

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА НА ПРОЦЕССЫ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМАХ

Остеопоротические переломы, особенно шейки бедренной кости, отличаются высоким уровнем летальности, часто возникают у лиц пожилого возраста и являются серьезной медико-социальной проблемой. Летальность среди пациентов пожилого возраста с переломами шейки бедренной кости достигает 25%, а инвалидность — более 14%. Кроме того, отмечается, что после проведения оперативного вмешательства уровень реабилитации, как правило, остается недостаточным для возвращения к активной жизнедеятельности. При этом полная реабилитация пациентов отмечается не более чем в 4% случаев [1].

Остеопороз — основная причина указанных переломов — является многофакторным прогрессирующим заболеванием, приводящим к системным изменениям скелета, которые проявляются уменьшением костной массы, изменением микроархитектоники кости, снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), нарушением ее микроархитектуры.

Важной составляющей лечения пациентов с остеопоротическими переломами является коррекция ремоделирования костной ткани с целью обеспечения надлежащей регенерации костной ткани после перелома.

На сегодня известно, что переломы в зоне компактной и губчатой костной ткани отличаются сроками консолидации. Это связано с особенностями ее структурной организации. Губчатая костная ткань лучше приспособлена к заживлению переломов, поскольку в ее структуре находятся элементы, необходимые для формирования регенерата, а компактная костная ткань характеризуется низкой плотностью сосудов по сравнению с губчатой, а также особенностями кровоснабжения [2–4].

Репаративная регенерация кости — генетически запрограммированный процесс, однако стадийно-временные характеристики ее течения зависят от многих факторов — как экзогенных, так и эндогенных. В ходе заживления перелома процесс костеобразования, который длится, как правило, несколько недель, выполняется остеобластами. Они дифференцируются из клеток-предшественников — мезенхимальных или стромальных стволовых клеток. Остеобласты синтезируют остеоид, органический матрикс кости и ответственны за дальнейшую его минерализацию. Некоторые остеобласты при образовании нового костного матрикса остаются внутри кости и превращаются в остециты. Костное ремоделирование — гомеостатический процесс, вовлекающий повторные циклы резорбции и депозиции новой кости. В норме в процессе костного ремоделирования активно задействованы остеокласты и остеобласты, активность которых взаимосвязана.

При этом важнейшим условием формирования полноценного регенерата является иммобилизация костных фрагментов, для чего часто используют различные виды остеосинтеза. Однако в клинической практике не всегда можно ограничиться только хирургическим лечением, поскольку часто прочность костной ткани недостаточна для удержания внутреннего фиксатора, а ее регенеративная способность несколько ослаблена.

При этом такие осложнения, как замедление или нарушение сращения отломков, отмечают у 5–10% пациентов с травматическими повреждениями длинных костей [5, 6]. Это может быть обусловлено различными техническими и биологическими факторами [7] и проявляться в виде нарушения сращения перелома на ранних сроках восстановления, последствия чего обычно отмечаются позднее, приводя к замедленной консолидации или нарушениям сращения костных отломков.

Как известно, остеопороз является одним из факторов, который приводит к замедлению или нарушению репаративного остеогенеза при сращивании перелома [5, 8]. Так, установлено, что остеопороз приводит к снижению показателей микротвердости регенерата и ухудшению его качества, которое выражается в преобладании в составе регенерата ретикулофиброзной и грубоволокнистой костной ткани на стадиях формирования и минерализации остеоида [9]. Кроме того, травматическое повреждение длинных костей сопровождается развитием остеопении и остеопороза в вышерасположенных отделах кости [10, 11].

В связи с этим в последнее время наряду с совершенствованием методов остеосинтеза значительное внимание уделяется применению современных подходов к фармакотерапии репаративного остеогенеза, что позволяет значительно улучшить результаты лечения. Предполагается, что препараты, стимулирующие формирование костной ткани, могут положительно влиять на процесс сращения костей [4, 12]. Одним из условий решения проблемы остеопороза является применение лекарственных препаратов, способствующих восстановлению костной массы [13, 14].

