

УДК 616.71-001.5+616.71-007.23]-085:615.27ОГК(048.8)

Использование оссеин-гидроксиапатитного комплекса в лечении остеопороза и переломов (обзор литературы)

Н. А. Корж, Н. В. Дедух

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

Based on scientific information and the results of our studies suggest the influence of ossein-hydroxyapatite complex in treating patients with osteoporosis, fractures, and pseudarthrosis after arthroplasty. The drug contains growth factors (insulin-like growth factor-1 and 2, transforming growth factor-beta), which stimulates the proliferation and differentiation preosteogenic forming cells and regenerate specific tissue structures. Osteocalcin and collagen type I as components of ossein regulate osteoblast activity and bone remodeling and is the basis for the formation of matrix and for its mineralization. Mineral component of the drug, hydroxyapatite, contains calcium and phosphorus (2:1), and promotes osteoid mineralization, a full-fledged bone regenerate formation, maintaining the stability of bone matrix. As a result of experimental and clinical studies conducted in Ukraine and abroad, effectiveness of ossein-hydroxyapatite complex in patients with primary and secondary osteoporosis is proved. It is proved its positive impact for pain reducing in patients with degenerative diseases of the spine and knee joint arthritis. Established optimization impact of ossein-hydroxyapatite complex at all stages of reparative osteogenesis in various clinical situations of fracture regeneration, as well as in osteosynthesis. It was successfully used in patients with delayed union of long bone fractures. Presented evidence that the use of ossein-hydroxyapatite o complex helps to reduce the incidence of pseudarthrosis. The drug is effective in children with traumatic injuries and violation of long bones. Proven effectiveness of its use in the treatment of patients with osteopenia and osteoporosis after cementless-total hip arthroplasty. Key words: ossein-hydroxyapatite complex, osteoporosis, fractures.

На підставі наукової інформації та результатів власних досліджень проаналізовано вплив осеїн-гідроксиапатитного комплексу в лікуванні хворих з остеопорозом, переломами, несправжніми суглобами та після ендопротезування. Препарат містить фактори росту (інсуліноподібний фактор росту-1 і 2, трансформувальний фактор росту-бета), які стимулюють проліферацію і диференціацію преостеогенних клітин і формування специфічних тканинних структур регенерату. Osteocalcin і колаген I типу як складові осеїну регулюють активність остеобластів і моделювання кістки та є основою для формування матриксу і його мінералізації. Мінеральний компонент препарату, гідроксиапатит, містить кальцій і фосфор (2:1), сприяє мінералізації остеїду та формуванню повноцінного кісткового регенерату, підтримці стабільності матриксу кісткової тканини. У результаті експериментальних і клінічних досліджень, проведених в Україні та за кордоном, встановлено ефективність осеїн-гідроксиапатитного комплексу в лікуванні пацієнтів з первинним та вторинним остеопорозом. Доведено його позитивну дію на зниження болю в пацієнтів з дегенеративними захворюваннями хребта та гонартрозом. Встановлено оптимізувальний вплив осеїн-гідроксиапатитного комплексу на всіх стадіях репаративного остеогенезу за різних клінічних ситуацій зрощення перелому, а також в умовах остеосинтезу. Він був успішно застосований у хворих з уповільненим зрощенням переломів довгих кісток. Представлена доказова база, що застосування осеїн-гідроксиапатитного комплексу сприяє зниженню частоти розвитку несправжніх суглобів. Препарат ефективний у дітей з травматичними ушкодженнями та порушеннями розвитку довгих кісток. Доведено результативність його використання в лікуванні хворих з остеопенією та остеопорозом після тотального безцементного ендопротезування кульшового суглоба. Ключові слова: осеїн-гідроксиапатитний комплекс, остеопороз, переломи, ендопротезування, схеми лікування.

Ключевые слова: оссеин-гидроксиапатитный комплекс, остеопороз, переломы, эндопротезирование, схемы лечения

Во всем мире остеопороз является серьезной проблемой здравоохранения в связи с возраста-

нием риска низкоэнергетических переломов и их влиянием на частоту инвалидизации и смертности

в популяции пожилых людей. Риск любого перелома вследствие остеопороза высокий и существует у 40–50 % женщин и 13–22 % мужчин [1]. Остеопороз — «тихая эпидемия», протекающая без явной клинической симптоматики, характеризуется изменением в структуре костной ткани, снижением костной массы и ее прочности. Это заболевание является одним из наиболее распространенных наряду с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом и онкологией.

