

## КОМОРБИДНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ: ПРОБЛЕМЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ (ч. 2)\*

**О. Джоунс**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**В. Струков**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**А. Кислов**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**Н. Еремина**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**М. Сергеева-Кондраченко**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**Т. Кулцова**<sup>3</sup>  
**Е. Кузьмина**<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр Менсфилда, Fort Worth, США

<sup>2</sup>Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

<sup>3</sup>Пензенский государственный университет

<sup>4</sup>Медицинский центр «Секреты долголетия», Пенза

**E-mail:** olgastrukova@yandex.ru

*Сравниваются 2 подхода к терапии коморбидного остеопороза (ОП): традиционный, направленный на подавление функции остеокластов, и новый, нацеленный на поддержку анаболическими функциями остеобластов. Показано преимущество анаболических свойств гормонов трутневого расплода в лечении коморбидного ОП.*

**Ключевые слова:** терапия, коморбидный остеопороз, полостные образования, перелом, минеральная плотность костей, Остеомед Форте, денситометрия.

Как показано в 1-й части сообщения, наличие коморбидного остеопороза (ОП) свидетельствует о необходимости разработки персонализированного подхода к его терапии, общие задачи которого – улучшение деятельности опорно-двигательного аппарата, нейроэндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем, нормализация психологического и социального статуса, повышение толерантности к физическим нагрузкам.

В настоящее время разработка персонализированного подхода для каждого пациента и создание индивидуальных лекарств – невыполнимая задача. Поэтому на сегодня подбор индивидуальной терапии возможен только на основе разумного объединения коморбидных состояний в более крупные группы. На примере представленных 5 коморбидных групп пациентов (см. ч. 1) продемонстрировано улучшение персонализированного подхода. У пациентов приведенных групп есть много патогенетически общего: нарушение гормонального статуса; дефицит эстрогенов, андрогенов, витамина D и его активных метаболитов из-за болезней желудочно-кишечного тракта, печени, почек; нарушение продукции кальцийсвязывающих белков; ухудшение всасывания Ca в кишечнике и т.д., т.е. эти пациенты нуждаются в улучшении гормонального статуса. Для этого полезно использовать натуральные гормоны (заместительная гормональная терапия – ЗГТ), но они дают массу осложнений, в том числе онкологического характера. Поэтому лучше при-

менять энтомологические гормоны (трутни) как субстрат для синтеза собственных гормонов. Оптимальный путь – поддержка организма дополнительным введением витамина D, препаратов Ca. С учетом этого нами для улучшения персонализированного подхода к терапии ОП разработаны 3 линейных препарата Остеомед. В данной работе рассматривается Остеомед Форте (патенты №2497533, 249881). Его состав: витамин D – 500 МЕ, трутневый расплод – 100 мг, цитрат Ca – 500 мг.

По мере увеличения продолжительности жизни возрастает не только коморбидность ОП. Растет и частота полипрагмазии, когда пациентам назначают ≥5 лекарств, что может причинить больший вред, чем основное заболевание, вплоть до инвалидности и смерти. Важно выявить основную причину(ы) ОП в каждом конкретном случае, что не всегда легко. Так, мы наблюдали пациентку А., которая по поводу ОП получала без эффекта 9 препаратов, в том числе 2 остеопротектора. Дополнительные исследования выявили у пациентки основной диагноз – гипогонадизм, вторичный ОП. Пересмотрена терапия с назначением ЗГТ, число препаратов сокращено до 3, состояние больной быстро улучшилось. Таких примеров много.

Таким образом, выявление коморбидных заболеваний имеет большое значение для решения проблем диагностики заболевания и планирования ведения пациента, выявления основной причины ОП и роли коморбидных факторов. *И только после диагностики коморбидных состояний, выявления этиопатогенетической причины ОП переходят ко 2-му этапу – персонализированному подходу к лечению, для чего и необходимо было разработать и создать специальную линейку отечественных препаратов – Остеомед, Остео-Вит D<sub>3</sub>, Остеомед Форте.*

Анализ показал, что в Пензе, как и в Поволжском регионе России, лечащие врачи пытаются решить проблему ОП назначением небольшого числа одних и тех же импортных остеопротекторов, нередко без учета коморбидных факторов, в связи с чем у большинства больных отмечалась невысокая эффективность терапии. Подобную ситуацию (низкую эффективность импортных остеопротекторов) отмечают И.В. Радионова и соавт. (2015) и др.

