

## КОМОРБИДНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ: ПРОБЛЕМЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ (ч. 1)

**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. Кондраченко**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**Т. Кулцова**<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал РМАНПО Минздрава России, Пенза

<sup>3</sup>Пензенский государственный университет

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

*Представлены данные об эпидемиологии, классификации и характере коморбидных состояний у пациентов с остеопорозом (ОП). Показана необходимость учета коморбидных состояний, что позволяет улучшить диагностику ОП и эффективность лечения.*

**Ключевые слова:** терапия, коморбидный остеопороз, полостные образования, перелом, минеральная плотность костей, Остеомед Форте, Остео-Вит D<sub>3</sub>, денситометрия, TBS-шкала.

Остеопороз (ОП) – прогрессирующее системное метаболическое заболевание скелета, которое характеризуется снижением массы кости, нарушением микроархитектоники костной ткани и ведет к увеличению хрупкости кости и переломам после минимальной травмы позвоночника, дистального отдела лучевой кости и проксимального отдела бедренной кости (перелом шейки бедра) [4, 5, 9, 17].

Выделяют 2 формы ОП: первичный и вторичный. Первичный ОП условно подразделяют на постменопаузальный и сенильный. Первичный ОП может развиваться у мужчин и женщин в любом возрасте, чаще – у женщин в период менопаузы и у мужчин в пожилом возрасте. Вторичный ОП является осложнением различных заболеваний (эндокринных, воспалительных, гематологических, гастроэнтерологических и др.) или лекарственной терапии (например, глюкокортикостероидами – ГКС). По некоторым оценкам, на долю вторичного ОП приходится 60% всех случаев ОП у мужчин и примерно половина – у женщин в перименопаузе (гипоэстрогемия, применение ГКС, тиреоидных гормонов и других препаратов) [6, 8, 15, 21–23].

Медицина добилась больших успехов в диагностике, лечении и профилактике ОП, тем не менее его актуальность постоянно растет. Это связано с увеличением средней продолжительности жизни людей. Старение – главный «убийца»; ежедневно в мире умирают 100 тыс. человек. Старение и ОП тесно связаны. Чем больше возраст, тем чаще диагностируется ОП. Старение населения оказывает огромное влияние на структуру заболеваемости и смертности. Так, после 50 лет каждая 3-я женщина страдает ОП. Более 1/3 женщин старше 65 лет имеют переломы тел позвонков, до 20–36% больных с переломом шейки бедра погибают в течение 1-го года после травмы и >50% выживших становятся инвалидами [13, 14].

Согласно нашим данным, более точно определить качество кости, степень тяжести ОП и эффективность препарата можно только с учетом морфометрических данных [2, 11, 12]. Без этого диагноз заболевания и эффективность препарата установить затруднительно. Поэтому для оценки качества трабекулярной ткани костей предплечья нами предложена шкала TBS [2]. Это исследование проводится с помощью аппаратов «Остеометр» DTX-100 или DTX-200, что доступнее и дешевле, чем TBS для тел позвонков.

Человеческий организм – единое целое, в котором каждый орган, каждая клеточка тесно связаны между собой. Только слаженная и согласованная работа всех органов и систем позволяет поддерживать гомеостаз внутренней среды, необходимый для нормальной жизнедеятельности организма. Однако на практике мы не всегда учитываем это, лечим не больного, а болезнь [16–20]. Поэтому улучшение персонализированного подхода – это в первую очередь улучшение коморбидной диагностики ОП, поскольку он, как правило, сочетается с другими серьезными заболеваниями сердца, суставов, сосудов, эндокринными болезнями, артериальной гипертензией (АГ) и др. Часто такие пациенты лечатся у нескольких врачей, получают массу препаратов, что нередко усложняет лечение или ведет к неизлечимой ятрогенной патологии.