Препаратом, широко применяющимся в терапии при системном остеопорозе, является альфакальцидол (1 α -гидроксивитамин D₃, или 1 α (OH)D₃). В последние годы все больше внимания уделяет-

ся изучению его роли в заживлении остеопоротических переломов. Как известно, альфакальцидол является предшественником D-гормона ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), которому принадлежит ключевая роль в поддержании кальциевого и костного гомеостаза. В костной ткани витамин D стимулирует дифференцировку и пролиферацию остеобластов и хондроцитов, что способствует активизации синтеза коллагена этими клетками. Также витамин D стимулирует синтез остеокальцина, задействованного в процессе костеобразования. При этом активная форма витамина D — альфакальцидол — не только замедляет остеокластогенез, но и стимулирует костеобразование [15].

Эффективность применения альфакальцидола с целью улучшения процессов сращения переломов изучали в ходе многих экспериментальных и клинических исследований. Экспериментальные исследования на животных позволяют раскрыть механизмы и обосновать влияние различных лекарственных средств на процессы заживления перелома. Так, в эксперименте на животных с использованием модели постменопаузального остеопороза (проведение овариоэктомии) изучалось влияние альфакальцидола на регенерацию при травматическом повреждении бедренной кости [16]. Через 5 мес после овариоэктомии, на фоне развившегося у животных остеопороза, моделировали сквозной дефект в области дистального метадиафиза бедренной кости. После выполнения оперативного вмешательства животных распределили на две группы: 1-я группа — контрольная, 2-я группа — животные получали альфакальцидол по 0,1 мг/кг массы тела. Альфакальцидол вводили крысам *per os* утром в суспензии дистиллированной воды, начиная со 2-х суток после операции на протяжении всего периода исследования. Животных выводили из эксперимента на 10-е и 30-е сутки. На каждый срок исследования во всех сериях выведено из эксперимента по 5 животных.

У животных, получавших альфакальцидол, при микроскопическом исследовании на 10-е сутки выявлено, что зона повреждения представлена узкой щелью, заполненной регенератом, проходящим сквозь два кортикальных слоя метадиафиза бедренной кости. В латеральной части на кортексе материнской кости сформирован мощный периостальный и эндостальный регенераты, представленные губчатой костью с утолщенными костными трабекулами, на поверхности которых высокая плотность остеоцитов. Периостальный регенерат полностью перекрывает область травматического повреждения. Важно подчеркнуть, что формирование этой структуры способствует упрочнению регенерата и материнской кости на ранних сроках репаративного остеогенеза. Между костными трабекулами определяется фиброретикулярная ткань с высокой плотностью клеток фибробластического дифферона. Новообразованная костная ткань регенерата плотно располагается на поверхности фрагментов кортекса, прилежащих к области трав-

матического повреждения, что способствует соединению регенерата с отломками.

У животных, не получавших альфакальцидол, на 10-е сутки исследования по латеральной области бедренной кости между фрагментами кортекса регенерат представлен фиброретикулярной тканью, перемежающейся с редко расположенными новообразованными костными трабекулами. Фиброретикулярная ткань представлена фибробластами различной зрелости, между которыми находятся малодифференцированные стромальные клетки. Плотность кровеносных сосудов в фиброретикулярной ткани низкая.

На 30-е сутки у животных, получавших альфакальцидол, со стороны латеральной и медиальной поверхностей бедренной кости регенерат полностью заполняет травматическую щель, тесно спаян с кортексом и ниже расположенной губчатой костью. В области кортекса имеет место компактизация костной ткани регенерата. Костные структуры становятся едиными и непрерывными, сформирована пластинчатая кость, в толще которой определяются прободающие кровеносные сосуды мелкого калибра. Плотность остеоцитов в новообразованной костной ткани высокая.

На 30-е сутки у животных, не получавших препарат, регенерат в интермедиарной области как с медиальной, так и с латеральной стороны бедренной кости, представлен разрозненными костными трабекулами с низкой плотностью остеоцитов.

