАНИЕ ИЛИ УТОЧНЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ?

О.М. ЛЕСНЯК
Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

Адекватное потребление кальция и витамина D традиционно считается важной составной частью лечения и профилактики остеопороза. Этому имеются серьезные теоретические предпосылки. Известно, что адекватное потребление кальция с пищей способствует поддержанию достаточной плотности костной ткани, а его низкая абсорбция в кишечнике и снижение потребления с возрастом ассоциируются с повышением риска переломов. Витамин D необходим для достаточной абсорбции кальция и нормального костного метаболизма. При старении снижается уровень 1,25-гидроксивитамина D, что обусловлено снижением функции почек, сокращением времени пребывания на солнце, а также уменьшением способности кожи синтезировать витамин D. Недостаток витамина D может привести к вторичному гиперпаратиреозу, который, в свою очередь, реализуется в усилении костного обмена. Витамин D также играет роль в поддержании мышечной силы и способности к балансировке через воздействие на высокоспецифичные рецепторы в мышечной ткани, что имеет большое значение в профилактике падений, а следовательно, и переломов у пожилых [1].

Вместе с тем вопрос о клиническом значении дополнительного приема препаратов кальция и витамина D нуждается в отдельном обсуждении. Если умеренное положительное влияние кальция и витамина D (чаще при их дефиците) на минеральную плотность кости считается доказанным [2—4], то их эффективность в отношении снижения частоты переломов остается предметом исследований.

До последнего времени были известны единичные работы, направленные на изучение частоты переломов при приеме препаратов кальция и витамина D. Доказано, что прием каждого из них по отдельности не приводит к снижению риска переломов [2, 4, 5]. Одна из первых работ по исследованию влияния комбинированного приема кальция и холекальциферола (витамина D_3) на риск переломов костей периферического скелета [6] была проведена на пожилых женщинах, проживающих в домах престарелых. Она продемонстрировала увеличение МПК в проксимальном отделе бедра на 2,7% (против снижения на 4,6% в группе плацебо, $p<0,001$) и снижение риска перелома шейки бедра на 43% (RR 0,57, 95% ДИ 0,31—0,93) при приеме карбоната кальция в суточной дозе 1200 мг и витамина D_3 в дозе 800 МЕ в течение 18 мес. Таким образом, была доказана эффективность данного лечения в предупреждении перелома шейки бедра у пациентов домов престарелых. Ситуация в популяции оставалась менее определенной.

Начиная с 2005 г. опубликовано 4 новых исследования и один метаанализ [7—10,13], результаты которых вновь инициировали интерес к данной проблеме. В отличие от вышеприведенного исследования [6] все четыре РКИ были проведены не в домах престарелых, а среди обычных пожилых людей в популяции. Открытое контролируемое рандомизированное испытание в первичной сети Великобритании Porthouse et al. [7], включавшее более 3300 пожилых женщин (70 лет и старше) с одним и более факторами риска остеопороза, не выявило влияния двухлетнего приема 800 МЕ витамина D и 1000 мг кальция на риск малотравматичных переломов: odds ratio (OR) 1,01 (95%ДИ 0,71—1,43) и перелома шейки бедра OR 0,75 (95%ДИ 0,31—1,78). Другое исследование (RECORD) [8] оценивало риск повторных переломов при приеме той же дозы кальция и витамина D (в комбинации и по отдельности) у более 5200 чел. 70 лет и старше (85% женщин) с малотравматичными переломами в сравнении с плацебо. Через 24 мес. число вновь развившихся переломов было одинаковым во всех четырех группах. В частности, Hazard Ratio (HR) в группе плацебо: 1,02 (95% ДИ 0,88—1,19), в группе комбинированного лечения: 1,01 (95% ДИ 0,75—1,36). Не было также различий в частоте переломов шейки бедра, смертельных исходов и падений.

Эти исследования, и особенно их отрицательные результаты, подняли ряд очень важных вопросов. Первый — вопрос о важности соблюдения больным рекомендаций по режиму приема, дозировке препаратов и постоянству приема (adherence) и его влиянии на результаты исследования. Логично предположить, что лишь постоянный прием кальция и витамина D может реализоваться в постоянном подавлении вторичного гиперпаратиреоза. В исследованиях Porthouse et al. [7] и RECORD [8] только половина пациентов придерживались рекомендованной схемы приема, что могло отразиться на результатах испытания. В реальной жизни пожилые люди, в отличие от пациентов домов престарелых, не имеют строгого контроля за лечением со стороны медицинского персонала. Этим частично можно объяснить худшие результаты в исследованиях, проведенных в первичной сети.

