

# ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА НА ПРОЦЕССЫ ЗАЖИВЛЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ

Остеопороз — прогрессирующее заболевание, приводящее к системным изменениям скелета, которые проявляются уменьшением костной массы, изменением микроархитектоники кости, снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), нарушением ее микроархитектуры. Развитие остеопороза связано с нарушением процессов ремоделирования костной ткани. Следует отметить, что это заболевание в большей степени характерно для людей пожилого и старческого возраста [1]. При этом развитие остеопороза связано с повышенным риском падений и переломов, в том числе проксимального отдела бедренной кости, которые во многих случаях могут приводить к инвалидизации и смерти пациентов. Так, согласно данным исследований, в течение 4 лет у 27% пациентов с остеопорозом в возрасте старше 50 лет диагностируют переломы, из которых 69% — множественные переломы [2]. Смертность в этом случае на протяжении первого года после перелома составляет  $\approx 20\%$  у женщин и  $\approx 30\%$  — у мужчин. Кроме того, согласно результатам исследований, перелом шейки бедра повышает вероятность смерти в течение 1 года в 6 раз [3].

В свою очередь, регенерация после перелома представляет собой сложный биологический процесс, направленный на восстановление структурной организации костной ткани, целостности костей и, таким образом, функции конечности. В данном случае процесс костеобразования, продолжающийся несколько недель, выполняется остеобластами. Последние происходят из предшественников — мезенхимальных или стромальных стволовых клеток. Они синтезируют остеоид, органический матрикс кости, и ответственны за дальнейшую его минерализацию. Некоторые остеобласты при образовании нового костного матрикса остаются внутри кости и превращаются в остеоциты. Костное ремоделирование — гомеостатический процесс, вовлекающий повторные циклы резорбции и депозиции новой кости. В норме в процессе костного ремоделирования активно задействованы остеокласты и остеобласты. Важно понимать, что их активность тесно связаны друг с другом: костная резорбция предшествует костеобразованию и связана с целым рядом сложнейших метаболических изменений.

Следует отметить, что примерно 5–10% пациентов с травматическими повреждениями длинных костей имеют осложнения в виде замедления или нарушения сращения отломков [4, 5], основными причинами которых являются технические, биологические сбои и их сочетание [6]. Сбои большинства биологических процессов, приводящих к нарушению сращения перелома, отмечаются, как правило, на ранних сроках восстановления, при этом проявляются позднее в виде замедленной консолидации или нарушения сращения костных отломков.

Следует отметить наличие обширной доказательной базы о том, что остеопороз, кроме того что повы-

шает риск падений и переломов, приводит к последующему замедлению или нарушению репаративного остеогенеза при их сращивании [4, 7]. Поэтому в данном случае лечение при переломах — особенно сложная задача — с учетом низкой костной массы в зоне перелома и риска нестабильности фиксаторов. Так, количество случаев несращения и нестабильности металлоконструкций при метаэпифизарных переломах длинных трубчатых костей на фоне системного остеопороза составляет 10%, а частота связанных с этим повторных оперативных вмешательств достигает 23%.

При этом снижение интенсивности регенерационных процессов некоторые исследователи связывают лишь с возрастом. Так, нарушение формирования полноценной костной мозоли в пожилом возрасте продемонстрировано в единичных экспериментальных исследованиях. Показано, что системный остеопороз вызывает достоверное снижение показателей микротвердости регенерата, а также приводит к ухудшению его качества, которое выражается в преобладании в составе регенерата ретикулофиброзной и грубоволокнистой костной ткани на стадиях формирования и минерализации остеоида [8]. Кроме того, травматическое повреждение длинных костей сопровождается развитием остеопении и остеопороза в вышерасположенных отделах кости [9, 10].

В связи с этим актуальным является применение препаратов, способствующих повышению качества кости и оптимизации репаративного остеогенеза [4]. Наряду с общепринятой медикаментозной терапией, включающей антибактериальные препараты, лекарственные средства, предназначенные для профилактики тромбоза, противовоспалительные, обезболивающие препараты и прочее, сегодня для оптимизации репаративного остеогенеза и снижения риска развития нарушений, связанных с замедленной консолидацией или различными вариантами несращения, а также для профилактики посттравматического остеопороза активно изучаются препараты остеотропного действия [4].

Препаратом, который хорошо зарекомендовал себя в составе комплексной терапии у пациентов с остеопоротическими переломами, является альфакальцидол ( $1\alpha$ -гидроксивитамин  $D_3$ , или  $1\alpha(OH)D_3$ ), широко применяемый для лечения при различных метаболических болезнях костей. Альфакальцидол является предшественником D-гормона ( $1\alpha,25(OH)_2D_3$ ), которому принадлежит ключевая роль в поддержании кальциевого и костного гомеостаза. Механизм его действия обеспечивается благодаря связыванию с ядерным рецептором витамина D (VDR) в органах-мишенях (кишечник, кости, почки и паращитовидная железа).  $1\alpha,25(OH)_2D_3$  стимулирует абсорбцию кальция в кишечнике, резорбцию и образование костной ткани, реабсорбцию кальция в дистальных почечных канальцах, подавляет транскрипцию паратиреоидно-

го гормона (ПТГ) и кальцитонина в парашитовидной и щитовидной железе соответственно [11].

