

30. Smith H. //J. For. Sci. Soc. — 1967. — Vol. 7. — P. 97–102.
31. Sowden E.M., Stitsh S.R. //Biochem. J. — 1957. — Vol. 67. — P. 104–109.
32. Spadaro J.A., Becker R.D. //Calc. Tiss. Res. — 1970. — Vol. 6. — P. 49–54.
33. Storey E., West V. //Ibid. — 1971. — Vol. 6. — P. 290–297.
34. Wadkins C.L., Peng C.F. Handbook of Stable Strontium. — Plenum Press, 1981. — P. 545–561.
35. Wallace J., Scarpa A. //J. Biol. Chem. — 1982. — Vol. 257. — P. 10613–10616.
36. Woodard H.O., White D.R. //Br. J. Radiol. — 1986. — Vol. 59. — P. 1209–1218.
37. Zaichick V. //Fresenius J. Anal. Chem. — 1995. — Vol. 352. — P. 219–226.

NEUTRON-ACTIVATIVE ANALYSIS OF BONE TISSUE IN CHILDREN WITH RICKETS-LIKE DISEASES

V.E. Zaichik, A.P. Bereznyi, A.I. Snetkov

In 20 children with genetic caused vit.D metabolism disturbance and 13 conditionally healthy children (control group) 29 chemical elements (main elements — Ca, Cl, K, Mg, P and microelements — Al, Ag, Co, Cr, Cs, Fe, Hg, Rb, Sb, Sc, Se, Sr, Tc, Zn) were evaluated in biotates of the upper flaring portion of the ilium using neutro-activative analysis. In test group the study was performed twice: before treatment and 1 year after the treatment course. Madication consisted of high doses of vit.D and its active metabolites, drugs containing Ca, P as well as vit.A, vit.E and group of vit.B. Bone tissue of patients had marked deficit of main elements, especially Mg, and the content of most of microelements including Zn, Sr, Mn was higher than in control group. In 1 year after the beginning of treatment the mineral bone content in the test group increased almost to norm. However the remaining Mg deficit and high content of some microelements allow to assume certain inferiority of bone tissue and indicate the necessity of further treatment.

© Коллектив авторов, 1998

С.С. Родионова, А.Ф. Колондаев,
М.А. Макаров, Н.В. Бурдыгина

ВЛИЯНИЕ ФОСАМАКСА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ И МАССУ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОЙ И СЕНИЛЬНОЙ ФОРМАХ ОСТЕОПОРОЗА

Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва

Проведено изучение влияния фосамакса на массу костной ткани разных сегментов скелета у 11 пациентов, страдающих постменопаузальной и сенильной формой остеопороза со сниженной интенсивностью ремоделирования. Лечение препаратом продолжалось 12 мес. Установлено, что фосамакс в

дозе 10 мг/сут, оказывая выраженное анальгезирующее действие, улучшает клиническое течение заболевания уже в первые 6 мес лечения. Выявленное с помощью двухэнергетической рентгеновской денситометрии увеличение массы костной ткани во всех исследованных отделах скелета (на 3,7–8,5%) у пациентов с изначально низкой интенсивностью резорбции (сниженная экскреция оксипролина и кальция с мочой) свидетельствует о стимулирующем влиянии фосамакса прежде всего на процесс костеобразования. Увеличение массы кости в шейке бедра подтверждает, что фосамакс в отличие от других препаратов оказывает влияние не только на трабекулярную, но и на кортикальную кость.