Оба исследования проводились на пожилых людях, свободно живущих в популяции (они могут иметь меньший риск дефицита витамина D). Уровень витамина D не изучался в исследовании [7], а в RECORD был известен только у 1,1%. При этом достигнутый в результате лечения уровень был низким: 62 nmol/L (24,8 ng/mL), что косвенно подтверждает несоблюдение рекомендаций по приему. Интересно, что контрольная группа в исследовании [7] не получала никакого лечения (исследование было открытым, не плацебо-контролируемым), но была информирована о важности добавок кальция и витамина D. Понятно, что нельзя исключить их самостоятельный прием в контрольной группе.

Поскольку исследование RECORD [8] изучало не первичную, а вторичную профилактику у пожилых людей (включены больные, ранее перенесшие перелом), его результаты могут быть экстраполированы только на эту группу с выводом: вторичная профилактика остеопороза комбинацией кальция и витамина D не эффективна.

В 2006 г. опубликовано еще одно плацебо-контролируемое испытание, являющееся частью известного исследования Women's Health Initiative (WHI) [9], в котором 36 282 женщины в постменопаузе (50—79 лет) были рандомизированы на прием 1000 мг элементарного кальция в виде карбоната с 400 МЕ витамина D_3 либо плацебо. Риск переломов за 7 лет наблюдения снижался в группе активного лечения, однако статистически незначимо: для шейки бедра HR 0,88 (95%ДИ 0,72—1,08), для клинически манифестного перелома позвонка HR 0,90 (95%ДИ 0,74—1,10), для всех переломов 0,96 (95%ДИ 0,91—1,02).

Эти результаты также требуют анализа и осмысления. В исследование включались женщины на основе состояния постменопаузы, а не на основе наличия у них других известных факторов риска остеопороза либо низкой МПК. Это говорит о том, что результаты данного РКП применимы

ко всем женщинам в популяции в постменопаузе. Кроме того, на момент рандомизации пациентки обеих групп получали достаточно кальция и витамина D с пищей. Был также разрешен самостоятельный прием добавок кальция и витамина D. Следовательно, доказана неэффективность приема комбинированных препаратов кальция и витамина D у женщин в постменопаузе без остеопороза и риска гиповитаминоза D, а также при нормальном уровне приема кальция с пищей. Таким образом, исследование подтверждает, что неограниченное применение препаратов кальция и витамина D в популяции не нужно. Еще одним смещающим фактором было то, что более половины женщин и основной, и контрольной групп принимали гормональную заместительную терапию, которая, как показали предыдущие публикации по WHI, способствует профилактике перелома шейки бедра.

Низкий уровень соблюдения больным рекомендаций по приему (adherence) в данном исследовании (только 59% пациентов приняли за все время испытания более 80% доз препаратов) вновь поднял вопрос о важности постоянного приема кальция и витамина D.Еще более существенно: когда исследователи ограничили анализ только теми женщинами, которые полностью соблюдали рекомендации по приему, то снижение риска перелома шейки бедра оказалось статистически значимым: HR 0,71 (95% ДИ 0,52—0,97).

Необходимо подчеркнуть, что доза витамина D в данном исследовании (400 МЕ) была очень низкой, хотя в то время, когда планировалось данное исследование, она считалась вполне оправданной. Позже, в 2005 г., опубликован метаанализ [10], основанный на 7 РКИ с общим числом пациентов 9820, ср. возраст 79 лет, 68% — женщины. Анализ показал, что эффективность витамина D в профилактике переломов напрямую зависит от дозы. В исследованиях, в которых использовалась доза витамина D 400 МЕ, риск перелома шейки бедра и любого внепозвоночного перелома не снижался: RR 1,15 (95% ДИ 0,88—1,50) и 1,03 (95% ДИ 0,86—1,24) соответственно. При приеме 700—800 МЕ витамина D отмечено статистически значимое снижение риска перелома бедра [(RR 0,74 (95% ДИ 0,61—0,88) при NNT 45 (95% ДИ 28—114) в течение 2—5 лет] и любого внепозвоночного перелома [RR 0,77 (95% ДИ 0,68—0,87) при NNT 27 (95% ДИ 19—49) в течение 2—5 лет]. Подчеркивается, что для достижения данного эффекта концентрация 25 (OH) D_3 в крови должна быть 80—100 нмоль/л.

Интересно, что от дозы витамина D зависит и частота падений у пожилых людей. В систематическом обзоре, не учитывавшем различия в дозах, риск падений не снижался (RR=0,87; 95% ДИ=0,70—1,08) [11], а в метаанализе [12] витамин D в дозе 800 МЕ в сутки статистически значимо снижал частоту падений на 35%. Эти данные подтверждены результатами недавно опубликованного РКИ [13], в котором при приеме 700 МЕ витамина D в сочетании с 500 мг цитрата кальция частота падений у женщин старше 65 лет снижалась на 46% (OR 0,54, 95% ДИ 0,30—0,97).