При анализе данных лечения у значительной части пожилых пациентов с коморбидностью отмечено, что антирезорбенты у них не только неэффективны, но и вызывали ухудшение (например, при назначении их совместно с нестероидными противовоспалительными препаратами). Почти все такие пациенты отмечали дискомфорт в желудке, обострение или присоединение болезней ЖКТ (гастрит, язвенная болезнь). На возможность негативного влияния антирезорбентов указывают многие источники. В частности, описаны случаи некроза костей челюсти и их перелом при приеме бисфосфонатов. Атипичные переломы бедра также становятся осложнениями длительной терапии бисфосфонатами.

Несмотря на это, в современных рекомендациях по-прежнему указано, что препаратами выбора в лечении ОП у пожилых женщин являются бисфосфонаты (алендронат, этидронат, ризендронат и др.) как наиболее мощные ингибиторы костной резорбции. При этом о коморбидности ОП ни слова! А как эти препараты действуют на стареющие клетки пожилого человека, если они убивают остеокласты (ОК)? Однако сейчас отношение к антирезорбентам меняется. Между ОК и остеобластом (ОБ) выявлены сложные сигнальные связи. Для улучшения функции ОБ необходима по-

\*Начало – в журнале «Врач» №10 2017 г.

вышенная активность ОК. Открытие этого явления привело к радикальному пересмотру патогенетического подхода к лечению ОП: «убивать», «угнетать», производить «заморозку» ОК у пожилых людей негуманно. Наоборот, для пожилого человека необходима дополнительная поддержка всех клеток организма, костных, нервных, эндокринных, иммунных, ибо они работают вместе. Если «заморозить» ОК, не смогут эффективно работать ОБ, остециты и другие клетки, роль которых еще не изучена.

С учетом изложенного мы стремились не назначать антирезорбенты, вместо них давали анаболики типа Остеомеда. При кальцийдефицитных состояниях – недостаточном потреблении молочных продуктов, хронических заболеваний ЖКТ – назначали Остеомед, содержащий цитрат Са; при снижении 25(ОН) D<sub>3</sub> в сыворотке крови (дефицит витамина D) – Остео-Вит D<sub>3</sub>; при тяжелом ОП (постменопаузальном и сенильном), нетравматичных переломах костей – Остеомед Форте, результаты применения которого и подвергли анализу (см. таблицу).

На фоне традиционной терапии и нового подхода к лечению ОП произошла нормализация показателей кальций-фосфорного обмена, в том числе и снижение в крови уровня маркеров резорбции кости. Об этом же свидетельствует возрастание кальцитонина в процессе терапии, что также является одним из факторов, способствующих снижению интенсивности костных потерь и нормализации костного ремоделирования у пациенток в постменопаузе.

Анализ динамики минеральной плотности костей (МПК) выявил статистически значимый прирост МПК на фоне как стандартной терапии (3,7%), так и на фоне применения препарата Остеомед Форте (3,5%), что указывает на выраженный лечебный эффект обоих подходов (p>0,05).

Однако при анализе показателей гормонального статуса выявлено, что если концентрация общего тестостерона у женщин 1-й подгруппы увеличивалась с 1,15±0,40 до 1,3±0,6 нмоль/л (p>0,05), то во 2-й подгруппе – с 1,15±0,40 до 2,4±0,50 нмоль/л (p<0,05). Концентрация глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), до лечения составляла 64,7±2,2 нмоль/л.

Через 10 мес терапии антирезорбентами в 1-й подгруппе выявлен ее незначительный рост – до 66,1±2,94 нмоль/л (p>0,05). При терапии препаратом Остеомед Форте (2-я подгруппа) через 10 мес отмечено достоверное увеличение этого показателя до 113±5,7 нмоль/л (p<0,05).