В Украине остеопороз имеет около 3 млн женщин. Значительное увеличение их количества наблюдается в возрастных группах 50–79 лет, с пиком заболевания (1 млн 235 тыс.) в возрастной группе 70–79 лет [2].

Остеопороз имеет гетерогенную природу, но в основе его развития лежит негативное ремоделирование костной ткани. Приоритетным направлением лечения остеопороза является предотвращение переломов за счет снижения процесса резорбции и стимуляции костеобразования, а также повышение качества жизни пациента. Однако не только в Украине, но и в других странах мира всего 10 % пациентов с диагнозом «остеопороз» получают адекватную медикаментозную терапию [3]. Среди препаратов, имеющих двойной механизм действия, перспективным с позиции доказательной медицины является оссеин-гидроксиапатитный комплекс.

Оссеин-гидроксиапатитный комплекс для профилактики и лечения пациентов с остеопорозом. В состав оссеин-гидроксиапатитного комплекса входят органический (оссеин) и минеральный (гидроксиапатит) компоненты. Предполагаемые механизмы активности этого комплекса

при лечении больных остеопорозом представлены в табл. 1.

Благодаря наличию в оссеине факторов роста (трансформирующего фактора роста-бета (ТФР), инсулиноподобных факторов роста-1 и 2) происходит стимулирование пролиферации и дифференцировки остеобластов [10]. Активирование остеобластов факторами роста способствует повышению ими биосинтеза коллагена I типа, протеогликанов и неколлагеновых белков, на основе которых разворачиваются процессы минерализации кости. Факторы роста также снижают резорбцию кости путем ингибирования развития клеток-предшественников остеокластов [6]. Остеокальцин как составная часть комплекса играет важную роль в формировании органического матрикса, способствуя связи кристаллов гидроксиапатита и минерализации коллагена.

Неорганический компонент комплекса — гидроксиапатит состоит из атомов минералов, располагающихся в определенном геометрическом порядке, способствует формированию минеральной матрицы кости, обеспечивает биологически активную связь с костными клетками [13]. Кальций и фосфор, входящие в состав кристаллов гидроксиапатита (2:1), необходимы для минерализации остеоида и являются «строительным» материалом кости.

Благодаря тому, что кальций в составе гидроксиапатита находится в высокодоступной форме в физиологическом соотношении с фосфором, он фиксируется в кости, а его экскреция с мочой уменьшается. Кроме того, оптимальная доза кальция и его медленная абсорбция в кишечнике без пиков гиперкальцемии уменьшает риск

Таблица 1

Предполагаемые механизмы активности оссеин-гидроксиапатитного комплекса при лечении больных остеопорозом (адаптировано по С. Castelo-Branco, D. Guarda [4])

Исследователи	Предполагаемые механизмы
Снижение резорбции кости: Castelo-Branco C., Naya-Palazuelos J., Cancelo-Hidalgo M. J. [5] Lotinun S. et al. [6], Lorenc R. S. [7] Lugli R. [8]	Снижает экскрецию кальция с мочой Снижает резорбцию кости путем ингибирования клеток-предшественников остеокластов, снижает уровень маркеров резорбции Снижает экскрецию оксипролина
Повышение костеобразования: Chavassieux P. et al. [9] Lorenc R. S. [7] Yang X. et al. [10] Srimongkol T. [11] Siria-Recasens M. [12]	Ключевой фактор для минерализации кости Повышает активность маркеров костеобразования Стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеобластов Повышает уровень пропептида проколлагена I типа Повышает активность остеокальцина

гиперкальциемии, мочекаменной болезни и других побочных эффектов, характерных для простых солей кальция — аритмий, расстройств желудочно-кишечного тракта (тошноты, запора, диареи).

Согласно результатам клинических и фундаментальных научных исследований оссеин-гидроксиапатитный комплекс показал высокую эффективность в профилактике потери костной массы [4, 5, 13–19].