Таким образом, исследования последних лет, посвященные изучению клинической эффективности комбинированных препаратов кальция и витамина D_3, дали довольно неожиданные, но при ближайшем рассмотрении предсказуемые результаты. Вывод один: назначение этих, как и любых других, лекарственных препаратов должно производиться по показаниям. Здоровым женщинам без факторов риска остеопороза, получающим достаточно кальция с пищей, добавки не нужны. Они показаны, в первую очередь, людям с дефицитом кальция или витамина D, для профилактики стероидного остеопороза, а также пациентам с остеопорозом, получающим антирезорбтивную или анаболическую терапию. При этом важно обращать внимание на постоянный прием полной рекомендуемой дозы.

Вместе с тем очевидно, что эффект кальция с витамином D не настолько велик, чтобы при наличии остеопороза и особенно для вторичной профилактики переломов можно было ограничиться их назначением. К сожалению, довольно много больных с уже диагностированным остеопорозом и даже перенесших перелом при низком уровне травмы считают, что получают достаточное лечение, принимая только препараты кальция и витамина D. В настоящее время имеются несколько групп антирезорбтивных или анаболических препаратов, эффективность которых в отношении предотвращения переломов превышает таковую у препаратов кальция и витамина D. Вместе с тем во всех клинических испытаниях данных препаратов группа активного лечения помимо основного препарата всегда получает добавки кальция и витамина D_3. Следовательно, мы можем быть уверены в их эффективности только в том случае, если пациент также принимает кальций и витамин D.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 4th edition, September 2005. www.icsi.org (дата последнего посещения 27.03.2006)
2. Shea B., Wells G., Cranney A. et al. Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23: 552—9.
3. Dawson-Hughes BD., Dallal GE, Krall EA, Sadowski L. et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. N Engl J Med 1990; 323: 878—83.
4. Papadimitropoulos E., Wells G., Shea B. et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII. Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev 2002; 23: 560—9.
5. Cumming R.G., Nevitt M.C. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. J Bone Miner Res 1997; 12: 1321—9.
6. Chapuy MC., Arlot ME, Duboeuf F., et al. Vitamin D and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992; 327: 1637—42.
7. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D_3) for prevention of fractures in primary care. BMJ 2005; 330: 1003—1006.
8. Grant AM, Avenell A, Campbell MR, et al. Oral vitamin D_3 and calcium for secondary prevention of low-traurna fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD) : a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005; 365: 1621—8.
9. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M. et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures. N Engl J Med 2006; 354: 669—83.
10. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E. et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005; 293: 2257—64.
11. Gillespie L.D., Gillespie W.J., Robertson M.S. et al. Interventions for preventing falls in elderly people. Cochrane Database of Systematic Reviews and the Cochrane Musculoskeletal Injuries Group trials register, Update 14.07.2003.
12. Bischoff-Ferrari H., Dawson-Hughes B., Willet WC et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA 2004; 291: 1999—06.
13. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. Arch Int Med 2006; 166: 424—30.

МЕТОД ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

С.П. МИРОНОВ, С.С. РОДИОНОВА, А.Ф. КОЛОНДАЕВ, В.И. НУЖДИН, Т.П. ПОПОВА. И.В. КЛЮШНИЧЕНКО
ГУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова, г. Москва

Пособие для врачей посвящено улучшению результатов эндопротезирования пациентов, страдающих остеопорозом или другими заболеваниями, при которых нарушается ремоделирование костной ткани (болезнь Педжета, гиперпаратиреоидная остеодистрофия после удаления аденомы околощитовидной железы, остеомаляция). Разработанный способ фармакологической коррекции нарушений ремоделирования костной ткани защищен патентом (патент РФ на изобретение № 2176519 от 10.12.01) и основан на комбинированной лекарственной терапии с использованием кальцитонина (миакальцика применяемого интраназально или в виде внутримышечных инъекций), альфакальцидола (альфа-D_3 ТЕВА, Этальфа оксидевита) и препаратов кальция.

Приведены факторы риска асептической нестабильности эндопротезов и схемы профилактики и лечения в зависимости от степени риска ее развития. Метод предназначен для улучшения результатов эндопротезирования и реэндопротезирования тазобедренного сустава.