Понятие коморбидности (коморбидность: *co* – вместе, *morbus* – болезнь) впервые было предложено в 1970 г. американским врачом-эпидемиологом А. Фенштейном, который считал коморбидностью одновременное течение  $\geq 2$  заболеваний или синдромов, взаимосвязанных патогенетически. Вскоре явление коморбидности привлекло внимание исследователей всего мира. Появились такие синонимы коморбидности, как полипатия, полиморбидность, плюрипатология и др. Позже предложена классификация коморбидных состояний:

- **коморбидность**, обусловленная параллельным повреждением органов и систем, вызванным единым патологическим фактором; пример – поражение внутренних органов при терапии ГКС;
- **осложненная коморбидность** как результат основного заболевания; например, диабетическая нефропатия при сахарном диабете типа 2, инсульт вследствие гипертонического криза при АГ и др.;
- **ятрогенная коморбидность**; пример – ОП, который развивается вследствие применения гормональных препаратов (ГКС), при химиотерапии;
- **неуточненная коморбидность**; предполагаются единые механизмы развития болезней, составляющих общую клиническую картину, но для подтверждения их наличия требуются определенные исследования;
- **«случайная» коморбидность**; например, сочетание ОП и камней в желчном пузыре (желчнокаменная болезнь).

Число коморбидных заболеваний зависит от возраста пациента: у детей сочетание заболеваний встречается реже. Чем старше человек, тем выше вероятность развития коморбидных видов патологии. В возрасте до 19 лет они встречаются в 10% случаев, к 80 годам их число достигает 80%. У лиц, умерших в возрасте 67–77 лет, коморбидность составляет 95%. Чаще всего сочетаются 2–3 заболевания, но бывают случаи сочетания до 6–8 заболеваний [4].

С коморбидностью сталкиваются практически все врачи. Однако узкие специалисты зачастую закрывают глаза на это явление, предпочитая заниматься лечением только «своего», профильного, заболевания. При таком подходе не-

избежны ошибки как в диагностике, так и в терапии ОП. Поэтому при наличии коморбидности для постановки правильного диагноза необходимо разобраться и просчитать рейтинг каждой болезни и ее роль в патологии. *При диагностике следует выделить основное заболевание, фоновые, осложнения и сопутствующие виды патологии; среди «букета» заболеваний прежде всего надо определить болезнь, которая подлежит первоочередному лечению, так как она угрожает жизни, снижает трудоспособность или может спровоцировать опасные осложнения.*

Фоновые патологии осложняют течение ОП, усугубляют ситуацию, делают ее более опасной для здоровья и жизни пациента. Фоновое заболевание, как и основное, подлежит обязательной терапии. Диагноз ОП как основного заболевания ставят, если он угрожает здоровью и жизни. Осложнения ОП как основного заболевания связаны с ним по патогенезу (например, перелом шейки бедра), могут привести к инвалидности или смерти. Таким образом, коморбидность ОП (как и любого другого заболевания) — негативный фактор прогноза, который увеличивает сроки лечения, повышает инвалидизацию, замедляет реабилитацию, увеличивает вероятность летального исхода.

*Отсюда задача врача — видеть клиническую картину в целом, лечить не болезнь, а пациента. При таком подходе снижается вероятность тяжелых побочных эффектов при выборе препаратов: врач может и должен учитывать их сочетаемость при одновременном лечении сразу нескольких видов патологии, помнить слова Е.М. Тареева: «Каждое не показанное лекарство противопоказано».*

Ряд исследователей полагают, что путь решения проблем лечения патологии, коморбидной ОП, состоит в изучении состояния репродуктивно-восстановительной системы организма больного, роли гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системы. А.А. Хадарцев и соавт. (2004) рассматривают проблемы восстановительного лечения ОП с позиции синергетики (от греч. *synergetikos* — согласованно действующий). Синергетика устанавливает связи между элементами структуры (в данном случае — между коморбидными болезнями). Важно понимать согласованность взаимодействия частей коморбидной системы в структуре как едином целом. Это положение разработано школой П.К. Анохина (1962), установившего, что определяющими свойствами коморбидной системы являются многомерность, хаотичность, к которым стремится биологическая система, осуществляя самоорганизацию коморбидных состояний. Проще говоря, у пациента с коморбидностью, исходя из его коморбидных болезней, всегда можно определить суммарный их вектор и его направление [1, 3, 7, 10].

