

## ОСТЕОПОРОЗ: ДИАГНОСТИКА И ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

**В. Струков**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**Л. Бурмистрова**<sup>2</sup>, кандидат биологических наук,  
**Д. Елистратов**<sup>3</sup>,  
**А. Кислов**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**О. Струкова-Джоунс**<sup>4</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Р. Галева**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Л. Курашвили**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, доцент,  
**В. Животошук**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Л. Радченко**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**И. Бойков**<sup>5</sup>, доктор технических наук, профессор,  
**Ю. Семирич**<sup>5</sup>, кандидат технических наук  
<sup>1</sup>Пензенский институт усовершенствования врачей  
<sup>2</sup>НИИ Пчеловодства, Рыбное  
<sup>3</sup>ООО «Парафарм», Пенза  
<sup>4</sup>Медицинский Центр Менсфилда, Fort Worth, Texas, USA  
<sup>5</sup>Пензенский государственный университет  
**E-mail:** villor37@sura.ru

*Сравнительное исследование показало, что в лечении постменопаузального остеопороза препарат Остеомед форте оказался более эффективным, чем карбонат кальция иностранного производителя и стронция ранелат. У больных определяли минеральную плотность костей и размеры полостных образований рентгеноабсорбционным методом; курс лечения длился 10 мес.*

**Ключевые слова:** постменопаузальный остеопороз, Остеомед форте, карбонат кальция, стронция ранелат, денситометрия.

Для диагностики остеопороза, который относится к ведущим заболеваниям человека, и определения терапевтической активности препаратов, применяемых для его лечения, используются различные методы исследования: лабораторные, гистологические, лучевые, в том числе определение биохимических маркеров костного метаболизма: остеокальцина, паратгормона, 25(OH)D,  $\beta$ -CrossLaps сыворотки крови и др. Однако контролировать с их помощью эффективность терапии остеопороза возможно не всегда, особенно если последний протекает на фоне ревматоидного артрита, множественной миеломы и др. В диагностике остеопороза наиболее достоверным считается гистоморфологический анализ биоптата гребня подвздошной кости, но инвазивный характер исследования ограничивает его использование. Наиболее доступным методом диагностики остеопороза является стандартная рентгенограмма, но этот метод относится к поздним, позволяя выявить остеопороз при потере костной массы >30–40%, поэтому для определения эффективности терапии он мало приемлем. Наиболее точным и информативным в определении минеральной плотности костной ткани (МПКТ) *in vivo* является метод рентгеновской абсорбциометрии.

По классификации ВОЗ норма МПКТ по Т-критерию определяется в пределах от +1 до -1 стандартных отклонений (СО) от пиковой костной массы; остеопения I–III степени – при МПКТ от -1 до -2,5 СО, остеопороз – при МПКТ от -2,5 СО и менее. Однако на основании только увеличения или уменьшения МПКТ не всегда можно правильно поставить диагноз и тем более объективно оценить эффективность лечения остеопороза.

Установить степень тяжести постменопаузального остеопороза (ПО) и определить эффективность его лечения возможно с учетом морфометрических проявлений [1–3]. Так, остеоденситометрическое исследование помогает поставить диагноз остеопороза в случае, когда при определении МПКТ это не удалось (рис. 1). Таким образом, для уточнения диагноза важное значение имеет выявление полостных образований в костях.

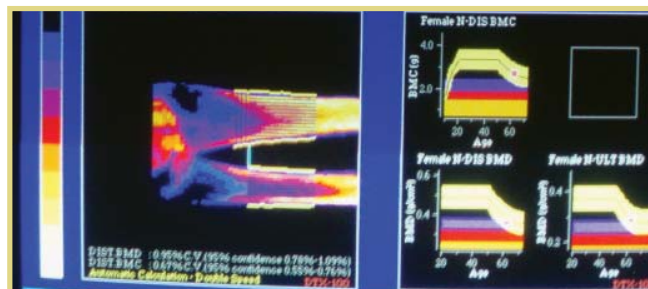
Кроме того, положительную или отрицательную динамику размеров полостей можно использовать для определения эффективности лечебного препарата. При этом если большинство остеометров дают возможность только количественного определения МПКТ («не видят» полости, и это является их недостатком), то остеометры типа DX-100 позволяют одновременно определять количественные параметры МПКТ и морфометрические – полости и избыточное отложение солей в мягких тканях.