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава является одной из наиболее востребованных в ортопедии операций: ежегодно в мире производится более 500 000 таких вмешательств. Тазобедренный сустав оказывается пораженным у 25% всех больных, страдающих заболеваниями суставов [1]. Каждый 11-й из них становится инвалидом, несмотря на проводимое консервативное лечение. Число больных с дегенеративно-дистрофическими поражениями тазобедренных суставов неуклонно увеличивается с возрастом: от 0,6 на 10 000 населения в возрасте 30—39 лет до 3,4 на 10 000 в возрасте 50—59 лет и 4,3 на 10 000 в возрастной группе старше 60 лет [2]. С возрастом увеличивается и число лиц, страдающих остеопорозом (ОП). По нашим данным, у 47% больных с коксартрозом различной этиологии одновременно диагностируется ОП [4]. В последние несколько лет эндопротезирование все чаще выполняется у пациентов с переломами шейки бедренной кости, на долю которых приходится около 7% всех переломов нижней конечности. Причем значительная часть пациентов, по данным различных авторов, от 60 до 92%, — это лица пожилого возраста [18]. Необходимость эндопротезирования при переломах этой локализации [3] обусловлена высокой летальностью при консервативном лечении (до 35,5%), формированием ложных суставов (25,7%), развитием асептических некрозов головки бедренной кости (12,6%), деформирующих артрозов (40,8%). Наблюдаемая тенденция к увеличению продолжительности жизни во многих странах также способствует увеличению числа больных не только с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов, но и с ОП, так как возраст является одним из факторов риска его развития [5].

Реакция костной ткани на имплантат, проявляющаяся усилением интенсивности процессов резорбции и костеобразования, рассматривается как процесс адаптации к новым условиям [17]. Это состояние определяется как стрессовое ремоделирования или «stress shielding». Изменение интенсивности ремоделирования в период «stress shielding», с одной стороны, имеет своей целью увеличение массы кости для создания тесного контакта с имплантатом, с другой — может в последующем стать причиной развития асептической нестабильности и ограничивает «срок жизни» имплантата [9]. Потеря костной ткани в период «stress shielding» резко возрастает, если какие-либо нарушения ремоделирования имели место до оперативного вмешательства. Связь стабильности эндопротеза с качеством контактирующей с имплантатом костной ткани подтверждена сопоставлением данных морфологических исследований операционного материала и отдаленных результатов эндопротезирования пациентов, оперированных по поводу деформирующего артроза. При сравнении результатов эндопротезирования 2-х вариантов коксартрозов (с кистовидной перестройкой и без нее) значительно большая частота неудовлетворительных результатов [2] отмечена в группе с кистовидной перестройкой (16% против 0%). Морфологическим подтверждением сниженного воспроизводства костной ткани в этих случаях были такие отклонения, как разрежение костных трабекул, замедленное замещение лакун, возникших вследствие резорбции. Эти изменения свидетельствовали о снижении интенсивности костеобразования на фоне некоторого усиления резорбтивного процесса [11].

Механизм развития стрессового ремоделирования

Костная ткань является динамичной структурой, в которой постоянно происходят процессы образования и разрушения. Представление о механизме воспроизводства кости основано на теории «интермедиарной» организации скелета, стержнем которой является морфофункциональное понятие «базисная многофункциональная единица» (БМЕ). БМЕ — участок костной ткани, в котором протекают сопряженные по времени процессы локальной резорбции и образования кости, что обозначается как ремоделирование. Эти участки называют «преобразующими блоками», или «обособленными ремоделирующими пакетами». БМЕ отличается от известного понятия «остеон». БМЕ образуют остеокласты, остеобласты, активные мезенхимальные клетки, капиллярные петли. Ее размер 0,05—0,1 мм^3. Одновременно функционируют 10^5—10^6 БМЕ. Абсолютный объем кости, представляющий собой объем костной ткани за вычетом из него объема костно-мозговых и сосудистых пространств, зависит от количества функционирующих

БМЕ. «Длительность жизни», сроки «рождения» и формирования новых БМЕ имеют постоянную величину, что поддерживает состояние равновесия образования и резорбции кости.

Временное рассогласование действия отдельных БМЕ регулирует интенсивность ремоделирования, которое достигает своего максимума в юношеском возрасте, затем постепенно снижается. Возрастное снижение интенсивности ремоделирования лежит в основе физиологической атрофии костной ткани [7].

Усиление интенсивности ремоделирования вокруг имплантата обусловлено, прежде всего, скоплением тканевых макрофагов, способных продуцировать медиаторы воспаления и резорбции. Их привлекают наличие поврежденных во время операции тканей, ожог, воздействие промежуточных продуктов полимеризации и микрочастиц костного цемента при его использовании, а также освобождающиеся с поверхности имплантата вследствие коррозии ионы металла. Особенно активно макрофаги фагоцитируют микрочастицы костного цемента размером менее 15 мкм, независимо от его марки. Процесс фагоцитоза завершается гибелью макрофагов и выделением фактора некроза опухоли, который оказывает опосредованное через остеобласты влияние на остеокласты, количество последних вокруг имплантата увеличивается [13].