Установлено существование синергично работающих систем, управляющих организмом человека. Кроме известной по Г. Селье гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, выявлен ее антагонист — гипоталамо-гипофизарно-репродуктивная система. Доказана их синергичность. Выявление процессов самоорганизации позволяет понять механизмы связи ОП и коморбидной патологии. Однако не все так просто! Наука не стоит на месте, она открывает новые формы самоорганизации, которые иногда радикально меняют наши представления о центральных механизмах развития болезней. Так, за последние годы выявлены сложные сигнальные связи в системе самоорганизации костной структуры между остеокластом (ОК) и остеобластом (ОБ). Для улучшения функции ОБ необходима повышенная активность ОК, повышающая активность ОБ и улучшающая

ремоделирование костей. Открытие этой самоорганизационной ремодулирующей системы привело к революционному пересмотру патогенетического подхода к лечению ОП: **важно понимание согласованности взаимодействия частей системы ОБ—ОК при образовании костной структуры как единого целого.**

Целью работы было изучить коморбидный статус пациентов с ОП в возрасте 45–88 лет и на основании полученных данных улучшить диагностику заболевания и его патогенетическую терапию препаратами группы Остеомед.

Исследование являлось открытым проспективным рандомизированным, проводилось в соответствии с Правилами проведения качества клинических испытаний (ОСТ №42 от 29.12.98), Приказом Минздрава от 24.03.00 №103 «О проведении клинических исследований» с 2006 по 2016 г. на базе Центра остеопороза Пензенского института усовершенствования врачей (ПИУВ). Для изучения коморбидного статуса обследованы 1500 женщин в возрасте 45–88 лет. Критерии включения в исследование: лица женского пола с коморбидным ОП (не менее 3 заболеваний); с минеральной плотностью костной ткани (МПК) <2,5 стандартного отклонения (СО) и наличием полостных образований в трабекулярных отделах костей. МПК определяли рентгеноабсорбционным методом на аппарате «Остеометр» DTX-100, при необходимости — на аппаратах «Остеометр» DTX-200, Lunar Prodigy. Обследование включало в себя объективный осмотр, общеклиническое, лабораторное исследование, определение гормонального статуса, оценку уровня общего тестостерона иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Immulite 2000.

Для изучения эффективной и безопасной терапии коморбидного ОП выделены 156 женщин с индексом коморбидности (ИК) >3–4 ЕД (основная группа). Возраст обследованного контингента женщин составил  $59,00 \pm 1,84$  года. Основная группа в зависимости от терапии была разделена на 2 подгруппы, сопоставимые по возрасту, тяжести заболевания и коморбидному фону. Пациентки 1-й подгруппы — контрольной (n=79) получали стандартную терапию антирезорбентами (бифосфонаты типа фосамакс, акласта, бонвива, бивалос и др.) плюс Кальций-D<sub>3</sub> Никомед; во 2-ю подгруппу (основную) вошли 77 женщин с однотипной патологией, получавшие анаболик Остеомед Форте. У всех пациентов до начала лечения и по завершении его 9-месячного курса определяли МПК рентгеноабсорбционным методом и проводили биохимические исследования. Все участники исследования подписали информированное согласие на участие в нем.

Тяжесть ОП оценивали по классификации ВОЗ и по микроархитектонике костной ткани, наличию полостей в трабекулярных отделах костей. Критериями оценки эффективности терапии были способность препарата увеличивать МПК, закрывать или уменьшать размеры полостных образований, снижение частоты падений, отсутствие новых переломов, повышение двигательной активности. По разработанной нами компьютерной программе (ТВС-шкала для костей предплечья) на языке программирования Delphi проводился численный анализ изображений путем подсчета количества соответствующих пикселей. При повторном исследовании, учитывая размер исходного графического изображения, вычисляли фактическую площадь зон поражения после лечения.