Широкое распространение остеопороза (ОП) и экономические затраты, связанные с возникающими на его фоне переломами различной локализации, и прежде всего шейки бедренной кости, привели к признанию этого заболевания одной из важнейших проблем здравоохранения [7]. Основным фактором риска возникновения переломов при ОП считается уменьшение массы костной ткани [8]. Прочие факторы (длина шейки бедра, масса тела и др.) могут иметь значение только при низкой массе костной ткани [10]. Меньшую частоту переломов на фоне ОП у женщин черной расы связывают прежде всего с более высокой пиковой массой кости [14]. Зависимость между массой кости, оцениваемой по ее минеральной насыщенности (минеральной плотности кости — МПК), и переломами отражает связь между массой кости и ее прочностью: последняя на 80% определяется массой кости [13]. Склонность к переломам при ОП, таким образом, является прямым следствием уменьшения костной массы. Поэтому цель любой терапии состоит в увеличении массы костной ткани или, по меньшей мере, в предотвращении дальнейшей ее потери. Последнее время среди различных групп лекарственных препаратов, способных оказывать влияние на процессы ремоделирования костной ткани, все большее внимание привлекают бисфосфонаты [5, 9, 11].

Являясь структурными аналогами неорганического пирофосфата, бисфосфонаты в отличие от него не подвергаются метаболическим изменениям в организме. Они способны связываться с гидроксипатитом и одновременно с этим ингибировать медиаторы костной резорбции [11]. Выявлена их способность подавлять растворение кристаллов фосфата кальция [9]. Кроме того, установлено, что низкие дозы таких бисфосфонатов, как этидронат и ксидифон, оказывают стимулирующее влияние на процесс костеобразования за счет

увеличения пула клеток остеобластического ряда [1, 2, 9]. Однако их длительное применение может привести к нарушению процесса минерализации и развитию остеомалации, особенно в тех случаях, когда доза препарата превышает 5–7 мг на 1 кг массы тела пациента. Этого побочного действия лишен бисфосфонат следующего поколения алендронат (Фосамакс®, фирма «Merck Sharp & Dohme», США) [9].

Положительное влияние фосамакса на массу костной ткани было отмечено во многих работах [4–6, 8]. В исследованиях *in vitro* показано, что он не только увеличивает массу кости, но и влияет на ее прочностные свойства [5]. Несмотря на то что этот препарат применяется уже в течение нескольких лет, внимание исследователей привлекало в основном лишь его антирезорбтивное действие на костную ткань. В известных нам публикациях [6, 7, 9] антирезорбтивный эффект алендроната изучался при ОП с высокой интенсивностью ремоделирования у пациентов с повышенным уровнем костной резорбции. В то же время, по нашим собственным данным, у значительной части больных с постменопаузальной и сенильной формами ОП дефицит костной ткани обусловлен переходом ремоделирования на более низкий уровень, когда одновременно снижается интенсивность не только костеобразования, но и резорбции. Способность фосамакса в этой ситуации оказывать влияние на метаболизм костной ткани остается предметом дискуссии.

Целью настоящего исследования являлась оценка влияния фосамакса на массу костной ткани различных сегментов скелета у пациентов, страдающих постменопаузальной и сенильной формами ОП со сниженной интенсивностью ремоделирования.

Материал и методы. Исследование проведено у 11 пациентов (10 женщин и 1 мужчина), из которых у 8 была постменопаузальная, у 3 — сенильная форма ОП. Пациенты с сенильной формой ОП были старше 66 лет (средний возраст $73,3 \pm 2$ года), средний возраст больных с постменопаузальной формой составлял $62,1 \pm 5$ лет.

В исследуемую группу были включены пациенты, не получавшие ранее специфической терапии против ОП, не страдавшие заболеваниями, которые могли бы быть причиной вторичного ОП, и не принимавшие лекарственных препаратов, способствующих развитию вторичного ОП.

Диагноз ОП подтверждался клинически (боль 3–4 балла, кифоз, мышечная слабость) и рентгенологически (остеопения подвергнутых рентгенографии отделов скелета, склероз замыкательных пластинок и вертикальная исчерченность тел позвонков, а также не менее одного компрессионного перелома тела позвонка грудного и/или поясничного отдела позвоночника). Массу костной ткани по ее минеральной насыщенности (МПК) определяли в телах поясничных позвонков и в трех точках шейки бедра методом двухэнергетической рентгеновской денситометрии (аппарат «Lunar DPXL»). Снижение минеральной плотности кости по Т-критерию (потеря костной ткани относительно ее пиковой массы) у пациентов, включенных в исследуемую группу, составляло не менее $-2,5$ SD.

