

ОСТЕОПОРОЗ – ПРОБЛЕМА ПОЖИЛЫХ: СМИРИТЬСЯ ИЛИ ЛЕЧИТЬСЯ?

В. Струков¹, доктор медицинских наук, профессор,
В. Потапов¹, доктор медицинских наук, профессор,
А. Кислов¹, доктор медицинских наук, профессор,
И. Бойков², доктор математических наук, профессор,
Д. Елистратов³, **М. Баженов**⁴, кандидат медицинских наук,
Ю. Семерич², кандидат математических наук,
Л. Бурмирова⁵, кандидат биологических наук,
Н. Еремина¹, кандидат медицинских наук, **М. Максимова**¹

¹Пензенский институт усовершенствования врачей

²Пензенский государственный университет

³ООО «Парафарм», Пенза

⁴ОДКБ, Пенза,

⁵НИИ пчеловодства, Рыбное

E-mail: villor37@sura.ru

Представлены данные по оптимизации диагностики и лечения остеопороза у пожилых людей. До назначения терапии и после ее завершения определяли минеральную плотность костей и размеры полостных образований рентгеноабсорбционным методом. Сравнение 3 препаратов позволило определить наиболее эффективное средство для лечения остеопороза у пожилых пациентов с андрогенным дефицитом.

Ключевые слова: остеопороз, полостные образования, перелом, минеральная плотность костей, TBS-шкала, Остеомед форте, карбонат кальция, стронция ранелат, денситометрия.

Остеопороз как самостоятельное заболевание выделено в конце 1990-х годов. ВОЗ определила остеопороз как системное метаболическое заболевание костей, характеризующееся снижением минеральной плотности кости (МПК) на 2,5 стандартных отклонения от среднего значения пиковой костной массы у здоровых людей молодого возраста, нарушением микроархитектоники с повышенной ломкостью костей и склонностью к переломам.

Остеопороз – в основном болезнь пожилых, однако предпосылки к его развитию закладываются в период внутриутробного развития, а также в детском возрасте. Большое значение имеет наследственность: если в анамнезе есть указания на наличие у престарелых родственников переломов, необходимо заранее, не дожидаясь менопаузы, принять необходимые профилактические меры.

Несмотря на успехи современной медицины в диагностике, лечении и профилактике, остеопороз с его основными клиническими проявлениями – переломами тел позвоночника и шейки бедра – продолжает оставаться грозным заболеванием, приводящим в большинстве случаев к инвалидности. Актуальность проблемы остеопороза возрастает в связи с тем, что средняя продолжительность жизни в мире неуклонно увеличивается уже более 30 лет. Старение и остеопороз тесно связаны: чем старше возраст, тем чаще развивается остеопороз и возникают переломы.

Старение населения планеты в дальнейшем окажет огромное влияние на живущих людей, структуру заболеваемости и смертности. Доля дегенеративных заболеваний опорно-

двигательного аппарата, к которым относится остеопороз, значительно увеличится. Известно, что после 50 лет каждая 3-я женщина страдает остеопорозом, более чем у 1/3 женщин старше 65 лет имеются переломы тел позвонков, до 36% больных с переломом шейки бедренной кости умирают в течение 1-го года, а >50% выживших становятся инвалидами.

Проблема остеопороза у пожилых осложняется тем, что, как правило, он сочетается с другими серьезными заболеваниями (сердца, сосудов, эндокринной патологией артериальной гипертензией, артритами и др.), по поводу которых больной уже получает лекарства (≥5 препаратов), назначение таким пациентам еще 2–3 остеопротекторов нередко приводит к ятрогенной патологии, а длительное их применение (фосамак или ранелат стронция) может обусловить появление у пациентов так называемых атипичных, ранее не встречавшихся переломов, которые не лечатся [1–3]. В частности, возможен некроз костей челюсти.

Добиться успеха в лечении больных постменопаузальным остеопорозом (ПО) трудно или невозможно без учета роли сопутствующих возрастных факторов. Так, неправильное питание, отсутствие зубов, нарушение функции желудочно-кишечного тракта приводит к ухудшению переносимости молочных продуктов, уменьшению всасывания кальция. Возможны нарушения гормонального статуса, появление дефицита витамина D, гипокальциемии (из-за недостаточного пребывания на солнце) и т.д. Перечисленные факторы создают ситуацию, когда поддержание нормального уровня кальция в крови возможно только за счет усиленной резорбции костной ткани с возможностью при этом ухудшения архитектоники и возникновения переломов.