В 2009 г. на основе источников электронных баз данных, включая Midline (с 1966 по 2008 гг.), Кокрановского регистра контролируемых клинических исследований и EMBASE (1997–2008) проведен метаанализ, целью которого было в сравнительном аспекте определить, имеет ли оссеин-гидроксиапатитный комплекс различия по сравнению с карбонатом кальция во влиянии на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) у пациентов с клиническим диагнозом «остеопения» или «остеопороз» [19]. Результаты метаанализа показали, что процентное изменение МПКТ было достоверно ($p < 0,001$) выше в группе пациентов, получавших лечение оссеин-гидроксиапатитным комплексом (1,02 %, 95 % доверительный интервал 0,63–1,41).

В 2015 г. на основе вышеприведенных электронных баз данных (с 1996 по 2013 гг.) представлена оценка эффективности оссеин-гидроксиапатитного комплекса и карбоната кальция в профилактике и лечении постменопаузального и вторичного остеопороза, профилактике снижения минеральной плотности костной ткани во время беременности и после перелома [4]. Авторы отобрали 326 источников, из них 38 использовали для оценки. На основе результатов метаанализа показано, что оссеин-гидроксиапатитный комплекс значительно эффективнее, чем карбонат кальция, для поддержания костной массы у женщин постменопаузального периода и при различных вышеперечисленных состояниях, приводящих к ее потере [4].

Опубликованы результаты рандомизированного контролируемого проспективного исследования, в котором проведен сравнительный анализ влияния оссеин-гидроксиапатитного (712 мг элементарного кальция в день) и карбоната кальция (1000 мг элементарного кальция в день) в сочетании с кальциферолом (226 мкг кальциферола один раз в 15 дней). Установлено, что у женщин с сенильным остеопорозом, в схему лечения которых входил оссеин-гидроксиапатитный комплекс, показатели МПКТ в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости почти в 2 раза превышали полученные по сравнению с женщинами, которых лечили карбонатом кальция [12]. Важным направлением

исследований является изучение влияния оссеин-гидроксиапатитного комплекса на метаболизм кости. В этом же исследовании [12] представлены данные, что у женщин с сенильным остеопорозом, проходивших лечение оссеин-гидроксиапатитным комплексом, уровень остеокальцина был повышен через 2 ((0,84 ± 3,13) нг/мл) и 3 ((1,86 ± 2,82) нг/мл) года [16]. В группе женщин, проходивших лечение карбонатом кальция, уровень остеокальцина через 2 года был низким ((0,39 ± 1,39) нг/мл) и оставался практически на том же уровне и через 3 года ((0,31 ± 2,51) нг/мл).

Имеются и длительные наблюдения (в течение 4 лет) постоянного лечения оссеин-гидроксиапатитным комплексом женщин, средний возраст (51,5 ± 2,3) года, в постменопаузальном периоде (зафиксированном через 5 лет от даты последней менструации) с остеопенией или нормальными показателями МПКТ, но с недостаточным потреблением кальция [18]. С помощью периферической количественной компьютерной томографии (STRATEC XCT-960) на основе Т-критерия отмечено повышение МПКТ на уровне дистального отдела лучевой кости уже после первого года лечения оссеин-гидроксиапатитным комплексом и на последующих сроках наблюдения (исходный показатель –1,27, через один год лечения –1,20, через два –1,08, через три –0,97, через четыре года –0,86). МПКТ скелета через четыре года лечения была также повышена от –0,67 до –0,21.

Важным критерием оценки эффективности лечения пациентов с остеопорозом является снижение риска низкоэнергетических переломов. В проведенном С. С. Родионовой и соавт. [14] исследовании при лечении оссеин-гидроксиапатитным комплексом пациенток с постменопаузальным и сенильным остеопорозом, у которых потеря костной массы до лечения превышала 30–40 % от возрастной нормы, переломы тел позвонков отмечали реже, чем в контрольной группе женщин, не принимавших указанный препарат (6,7 % против 40 %). Кроме того, в контрольной группе женщин продолжалась потеря МПКТ в телах позвонков.

Оссеин-гидроксиапатитный комплекс был эффективным не только при лечении остеопороза, но и в профилактике потери МПКТ. Проведено трехлетнее изучение результатов лечения оссеин-гидроксиапатитным комплексом (712 мг в день) по сравнению с карбонатом кальция (1000 мг) у женщин в период пременопаузы, когда начинается потеря костной массы, связанная с нарушением функционирования эстрогенов, управляющих метаболизмом кости [17]. Авторы доказали эффективность оссеин-гидроксиапатитного комплекса в про-

филактике снижения МПКТ в таком критическом периоде. У женщин, принимавших этот комплекс, МПКТ в поясничном отделе позвоночника повышалась по показателю Т-критерия на 0,32, а после приема карбоната кальция — снижалась на 0,23.