Интенсивность ремоделирования оценивали по уровню биохимических маркеров резорбции (выделение с мочой оксипролина и кальция) и костеобразования (активность щелочной фосфатазы). У всех больных, кроме того, определяли содержание кальция и фосфора в крови. Биохимическое исследование проводили до и через 1, 6 и 12 мес после начала лечения.

У всех пациентов интенсивность ремоделирования костной ткани была низкой, что подтверждалось уменьшенной экскрецией оксипролина с мочой, сохранением активности щелочной фосфатазы на нижней границе нормы. Выделение кальция с мочой оставалось в пределах нормы, но ближе к ее нижней границе. Содержание кальция и фосфора в крови во всех случаях было в пределах колебаний нормы.

Для оценки влияния препарата на частоту переломов тел позвонков проводилось рентгенологическое исследование позвоночника (боковая проекция) перед началом и после окончания лечения.

Фосамакс назначался в дозе 10 мг (одна таблетка) 1 раз в сутки, ежедневно в течение 12 мес. Больные принимали препарат утром натощак за 30–40 мин до еды, запивая стаканом воды. Всем пациентам назначались также препараты кальция в дозе 1–1,5 г/сут. Контрольное обследование проводилось каждые 3 мес.

Результаты лечения. Основным клиническим критерием эффективности препарата считали уменьшение болевого синдрома. Все пациенты спустя 1 мес от начала лечения отмечали уменьшение боли в той или иной степени, увеличение физической активности. Вариабельность

болевого синдрома и его незначительное усиление у 1 больного через 6 мес после начала лечения мы связывали с наличием сопутствующего остеохондроза и деформирующего артроза коленных и тазобедренных суставов, что потребовало назначения 2 курсов приема нестероидных противовоспалительных препаратов. К 12-му месяцу лечения все больные отмечали стойкое уменьшение болевого синдрома и повышение физической активности.

При сравнении рентгенограмм, сделанных до и после лечения, обращалось внимание на появление новых переломов или усиление деформации ранее измененных тел позвонков. У 1 больного был обнаружен вновь возникший перелом тела одного позвонка и у 1 больного — двух позвонков; у 3 больных увеличилась компрессия ранее деформированных тел позвонков. Таким образом, к концу 12-го месяца лечения новые переломы или увеличение компрессии ранее деформированных тел позвонков имели место у 45,5% наблюдавшихся больных.

Влияние фосамакса на гомеостаз кальция оценивалось по общему содержанию кальция в сыворотке крови до и после лечения. По окончании лечения отмечено некоторое снижение этого показателя ($2,25 \pm 0,1$ ммоль/л против $2,43 \pm 0,084$ ммоль/л до лечения), однако оно было недостоверным ($p > 0,05$). Уровень фосфора в крови практически не менялся.

Активность щелочной фосфатазы после проведенного лечения у 10 больных несколько повысилась (в пределах нормы), а у 1 больной возросла в 2 раза.

Главным критерием влияния препарата на метаболизм костной ткани в настоящей работе являлось изменение МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра (шейка, треугольник Варда, большой вертел) по сравнению с исходным уровнем. На фоне лечения отмечено увеличение МПК во всех исследуемых точках (см. таблицу). Однако достоверное увеличение имело место только в телах L2 ($p < 0,02$) и L4 ($p < 0,05$) позвонков. В остальных исследуемых точках повышение МПК оказалось недостоверным, но превышающим ошибку метода измерения.

Побочные эффекты в виде изжоги и неприятных ощущений в эпигастральной области наблюдались у 1 больной (препарат был кратковременно отменен).