При стрессовом ремоделировани, как и в норме, процесс резорбции инициируют остеобласты. Под влиянием фактора некроза опухоли в остеобластах усиливается синтез простагландина E_2, непосредственно активирующего процесс резорбции кортикальной кости вокруг имплантата. Вследствие усиления процесса резорбции в первые месяцы вокруг имплантата потеря костной ткани в зависимости от исходного состояния ремоделирования может колебаться от 10 до 78% ее исходной массы [16]. Остеокласты, завершив свой жизненный цикл, выделяют медиаторы, стимулирующие процесс костеобразования. В том случае, если исходная интенсивность ремоделирования соответствует возрастной норме, процесс костеобразования спустя некоторое время начинает превалировать над процессом резорбции, что и обеспечивает увеличение массы костной ткани и тесный контакт имплантата с кортикальной костью.

С течением времени периоды усиления резорбции повторяются. Это связано с накоплением вокруг имплантата, вследствие циклических нагрузок, продуктов износа и коррозии металлов, частичек костного цемента (разрушение цементной мантии), которые стимулируют снова и снова приток макрофагов [11]. Кроме того, частички металлов менее 3 мкм, накапливающиеся по мере износа узлов трения эндопротеза, подавляют экспрессию генов, кодирующих синтез молекул коллагенов I и III типов. Этим свойством обладают частички титана, кобальт-хрома, в меньшей степени — полиэтилена. Усиление процесса резорбции, с одной стороны, и снижение интенсивности костеобразования — с другой, приводят с течением времени к прогрессирующей потере костной ткани вокруг имплантата. Интенсивность потери костной ткани вокруг эндопротеза определяет его «срок жизни».

До последнего времени факторами, определяющими «выживаемость» эндопротезов, считались дизайн и материалы, из которых они изготавливаются. Так, значительным продвижением в совершенствовании материалов было применение с середины 80-х годов для изготовления ацетабулярных компонентов титановых покрытий с корундовой структурой. Было показано, что резьбовые титановые компоненты с поверхностными шероховатостями размером 3—5 мкм удлиняют «срок жизни» эндопротезов, обеспечивая более полноценный контакт за счет первичной стабильности фиксации, создающей условия для ранней остеоинтеграции [12].

По имеющимся на сегодняшний день представлениям, риск развития асептической нестабильности может быть связан: с типом эндопротеза (пара трения), особенностями его дизайна (характер ножки и вертлужного компонента, особенности их покрытий) и способом его установки (ориентация ножки, неадекватное натяжение тканей, импиджмент). Фактором риска являются применение костного цемента (некроз тканей и увеличение резорбции вследствие действия продуктов полимеризации), использование препаратов, отрицательно влияющих на ремоделирование костной ткани (цитостатики, стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты), или наличие заболеваний (первичные и вторичные формы остеопороза, болезнь Педжета, гиперпаратиреоидная остеодистрофия), сопровождающихся исходным нарушением метаболизма костной ткани.

На основании проведенной в Центральном научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова работы по изучению развития нестабильности эндопротезов разработаны стандарты профилактических и лечебных мероприятий, направленных на ее предупреждение.

Сведения о механизмах потери костной ткани вокруг эндопротезов дают основание считать, что возможна фармакологическая коррекция нарушенных механизмов ремоделирования и снижения интенсивности остеолиза, влекущего за собой развитие нестабильности [6, 15]. Так как пусковым механизмом стрессового ремоделирования является усиление резорбции костной ткани, окружающей имплантат, теоретически профилактика потери костной ткани может быть достигнута путем уменьшения костной резорбции [8]. В этом случае сохранение прежней интенсивности процесса костеобразования позволит ускорить остеоинтеграцию.

Одним из первых препаратов, применявшихся для снижения интенсивности резорбции костной ткани вокруг эндопротезов, был индометацин. Однако оказалось, что он в первую очередь блокирует функцию остеобластов, угнетая костеобразование, поэтому его использование для профилактики нестабильности эндопротезов является неэффективным.

Наиболее физиологичным и патогенетически обоснованным для профилактики нестабильности эндопротезов является применение препаратов из группы кальцитонинов — полипептидов, регулирующих гомеостаз кальция в организме. К настоящему времени выделены кальцитонины различных видов животных, наибольшей активностью из которых обладает кальцитонин лосося (миакальцик). Препарат ингибирует костную резорбцию, подавляя активность остеокластов и превращение преостеокластов в остеокласты. Имеются многочисленные данные об эффективности миакальцика при постменопаузальной, идиопатической и сенильной формах первичного, а также при ряде вторичных форм остеопороза.