Известны исследования, в которых проведена оценка анальгезирующего действия оссеин-гидроксиапатитного комплекса [8, 17].

Для оценки влияния оссеин-гидроксиапатитного комплекса на боль в исследовании были включены 74 женщины в возрасте 55 лет с болью в нижней части спины и гонартрозом. Из них 38 женщин получали карбонат кальция (1200 мг), а 36 — оссеин-гидроксиапатитный комплекс (1660 мг) [14]. Женщины имели остеопению, показатели Т-критерия поясничного отдела позвоночника были от $-1,0$ до $-2,0$. В результате исследования, которое длилось 6 мес., выявлен достоверный анальгетический эффект ОГК (по шкале ВАШ). У пациенток отмечено снижение боли в спине на 41,9 % (начальные показатели по шкале ВАШ 3,39; в конце исследования 1,97) и коленных суставах на 43,1 % (начальные показатели ВАШ 1,44; в конце исследования 0,82). У пациенток, принимавших карбонат кальция, не выявлено достоверного снижения боли в спине (ВАШ до начала исследования 3,24; в конце 3,21) и коленных суставах (ВАШ до начала исследования 1,42, в конце 1,38). Кроме того, у пациенток, которые принимали оссеин-гидроксиапатитный комплекс, зафиксировано достоверное повышение физической активности (согласно опроснику SF 36).

Несмотря на обширную базу данных, включающих монотерапию остеопороза оссеин-гидроксиапатитным комплексом, имеются лишь единичные исследования по его сочетанию с другими препаратами для лечения остеопороза, в частности с ралоксифеном. Ралоксифен — нестероидный селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, который назначают для профилактики снижения МПКТ и лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом. Лечение в течение трех лет ралоксифеном (ежедневная доза 60 мг) с оссеин-гидроксиапатитным комплексом (2 таблетки, эквивалент 712 мг кальция ежедневно) женщин с остеопенией привело к повышению МПКТ (ультразвуковое исследование фаланг кисти) по Т-критерию на 3,8 %, по Z-критерию на 7,33 % по сравнению с показателями женщин, лечившихся только ралоксифеном или карбонатом кальция (1 таблетка ежедневно, 600 мг) [20]. Отличительных особенностей в частоте побочных реакций в исследованных группах женщин не выявлено.

Оссеин-гидроксиапатитный комплекс в регенерации кости после перелома. Изучение механизмов репаративной регенерации кости — теоретический фундамент клинической проблемы лечения переломов. Регенерация кости — сложный физиологический процесс, включающий большое количество факторов, принимающих участие в сращении перелома (рис. 1). Для успешного течения репаративного остеогенеза считают наиболее важными сигнальные молекулы или факторы роста, клетки-предшественники остеобластов и формирование полноценного межклеточного вещества с последующей его минерализацией [21]. Выделяют несколько стадий репаративного остеогенеза.

Первая стадия — воспаление. После перелома в кровяном сгустке в области травмы присутствуют различные типы клеток: тромбоциты, макрофаги, моноциты, мезенхимальные стромальные клетки и др., которые синтезируют биологически активные сигнальные молекулы. В настоящее время выделяют следующие факторы, стимулирующие регенерацию кости: инсулиноподобный фактор роста (ИФР), ТФР-бета (ТФР-β), тромбоцитарный фактор роста, эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов (ФРФ) и фактор роста сосудов [22].

На начальном этапе регенерации большое значение имеют трансформирующие факторы роста, семейство которых — это хорошо известные сигнальные молекулы, запускающие процессы остеиндукции, пролиферации и дифференцировки клеток [23].