Если судить об эффективности препарата в лечении остеопороза только по количественному показателю МПКТ, это может привести к ошибке [2, 3]. Вот пример: при назначении стронция ранелата у пациентки через 10 мес минерализация повысилась с -3,4 до -2,4 СО, но увеличились и полостные образования. В этом случае, если оценивать эффективность лечения по МПКТ, результат можно считать положительным, а препарат – эффективным. Но если рассматривать динамику заболевания с учетом морфометрии (полостей), заключение будет другим: нарастание тяжести остеопороза за счет увеличения размеров полостных образований и повышение риска костных переломов. Следовательно, при применении стронция ранелата восстановления структуры костной ткани не произошло, что позволяет сделать вывод об отсутствии эффекта препарата.

В настоящее время для профилактики и лечения остеопороза применяется огромное число лекарственных средств (ЛС). Практическому врачу непросто выбрать эффективный остеопротектор, особенно если учесть хорошо поставленную рекламу импортных ЛС. Поэтому разработка методов диагностики остеопороза и способов определения эффективности того или иного ЛС в лечении заболевания имеет практическое значение.

Целью работы было установить возможности выбора оптимального для лечения ПО препарата и определения его эффективности у женщин с андрогенным дефицитом на примере отечественного препарата Остеомед форте.

С 2009 по 2013 г. на базе центра остеопороза Пензенского института усовершенствования врачей (ПИУВ) обследованы



**Рис. 1.** Результаты исследования пациентки Б. МПКТ соответствует остеопении II степени (-1,8 СО), однако в трабекулярных отделах костей имеются участки с выраженной деминерализацией и отсутствием трабекулярного рисунка (полости). Это позволяет заключить, что у больной не остеопения, а остеопороз

82 женщины в возрасте 49–85 лет. Критерием включения в исследование было наличие ПО, гормонально и клинически подтвержденного андрогенным дефицитом – с МПКТ <-2,5 СО и наличием полостных образований в трабекулярных отделах костей. МПКТ определяли рентгеноабсорбционным методом на аппарате «Остеометр ДТХ–100», который позволяет одновременно определять также полостные образования в костях. Обследование включало объективный осмотр, общеклиническое, лабораторное исследование, определение уровня общего тестостерона. Гормональное исследование производили иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Immulite 2000. Тяжесть остеопороза оценивали по классификации ВОЗ.

Критериями оценки эффективности терапии были: способность ЛС увеличивать МПКТ, закрывать полостные образования в трабекулярных отделах костей или уменьшать их размеры; увеличение мышечной силы; снижение частоты падений; отсутствие новых переломов; повышение двигательной активности. С помощью разработанной нами компьютерной системы на языке программирования Delphi проводили численный анализ изображений. Для этих целей графическое изображение представляется в виде двумерного массива данных-пикселей. Площадь цветовых зон или полостей и их динамику определяли подсчетом количества соответствующих пикселей. При повторном исследовании, учитывая размер исходного графического изображения, вычисляли фактическую площадь зон поражения после проведенного лечения.

В зависимости от способа лечения остеопороза все обследованные были разделены на 3 сравнимые группы по возрасту и тяжести заболевания: 1-я группа (38 женщин) получала Остеомед форте перорально (в 1 таблетке цитрата Са 500 мг, трутневого расплода 100 мг, витамина D<sub>3</sub> 500 МЕ) по 1 таблетке утром и на ночь, 3-месячными курсами 3 раза в год с 1-месячными перерывами. Разрешение этического комитета имеется. Во 2-й группе (34 женщины) применяли карбонат кальция иностранного производителя (в 1 таблетке содержится витамина D<sub>3</sub> 500 МЕ, Са 0,5 г), 2 раза в день такими же курсами, как в 1-й группе. В 3-й группе (10 женщин) использовали стронция ранелат – по 1 саше (2 г/сут) постоянно на ночь. До назначения препаратов и по завершении терапии у всех пациенток определяли МПКТ и размер полостных образований рентгеноабсорбционным методом.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью пакета программ StatSoft для Windows XP. Количественные признаки описывали с помощью средних и среднеквадратических отклонений. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – ошибка среднего. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