С учетом этих данных исследована эффективность применения миакальцика при эндопротезировании та-

Таблица 1

Схемы лечебно-профилактических мероприятий при риске развития нестабильности эндопротезов

	СТЕПЕНЬ РИСКА		
	Низкая	**Умеренная**	**Высокая**
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОСТОЯНИЯ	Посттравматический деформирующий коксартроз а) лица молодого и среднего возраста; б) отсутствуют сопутствующая патология внутренних органов и вредные привычки (алкоголь, курение, наркотики); в) отсутствуют указания на наличие остеопороза и переломов на его фоне (шейки бедра, тел позвонков, луча в типичном месте) у ближайших родственников	а) наличие указаний на остеопороз или переломы на его фоне (шейки бедренной кости, тел позвонков, луча в типичном месте) у ближайших родственников; б) патология внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы и др.); в) протрузионные формы деформирующего коксартроза; г) посттравматические дефекты стенок вертлужной впадины	а) лица пожилого возраста с переломом шейки бедренной кости; б) пожилой возраст при эндопротезировании по поводу деформирующего коксартроза; в) диагностированный остеопороз по данным денситометрии или рентгенологического исследования
ЛЕЧЕБНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ	1. В первый месяц после операции — курс миакальцика по 100 МЕ в/м или 200 МЕ интраназально в течение 16—20 дней. 2. Сбалансированное питание с суточным потреблением 1 г пищевого кальция. 3. По 2—3 месяца в году прием препаратов кальция	1. Начиная с 3—5 дня после операции миакальцик по 100 МЕ в/м или 200 МЕ интраназально в течение месяца. Второй курс с 2-недельным перерывом; 3-й — спустя 6 месяцев после операции. В последующем — 15-дневные курсы миакальцика повторять 2 раза в год. 2. Постоянный прием альфакальцидола (альфа-D_3 ТЕВА Этальфа или оксидевит) в суточной дозе 0,5—1,0 мкг, в зависимости от уровня Са крови (оценивается перед операцией и 1 раз в 1 месяц после операции). 3. Постоянный прием препаратов кальция в суточной дозе 1 г.	1. Начиная с 3—5 дня после операции миакальцик по 100 МЕ в/м или 200 МЕ интраназально в течение месяца. Второй курс с 2-недельным перерывом; 3-й курс после месячного перерыва; 4-й — спустя 6 мес. после операции. В последующем — 30-дневные курсы миакальцика повторять 3 раза в год. 2. Постоянный прием альфакальцидола (альфа-D_3 ТЕВА Этальфа или оксидевит) в суточной дозе 0,5—1,25 мкг, в зависимости от уровня Са крови. 3. Постоянный прием препаратов кальция в суточной дозе 1—1,5 г

зобедренного сустава. Проведенное исследование показало, что применение миакальцика (препарат получали 36 пациентов) после операций эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов, страдающих остеопорозом, позволяет значительно снизить интенсивность стрессового ремоделирования, уменьшить или полностью предотвратить потерю массы кости вокруг эндопротеза по сравнению с контрольной группой. Масса костной ткани оценивалась [10,14] в зонах Gruen (ортопедическая программа денситометра PRODIGY). Введение в клиническую практику рентгеновской двухэнергетической денситометрии (DXA) позволило осуществлять точную и воспроизводимую количественную оценку прилежащей к эндопротезу костной ткани. Костная масса оценивалась по содержанию минералов на единицу площади кости (г/см^2). При повторных исследованиях определялась степень потери массы кости вокруг эндопротеза в процентах относительно ее величины сразу после операции, что позволяет своевременно осуществить коррекцию лечебно-профилактических мероприятий, не дожидаясь появления клинических и рентгенологических признаков нестабильности эндопротеза (табл. 2).

Методика использования миакальцика как антирезорбтивного препарата для профилактики потери костной ткани вокруг эндопротезов и снижения риска развития их асептической нестабильности запатентована (патент РФ на изобретение № 2176519 от 10.12.01) и представлена в табл. 1.

Необходимым условием поддержания ремоделирования костной ткани на нормальном уровне является достаточное потребление кальция. Кальциемия является постоянной константой. Поэтому даже кратковременный дефицит кальция, как показали экспериментальные исследования, может привести к нарушению механизмов, регулирующих метаболизм костной ткани. Дефицит пищевого кальция является одним из факторов риска первичных и, нередко, вторичных форм остеопороза. Поэтому препараты кальция являются обязательным компонентом при лечении остеопороза с использованием лекарственных препаратов разных фармакологических групп. Так как кальцитонин обладает гипокальциемическим эффектом, то его назначение тем более необходимо дополнять препаратами кальция.

Не менее важным компонентом лечения является назначение активных метаболитов витамина D_3. Кальцитриол, как один из активных метаболитов витамина D_3, способствует увеличению кишечной абсорбции кальция и подавляет секрецию паратгормона, усиливающего костную резорбцию. Кальцитриол улучшает минерализацию вновь образованной костной ткани. В настоящее время наибольшее распространение из препаратов этой группы получил альфакальцидол, который в организме трансформируется в кальцитриол. В нашем исследовании применялись два препарата альфакальцидола: альфа-D_3 ТЕВА и оксидевит.

В табл. 1 приведены схемы назначения перечисленных выше препаратов при риске развития нестабильности.