Представлял интерес анализ 25(ОН)D<sub>3</sub> – основного метаболита крови при ОП. Этот важный показатель отражает статус витамина D в организме и состояние метаболических процессов не только в костях, но и во всех системах организма. У большинства обследованных пожилых пациентов с коморбидностью выявлен недостаток витамина D (17,0±2,3 нг/мл). Через 10 мес лечения в 1-й подгруппе этот показатель повысился до нижней границы нормы (30,0±2,9 нг/мл). Во 2-й подгруппе при терапии препаратом Остеомед Форте содержание 25(ОН)D<sub>3</sub> достоверно повысилось до средней границы нормы – 47,0±3,1 нг/мл (p<0,05). Это можно объяснить составом препарата и тем, что гормоны трупной являются фактификатором (усилителем) метаболизма витамина D.

Анализировали по разработанной нами шкале TBS влияние способов терапии на закрытие полостных образований (авторское свидетельство №2013660284 от 10.09.13) по данным рентгеноабсорбционной остеометрии. При использовании препарата Остеомед Форте (2-я подгруппа) закрытие и уменьшение полостей отмечено у 75±6% пациенток против 12±3% в 1-й подгруппе (p<0,05), т.е. данный препарат эффективнее, чем антирезорбенты, действует на трабекулярную часть кости, в которой главным образом образуются полостные образования и через которые и происходят переломы костей.

Приводим клинический пример.

*Пациентка Р., 62 лет, направлена в Центр с типичным диагнозом ОП. При сборе анамнеза и изучении медицинской документации выявлены заболевания: хронической пародонит, хронический гастрит, гипертоническая болезнь. При рентгеновской остеоденситометрии МПК по Т-шкале – 3,5 стандартного отклонения (СО), при морфометрии в трабекулярных отделах костей определяются полостные образования.*

*Поставлен основной диагноз: постменопаузальный ОП с полостными образованиями, переломом костей предплечий в анамнезе, риск повторных переломов. Фоновые заболевания: хронический пародонит, хронический гастрит, недостаток витамина D, сопутствующее заболевание – гипертоническая болезнь.*

*Назначено комплексное лечение с учетом коморбидности: рациональное питание с учетом ОП и гастрита с включением кисломолочных продуктов, творога и сыра; Остеомед Форте – по 2 таблетки 2 раза в день 3-месячными курсами; лечение хронического пародонтита у стоматолога; антигипертензионный препарат (эналаприл); немеди-*

**Динамика показателей МПК, некоторых биохимических маркеров костного метаболизма и морфометрии полостных образований в зависимости от проводимой терапии (M±m)**

Маркер	Исходно	1-я подгруппа (антирезорбенты); n=79	2-я подгруппа (Остеомед Форте); n=77
Ca <sup>2+</sup> крови, ммоль/л	2,27±0,04	2,60±0,06	2,59±0,05
P, ммоль/л	1,65±0,03	1,74±0,05	1,71±0,04
Тестостерон, нмоль/л	1,15±0,40	1,3±0,60	2,4±0,5
ГСПГ, нмоль/л	64,7±2,2	66,1±2,4	113±5,7*
25(ОН)D <sub>3</sub> , нг/мл	17,0±2,3	30,0±2,9	47±3,1*
ПТГ, пг/мл	50,12±1,97	47,1±2,1	46±2,4
КТ, пг/мл	3,0±0,08	4,5±0,93*	4,9±0,91*
Прирост МПК, %		3,7	3,5
Закрытие полостей, %		3±2; n=2	26±5*; n=20
Уменьшение полостей, %		9±3; n=7	49±6*; n=38
Отсутствие новых переломов, %		100	100

**Примечание.** ПТГ – паратиреоидный гормон; КТ – кальцитонин; \* – различия между исходными и показателями 1-й подгруппы статистически достоверны (p<0,05).

каменное лечение (скандинавская ходьба, лечебная физкультура, образовательная программа). Итого пациентка получала всего 3 препарата. После полного курса лечения ее состояние улучшилось. МПК увеличилась до  $-2,2 \text{ CO}$ , полостные образования закрылись (см. рисунок).

При терапии препаратом Остеомед Форте не было установлено негативных клинических и костно-метаболических изменений, свидетельствующих о прогрессировании ОП. Остеопоротические нарушения не прогрессировали, наступили улучшение или стабилизация процессов.

