

**Е.А. Якименко****В.В. Дець****Л.И. Данильченко****Л.Н. Ефременкова**Одесский государственный  
медицинский университет

# ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ МАРКЕРОВ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ СИНТЕТИЧЕСКИМ КАЛЬЦИТОНИНОМ ЛОСОСЯ

**Ключевые слова:**

постменопаузальный  
остеопороз, маркеры костного  
ремоделирования, лечение,  
синтетический кальцитонин  
лосося.

**Резюме.** Изучена эффективность применения синтетического кальцитонина лосося в лечении 23 больных с постменопаузальным остеопорозом. Для оценки эффективности лечения использовали данные клинического, лабораторных и инструментальных исследований: определение роста, массы тела, уровня кальция в сыворотке крови и его суточной экскреции с мочой, кислой и щелочной фосфатазы, суточной экскреции оксипролина с мочой; результаты рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в двух проекциях и ультразвуковой денситометрии. Установлены выраженный анальгезирующий эффект синтетического кальцитонина лосося, улучшение функционального состояния опорно-двигательного аппарата, значительное позитивное влияние на маркеры костного ремоделирования и минеральную плотность костной ткани. Это позволяет считать синтетический кальцитонин лосося препаратом выбора в лечении больных с постменопаузальным остеопорозом с быстрой потерей костной ткани.

**ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время остеопороз наряду с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями и сахарным диабетом является одной из самых серьезных медико-социальных проблем. Актуальность проблемы обусловлена значительной распространенностью данной патологии, тяжестью осложнений, влияющих на продолжительность и качество жизни, а также значительными финансовыми затратами на лечение (Беневоленская Л.И., 1998). Для лечения остеопороза применяют несколько групп препаратов: средства, тормозящие резорбцию кости, стимулирующие костеобразование, а также препараты смешанного действия. К препаратам, тормозящим костную резорбцию, относится кальцитонин, являющийся одним из самых мощных ингибиторов остеокластов. За счет этого эффекта препарат тормозит потерю костной ткани, связанную с возрастом и дефицитом половых гормонов (Древаль А.В. и соавт., 1998). Если возрастная потеря костной массы после достижения ее пика в возрасте 30–35 лет составляет около 0,3–0,5% в год, то в первые 2–5 лет после наступления менопаузы скорость потери костной ткани может составить до 7% в год. Такая значительная скорость потери обусловлена нарушением баланса костеобразования и костной резорбции, при этом активность остеокластов значительно превышает таковую остеобластов, что приводит к отрицательному балансу в образо-

вании новой костной ткани. Особенно быстро такой процесс идет в метаболически более активной губчатой ткани. Механическая прочность губчатой ткани зависит не только от степени минерализации, но и от ее микроструктуры. Поэтому вследствие активации остеокластов, разрушающих трабекулы, происходит нарушение микроструктуры кости и значительное снижение ее прочности (Риггз Б.Л., Мелтон Л.Дж., 2000). Поэтому одной из основных задач терапии больных с постменопаузальным остеопорозом является предотвращение нарушения трабекулярной микроструктуры губчатой костной ткани путем снижения активности остеокластов (Корж А.А. и соавт., 1995). Кальцитонин как мощный ингибитор остеокластов достаточно широко применяется при постменопаузальном остеопорозе. Однако до настоящего времени вопрос выбора оптимальных доз, режимов применения и сравнительной эффективности кальцитонина у больных с различной скоростью ремоделирования костной ткани остается дискуссионным (Рожинская Л.Я., 1999). Целью работы было изучение сравнительной эффективности синтетического кальцитонина лосося у больных с постменопаузальным остеопорозом.

**ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Обследовано 23 женщины, средний возраст которых составил 54,9±2,52 года. Давность менопаузы — от 1 года до 6 лет, в среднем 3,8±0,3 года.