Среди многочисленных факторов роста обращают на себя внимание ИФР-1 и ИФР-2, которые являются одними из важнейших гормональных посредников и регуляторов гормона роста [22]. ИФР

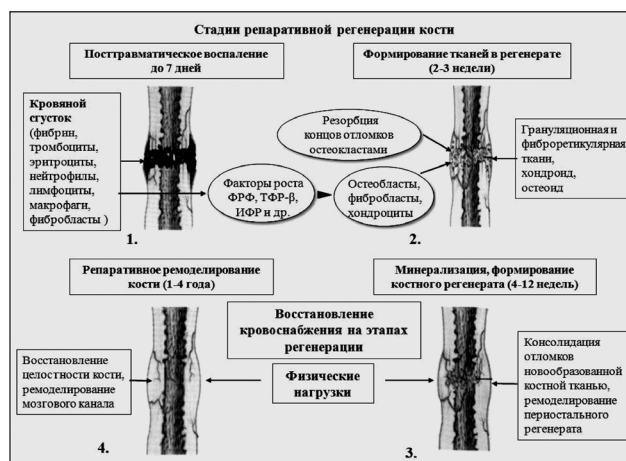


Рис. 1. Стадии формирования регенерата после диафизарного перелома у человека

регулируют процессы дифференцировки клеток и тканей, рост и развитие систем организма. В наших экспериментальных исследованиях выявлено анаболическое действие ИФР-1 на регенерацию, связанное с повышением пула остеобластов и экспрессии ими коллагена I типа [24]. Управляют репаративным остеогенезом также костные морфогенетические белки как на стадии пролиферации и дифференцировки клеток, так и на последующих стадиях восстановительного процесса. На пролиферацию и дифференцировку клеток в регенерате оказывают влияние системные факторы, в том числе гормональные.

Следующий этап регенерации — образование тканеспецифических структур. Именно от «критической» массы остеогенных клеток в области перелома зависит формирование тканей. Остеобласты и фибробласты, присутствующие в регенерате, синтезируют коллаген I типа, неколлагеновые белки — остеокальцин, остеопонтин и другие, принимающие участие в формировании матрикса и его минерализации, обеспечивая связывание минералов. Синхронное взаимодействие индукторов остеогенеза и остеогенных клеток приводит к образованию грануляционной и фиброретикулярной тканей, а также остеоида, на основе которого формируется грубоволокнистая костная ткань. Если имеет место подвижность отломков и гипоксия, образуется хондроид. На этом этапе регенерации большое значение имеют также факторы роста, вырабатываемые хондроцитами, фибробластами и остеобластами, выступающие как индукторы формирования межклеточных взаимоотношений и межклеточного вещества [25].

Третья стадия — минерализация и реорганизация тканевых структур. В ней важную роль играют биосинтетические процессы, протекающие в остеобластах и остеоцитах, сопровождающиеся выработкой биологически активных веществ, коллагена, неколлагеновых белков (остеокальцина, остеопонтина, протеогликанов и др.). Также необходимо наличие остеокондуктивных факторов — различных минералов, в том числе кальция и фосфора, формирующих гидроксиапатит.

Четвертая стадия — образование компактной костной ткани в кортексе, полное восстановление и активация сосудистого русла, ремоделирование кости, резорбция избыточного периостального и эндостального регенерата, заполняющего костномозговой канал.

На основе углубленного изучения репаративного остеогенеза и новых данных, в том числе и молекулярной биологии, была сформулирована концепция

регенерации, получившая название «бриллиантовая», в которой обобщены стратегии этого процесса: достаточное количество остеогенных клеток, факторов роста, продуцируемых клетками макромолекул, которые формируют межклеточное вещество, а также механическая стабильность отломков [21, 26]. Для восстановления целостности кости, безусловно, важным является кровоснабжение поврежденной области [27].

При травматических повреждениях нарушение репаративного остеогенеза наблюдается в высоком проценте случаев и может составлять от 2,5 до 25,0 % [28]. Знание патогенетических особенностей регенерации кости позволяет определить спектр фармакологических препаратов, применение которых может оптимизировать или стимулировать течение процесса, особенно при наличии факторов риска, нарушающих регенерацию.

Наиболее широко используют оссеин-гидроксиапатитный комплекс. Эффективность его применения в консолидации отломков кости на всех стадиях репаративного остеогенеза была доказана в экспериментальных и клинических исследованиях и базируется на присутствии в нем оссеина и гидроксиапатита.