Таким образом, диагностика ОП с учетом коморбидной патологии позволяет значительно улучшить персонализированный подход к терапии ОП и повысить эффективность терапии. Применение новых патогенетических препаратов с анаболическим эффектом типа Остеомед Форте способствует улучшению процессов ремоделирования в костях, что позволяет не только повысить эффективность терапии ОП у пожилых пациентов, но и добиться стабилизации и даже обратного развития процесса. При стандартном подходе к терапии ОП одно и то же лекарство рекомендуют пациентам всех регионов без учета коморбидности. Это не всегда эффективно и, кроме того, вынуждает закупать лекарства за рубежом, что усугубляет экономические проблемы нашей страны.

Считаем, что высокий лечебный эффект препарата Остеомед Форте при коморбидном ОП обусловлен содержанием в нем трутневого расплода. Последний как донатор андрогенов стимулирует продукцию собственных половых гормонов пациенток, что улучшает анаболические процессы и костное ремоделирование, содействует стабилизации патологии, приостановлению костных потерь и увеличению МПК физиологическим путем без депрессии ОК. Это подтверждается тем, что у женщин с постменопаузальным ОП после курса терапии концентрация общего тестостерона в сыворотке крови повышалась с  $1,15 \pm 0,40$  до  $2,4 \pm 0,6$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). В подгруппе пациенток, получавших антирезорбентные препараты, положительных сдвигов в уровне тестостерона не отмечалось.

Изложенное позволяет сделать следующие выводы:

- диагностика ОП у пожилых людей требует особых подходов: не только определение МПК, но и использование компьютерных программ типа TBS; определение МПК в сочетании с морфометрией позволяет улучшить диагностику ОП и индивидуальный подбор более эффективного препарата;

- диагностика ОП с учетом коморбидной патологии дает возможность детально верифицировать диагноз заболевания с учетом всех факторов риска, рационально группировать пациентов с патогенетически близкими процессами и максимально индивидуализировать их терапию, избегая полипрагмазии;
- в современной терапии ОП важно использовать новые патогенетические подходы, направленные на устранение дисбаланса между ОК и ОБ и характеризующиеся анаболической поддержкой ОБ с помощью остеопротекторов с содержанием трутневого расплода; улучшая гормональный (андрогенный) статус пациенток в постменопаузе, можно не только приостановить болезнь, но и добиться ее обратного развития;
- Остеомед Форте не вызывал никакого серьезного побочного влияния на ОП и коморбидные заболевания; напротив, при ряде сопутствующих заболеваний (например, артропатиях, артритах мелких и крупных суставов, недостаточности витамина D и др.) отмечен положительный эффект; Остеомед Форте может служить стартовым препаратом или препаратом выбора в лечении остеопенических проявлений у большинства пациентов с коморбидной патологией;
- препараты группы Остеомед можно дифференцированно использовать с учетом МПК и тяжести ОП; когда у пациента имеются выраженная потеря МПК и полостные образования в костях с риском костных переломов, показан Остеомед Форте; при избыточном отложении солей Са в мягкие ткани и сосуды, экзогенной/эндогенной недостаточности витамина D оптимально применение Остео-Вит D<sub>3</sub> (без кальция); при остеопениях (небольших потерях костной массы и гипокальциемии) полезен Остеомед;
- Остеомед Форте отвечает всем требованиям импортозамещения; его внедрение в практическое здравоохранение России для лечения ОП может значительно уменьшить импортозависимость и вывоз капитала за рубеж.

## Рекомендуемая литература

Анохин П.К. Опережающее отражение действительности // Вопр. философии. – 1962; 7: 97–111.

Бойков И.В., Струков В.И., Семерич Ю.С. Программа определения степени поражения пациента ОП. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2013660284 от 10.09.2013.

Герасимов И.Г. Энтропия биологических систем // Проблемы старения и долголетия. – 1998; 8 (2): 39–44.

Иноземцев О.Н. Казахская медицинская научно-популярная газета «Эксперт здоровья» от 21.10.2014.