После завершения 10-месячного лечения в 1-й группе (Остеомед форте) положительный клинический эффект отмечен у 29 (76±7%) больных: уменьшение размеров полостей

у 19 (49±8%), закрытие полостей – у 10 (27±7%). Во 2-й группе (карбонат кальция иностранного производителя) положительные сдвиги были у 13 (38±8%) женщин ( $p < 0,05$ ), в 3-й (стронция ранелат) положительная динамика размеров полостей отмечена у 2 (20±13%) пациенток ( $p < 0,05$  по сравнению с 1-й группой).

Лучший результат лечения Остеомедом форте можно объяснить тем, что этот препарат содержит гормоны трутней – субстрат для синтеза в организме пациенток собственных гормонов. Так, при анализе гормональных показателей обнаружено, что концентрация общего тестостерона до лечения составляла в 1-й группе  $1,1 \pm 0,4$  нмоль/л, во 2-й –  $1,2 \pm 0,5$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ) при референсных значениях для данного метода  $1,7–3,4$  нмоль/л. При терапии Остеомедом форте через 10 мес отмечалось повышение концентрации общего тестостерона в сыворотке крови с  $1,1 \pm 0,4$  до  $2,3 \pm 0,6$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе положительных сдвигов в содержании тестостерона не отмечалось, в 3-й – достоверных изменений в гормональном статусе до и после лечения не выявлено.

У пациенток, получавших стронция ранелат, эффективность лечения оказалась самой низкой. Объяснить это можно тем, что для обеспечения положительных результатов при использовании этого ЛС требуется длительное лечение – до 60 мес [4]. Это в 3–4 раза дольше, чем при терапии Остеомедом форте. Кроме того, стоимость стронция ранелата в 4–5 раз выше, чем Остеомеда форте (28 саше (доз) стоят 2000 руб/мес и больше). Именно этим объясняется малочисленность 3-й группы (у многих пенсионерок на стронция ранелат не хватает средств). Кроме того, в 3-й группе в процессе лечения отмечены побочные реакции в виде диареи (у 2), обострения гастрита (у 2), головной боли (у 1). При применении Остеомеда форте и карбоната кальция иностранного производителя подобных реакций не отмечено.

На рис. 2 и 3 представлены примеры закрытия полостей через 10 мес лечения у пациенток, получавших Остеомед форте. Результаты проведенного исследования демонстрируют, что Остеомед форте (в отличие от других испытуемых ЛС) способствует нормализации уровня андрогенов у женщин. Это ведет к улучшению общего состояния, увеличению МПКТ и уменьшению размеров или закрытию полостей в трабекулярных отделах.

Механизм положительного действия Остеомеда форте на морфологические проявления остеопороза у женщин не изучен. Ряд авторов полагают, что в развитии ПО важную роль играет дефицит андрогенов [5–8]. При возрастном остеопорозе у женщин значительно понижается уровень всех андрогенов. S. Kalinchenko и соавт. [5], считают, что использование андрогенов в лечении остеопороза обоснованно.