Обсуждение. Проведенное исследование показало, что фосамакс обладает выраженным анальгезирующим действием. Уменьшение болевого синдрома спустя 1 мес после начала

Масса костной ткани по ее минеральной насыщенности до и после лечения фосамаксом

Исследуемая область	МПК, г/см ²		Δ, %
	до лечения	после лечения	
Шейка бедра	0,69	0,72	4,2
Треугольник Варда	0,53	0,57	7,0
Большой вертел	0,62	0,66	6,1
Позвонки:			
L1	0,76	0,79	3,8
L2	0,75	0,82	8,5
L3	0,79	0,82	3,7
L4	0,8	0,86	7,0

лечения улучшало качество жизни пациентов, способствовало увеличению их двигательной активности. Последнее имеет важное значение для лиц, страдающих ОП, учитывая положительное влияние движений и статической нагрузки на ремоделирование костной ткани.

Выявление клинически значимого влияния фосамакса на течение ОП становится возможным при оценке связи между массой кости и риском развития переломов. Известно [4], что снижение МПК на 10% (-1 SD по Т-критерию) повышает риск возникновения переломов тел позвонков в 2 раза, а шейки бедра в 3 раза. Так как у наблюдавшихся нами пациентов до начала лечения МПК была снижена на 2,5 SD по Т-критерию, то риск переломов тел позвонков у них увеличивался в 4 раза, а шейки бедренных костей в 6 раз.

Основным показателем эффективности любого препарата считается изменение МПК позвоночника по сравнению с исходным уровнем [12]. У наблюдавшихся нами больных МПК тел позвонков на фоне лечения увеличивалась во всех случаях. Однако изменения оказались неоднозначными. В телах L1 и L3 позвонков увеличение МПК составило соответственно 3,8 и 3,7%, но оказалось недостоверным. В то же время в телах L2 и L4 позвонков увеличение МПК было достоверным (соответственно на 8,5 и 7%). Наступившее под влиянием фосамакса увеличение МПК предполагает снижение риска переломов тел позвонков. Это подтверждается и экспериментальными исследованиями на животных [5], в которых показано, что фосамакс, сохраняя или увеличивая массу кости, одновременно повышает и ее прочность.

Дополнительным критерием эффективности препарата считается изменение МПК в проксимальном отделе бедра. Поскольку при

ОП проксимальный отдел бедренной кости является наиболее частой локализацией переломов, которые становятся причиной инвалидности и смерти, мы полагаем, что влияние препарата на МПК этого сегмента может рассматриваться как один из основных критериев его эффективности. Чаще всего в проводившихся исследованиях обращалось внимание на действие препарата на трабекулярную кость, интенсивность обменных процессов в которой значительно выше, чем в кортикальной [4]. Хотя губчатая кость более лабильна, чем кортикальная, последней, по данным некоторых авторов [13], принадлежит большая роль в обеспечении прочностных свойств. В отличие от других препаратов фосамакс оказывает влияние на кортикальную кость, о чем свидетельствует повышение МПК в дистальном отделе предплечья [9]. Выявленное нами увеличение МПК в шейке бедра подтверждает влияние фосамакса на кортикальную кость. Несмотря на то что это увеличение оказалось статистически недостоверным (4,2%), оно превышало ошибку метода измерения и поэтому представляется клинически значимым.

Увеличение МПК под влиянием фосамакса дает основание рассматривать его как перспективный препарат в плане снижения риска возникновения переломов у больных ОП. Появление новых переломов или увеличение степени компрессии ранее деформированных тел позвонков, выявленное нами в 45,5% случаев, не противоречат сказанному выше, учитывая величину потери массы кости у наблюдавшихся пациентов. Совершенно очевидно, что достигнутое увеличение массы костной ткани в пределах 4,2–8% не могло повысить ее прочность настолько, чтобы уже в течение первого года лечения исключить возможность новых переломов. В то же время результаты 3-летнего плацебо-контролируемого исследования [9] показали, что увеличение МПК под влиянием фосамакса происходит на протяжении всего срока лечения и интенсивность прироста массы костной ткани остается высокой и на третьем году.