Для статистического анализа полученных данных пользовались пакетом программ StatSoft для Windows XP. Количе-

ственные признаки описывали с применением среднего показателя и среднеквадратичного отклонения. Разница средних величин считалась достоверной при  $p < 0,05$ . Для определения характера связи между изучаемыми параметрами применялся корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции  $r$  и последующим установлением его значимости по критерию  $t$  Стьюдента.

Всех пациентов направляли в Центр остеопороза ПИУВ с диагнозом ОП. При дополнительном сборе анамнеза, осмотре и анализе лабораторно-инструментальных данных у большинства пациентов, кроме ОП, выявлялись разные заболевания (полипатия). Далее приводим группы пациентов с коморбидностью:

1. У 74% выявлены нарушения в гормональном статусе, эндокринные болезни (сахарный диабет, ожирение, гипотиреоз, снижение уровня андрогенов). Нарушения гормонального статуса характеризовались комплексом симптомов – эмоциональных, когнитивных, сексуальных, метаболических (снижение роста и МПК). Эти состояния – важная причина формирования вторичного ОП, что обязательно учитывалось при составлении плана индивидуального лечения.

2. У 73% определены проблемы, связанные с патологией ротовой полости. Выявлено, что неконтролируемый парадонтит характерен для лиц женского пола, особенно в период гормональных колебаний, на фоне использования противозачаточных пилюль, во время беременности. Менопауза, как правило, ухудшает состояние зубов и парадонта, что может привести не только к рецессии десен и потере зубов, но и к детерминированному ОП, его манифестации, ухудшению всасывания кальция. Результаты исследований выявили необходимость особого подхода к лечению такого коморбидного ОП.

3. В 67% случаев пациентки имели сердечно-сосудистые заболевания – атеросклероз, гипертоническую болезнь. Коронарный атеросклероз, АГ и ОП относятся к самым частым коморбидным состояниям в клинике внутренних болезней. Кровь таких пациентов с ОП свидетельствует о нарушении в системе гемостаза, а также периваскулярной соединительной ткани, способствует нарушению микроциркуляции, развитию склеротических изменений, метаболических нарушений и формированию полиорганной недостаточности.

4. У 53% обследованных отмечен недостаток витамина D (у большинства – недостаточное пребывание на солнце), что имеет большое патогенетическое значение для развития ОП.

5. У 50% обследованных, кроме ОП, имелись функциональные и воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, дуоденит, панкреатит, патология печени, желчевыводящих путей и др.). По данным литературы, особенно велика большая частота ОП (100%), сопряженного с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Базисная терапия ВЗК (язвенный колит и болезнь Крона) предусматривает применение стероидных гормонов, чем и объясняется высокая частота ОП. Однако ряд авторов предполагают, что ОП при болезни Крона представляет собой особое внекишечное заболевание, патогенез которого не изучен, так как нарушения МПК часто выявляются у таких больных с впервые установленным диагнозом ВЗК, которые не получали гормоны. Возможно, причиной ОП при ВЗК, кроме терапии ГКС, может быть аутоиммунный механизм. В этом случае ОП следует рассматривать как внекишечное

проявление ВЗК. К ОП предрасполагают и заболевания печени, вызывающие нарушение метаболизма витамина D и Ca/фосфорного обмена. При аутоиммунном процессе к патогенетическим факторам присоединяется гиперпродукция интерлейкинов и провоспалительных цитокинов, приводящая к усилению резорбтивных процессов в кости (Турбина М.В., Белоусова Е.А., 2015).