«Золотым стандартом» в диагностике остеопороза является 2-фотонная рентгеновская абсорбциометрия с определением МПК. По классификации ВОЗ, нормальная МПК по Т-критерию составляет от +1 до -1 стандартных отклонений (СО) от пиковой костной массы. Остеопения I–III степени определяется при МПК от -1 до -2,5 СО, остеопороз – в пределах -2,5 СО и менее. В соответствии с этими критериями в настоящее время и диагностируется остеопороз. Однако только по увеличению или уменьшению МПК не всегда можно правильно поставить диагноз, а тем более – объективно оценить эффективность препарата в лечении остеопороза. Поэтому в последние годы большее внимание уделяется трабекулярной костной ткани, в которой все процессы протекают в 8 раз быстрее, чем в кортикальной, а значит, при оценке микроархитектоники трабекулярной кости повышается точность диагностики остеопороза и риска переломов.

Ряд исследователей указывают на необходимость пересмотра классификации остеопороза по ВОЗ и учитывать не только МПК, но и микроархитектонику. Обоснованием служит тот факт, что нередко переломы происходят при небольшом снижении МПК. Так, в 70 лет средняя МПК равна

-2,5 СО и этот показатель не всегда отражает реальный риск перелома.

Структуру трабекулярной кости можно оценить с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) или послойной компьютерной томографии (КТ), но эти методы дорогостоящие и не всегда доступны в клинической практике. Поэтому для оценки качества трабекулярной костной ткани предложена TBS-шкала для тел позвонков (Trabecular Bone Score, патент компании Med-Imaps Франция, 2006; <http://www.med-imaps.com>) Такая шкала используется на остеометрах, что дешевле и доступнее. При отсутствии современных остеометров лечение проводят с учетом клинических данных,

анамнеза (переломы) и показателя большого риска переломов по FRAX-шкале.

Наши исследования показали, что более точно определить степень тяжести ПО и эффективность препарата можно только с учетом морфометрических данных [4–6]. Без этого диагноз заболевания и эффективность препарата определить затруднительно или возможна ошибка, например при атипичном остеопорозе. На рис. 1 приведен пример, когда остеометрическое исследование позволило поставить пациентке диагноз ПО, который по результатам определения МПК не ставили.

Таким образом, выявление полостных образований в костях имеет важное значение для уточнения диагноза. Кроме того, положительная или отрицательная динамика размера полостей может указывать на эффективность лечебного препарата. Однако большинство современных остеометров не распознают полости и не дают представления о микроархитектонике трабекулярных костей, так как настроены только на количественное определение МПК. Полостные образования в трабекулярных костях можно выявить с использованием МРТ либо с помощью послышной КТ, что на практике не всегда доступно. Кроме того, на более ранних этапах остеопороза полости отсутствуют. Поэтому для оценки показателя качества трабекулярной костной ткани у таких пациентов нами предложена TBS-шкала для костей предплечья [7].

Исследование проводят с помощью аппарата «Остеометр» DTX-100 или DTX-200, что доступнее и дешевле, чем при использовании TBS-шкалы для тел позвонков. Необходимость такой разработки была вызвана трудностями в определении эффективности препарата для лечения остеопороза только по количественному показателю МПК. Так, у пациентки М. при лечении фосамаксом через 10 мес МПК повысилась с $-3,1$ до $-2,3$ СО, но увеличились также и полостные образования. Поэтому если оценивать эффективность лечения по МПК, то достигнутый результат можно считать положительным, следовательно, препарат эффективен. Если же оценивать динамику заболевания с учетом морфометрии (полостей), заключение будет другим: лечение фосамаксом неэффективно, так как размеры полостных образований и риск костных переломов увеличились.

Нами с целью разработки метода рентгеноморфометрической диагностики остеопороза и способа определения эффективного препарата в лечении ПО на базе центра остеопороза Пензенского института усовершенствования врачей в 2009–2013 гг. обследованы 80 женщин с андрогенным дефицитом в возрасте 51 года – 87 лет.

Критерии включения в исследование: женщины с ПО, гормонально и клинически подтвержденным андрогенным дефицитом; с МПК $< -2,5$ СО и наличием полостных образований в трабекулярных отделах костей. МПК определяли рентгеноабсорбционным методом на аппарате «Остеометр» DTX-100, позволяющим одновременно определять не только количественные, но и морфометрические (полости и избыточное отложение солей в мягких тканях) параметры МПК. Обследование включало объективный осмотр, общеклиническое лабораторное определение общего тестостерона. Гормональное исследование проводили иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Immulite 2000.

Тяжесть остеопороза оценивали по классификации ВОЗ, микроархитектонике, наличию полостей в трабекулярных отделах костей. Критериями оценки эффективности терапии были: способность препарата увеличивать МПК, закрывать или уменьшать размеры полостных образований в трабеку-

лярных отделах костей; увеличение мышечной силы; снижение частоты падений; отсутствие новых переломов; повышение двигательной активности. По разработанной нами компьютерной программе (TBS-шкала для костей предплечья) на языке программирования Delphi проводили численный анализ изображений. Для этих целей графическое изображение представляли в виде 2-мерного массива данных пикселей. Вычисление площади интересующих цветовых зон или полостей и анализ их динамики осуществляли, подсчитывая количество соответствующих пикселей. При повторном исследовании, учитывая размер исходного графического изображения, вычисляли фактическую площадь зон поражения после проведенного лечения.