Выявленная нами на фоне лечения фосамаксом тенденция к снижению уровня кальция в крови (несмотря на дополнительное назначение его по 1–1,5 г в сутки), сочетавшаяся с тенденцией к повышению уровня щелочной фосфатазы, свидетельствует, по нашему мнению, о влиянии препарата прежде всего на процесс костеобразования. Известно, что для минерализации вновь образованного остеоида

требуется дополнительное поступление кальция. Это предположение тем более вероятно, что уже имеются доказательства положительного влияния на МПК значительно меньшей дозы препарата (5 мг/сут) [9]. Способность низких доз бисфосфонатов оказывать стимулирующее действие на клетки-предшественники остеобластов выявлена не только в эксперименте [3], но и в клинике [1, 2]. Увеличение интенсивности костеобразования неизбежно повышает интенсивность резорбции, так как эти два процесса взаимнообусловлены и изменение интенсивности одного из них приводит к аналогичному изменению другого [15]. Результаты нашего исследования дают основание считать, что фосамакс в дозе 10 мг/сут наиболее эффективен у больных ОП с низкой интенсивностью ремоделирования, когда возникает необходимость воздействия прежде всего на процесс костеобразования. Подтверждением этому служит тот факт, что у наблюдавшихся нами больных ОП с низкой интенсивностью ремоделирования прирост МПК в шейке бедра составил 4,2%, тогда как у пациентов с высокой интенсивностью ремоделирования (повышенная резорбция) увеличение массы кости в том же сегменте за 3 года составило только 5,5% [9]. При этом авторы отметили, что увеличение МПК произошло главным образом на третьем году лечения. Значительный прирост МПК в шейке бедра подтверждает, что фосамакс оказывает влияние как на трабекулярную, так и на кортикальную кость.

Хорошая переносимость препарата, выраженный обезболивающий эффект и убедительное доказательство влияния на МПК наиболее уязвимых отделов скелета позволяют считать, что фосамакс может стать одним из перспективных средств для лечения постменопаузального и сенильного ОП как с низкой, так и с высокой интенсивностью ремоделирования. Лечение фосамаксом необходимо проводить длительно и сочетать с применением препаратов кальция.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пат. РФ 2029550. Способ регуляции метаболизма костной ткани / Родионова С.С., Швец В.Н., Матковская Т.А. // Бюл. Изобрет. — 1995. — № 6.
2. Родионова С.С., Зацепин С.Т., Швец В.Н., Матковская Т.А. // Новый хелатирующий агент ксидифон в фармакологической токсикологии и терапии. — М., 1990. — С. 18–21.
3. Швец В.Н., Панкова А.С., Гольдовская М.Д. и др. // Косм. биол. — 1988. — № 4. — С. 45–55.
4. Adams S., Passeri M., Ortolani S. et al. // Osteoporosis Int. — 1993. — Vol. 3. — P. 211–227.

5. Balena R. et al. //J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 92. — P. 2577–2586.
6. Chesnut C.H., Harris S.T. //Osteoporosis Int. — 1993. — Vol. 3, Sup. 3. — P. 517–519.
7. Cooper C., Campion G. //Ibid. — 1992. — Vol. 2. — P. 258–259.
8. Cummings S.P., Black D.M., Vogt T.M. //J. Bone Min. Res. — 1996. — Vol. 11, Sup. 1. — P. 29.
9. Devogelaer J.P., Broll H., Correa-Rotter R., Cumming D.C. et al. //Bone. — 1996. — Vol. 18, N 2. — P. 141–150.
10. Faulkner K.G., McClung M., Cummings S.R. //J. Bone Miner. Res. — 1994. — Vol. 9. — P. 1065–1070.
11. Fleish H. //Osteoporosis: Symposium on Osteoporosis and Consensus Development Conference, 4th. — Hong Kong. — 1993. — P. 134–136.
12. Marcus R., Black D., Genant H.K., Cummings S.R. //J. Bone Min. Res. — 1996. — Vol. 11, Sup. 1. — P. m637.
13. Mazess R. //Calcif. Tiss. Int. — 1990. — Vol. 47. — P. 191–193.
14. Mikhail M.B., Vaswani A.N., Aloia J.P. //Osteoporosis Int. — 1996. — Vol. 6. — P. 22–24.
15. Raisz L., Kream B. //New Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 309. — P. 83–89.