Всем больным проводили клинико-лабораторное и инструментальное исследование, включавшее определение роста, массы тела, уровня кальция в сыворотке крови и его суточной экскреции с мочой, кислой и щелочной фосфатазы, суточной экскреции оксипролина с мочой. Выполняли рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника в двух проекциях и ультразвуковую денситометрию. Уровень кальция определяли по общепринятой методике, содержание кислой и щелочной фосфатазы — по методу Боданского, оксипролина — по методу А.А. Крель и Л.Н. Фурцевой. У 6 больных с помощью радиоиммунного метода определяли уровень остеокальцина — сывороточного белка, являющегося маркером костеобразования. Денситометрию пяточной кости проводили при помощи ультразвукового денситометра UBIS 5000 фирмы «DMS». Определяли широкополосное ослабление ультразвука (ШОУ) — показатель, характеризующий микроархитектонику и минеральную плотность костной ткани. Рентгенологическое исследование выполняли перед началом и через 1 год после лечения, клинико-лабораторное и денситометрическое — перед лечением, через 6 мес и через 1 год с момента начала лечения.

Все больные ежедневно получали 100 ЕД синтетического кальцитонина лосося внутримышечно на протяжении 3 мес, затем следовал трехмесячный перерыв. Проведено 3 таких курса. Во избежание гипокальциемии все больные ежедневно на протяжении всего времени наблюдения получали по 1000 мг кальция и 400 ЕД витамина D.

По результатам исследования больных разделили на две группы. В 1-ю группу вошли 10 больных с остеопенией и остеопорозом без остеопоротических переломов, во 2-ю — 13 больных с остеопоротическими переломами. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту и длительности менопаузы. Полученные результаты обрабатывали с применением критерия Стьюдента для оценки достоверности различия параметрических критериев и критерия  $\phi$  Фишера для непараметрических критериев (Гублер Е.В., 1990).

При анализе данных субъективного исследования выявлено, что в обеих группах наиболее распространенными были жалобы на боль в спине (6 (60%) больных 1-й группы и 9 (69,2%) — 2-й), боль в конечностях (6 (60%) и 7 (53,8%) пациентов соответственно). Общую слабость отмечали 5 (50%) больных 1-й группы и 6 (46,2%) — 2-й. Достоверной разницы в распространенности жалоб у больных сравниваемых групп не выявлено.

При лабораторном исследовании у пациенток 1-й группы выявлено повышение уровня кислой фосфатазы до  $0,25 \pm 0,014$  ммоль/ч·л и суточной экскреции оксипролина с мочой до  $43,8 \pm 2,50$  мг/сут, что свидетельствовало об активации процессов костной резорбции у этих больных. Во 2-й группе наблюдалось повышение уровня щелочной фосфатазы до  $1,44 \pm 0,09$  ммоль/ч·л и остеокальцина — до  $22,5 \pm 4,3$  нг/мл (маркеры костеобразования), а так-

же кислой фосфатазы — до  $0,43 \pm 0,017$  ммоль/ч·л, суточной экскреции с мочой кальция — до  $380 \pm 18,7$  мг/сут и оксипролина — до  $52,1 \pm 2,6$  мг/сут (маркеры костной резорбции). При этом суточная экскреция кальция и оксипролина с мочой, уровень щелочной и кислой фосфатазы, остеокальцина были достоверно выше у больных 2-й группы (у всех  $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о более высокой скорости костного ремоделирования и, следовательно, более высокой скорости потери костной ткани у этих больных (Hansen M.A. et al., 1991).

При рентгенологическом исследовании позвоночника у больных обеих групп выявлен остеопороз. У больных 2-й группы обнаружены переломы одного грудного или поясничного позвонка (Риггз Б.Л., Мелтон Л.Дж., 2000). При денситометрическом исследовании у всех больных наблюдалось снижение ШОУ более чем на 2,5 стандартных отклонения, что свидетельствует о наличии у них остеопороза.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным проведенного через 6 мес и через 1 год клинико-лабораторного и инструментального исследования отмечена положительная динамика субъективных и объективных показателей. Так, после лечения в 1-й группе достоверно уменьшилось число больных, предъявлявших жалобы на боль в спине (с 6 (60%) до 2 (20%);  $p < 0,05$ ). Во 2-й группе достоверно уменьшилось количество больных, предъявлявших жалобы на боль в спине (с 9 (69,2%) до 4 (30,8%);  $p < 0,05$ ) и нижних конечностях (с 7 (53,8%) до 2 (15,4%);  $p < 0,05$ ).