Таким образом, в целом продемонстрировано, что показатели, характеризующие формирование костной ткани в регенератах животных, получавших альфакальцидол, значительно превосходят таковые в контрольной группе. В частности, у животных, получавших альфакальцидол, площадь костной ткани в регенерате в латеральной области бедренной кости была увеличена в 1,46 раза по сравнению с животными контрольной группы. В противовес этому, площадь фиброретикулярной ткани и костного мозга в регенератах животных контрольной группы была достоверно больше в 1,8 раза по сравнению с животными, получавшими альфакальцидол. Показано, что на 10-е сутки после травматического повреждения бедренной кости и начала применения альфакальцидола в области травматического повреждения формируется костная ткань, представленная грубоволокнистыми костными трабекулами, в то время как у животных контрольной группы в регенератах площади, занимаемые фиброретикулярной костной тканью и костным мозгом, значительно больше по сравнению с экспериментальной группой. У животных, получавших альфакальцидол, на 30-е сутки костные структуры регенерата достаточно зрелые по сравнению с контрольной группой.

В другом эксперименте на животных показано, что применение альфакальцидола способствовало ускорению процесса заживления [5, 17]. При изучении течения репаративного остеогенеза

были выбраны сроки в соответствии со стадиями восстановления метафизарного дефекта у крыс: 1-я стадия (1-е–3-и сутки) — посттравматическое воспаление, хемотаксис клеток в область травматического повреждения, реорганизация гематомы; 2-я стадия (2–7-е сутки) — пролиферация, дифференцировка клеток, формирование тканевых структур регенерата; 3-я стадия (5–14-е сутки) — дифференцировка различных видов соединительной ткани, реорганизация и минерализация; 4-я стадия (13–21-е сутки) — минерализация костной ткани, формирование пластинчатой кости, ремоделирование костного регенерата; 5-я стадия (20–45-е сутки) — ремоделирование регенерата, восстановление кортикального слоя, завершение процесса. При морфологической оценке регенерата у животных, получавших альфакальцидол, выявлено, что на всех исследованных сроках имеются отличительные особенности структурной организации тканей, наполняющих область травматического повреждения по сравнению с контрольной группой. Согласно результатам эксперимента, в опытной группе животных, получавших альфакальцидол, уже на 3-и сутки после повреждения кости, наряду с клетками воспаления и фибробластами, присутствовали остеобласты, в отличие от контрольной группы животных, не получавших альфакальцидол, у которых последние отсутствовали. Кроме того, в отличие от контрольной, в опытной группе отмечали также признаки остеокластической резорбции, свидетельствующие о начале перестройки отломков кости. При этом уже на 7-е сутки в опытной группе начал формироваться остеоид с высокой плотностью остеобластов, перемежающихся с фиброретикулярной тканью, продолжалась перестройка отломков кости, в кортекс материнской кости прорастали сосуды, вокруг которых формировалась фиброретикулярная ткань. У животных контрольной группы очаги остеоида и плотность остеобластов была значительно ниже по сравнению с опытной группой, отмечали слабовыраженные признаки перестройки костных отломков.

Через 2 нед после травмы кости в области повреждения уже была сформирована костная ткань различной степени зрелости, а через 3 и 4 нед у животных, получавших альфакальцидол, дефект был заполнен костной тканью, при этом на 28-е сутки в области кортекса преобладала новообразованная костная ткань пластинчатой структуры, а у животных контрольной серии — губчатая костная ткань. В опытной группе животных в области губчатой кости, прилежащей к дефекту, выявлено формирование остеоида на поверхности кости, что способствует утолщению костных трабекул. Кроме того, показана практически одинаковая зрелость коллагена в материнской кости и регенерате. Таким образом, через 4 нед у животных, получавших альфакальцидол, поврежденная область преимущественно заполнена костной тканью (96,8%), в то время как у животных контрольной группы, наряду с костной тканью, сохранялись

очаги фиброретикулярной ткани (65,7 и 24,2% соответственно). При этом в отделе бедренной кости над областью травматического повреждения отмечено увеличение толщины и количества костных трабекул, остеоинтеграции губчатой кости с компактной, уменьшение отношения объема эрозированной кости к объему костных трабекул по сравнению с животными с моделированным остеопорозом без лечения.