EFFECT OF FOSAMAX ON REMODELING OF THE BONE TISSUE AND BONE MASS IN POSTMENOPAUSAL AND SENILE OSTEOPOROSIS

S.S. Rodionova, A.F. Kolondaev, M.A. Makarov,
N.V. Burdigina

In 11 patients with postmenopausal and senile osteoporosis and decreased remodeling the effect of Fosamax on the bone tissue mass in different segments of skeleton was studied. Course of treatment was 12 months. Fosamax 10 mg/daily was found to provide marked analgesic effect to improve clinical course of disease during the first 6 months of treatment. Using dual-energy-x-ray absorptiometry the increase of bone tissue mass was detected in all examined skeleton segments (by 3.7–8.5%) of patients with initial low resorption (low oxyprolinuria and calcinuria). It mainly testified the stimulate effect of Fosamax on the process of bone formation. Increase of bone mass in femur neck confirmed that Fosamax unlike other medicines influenced not only the trabecular bone but the cortical one as well.

© К. Пернер (K. Perner), 1998

К. Пернер (K. Perner)

РЕВИЗИОННЫЕ ОПЕРАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭНДОПРОТЕЗОВ ZWEYMULLER-СИСТЕМЫ

Больница Steyr, Вена (Австрия)

Проведено клиническое и рентгенологическое изучение результатов ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава эндопротезами системы Zweymuller у 67 больных (средний срок наблюдения

52 мес). Причиной повторной операции у 19 больных была изолированная нестабильность ацетабулярного, у 1 больного — бедренного компонента, у 47 пациентов — нестабильность обоих компонентов эндопротеза. Техника операции и выбор вида имплантата зависели от степени деструкции костной ткани (по Engelbrecht и Heinert). Клинические результаты оценивались по шкале Merle d'Aubigne: средний показатель составил 15,3 пункта. Рентгенологически в 60 из 67 случаев отмечено образование костной ткани вокруг компонентов эндопротеза. У 2 больных констатирован удовлетворительный результат. У 4 пациентов выявлены признаки начинающейся дестабилизации чашки эндопротеза — во всех этих случаях до ее замены имелась выраженная деструкция костной ткани. Только в одном случае из 48 не удалось добиться костной интеграции и стабилизации имплантированной ножки Zweymuller. Полученные результаты подтверждают преимущество бесцементной имплантации при ревизионном эндопротезировании перед классической цементной техникой.

Цель повторных операций состоит в устранении болей и восстановлении способности пациентов к передвижению. Условием ее достижения является первичная стабильная фиксация имплантата.

В отличие от классической цементной техники, при которой в течение длительного времени происходит рассасывание костного цемента, заполняющего полость дефекта в ложе имплантата, бесцементная техника позволяет восстановить разрушенные костные структуры. Для этого необходимы владение специальными оперативными методиками и наличие достаточного количества спонгиозы для заполнения дефектов. Спонгиозу мы обычно получаем из резецированных у пациентов с коксартрозом головок бедренных костей, которые хранятся в нашем собственном банке при температуре -70°C . Чтобы надежно исключить заражение СПИДом или другими инфекционными заболеваниями, осуществляется строгий контроль материала и доноров.

Предоперационное планирование

Планирование является основой успешной операции. В него входят:

- исключение инфекций;
- анализ рентгенограмм;
- идентификация подлежащего замене имплантата;
- оценка костного дефекта;
- выбор оперативной техники и необходимого имплантата;
- выяснение, потребуются ли специальные инструменты для удаления имеющегося имплантата или изготовление индивидуального эндопротеза для перекрытия костного дефекта.