Нами проведено исследование влияния оссеин-гидроксиапатитного комплекса на заживление транскортикального дефекта, воспроизведенного в проксимальном метадиафизе бедренной кости крыс [29]. Дизайн исследования основывался на введении препарата животным на различных сроках регенерации, исходя из стадийно-временных параметров репаративного остеогенеза у крыс: стадии воспаления (1–3-е сутки), стадии пролиферации и дифференцировки остеогенных клеток и начала образования тканеспецифических структур (3–7-е сутки), стадии формирования тканеспецифических структур и их реорганизации, начала минерализации (6–14-е сутки), стадии минерализации и начала ремоделирования костного регенерата (13–21-е сутки), стадии ремоделирования кости и заживления перелома (20–45-е сутки). На основе морфологического и морфометрического анализа регенератов животных контрольной и опытной групп выявлено стимулирующее действие оссеин-гидроксиапатитного комплекса на всех стадиях репаративного остеогенеза, связанное с повышением количества остеобластов на ранних сроках регенерации, формированием костной ткани и ее минерализаций.

В другом экспериментальном исследовании животные с моделированным закрытым диафизарным переломом бедренной кости были раз-

делены на группы: I — с нормальной диетой, включающей достаточное потребление белка без лечения оссеин-гидроксиапатитным комплексом, II — белковая диета в сочетании с оссеин-гидроксиапатитным комплексом, III — безбелковая диета без оссеин-гидроксиапатитного комплекса, IV — безбелковая диета с оссеин-гидроксиапатитным комплексом [30]. Репаративный процесс протекал однотипно у животных как с нормальным содержанием белков в пище, так и с их дефицитом, однако площади, занимаемые фиброзной тканью, были больше в группах с недостаточным питанием. Авторы установили, что у нормально питающихся и получавших оссеин-гидроксиапатитный комплекс животных минеральная плотность скелета, содержание альбумина и щелочной фосфатазы были выше, по сравнению с крысами с недостаточным поступлением в организм белковой пищи.

Заживление переломов связано с системными изменениями ключевых регуляторных факторов роста, участвующих в формировании костей и их ремоделировании. В проведенном исследовании у 103 пациентов с диафизарными переломами длинных костей с нарушенной консолидацией отломков был выявлен низкий уровень в сыворотке крови ТФР- β 1 [31]. Известно, что события во время фазы консолидации отломков зависят от достаточного присутствия ТФР- β 1, активирующего пролиферацию и дифференциацию преостеобластов [32]. Кроме того, ТФР- β 1 в ремоделировании кости оказывает анаболическое влияние на процесс костеобразования. В связи с имеющимися данными присутствие в оссеин-гидроксиапатитном комплексе ТФР- β можно рассматривать как профилактику дисрегенерации.

В Украине было проведено клинико-эпидемиологическое исследование по распространенности переломов костей и их лечению [33]. В группе пациентов, принимавших оссеин-гидроксиапатитный комплекс, сокращение сроков консолидации отломков костей в области верхних и нижних конечностей при острой травме составило до 2,6 недель, костей туловища — до 3,1 недели по сравнению с препаратами кальция, у пациентов с замедленным сращением костей — до 3,9 недель, а костей туловища — до 4,2 недель. Авторы считают, что для оптимизации репаративного остеогенеза применение медикаментозной остеотропной терапии является обязательным компонентом комплексного лечения пациентов с переломами.

Оссеин-гидроксиапатитный комплекс был успешно использован для лечения больных с замедленным сращением переломов длинных кос-

тей после [34]. В результате денситометрического исследования установлено, что в группе пациентов, получавших оссеин-гидроксиапатитный комплекс, показатели жесткости на пораженной конечности были повышенными на 7 % по сравнению с показателями на начало лечения. Средний срок консолидации отломков с момента начала лечения составил 5,5 мес., у больных контрольной группы — около 7 мес.

Доказательная база свидетельствует, что применение оссеин-гидроксиапатитного комплекса способствует снижению частоты развития ложных суставов. После изолированных переломов у пациентов, лечившихся оссеин-гидроксиапатитным комплексом, развитие ложного сустава зафиксировано только у 2,6 %, в то время как при лечении препаратами кальция — у 8,1 % [35].