В зависимости от получаемого препарата пациентки были распределены в 3 сравнимые по возрасту больных и тяжести течения заболевания группы. Больные 1-й группы (37 женщин) получали Остеомед форте перорально (в 1 таблетке: цитрат Са – 500 мг, трутневый расплод – 100 мг, витамин D₃ – 500 МЕ) по 1 таблетке утром и на ночь, 3-месячными курсами 3 раза в год с 1-месячными интервалами. Разрешение этического комитета получено.

Во 2-й группе (33 женщины) применяли карбонат кальция иностранного производителя (в 1 таблетке Са – 0,5 г, витамин D₃ – 500 МЕ) 2 раза в день такими же курсами, как в 1-й группе; в 3-й группе (10 женщин) – препарат стронция ранелат – по 1 саше (2 г/сут) постоянно на ночь.

У всех пациентов до назначения препаратов и после терапии определяли МПК и размеры полостных образований рентгеноабсорбционным методом – визуально и по TBS-шкале.

Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ StatSoft для Windows XP. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Через 10 мес после завершения лечения в 1-й группе клинический эффект отмечен у 29 (78±7%) больных: у 19 (51±8%) – уменьшение размеров полостей, у 10 (27±7%) – закрытие полостей. Во 2-й группе положительные сдвиги были у 12 (36±8%) женщин, в 3-й группе выявлена положительная динамика размеров полостей у 2 (20±13%) пациенток (по сравнению с 1-й группой; $p < 0,05$).

Более высокую эффективность в лечении остеопороза Остеомеда форте можно объяснить тем, что в этом препарате содержатся гормоны трутней – субстрат для синтеза в организме пациенток собственных гормонов. Это подтвердил анализ гормональных показателей, показавший, 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 (при референсных значениях для данного метода $1,7–3,4$ нмоль/л), а через 10 мес терапии в 1-й группе повысилась до $2,3 \pm 0,6$ нмоль/л ($p < 0,05$), а во 2-й группе осталась без изменений. В 3-й группе достоверных изменений в гормональном статусе до и после лечения не было.

Самой низкой эффек-



Рис. 1. Данные обследования пациентки Б.: МПК соответствует остеопорозу II степени ($-1,9$ СО). Однако выявленная в трабекулярных отделах костей полость позволяет заключить, что это не остеопения, а остеопороз

тивность была при лечении стронция ранелатом (3-я группа). Это можно объяснить необходимостью более длительного лечения – до 60 мес [8], т.е. в 3–4 раза больше, чем при терапии Остеомедом форте. Кроме того, стоимость лечения стронция ранелатом составляет в месяц 2 тыс. руб. и более, что в 4–5 раз выше, чем при терапии с применением Остеомеда форте. Поскольку большинству пожилых пенсионеров стронция ранелат не подходит по цене, 3-я группа оказалась самой малочисленной. Кроме того, отмечались побочные реакции в виде диареи (у 2 больных), обострения гастрита (у 2), головной боли (у 1). Полученные данные соответствуют имеющимся в литературе.

На рис. 2 представлен пример закрытия полостей у пациентки В., получавшей Остеомед форте в течение 10 мес.

Проведенное исследование показало, что дополнительная диагностика наличия полостных образований в трабекулярных отделах и применение TBS-шкалы костей способствуют более точной верификации диагноза остеопороз. Кроме того, мониторинг морфометрических проявлений позволяет определить эффективность применяемых для лечения остеопороза препаратов. Так, из 3 исследуемых препаратов Остеомед форте в наибольшей степени содействовал нормализации уровня андрогенов у женщин, что вело к улучшению общего состояния, увеличению МПК и уменьшению размеров или закрытию полостей в трабекулярных отделах. Механизм положительного влияния Остеомеда форте на морфологические проявления остеопороза не изучен. Согласно мнению ряда авторов, в развитии ПО важную роль играет дефицит андрогенов [9, 10]. При ПО у женщин значительно понижается уровень всех андрогенов. S. Kalinchenko и соавт. [9] указывают на необходимость использования андрогенов в лечении остеопороза. Поскольку применение естественных эстрогенов и андрогенов не лишено ряда недостатков, мы предложили использовать трутневый расплод в качестве донатора половых гормонов [10–12].