При биохимическом исследовании у пациенток 1-й группы выявлено достоверное снижение содержания кислой фосфатазы (с  $0,25 \pm 0,014$  до  $0,20 \pm 0,015$  ммоль/ч·л;  $p < 0,01$ ) и суточной экскреции с мочой оксипролина (с  $43,8 \pm 2,5$  до  $29,7 \pm 2,4$  мг/сут;  $p < 0,05$ ). Во 2-й группе после лечения наблюдалось достоверное снижение содержания остеокальцина (с  $22,5 \pm 4,3$  до  $10,4 \pm 4,2$  нг/мл;  $p < 0,05$ ), щелочной фосфатазы (с  $1,44 \pm 0,09$  до  $1,19 \pm 0,08$  ммоль/ч·л;  $p < 0,05$ ), кислой фосфатазы (с  $0,43 \pm 0,017$  до  $0,21 \pm 0,016$  ммоль/ч·л;  $p < 0,01$ ), суточной экскреции кальция с мочой (с  $380 \pm 18,7$  до  $290 \pm 17,9$  мг/сут;  $p < 0,01$ ) и оксипролина (с  $52,1 \pm 2,6$  до  $31,2 \pm 2,4$  мг/сут;  $p < 0,05$ ).

При рентгенологическом исследовании новых переломов грудных и поясничных позвонков за время лечения не выявлено. При денситометрическом исследовании у больных 1-й группы выявлено повышение ШОУ на 1,1% (с  $54,6 \pm 3,12$  до  $55,2 \pm 3,13$  дБ/МГц) за первые 6 мес и на 0,9% (с  $55,2 \pm 3,13$  до  $55,7 \pm 3,15$  дБ/МГц) за следующие 6 мес. Суммарный прирост ШОУ составил 2% за год. У больных 2-й группы также наблюдалось увеличение ШОУ: на 2,1% за первые 6 мес (с  $51,3 \pm 3,15$  до  $52,4 \pm 3,16$  дБ/МГц) и на 1,9% (с  $52,4 \pm 3,16$  до  $53,4 \pm 3,18$  дБ/МГц) за следующие 6 мес. Суммарный прирост ШОУ составил 4%. Таким образом, применение синтетического кальцитонина лосося

позволяет не только предотвратить потерю костной массы, но и добиться ее повышения на 2–4% в год.

Побочный эффект препарата, проявлявшийся в кратковременном покраснении лица после инъекции, наблюдался у 1 (4,3%) больной и не потребовал отмены препарата.

### Выводы

Таким образом, синтетический кальцитонин лосося оказывал выраженное положительное воздействие на клиническую картину (уменьшение болевого синдрома) и интенсивность костного ремоделирования (снижение маркеров костной резорбции в 1-й группе и снижение маркеров костной резорбции и костеобразования — во 2-й). Отмечена также положительная динамика денситометрических показателей (увеличение ШОУ в 1-й группе на 2% в год и во 2-й — на 4% в год). Положительная динамика жалоб и данных лабораторно-инструментального исследования, более выраженная во 2-й группе, свидетельствует о высокой эффективности препарата у больных с более быстрым костным ремоделированием, что согласуется с данными R. Civitelli и соавторов (1988). Определение исходной скорости костного ремоделирования по данным биохимических маркеров (кислая и щелочная фосфатаза, остеокальцин, суточная экскреция с мочой оксипролина и кальция) позволяет не только определять скорость потери костной ткани, но и прогнозировать результаты лечения. Отсутствие выраженных побочных эффектов у синтетического кальцитонина лосося и его положительное влияние как на маркеры костного ремоделирования, так и минеральную плотность костной ткани позволяют считать его препаратом выбора в лечении постменопаузального остеопороза с быстрой потерей костной ткани при наличии противопоказаний к применению эстрогенов.