Поскольку использование естественных эстрогенов и андрогенов имеет ряд недостатков, мы предложили в качестве донатора половых гормонов использовать трутневый расплод

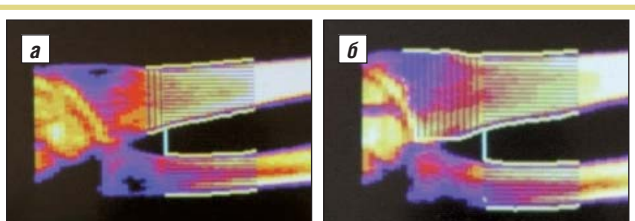


Рис. 2. Данные исследования больной С., 52 лет: а – полости до лечения; б – через 10 мес лечения, полости закрылись

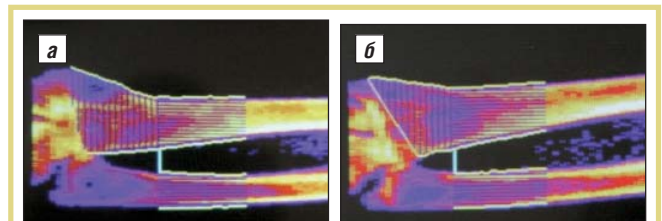


Рис. 3. Данные исследования больной Е., 72 лет: а – полостные образования до лечения; б – через 10 мес лечения; полостей нет.

(патенты РФ №2497533, 2498811) [1–3], который стимулирует продукцию собственных половых гормонов у больных, стимулирующе действующих на МПКТ. Это подтверждается тем, что у женщин с ПО после курса терапии концентрация общего тестостерона в сыворотке крови повышалась с  $1,1 \pm 0,4$  до  $2,5 \pm 0,6$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). В 2 других группах положительных сдвигов в содержании тестостерона не отмечалось.

Можно считать, что дефицит половых гормонов в постменопаузе обуславливает морфометрические изменения в трабекулярных костях с формированием полостей вследствие усиленной резорбции трабекул. Морфометрический контроль за этими изменениями позволяет с большей точностью верифицировать диагноз остеопороза и определять эффективность выбранного ЛС или комплекса препаратов.

Проводимые сегодня в ПИУВ исследования направлены на изучение возможностей различных остеопротекторов закрывать полостные образования. Полученные данные по закрытию полостей имеют большое значение в дальнейшей разработке стратегии лечения ПО.

## Литература

1. Струков В.И., Джоунс О.В., Крутяков Е.Н. и др. Способ и препарат для профилактики и лечения атипичного остеопороза с нормальной или повышенной минерализацией костной ткани с наличием полостных образований в трабекулярных отделах костей. Патент РФ на изобретение № 2497533. Приоритет изобретения от 19.04.2012 г.
2. Струков В.И., Джоунс О.В., Крутяков Е.Н. и др. Способ профилактики и лечения остеопороза и переломов костей и препарат для профилактики и лечения остеопороза и переломов костей. Патент РФ на изобретение № 2498811. Приоритет изобретения от 19.04.2012 г.
3. Струков В.И., Катюшина Ю.Г., Филиппова О.В. Остеомед – эффективный регулятор минеральной плотности костей и закрытия полостных образований при лечении пресенильного и сенильного остеопороза // Поликлиника. – 2013; 1 (1): 90–1.
4. Bruyere O. et al. Strontion Ranelateon spinal osteoarthritis progression // Ann. Rheumatol. Disorder. – 2008; 67: 335–9.
5. Kalinchenko S., Vishnevskiy E., Koval A. et al. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: A pilot study // Aging Male. – 2008; 11 (2): 57–61.
6. Mudali S., Dobs A., Ding J. et al. Endogenous postmenopausal hormones and serum lipids: the Atherosclerosis Risk in Communities Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005; 90: 1202–9.
7. Nathorst-Boos J., Floter A., Jarcander-Rolf M. Treatment with percutaneous testosterone gel in postmenopausal women with decreased libido-effects on sexuality and psychological well-being // Maturitas. – 2006; 53: 11–8.
8. Riverra-Woll L., Papalia M., Davis S. et al. Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications // Human Reprod. Update. – 2004; 10 (5): 421–32.