Полученные результаты позволяют заключить, что высокий лечебный эффект препарата Остеомед форте обусловлен содержанием в нем трутневого расплода, стимулирующего (как донатор андрогенов) продукцию собственных половых гормонов у пациенток, что улучшает МПК. Это подтверждается повышением у женщин с ПО после курса терапии концентрации общего тестостерона в сыворотке крови с $1,1 \pm 0,4$ до $2,5 \pm 0,6$ нмоль/л ($p < 0,05$). При лечении карбонатом кальция и стронция ранелатом положительных сдвигов в уровне тестостерона не отмечалось.

Дефицит половых гормонов при ПО обуславливает морфометрические изменения в трабекулярных костях с формированием полостей вследствие усиленной резорбции трабекул. Морфометрический контроль динамики полостных образований и применение TBS-шкалы позволяют с большей точностью верифицировать диагноз остеопороза и определять наиболее эффективный препарат для конкретного больного,

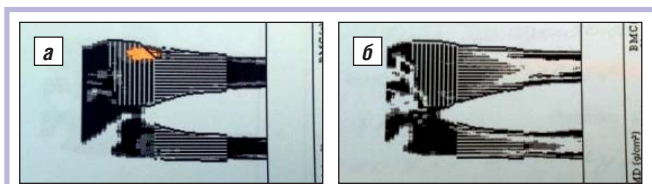


Рис. 2. Данные обследования пациентки В., 72 лет: а – полости до лечения; б – через 10 мес терапии полости закрылись

что способствует персонифицированному подходу в лечении остеопороза, что особенно важно для возрастного контингента. Исследования, направленные на разработку более чувствительных технологий в диагностике остеопороза и прогнозировании переломов, способствуют также выбору более эффективного препарата для восстановления метаболизма в трабекулярной кости при ПО.

Проведенные исследования позволяют нам утверждать, что остеопороз можно не только остановить, но и уменьшить его тяжесть, снизить риск переломов. А для этого необходим персонифицированный подход.

Литература:

1. Durie B., Katz M., Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates // *N Engl. J. Med.* – 2005; 21: 99–102.
2. Murad O., Arora S., Farag A. et al. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: a retrospective study // *Endocr. Pract.* – 2007; 13 (3): 232–8.
3. Montebugnoli L., Felicetti L., Gissi D. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2007; 104 (4): 473–7.
4. Gunther C. et al. Beneficial Effect of PTH on Spine BMD and Microarchitecture (TBS) Parameters in Postmenopausal Women with Osteoporosis. A 2-Year Study. *Osteoporosis Int.* – 2012; 23 (2): 85–386.
5. Hans D. et al. Beneficial Effects of Strontium Ranelate Compared to Alendronate on TBS Menopausal Osteoporotic Women. A 2-Year Study. *Osteoporosis Int.* 2012 23 (2): 85–386.
6. Leslie W., Kanis J. Lumbar spine TBS is a FRAX independent risk factor for fracture. The Manitoba BMD Cohort. ISCD Annual meeting 2013. Tampa, Florida.
7. Бойков И.В., Струков В.И., Семерич Ю.С. Программа определения степени поражения пациента остеопорозом. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2013660284 от 10.09.2013.
8. Bruyere O. et al. Strontion Ranelateon spinal osteoarthritis progression // *Ann. Rheumatol. Dis.* – 2008; 67: 335–9.
9. 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 // *The Aging Male.* – 2008; 11 (2): 57–61.
10. 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 на изобретение №42497533.
11. 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 на изобретение №2498811. Приоритет изобретения от 19.04.2012.
12. Струков В.И., Джоунс О.В., Крутяков Е.Н. и др. Способ диагностики остеопороза методом определения динамики закрытия полостных образований для оценки эффективности применения различных остеопротекторов. Патент на изобретение №2511430. Приоритет с 19.04.2012.

OSTEOPOROSIS IS A PROBLEM OF THE ELDERLY: TO ACCEPT OR TO BE TREATED?

Professor V. Strukov¹, MD; Professor V. Potapov¹, MD; Professor A. Kislov¹, MD; Professor I. Boikov², Math.D; D. Elistratov³; M. Bazhenov⁴, Candidate of Medical Sciences; Yu. Semerich⁵, Candidate of Mathematical Sciences; L. Burmistrova⁵, Candidate of Biological Sciences; N. Eremina¹, Candidate of Medical Sciences; M. Maksimova¹

¹Penza Institute for Postgraduate Training of Physicians

²Penza State University

³ООО «Parafarm», Penza

⁴Regional Children's Clinical Hospital, Penza

⁵Research Institute of Apiculture, Rybnoe

The paper gives data on optimizing the diagnosis and treatment of osteoporosis in the elderly. X-ray absorption was used to measure bone mineral density and cavitory mass sizes before and after therapy. Comparison of 3 medications could determine the most effective drug for the treatment of osteoporosis in elderly patients with androgen deficiency.

Key words: osteoporosis, cavitory masses, fracture, bone mineral density, Treatment Benefit scale, Osteomed forte, calcium carbonate, strontium ranelate, densitometry.