Альфакальцидол также положительно влияет и на качественные характеристики костного регенерата. У животных, получавших альфакальцидол, отмечали улучшение следующих показателей по сравнению с контрольной группой:

- толщина костных трабекул в исследованном отделе головки бедренной кости больше на 36%;
- количество костных трабекул на исследованную область выше в 1,5 раза;
- остеоинтеграция губчатой и компактной костей увеличилась в 2,2 раза;
- отношение объема костных трабекул к объему губчатой кости в исследованной области повысилось на 22%;
- объем эрозированной кости к объему костных трабекул уменьшился в 2,8 раза.

Важно отметить, что наряду с экспериментальными данными доказана эффективность альфакальцидола в ходе клинических исследований. Так, эффективность и профиль безопасности применения альфакальцидола в дозе 1 мкг/сут в течение 6 мес (без дополнительного введения кальция) в составе комплексного лечения изучали у пациентов с несращениями и деформациями после операционного вмешательства [5]. В клиническом исследовании участвовали 35 пациентов с несращением и формированием деформаций. Всем участникам исследования проведены хирургические вмешательства, направленные на восстановление осевых взаимосвязей в сегменте, сращение костных отломков и восстановление функции смежных суставов и конечности в целом. В послеоперационный период пациентам в составе комплексного лечения был назначен альфакальцидол по 1 мкг 1 раз в сутки в течение 6 мес. Согласно результатам исследования, у 30 (86%) пациентов отмечена высокая эффективность лечения, у 3 (8%) — умеренная, у 2 (6%) пациентов не достигнуто сращения. Для объективизации эффективности действия препарата на костную ткань использован метод костной денситометрии. Так, у 20 пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей в начале исследования оценивали МПКТ в проксимальном отделе бедренной кости правой или левой конечности. У всех пациентов отмечали развитие остеопении. При обследовании пациентов после 6 мес лечения альфакальцидом выявлено повышение МПКТ в грудном отделе позвоночника на 12,8%, в левом бедре — на 3,7%, в правом — на 9%, в правой руке — на 7,8%. Важно отметить, что в ходе исследования не отмечено развития побочных реакций и осложнений при ле-

чених пациентов альфакальцидолом, его переносимость оценена как хорошая.

Таким образом, в ряде экспериментальных и клинических исследований показано, что альфакальцидол стимулирует процесс репаративного остеогенеза путем активизации дифференцировки остеобластов и костеобразования в области травматического повреждения. Благодаря этому альфакальцидол является эффективным дополнением к стандартной комплексной терапии, которое способствует ускорению процесса сращения костных обломков, повышению качества костного регенерата и предотвращает развитие остеопении. При этом альфакальцидол обладает благоприятным профилем безопасности и хорошо переносится, что очень важно при длительном применении.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белозеров А.А., Сергеев С.В., Загородний Н.В. и др. (2001) Лечение больных с переломами шейки бедренной кости и коррекция нарушения ремоделирования костной ткани. Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Серия: Медицина, 2: 71–77.
2. Шимон В.М., Литвак В.В., Шимон М.В. (2015) Лікування остеопоротичних переломів шийки стегнової кістки у людей похилого віку з урахуванням показників вітаміну D₃. Літопис травматології та ортопедії, 1–2(31–32): 53–55.
3. Корж Н.А., Горидова Л.Д., Романенко К.К. (2006) Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Локальные факторы, влияющие на заживление перелома. Ортопед, травматолог, 2: 99–106.
4. Корж Н.А., Дедух Н.В., Никольченко О.А. (2006) Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Системные факторы, влияющие на заживление перелома. Ортопед, травматолог, 2: 93–99.
5. Корж Н.А., Дедух Н.В., Горидова Л.Д. и др. (2013) Альфакальцидол в регенерации кости. Ортопедия, травматология и протезирование, 1: 73–83.

6. Frost H.M. (1989) The biology of fracture healing: an overview for clinicians. Part I. Clinical orthopaedics and related research, p. 248, 283–293.

7. Frost H.M. (1989) The biology of fracture healing: an overview for clinicians. Part II. Clinical orthopaedics and related research, p. 248, 294–309.