Оссеин-гидроксиапатитный комплекс эффективен не только для профилактики развития ложного сустава после перелома, но и в лечении ложных суставов. До лечения у 30 пациентов с ложными суставами выявлен регионарный остеопороз травмированной конечности (Т-критерий до $-4,7$) [36]. В контралатеральной нагружаемой конечности у 21 пациента диагностирована остеопения, у 9 — остеопороз. Всем больным выполняли открытый чрескостный остеосинтез ложных суставов. Пациенты были разделены на две группы по 15 человек: больных первой (контрольной) лечили только хирургическим методом, пациенты второй с 21-го дня после операции получали оссеин-гидроксиапатитный комплекс в дозе 6 таблеток в сутки в течение первых трех месяцев и 3 таблетки в сутки в течение следующих трех месяцев. Отмечено достоверное снижение срока консолидации отломков у пациентов с ложными суставами бедренной кости, получавших медикаментозное лечение, по сравнению с контрольной группой — $(220,8 \pm 36)$ дней против $(313,4 \pm 84)$. У пациентов с ложными суставами костей голени в контрольной группе сращение отмечали через $(282,6 \pm 74)$ дней, а в группе принимавших оссеин-гидроксиапатитный комплекс — $(194,9 \pm 58)$ дней. Изучение динамики МПКТ в процессе лечения выявило ее увеличение в травмированной конечности к моменту сращения перелома у 2/3 больных, получавших терапию (в диапазоне от 0,3 до 1,7 по Т-критерию). У больных контрольной группы МПКТ либо не изменилась, либо снизилась. У пациентов, лечившихся оссеин-гидроксиапатитным комплексом, активность костного изофермента щелочной фосфатазы была выше, чем в контрольной группе, превышая показатели в сроки 6, 9 и 12 мес. в 1,5 раза и более, что свидетельствует об

увеличении пула остеобластов и активизации в них биосинтетических процессов. Активность костного изофермента щелочной фосфатазы у больных контрольной группы в послеоперационном периоде снижалась и только к 12 мес. после операции соответствовала исходным значениям.

В другом исследовании оценено влияние оссеин-гидроксиапатитного комплекса на сращение изолированного перелома большеберцовой кости у 11 больных, бедренной — у 9, двух-трех сегментов скелета в результате политравмы — у 10 [14]. Всем пациентам проведен металлоостеосинтез с использованием интрамедуллярных штифтов или наkostных пластин. Лечение пациентов оссеин-гидроксиапатитным комплексом (со вторых суток после операции в течение месяца по 2 таблетки 3 раза в день, что соответствовало 1068 мг кальция) способствовало формированию костного регенерата на 7–10 дней раньше обычных сроков, а в условиях политравмы период консолидации костных отломков и реабилитации пациентов был сокращен на 2–3 недели.

После клинической и рентгенологической оценки репаративного остеогенеза при лечении оссеин-гидроксиапатитным комплексом 48 больных с различной локализацией переломов авторы обнаружили наиболее выраженный эффект в случае точной репозиции отломков при консервативном лечении или стабильном остеосинтезе в условиях хирургического лечения [37]. Снижение интенсивности болевого синдрома в группе больных, получавших оссеин-гидроксиапатитный комплекс, происходило в среднем на 2–3 дня раньше, чем у пациентов контрольной группы. Рентгенологически определяемые проявления консолидации костных отломков в виде утолщения кортикального слоя кости, упорядоченного расположения костных trabекул, увеличение плотности в зоне перелома у пациентов, лечившихся оссеин-гидроксиапатитным комплексом, обнаруживали к началу 3 недели. Регенерат становился рентгеноконтрастным на 5–7 дней раньше, чем у пациентов контрольной группы с аналогичными переломами.

Эффективность оссеин-гидроксиапатитного комплекса оценена при лечении пациентов с переломами дистального отдела лучевой кости на фоне вторичного остеопороза, вызванного ревматоидным артритом или хронической почечной недостаточностью [38]. Контрольная и основная группы достоверно не различались по клинико-демографическим показателям, сопутствующим заболеваниям и проводимой терапии, но пациенты основной группы дополнительно получали ос-

сеин-гидроксиапатитный комплекс после выявления перелома до консолидации отломков. Авторы констатировали, что оссеин-гидроксиапатитный комплекс у больных вторичным остеопорозом имеет анальгетический эффект, улучшает самочувствие пациентов, повышает их физическую активность, а также ускоряет сращение перелома.