## OSTEOPOROSIS: DIAGNOSIS AND EFFECTIVE TREATMENT

Professor V. Strukov<sup>1</sup>, MD; D. Elistratov<sup>2</sup>; L. Burmistrova<sup>2</sup>; Professor A. Kislov<sup>1</sup>, MD; O. Strukov-Dzhounov<sup>4</sup>, Candidate of Medical Sciences; R. Galeeva<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; L. Kurashvili<sup>1</sup>, MD, associate professor; V. Zhivotoschuk<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; L. Radchenko<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; Professor I. Boykov<sup>5</sup>, Doctor of Engineering Sciences; Yu. Semirich<sup>5</sup>, Candidate of Engineering Sciences

<sup>1</sup>Penza Institute for Postgraduate Training of Physicians, Ministry of Health of the Russian Federation; <sup>2</sup>Research Institute Of Beekeeping, Rybnoe; <sup>3</sup>ООО Parafarm, Penza; <sup>4</sup>Mansfield Medical Center, Fort Worth, Texas, USA; <sup>5</sup>Penza State University

The comparative analysis showed that Osteomed forte proved to be more effective than calcium carbonate made by a foreign manufacturer and strontium ranelate in treating postmenopausal osteoporosis. An X-ray absorption technique was used to determine bone mineral density and the size of cavity masses in the patients; the treatment cycle lasted 10 months.

**Key words:** postmenopausal osteoporosis, Osteomed forte, calcium carbonate, strontium ranelate, densitometry.

## ЛАТЕНТНАЯ НВВ-ИНФЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

**О. Дуданова**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,  
**М. Шубина**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**А. Ларина**<sup>1</sup>,  
**М. Писарева**<sup>2</sup>, кандидат биологических наук,  
**М. Грудинин**<sup>2</sup>, кандидат биологических наук,  
**О. Киселев**<sup>2</sup>, академик РАМН,  
доктор биологических наук, профессор  
<sup>1</sup>Петрозаводский государственный университет  
<sup>2</sup>НИИ гриппа, Санкт-Петербург  
**E-mail:** odudanova@gmail.com

*Латентная НВВ-инфекция, характеризующаяся изолированной локализацией вирусной ДНК в печени при отсутствии НВе-, НВs-антигемии и вiremии, выявлялась у 40,8% больных хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) с наличием антител класса IgG к ядерному протеину НВВ. У 69,4% больных ХВГВ с латентной инфекцией характеризовался слабой активностью и малосимптомным доброкачественным течением, но у 12,2% пациентов отмечено печеночно-клеточное воспаление, фиброз непрерывно прогрессировал и через 15–20 лет формировался цирроз печени.*

**Ключевые слова:** латентная НВВ-инфекция, хронический гепатит В, цирроз печени.

В диагностическом алгоритме хронических диффузных заболеваний печени первостепенную роль играет поиск маркеров хронической вирусной гепатотропной инфекции – определение серологических, а в последующем – генетических маркеров наиболее распространенных гепатотропных вирусов – НВВ и НСV. В учреждениях практического здравоохранения скрининговым показателем НВВ-инфекции является НВsAg, наличие или отсутствие которого подтверждает или исключает хронический вирусный гепатит В (ХВГВ). В то же время в отечественной и зарубежной литературе появляется все больше информации о значительном числе среди больных криптогенным гепатитом лиц с латентной НВВ-инфекцией. У них в крови не выявляется ни НВеAg, ни НВsAg, чаще всего отсутствует вiremия или имеется низкая вирусная нагрузка, не определяемая обычной полимеразной цепной реакцией (ПЦР); в результате и вирусная инфекция остается неverified [1–8], а в печени таких пациентов при прижизненной биопсии органа или при аутопсии в случае летального исхода из-за осложнений цирроза печени (ЦП) или гепатоцеллюлярной карциномы выявляются ДНК НВВ, выраженное печеночно-клеточное воспаление и фиброз [2, 6, 8–10].

Мнения исследователей о течении ХВГВ с латентной НВВ-инфекцией крайне противоречивы. Одни отмечают его благоприятное течение после НВеAg- и НВsAg-сероконверсии, объясняя это снижением репликативной активности вируса и значительным падением вирусной нагрузки или даже исчезновением вiremии; другие констатируют прогрессирующее течение ХВГВ с латентной инфекцией и