8. Augat P., Simon U., Liedert A. et al. (2005) Mechanics and mechano-biology of fracture healing in normal and osteoporotic bone. Osteop. Internat., 16(2): 36–43.

9. Макогончук А.В. (2013) Репаративна регенерація кісткової тканини на тлі системного остеопорозу. Biomed. Biosoc. Anthropol., 1: 14–18.

10. Veitch S.W., Findlay S.C., Hamer A.J. et al. (2006) Changes in bone mass and bone turnover following tibial shaft fracture. Osteop. Internat., 17(3): 364–372.

11. Clayton R.A., Gaston M.S., Ralston S.H. et al. (2009) Association between decreased bone mineral density and severity of distal radial fractures. J. Bone Joint Surgery, 91(3): 613–619.

12. Alegre D.N., Ribeiro C., Sousa C. et al. (2012) Possible benefits of strontium renelate in complicated long bone fractures. Rheumatol. Int., 32: 439–443.

13. Hermann M., Camici G., Fratton A. et al. (2003) Differential effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on endothelial function in salt-induced hypertension. Circulation, 108: 2308–2311.

14. Reicin A., Shapiro D., Sperling R.S. et al. (2002) Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac, and nabumetone). Am. J. Cardiol., 89: 204–209.

15. Гук Ю.М., Кінча-Поліщук Т.А., Зима А.М. и др. (2012) Патологічна ламкість кісток: медикаментозна корекція стану кісткової тканини та хірургічна корекція деформацій кісток. Боль. Суставы. Позвоночник, 2: 6.

16. Поворознюк В.В., Климовицкий Ф.В., Дедух Н.В. (2013) Морфологические особенности регенерации транскортикального метадиафизарного дефекта при лечении животных альфакальцидолом. Укр. мед. альманах, 16(1): 35–39.

17. Побел Є.А., Дедух Н.В., Бенгус Л.М. (2013) Репаративний остеогенез у щурів з аліментарним остеопорозом під впливом препарату альфакальцидол. Проблеми остеології, 16(3): 12–17.

Евгения Лукьянчук

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Какой уровень витамина D опасен для сердца?

По материалам www.intermountainhealthcare.org

Известна важность витамина D для формирования здоровой костной системы человека. Недавние исследования продемонстрировали, что его дефицит связан с более серьезными рисками для здоровья (развитие ишемической болезни сердца, инфаркта, инсульта). Специалисты Медицинского центра института сердца, Солт-Лейк-Сити, США, считают, что лица с уровнем витамина D <15 нг/мл нуждаются в лечении. Команда д-ра Дж. Брента Махлестейна предоставила выводы своих исследований на научной сессии Американской ассоциации сердца (American Heart Association Scientific Session) в Орландо 9 ноября 2015 г.

Хотя показатель витамина D >30 нг/мл традиционно считали нормой, исследователи предположили, что >15 нг/мл является безопасным уровнем. Уровень витамина D у каждого 10-го человека планеты — <15 нг/мл (лучший способ для его определения — анализ крови). Витамин D синтезируется в коже

человека под воздействием солнечного света, также содержится в рыбьем и свином жире, в лососе, авокадо, икре осетровых, орехах, брокколи и обогащенных молочных (сыр, творог и йогурт) и зерновых продуктах.

В исследовании в течение 3 лет участвовали >230 тыс. человек, рандомизированных в 4 группы по уровню витамина D (<15, 15–29, 30–44, ≥45 нг/мл) в крови. Обращали внимание на развитие патологии сердечно-сосудистой системы (ССС), включая заболевания коронарных артерий, инфаркт, инсульт, отказ сердца или почек, а также летальный исход. У 9% пациентов с уровнем витамина D <15 нг/мл риск развития заболеваний ССС повысился на 35% по сравнению с другими группами.

Получено подтверждение гипотезы о том, что дефицит витамина D повышает вероятность возникновения заболеваний ССС. Прием витамина D и нормализация его уровня в крови способствуют снижению риска развития патологии. Требуются дальнейшие исследования с участием респондентов с уровнем витамина D <15 нг/мл, чтобы определить конкретные меры для снижения у них риска развития заболеваний ССС.