### ЛИТЕРАТУРА

- Беневоленская Л.И. (1998) Остеопороз — актуальная проблема медицины. Остеопороз и остеопатии, 1: 4–7.
- Гублер Е.В. (1990) Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. Медицина, Москва, 176 с.
- Древаль А.В., Марченкова Л.А., Тишенина Р.С., Минченко Б.И., Мылов Н.М., Оноприенко Г.А., Шумский В.И. (1998) Избирательное воздействие комбинированной терапии миакальциком и малыми дозами альфакальцидола на минеральную плотность кости различных сегментов скелета при тяжелом постменопаузальном остеопорозе. Остеопороз и остеопатии, 3: 39–41.
- Корж А.А., Дедух Н.В., Шевченко С.Д. и др. (1995) Остеопороз. Основа, Харьков, 52 с.
- Риггз Б.Л., Мелтон Л.Дж. (2000) Остеопороз (Пер. с англ.). ЗАО «Издательство БИНОМ», Невский диалект, СПб, 560 с.
- Рожинская Л.Я. (1999) Лечение и профилактика сенильного остеопороза. РМЖ, 7(16): 5–10.
- Civitelli R., Connelli S., Zacchei F. et al. (1988) Bone turnover in postmenopausal osteoporosis. Effect of calcitonin treatment. J. Clin. Invest., 82: 1268–1274.
- Hansen M.A., Kirsten O., Riis B.J., Christiansen C. (1991) Role of bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 years study. BMJ, 303: 961–964.

## ДИНАМІКА ДЕЯКИХ МАРКЕРІВ КІСТКОВОГО РЕМОДУЛЮВАННЯ УЖІНОК З ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИМ ОСТЕОПОРОЗОМ ПІД ВПЛИВОМ ТЕРАПІЇ СИНТЕТИЧНИМ КАЛЬЦИТОНІНОМ ЛОСОСЯ

О.О. Якименко, В.В. Дець,

Л.І. Данильченко, Л.Н. Єфременкова

**Резюме.** Вивчено ефективність застосування синтетичного кальцитоніну лосося в лікуванні 23 хворих із постменопаузальним остеопорозом. Для оцінки ефективності лікування використовували дані клінічного, лабораторних та інструментальних досліджень: визначення росту, маси тіла, рівня кальцію в сироватці крові та його добової екскреції з сечею, кислої та лужної фосфатази, добової екскреції оксипроліну із сечею; результати рентгенографії грудного та поперекового відділів хребта у двох проєкціях і ультразвукової денситометрії. Встановлені виражений анальгезуючий ефект синтетичного кальцитоніну лосося, покращання функціонального стану опорно-рухового апарату, значний позитивний вплив на маркери кісткового ремодулювання та мінеральну щільність кісткової тканини. Це дозволяє вважати синтетичний кальцитонін лосося препаратом вибору в лікуванні хворих з постменопаузальним остеопорозом із швидкою втратою кісткової тканини.

**Ключові слова:** постменопаузальний остеопороз, маркери кісткового ремодулювання, лікування, синтетичний кальцитонін лосося.

## THE DYNAMICS OF SOME MARKERS OF BONE REMODELING IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS UNDER THE INFLUENCE OF SALMON KALCITONIN THERAPY

E.A. Yakimenko, V.V. Dets,

L.I. Danilchenko, L.N. Ephremenkova

**Summary.** The efficiency of salmon calcitonin usage in treatment of 23 patients with postmenopausal osteoporosis was studied. For the evaluation of treatment efficiency the clinical, laboratory and instrumental data were used (height, weight, serum calcium level, 24-hour urine excretion of calcium, acid and alkaline phosphatase, 24-hour oxyproline urine excretion, X-ray of thoracic and lumbar parts of the spinal column, ultrasound densitometry). The following effects were marked: analgesic effect of myacalcick, the improvement of the locomotor apparatus' functional state, significant positive influence on the markers of bone remodeling and bone mineral density. This allows to consider salmon calcitonin the medicine of choice at postmenopausal osteoporosis with quick bone loss.

**Key words:** postmenopausal osteoporosis, markers of bone remodeling, treatment, salmon calcitonin.

### Адрес для переписки:

Якименко Е.А.  
65026, Одесса, пер. Валиховский, 2  
Одесский государственный медицинский университет