Критерии риска развития нестабильности эндопротезов в зависимости от состояния костной ткани, окружающей имплантат, при различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, возраста пациента и других факторов, нарушающих процесс ремоделирования костной ткани, представлены в табл. 2.

Следует отметить, что в послеоперационном периоде в ряде случаев у пациентов с низкой и средней степенью риска развития нестабильности эндопротеза может быть выявлена усиленная потеря костной ткани. В этих случаях следует проводить мероприятия, рекомендуемые пациентам с высоким риском развития нестабильности

ПОКАЗАНИЯ к применению метода изложены во табл. 2.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ к применению метода: непереносимость кальцитонина, альфакальцидола.

Таблица 2

Методы диагностики нестабильности эндопротезов

МЕТОД	ПРИЗНАКИ НЕСТАБИЛЬНОСТИ
Клиническая картина	Боль, нарушение функции конечности (шкала Харриса)
Рентгенографический анализ зон вокруг бедренной ножки и вертлужного компонента эндопротеза	Очаги остеолиза в одной из зон (по Gruen) шире 2 мм
Рентгеновская денситометрия	Позволяет оценивать зональную потерю массы кости вокруг бедренного и вертлужного компонентов эндопротеза с точностью до 3% при низкой лучевой нагрузке на пациента

Эффективность метода

Эффективность метода подтверждена наблюдением в течение 3 лет 36 больных остеопорозом после эндопротезирования тазобедренного сустава. Контрольная группа составила 10 человек. По данным рентгеновской денситометрии, за первые 2 месяца после операции потеря МПК вокруг имплантата у пациентов, получавших лечение, составила в среднем по зонам Gruena от –15 до –25%. У пациентов контрольной группы потеря массы кости вокруг ножки эндопротеза колебалась в этих же пределах. Через 6 месяцев после операции у больных, получавших лечение, наблюдалась положительная динамика костной массы вокруг имплантата: в зонах А и В потеря костной массы полностью нивелировалась, МПК достигла послеоперационного уровня. В зонах С и D наблюдалось замедление темпов потери костной массы до 10% и 13% соответственно. В то же время у пациентов контрольной группы через 6 месяцев после операции наблюдалась потеря массы кости во всех исследуемых зонах от 15 до 19%.

Проводимая терапия в течение первых 6 месяцев не только снизила интенсивность неизбежной резорбции вокруг имплантата, но и увеличила активность костеобразования, которое изначально нарушено у пациентов с остеопорозом. Нормализация процессов ремоделирования костной ткани вокруг имплантата имеет важное значение для профилактики асептической нестабильности, что подтверждено результатами клинического и рентгенологического обследования наблюдаемых пациентов в течение 3 лет после операции. В группе, получавшей лечение по предлагаемым схемам, признаков нестабильности эндопротезов отмечено не было. В контрольной группе клинические и рентгенологические признаки нестабильности спустя 3 года отмечены в 30% случаев.

Внедрение предлагаемого способа позволит улучшить результаты эндопротезирования крупных суставов на фоне метаболических остеопатий (первичные и вторичные формы остеопороза, болезнь Педжета, гиперпаратиреоидная остеодистрофия), уменьшить число неудовлетворительных результатов, повысить «выживаемость» эндопротезов, улучшить качество жизни пациентов в послеоперационном периоде, сократить частоту и отодвинуть сроки реэндопротезирования, снизить степень утраты трудоспособности, что даст положительный экономический эффект.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Загородний Н.В. Эндопротезирование при повреждениях и заболеваниях тазобедренного суста-ва // Автореф. дисс. докт. мед. наук. — Москва, 1998. — 32 С.

2. Кудинов О.А. Клинико-рентгенологические и патоморфологические сопоставления при дегенеративно-дистрофических заболеваниях тазобедренных суставов в клинике эндопротезирования // Автореф. канд. мед. наук. — Москва, 2000. — 25 С.

3. Миронов С.П., Омельяненко Н.П., Троценко В.В, с соавт. Фундаментальные исследования тканей опорно-двигательного аппарата // Сб. тр. «Современные проблемы травматологии и ортопедии». — Москва, 2001. — С. 26—27.

4. Миронов С.П., Родионова С.С. Остеопороз как одна из проблем травматологии и ортопедии // Тез. конф. с межд. участием «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии». — Москва, 2000. — С. 2—4.

5. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Баркова Е.И. с соавт. Эпидемиологическая характеристика переломов костей конечностей в популяционной выборке лиц 50 лет и старше // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 2. — С. 2—6.

6. Нуждин В.И., Родионова С.С., Попова Т.П. Профилактика нестабильности эндопротезов у пациентов с ревматическими заболеваниями, осложненными вторичным остеопорозом // Тез. конф. с межд. участием «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии». — Москва, 2000. — С. 180—181.

7. Родионова С.С. Метаболические остеопатии (системный остеопороз и остеомаляция) у взрослых // Автореф. дисс. докт. мед. наук. — Москва, 1992. — 27 С.

8. Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Попова Т.П. с соавт. Фармакологическая коррекция потери ко-стной ткани при эндопротезировании на фоне остеопороза // Мат. 3 Российского симпозиума по остеопорозу. — С-Пб, 2000. — С. 129.

9. Effenberger H., Bohm G., Huber M. et al. Experimental study of bone-implant contact with a parabolic acetabular component (Hofer-Imhof) // Arch. Ortop. Traum. Surg. — 2000. — Vol. 120. — P. 160—165.

10. Gruen T.A., Me Neice G.M., Amstutz H.C. Modes of failure of cemented stem-type femoral components: a radiographic analysis of loosening // Clin. Orthop. — 1979. — Vol. 141. — P. 17—27.

11. Heinemann D.E.H., Lohmann C., Siggetkow H. et al. Human osteoblast-like cells phagocytose metal particles and express the rnacrophage marker CD68 in vitro //J. Bone Jt. Surg. — 2000. — Vol. 82-B. — N? 2. — P. 283—289.

12. Horowitz S. Particulate debris and osteolysis // In: Revision total knee as arthroplasty, ed. by P.A. Lotke and J.P. Garino. — Philadelphia, 1999. — P. 31—41.

13. Laine H.-J., Puolakka T.J.S., Moilanen T. et at. The cementless femoral stem proximal surface texture on «fit-and-fill» characteristics and on bone remodeling // Int. Ortopaed. (SICOT). — 1999. — Vol. 24. — P. 184—190.

14. Martini F., Lebherz C., Mayer F. et al. Precision of the measurements of periprostetic bone mineral density in hips with a custom-made femoral stem //J. Bone Jt. Surg. — 2000. — Vol. 82-B. — N57. — P. 1065—71.

15. Ramaniraka N.A., Rakotomanana L.R… Leyvraz P.-F. The fixation of the cemented femoral component //J. Bone Jt. Surg.-2000.-Vol. 82-B. — Ns 2. — P. 297—303.

16. Rosenthall L, Bobyn J.D., Tanzer M. Bone densitometry: influence of prosthetic design and hydrox-yapatite coating on regional adaptive bone remodeling// Int. Ortopaed. (SICOT). -1999. — Vol. 23. -P. 325—329.

17. Sovak G., Weiss A., Gotman I. Osseointegration of T16AL4V alloy implants coated with titanium nitride by a new method //J. Bone Jt. Surg. — 2000. — Vol. 82-B. — Ns 2. — P. 290—296.

18. Treml J., Kroker P.B. Hip fracture audit: time for standards to be evidence-based // Int. Ortopaed. (SICOT). — 1999. — Vol. 24. — P. 181—183.

ИНФОРМАЦИЯ О КОНГРЕССАХ И СИМПОЗИУМАХ

7th European Congress of Clinical and Economic Aspects on Osteoporosis and Osteoarthritis ECCEO7
March 28—31 2007
Porto, Portugal
Abstract deadline: December 1, 2006
www.ecceo7.org

7th International Symposium on Osteoporosis: Translating research into clinical practice
April 18—22 2007
Washington
Abstract deadline: November 1, 2006
www.nof.org

Central Asian Association of Rheumatologists
1th Central Asian Congress of Rheumatology
25—27 April 2007
Alma—Ata

ECTS
34th European Symposium on Calcified Tissues
5—9 May 2006
Copenhagen Denmark
Abstract deadline: 8 December , 2006

5th International Conference on Bone and Mineral research
7th International osteoporosis Symposium
June 23—26, 2007
Urumchi, China
Abstract deadline: April 20 , 2007

4th International Conference on Children's Bone Health
21—24 June 2007
Canada, Montreal
Abstract deadline: January 8 , 2007

17th Scientific Meeting of the International Bone and Mineral Society
June 24—29, 2007
Montreal, Canada
www.ibms2007.com

Advances in Molecular Pharmacology and Therapeutics of Bone Disease
10—11 July 2007
International Symposium on Paget's Disease
12—13 July 2007
Oxford, UK
www.paget.org.uk

IV Европейский геронтологический конгресс «Благополучное старение для европейцев»
5—8 июля 2007
Санкт—Петербург
www.congress2007/gerontology.ru

ASBMR
September 16—20 2007
Honolulu, Hawaii USA

II Central European Congress on osteoporosis and osteoarthritis
XIV Congress of the Polish Foundation of Osteoporosis
11—13 October 2007
Krakow, Poland
Abstract deadline: 31.03.2007

6 Московская Ассамблея «ЗДОРОВЬЕ СТОЛИЦЫ»
13—14 декабря 2007
Москва, Здание Правительства Москвы

IOF World Wide Conference of Osteoporosis Patient Societies
December 11—14, 2007
Miami
www.osteofound.org