В костной ткани витамин D стимулирует дифференцировку и пролиферацию остеобластов и хондроцитов, ведет к повышению синтеза этими клетками коллагена. Кроме того, витамин D стимулирует синтез остеокальцина, без которого невозможно нормальное костеобразование. Известны работы, в которых повышение плотности костной ткани связывают с ускорением синтеза коллагена I типа и белков костного матрикса — остеокальцина и остеопонтинина, которые играют важную роль в минерализации и метаболизме костной ткани. Результаты работ исследователей Цюрихского и Льежского университетов свидетельствуют, что активная форма витамина D — альфакальцидол — не только замедляет остеокластогенез, но и способствует костеобразованию, создавая анаболический эффект в отношении костной ткани [12].

Доказано, что дефицит D-гормона связан с формированием непрочного костного регенерата и повышенным риском несращения [13–15]. Активные метаболиты витамина D оказывают прямое действие на метаболические процессы формирования кости, влияя на пролиферацию и дифференцировку стромальных клеток, остеобластов и хондробластов, взаимодействуя с рецепторами на их поверхности [16]. Показано, что наибольшая концентрация D-гормона отмечается в регенерате на 3-и сутки, период, когда происходит пролиферация и дифференциация стромальных клеток в клетки фибробластического дифферона, хондрогенные и остеогенные [17]. Физиологический уровень D-гормона в сыворотке крови также имеет большое значение для минерализации регенерата и ремоделирования кости [4]. Также установлено, что D-гормон стимулирует экспрессию трансформирующего фактора роста бета и инсулиноподобного фактора роста-2, повышает плотность рецепторов инсулиноподобного фактора роста-1, что обуславливает пролиферацию остеобластов и их дифференцировку [18].

Эффективность применения альфакальцидола с целью оптимизации и ускорения процессов сращения переломов изучали в ходе многих экспериментальных и клинических исследований. В частности в эксперименте на животных показано, что применение альфакальцидола (Альфа D<sub>3</sub>-Тева, «ТЕВА Фармацевтикал Индастриз Лтд.», Израиль) способствовало ускорению процесса заживления [4, 19]. Так, 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 живот-

ных 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 (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, снижение отношения объема эрозированной кости к объему костных трабекул по сравнению с животными с моделированным остеопорозом без лечения.

Таким образом, показано, что альфакальцидол стимулирует процесс репаративного остеогенеза за счет повышения дифференцировки остеобластов и костеобразования в области травматического повреждения, не нарушает процесс перестройки костных фрагментов, прилежащих к области перелома.

В другом эксперименте на животных с использованием модели постменопаузального остеопороза (проведение овариоэктомии) изучено влияние альфакальцидола на регенерацию кости при травматическом повреждении бедренной кости [20]. Так, согласно результатам исследования, 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.

Механизмы действия альфакальцидола изучены в эксперименте на животных, которым была проведена овариоэктомия [21]. Так, показано что альфакальцидол тормозит процессы костной резорбции у животных с экспериментальной моделью остеопороза, при этом также стимулирует формирование кости. Таким образом, альфакальцидол обеспечивает механическую прочность как губчатых, так и трубчатых костей, вместе с увеличением костной массы.

Кроме того, имеются данные о том, что альфакальцидол улучшает механические свойства кости и качество коллагена при заживлении переломов [22, 23].

В клиническом исследовании изучена эффективность и профиль безопасности применения альфакальцидола (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) в дозе 1 мкг/сут в течение 6 мес (без дополнительного введения кальция) в составе комплексного лечения у пациентов с несращениями и деформациями после операционного вмешательства [4]. Согласно результатам исследования, в 86% случаев отмечена высокая эффективность лечения альфакальцидолом; умеренная — в 8%; сращение не достигнуто у 2 (6%) пациентов. Таким образом, положительный результат достигнут в 94% случаев. Прогрессирование остеопении в сегменте скелета, расположенном выше области повреждения, не выявлено, при этом отмечено повышение МПКТ. Так, через 6 мес МПКТ была повышена в грудном отделе позвоночника на 12,8%, в левом бедре — на 3,7%, в правом — на 9%, в правой руке — на 7,8% по сравнению с аналогичными показателями на момент начала исследования. Следует отметить, что согласно данным других исследований, снижение МПКТ у пациентов с переломами длинных костей может составлять от 5 до 50% в отдельных костях скелета [24, 25]. При этом альфакальцидол обладает благоприятным профилем безопасности — в ходе исследования не отмечено побочных реакций, а переносимость оценена как хорошая.