Если сложить частоту коморбидных состояний в этих группах –  $74+73+67+53+50\%$ , получим 317%. Это значит, что, по теории вероятности, у больных перечисленных условных 5 групп, кроме ОП, имелось от 2 до 5 дополнительных коморбидных заболеваний! Более 50% пациентов, кроме ОП, имели по 3–4 заболевания, т.е. ИК составлял  $3-4 + 1$  (ОП) = 4–5. Но ИК в действительности значительно больше, если учесть, что в число обследованных больных входили и пациенты с другими диагнозами, в том числе с ревматическими и гематологическими болезнями (9%). У 28% пациентов постменопаузальный ОП сочетался с остеоартрозом крупных и мелких суставов. Бронхиальная астма, прием ГКС, болезни почек были у 12%. Все эти заболевания патогенетически связаны с развитием ОП.

ИК значительно увеличивается при подключении пара-клинических методов исследования. Так, после лучевых исследований (УЗИ, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография) почти у всех пожилых пациентов выявляются снижение или асимметрия мозгового кровотока, кальциноз аорты и кровеносных сосудов, грыжи дисков позвоночника и т.д. Осмотр гинеколога, окулиста, невропатолога и др. добавляет немало диагнозов. Поэтому при системном подходе у пожилого пациента нередко выявляются по  $\geq 7-8$  заболеваний.

Таким образом, разнообразие патогенетических процессов, приводящих к развитию коморбидного первичного и вторичного ОП, диктует необходимость разработки персонализированного, комплексного подхода к терапии таких пациентов (продолжение см. в ч. 2 статьи в следующем номере).

## Литература

1. Анохин П.К. Опережающее отражение действительности // *Вопр. философии.* – 1962; 7: 97–111.
2. 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.
3. Герасимов И.Г. Энтропия биологических систем // *Проблемы старения и долголетия.* – 1998; 8 (2): 39–44.
4. Иноземцев О.Н. Казахская медицинская научно-популярная газета «Эксперт здоровья» от 21.10.2014.
5. Исмаилова О., Еремина Н., Струков В. и соавт. Лечение хронического пародонтита у женщин в постменопаузальном периоде с учетом минеральной плотности костной ткани // *Врач.* – 2015; 10: 56–8.
6. Козырев К.М., Тутаява З.Р. Патогенез и клиничко-морфологические особенности нейродегенеративных заболеваний у долгожителей различных климатических районов Северного Кавказа // *Вестн. новых мед. технологий.* Тула. – 2005; 12 (3–4): 120–4.
7. Пригожин И.Р., Стингерс И. Порядок из хаоса: новый диалог человека с природой / М.: Прогресс, 1986.
8. Радионова И.В., Скворцов В.В., Скворцова Е.М. и др. Системный остеопороз и ОП нижней челюсти // *Медицинская сестра.* – 2015; 5: 32–4.
9. Руководство по геронтологии. Под ред. В.Н. Шабалина / М., 2005; с. 800.
10. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / М.: Медгиз, 1960; 254 с.
11. 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.

12. 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 от 19.04.2012.

13. 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.

14. 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.

15. Bruyere O. et al. Strontion Ranelate on spinal osteoarthritis progression // Ann. Rheumatol. Disorder. – 2008; 67: 335–9.

16. 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.

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

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

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

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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 1)

**O. Jones**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; Professor **V. Strukov**<sup>2</sup>, MD; Professor **A. Kislov**<sup>2</sup>, MD; Professor **N. Eremina**<sup>2</sup>, MD; Professor **M. Kondrachenko**<sup>2</sup>, MD; **T. Kuptsova**<sup>3</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

*The paper gives data on the epidemiology, classification, and nature of comorbidities in patients with osteoporosis (OP). It shows the necessity of taking comorbidities into account, which makes it possible to improve the diagnosis of OP and the efficiency of its treatment.*

**Key words:** therapy, comorbid osteoporosis, cavernous masses, fracture, bone mineral density, Osteomed Forte, OsteoVit D<sub>3</sub>, densitometry, Trabecular Bone Score.