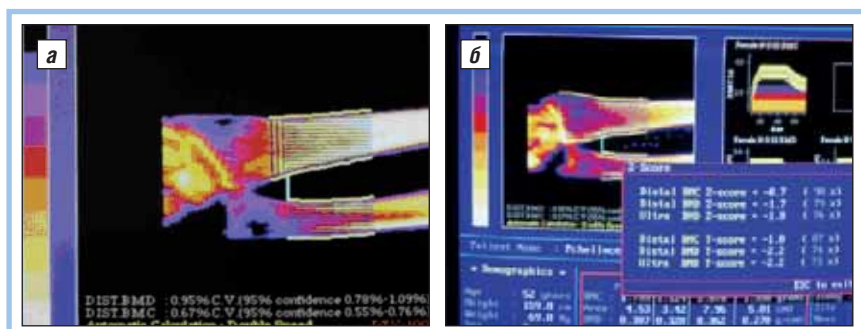
Исмаилова О., Еремина Н., Струков В. и др. Лечение хронического пародонтита у женщин в постменопаузальном периоде с учетом минеральной плотности костной ткани // Врач. – 2015; 10: 56–8.

Козырев К.М., Тутаева З.Р. Патогенез и кликоморфологические особенности нейродегенеративных заболеваний у долгожителей различных климатических районов Северного Кавказа // Вестн. новых мед. технологий. Тула. – 2005; 12 (3–4): 120–4.

Пригожин И.Р., Стингерс И. Порядок из хаоса: новый диалог человека с природой / М.: Прогресс, 1986.

Радионова И.В., Скворцов В.В., Скворцова Е.М. и др. Системный остеопороз и ОП нижней челюсти // Медицинская сестра. – 2015; 5: 32–4.

Руководство по геронтологии. Под ред. В.Н. Шабалина / М., 2005; с. 800.



Пациентка Р. 62 лет, протокол обследования №2197: а – полостные образования до лечения; б – через 10 мес терапии полостные образования закрылись

Селье Г. Очерки об адапционном синдроме / М.: Медгиз, 1960; 254 с.

Струков В.И. и др. Способ и препарат для профилактики и лечения атипичного ОП с нормальной или повышенной минерализацией костной ткани с наличием полостных образований в трабекулярных отделах костей. Патент на изобретение №2497533.

Джоунс О.В., Струков В.И. и др. Способ профилактики и лечения ОП и переломов костей и препарат для их профилактики и лечения. Патент на изобретение №2498811. Приоритет изобретения от 19.04.2012.

Струков В.И. 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.

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.

Bruyere O. et al. S trontion Ranelateon spinal osteoarthritis progression // Ann. Rheumatol. Disorder. – 2008; 67: 335–9.

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.

National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis / Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2014.

Durie B., Katz M. Croweiy J. Osteonecrosis of the jaw and bifosfonates // N. Engl. J. Med. – 2005; 21: 99–102.

Murad O., Arora S., Farag A. et al. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: a retrospective study // Endocr. Pract. – 2007; 13 (3): 232–8.

Montebugnoli L., Felicetti L., Gissi D. et al. Biphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2007; 104 (4): 473–7.

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.

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.

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.

## COMORBID OSTEOPOROSIS: CHALLENGES AND NEW DIAGNOSTIC OPPORTUNITIES (Part 2)

**O. Jones<sup>1</sup>, MD; Professor V. Strukov<sup>2</sup>, MD; Professor A. Kislov<sup>2</sup>, MD; Professor N. Eremina<sup>2</sup>, MD; Professor M. Sergeyeva-Kondrachenko<sup>2</sup>, MD; T. Kuptsova<sup>3</sup>; E. Kuzmina<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Mansfield Medical Center, Fort Worth, USA

<sup>2</sup>Penza Institute for Postgraduate Training of Physicians, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Penza, Russia

<sup>3</sup>Penza State University, Penza, Russia

<sup>4</sup>Medical Center «Secrets of Longevity», Penza

*The paper compares two comorbid osteoporosis (OP) treatment approaches: 1) a traditional approach to suppress osteoclast function and 2) a new one to support osteoblast function with anabolics. It shows the benefit of the anabolic properties of drone brood hormones in the treatment of comorbid OP.*

**Key words:** therapy, comorbid osteoporosis, cavernous masses, fracture, bone mineral density, Osteomed Forte, densitometry.