Таким образом, применение альфакальцидола в период сращения переломов у пациентов с остеопорозом является эффективным дополнением к стандартной комплексной терапии, которое способствует ускорению процесса сращения костных обломков, повышению качества костного регенерата, а также препятствует развитию остеопении в вышерасположенных отделах кости. Кроме того, применение альфакальцидола способствует улучшению качества коллагена в костной ткани, также благотворно влияя на ее характеристики. С учетом необходимости длительного применения альфакальцидола очень важным фактором является его благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Корж Н.А., Дедух Н.В., Побел Е.А. (2011) Альфакальцидол в лечении остеопороза и профилактики остеопоротических переломов. Ортопедия, травматология и протезирование, 3: 117–124.
2. Hadji P., Klein S., Häussler B. et al. (2013). The bone evaluation study (BEST): patient care and persistence to treatment of osteoporosis in Germany. Intern. J. Clin. Pharmacol. Therapeut., 51(11): 868–872.
3. Boonen S., Haentjens P., Vandenpunt L. et al. (2004) Preventing osteoporotic fractures with antiresorptive therapy: implications of microarchitectural changes. J. Intern. Med., 255: 1–12.
4. Корж Н.А., Дедух Н.В., Горидова Л.Д. и др. (2013) Альфакальцидол в регенерации кости. Ортопедия, травматология и протезирование, (1): 73–83.
5. Frost H.M. (1989) The biology of fracture healing: An overview for clinicians. Part I. Clinical orthopaedics and related research, p. 248, 283–293.
6. Frost H.M. (1989) The biology of fracture healing: An overview for clinicians. Part II. Clinical orthopaedics and related research, p. 248, 294–309.
7. 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.
8. Махорончук А.В. (2013) Репаративна регенерація кісткової тканини на тлі системного остеопорозу. Biomed. Biosoc. Anthropol., 1: 14–18.
9. 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.
10. 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.
11. Schacht E. (1999) Rationale for Treatment of Involutional Osteoporosis in Women and for Prevention and Treatment of Corticosteroid-Induced Osteoporosis with Alfacalcidol. Calcif. Tissue Int., 65: 317–327.
12. 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.
13. Seo E.G., Einhorn T.A., Norman A.W. (1997) 24R, 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: An Essential Vitamin D<sub>3</sub> Metabolite for Both Normal Bone Integrity and Healing of Tibial Fracture in Chicks 1. Endocrinology, 138(9): 3864–3872.
14. Dekel S., Salama R., Edelstein S. (1983) The effect of vitamin D and its metabolites on fracture repair in chicks. Clinical Science, 65(Pl. 4): 429–436.
15. Delgado-Martínez A.D., Martínez M.E., Carrascal M.T. et al. (1998) Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats. J. Orthopaed. Research, 16(6): 650–653.
16. Gurlek A., Pittelkow M.R., Kumar R. (2002) Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: implications in cell growth and differentiation. Endocrine reviews, 23(6): 763–786.
17. Lidor C., Dekel S., Hallel T. et al. (1987) Levels of active metabolites of vitamin D<sub>3</sub> in the callus of fracture repair in chicks. J. Bone Joint Surgery, British Volume, 69(1): 132–136.
18. Pols H.A.P., van Leeuwen J.P.T.M. (2004) Osteoblast differentiation and control by vitamin D and vitamin D metabolites. Curr. Pharmaceut. Design, 10(21): 2535–2555.
19. Побел Е.А., Дедух Н.В., Бенгус Л.М. (2013) Репаративний остеогенез у щурів з аліментарним остеопорозом під впливом препарату Альфа Д<sub>3</sub>-ТЕВА. Проблеми остеології, 16(3): 12–17.
20. 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.
21. Shiraishi A., Takeda S., Masaki T. et al. (2000) Alfacalcidol inhibits bone resorption and stimulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: distinct actions from estrogen. J. Bone Mineral Research, 15(4): 770–779.
22. Saito M., Shiraishi A., Ito M. et al. (2010) Comparison of effects of alfacalcidol and alendronate on mechanical properties and bone collagen cross-links of callus in the fracture repair rat model. Bone, 46(4): 1170–1179.
23. Nagaoka H., Terajima M., Yamada S. et al. (2014) Alfacalcidol enhances collagen quality in ovariectomized rat bones. J. Orthopaed. Research, 32(8): 1030–1036.
24. Goldhahn S., Kralinger F., Rikid D. et al. (2010) Does osteoporosis increase complication risk in surgical fracture treatment? A protocol combining new endpoints for two prospective multicentre open cohort studies. BMC musculoskeletal disorders, 11(1): 256.
25. Nordström A., Karlsson C., Nyquist F. et al. (2005) Bone loss and fracture risk after reduced physical activity. J. Bone Mineral Research, 20(2): 202–207.

Евгения Лукьянчук