Изучена эффективность применения оссеин-гидроксиапатитного комплекса в лечении больных с переломами длинных костей после реконструктивно-восстановительных операций на фоне стандартной терапии — противовоспалительной, дезинтоксикационной и физиофункциональной [39]. Через 3 мес. после начала лечения пациентов оссеин-гидроксиапатитным комплексом уровень кальция в сыворотке крови повысился в пределах референтной возрастной нормы, а экскреция кальция снизилась. На основе полученных результатов авторы заключили, что кальций в препарате находится в биодоступной форме и депонируется в тканях регенерата. Оссеин-гидроксиапатитный комплекс способствовал нормализации коэффициента кальций/фосфор в сыворотке крови, что можно рассматривать как оптимизацию репаративного остеогенеза. Доказано анаболическое действие препарата — повышение в сыворотке крови костного изофермента щелочной фосфатазы, что отражает биосинтетическую активность остеобластов. Антикатаболическое действие оссеин-гидроксиапатитного комплекса зафиксировано по снижению экскреции оксипролина как показателя деструкции коллагена.

На основе данных спиральной компьютерной томографии установлено, что минеральная плотность регенерата после лечения пациентов с переломами длинных костей оссеин-гидроксиапатитным комплексом (2 таблетки 2 раза в день в течение 1,5 мес.) через 1 мес. была повышена на 13,4 %, а через 3 мес. на 16,5 % по сравнению с регенератами пациентов без лечения этим препаратом [40]. Оссеин-гидроксиапатитный комплекс назначали пациентам вместе с принятой в практике травматологии и ортопедии стандартной схемой лечения.

Эффективность оссеин-гидроксиапатитного комплекса доказана и при лечении больных с остеопенией и остеопорозом после тотального бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава [41]. У пациентов, принимавших указанный препарат, не выявлено потери МПКТ в зонах Груена проксимального отдела бедренной кости, отмечено снижение интенсивности болевого синдрома в позвоночнике. Авторы связывают этот факт с улучшением кальций-фосфорного обмена

и с нормализацией статико-динамической функции позвоночника и нижних конечностей как единой кинематической цепи и рекомендуют включить оссеин-гидроксиапатитный комплекс в схему восстановительного лечения пациентов с остеопенией и остеопорозом после бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава.

Оссеин-гидроксиапатитный комплекс (по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение трех месяцев) успешно был применен у детей от 7 до 15 лет с ортопедической патологией (врожденный и патологический вывих бедра, аномалии развития нижних конечностей, ложный сустав костей голени и экзостозная болезнь) после хирургического лечения [42]. Выявлена хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов. При анализе показателей ультразвуковой денситометрии пяточных костей пациентов на интактной и прооперированной конечностях на фоне приема оссеин-гидроксиапатитного комплекса отмечено повышение индекса жесткости, отражающего не только плотность костной ткани, но и размеры, толщину и пространственную ориентацию костных трабекул по сравнению с контрольной группой.

Обобщенные данные по влиянию оссеин-гидроксиапатитного комплекса на различные стадии репаративного остеогенеза представлены на рис. 2.

Необходимо отметить, что в клинических исследованиях дозировки оссеин-гидроксиапатитного комплекса и сроки назначения переменны. С нашей точки зрения, заслуживает внимания схема лечения пациентов оссеин-гидроксиапатитным комплексом (табл. 2), разработанная травматологами с учетом клинических ситуаций на основе объективной оценки сращения отломков костей [43].

Состав и механизм действия оссеин-гидроксиапатитного комплекса

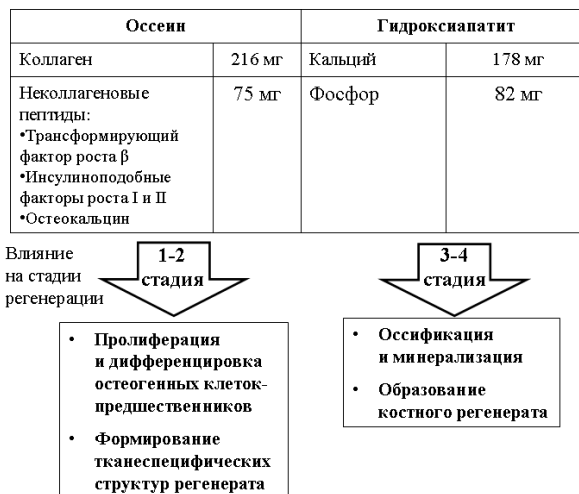


Рис. 2. Влияние оссеин-гидроксиапатитного комплекса на различные стадии регенерации кости

Следовательно, оссеин-гидроксиапатитный комплекс обладает важными качествами, необходимыми как для лечения пациентов с остеопорозом, так и для заживления перелома: содержит факторы роста, стимулирующие пролиферацию и дифференцировку преостеогенных клеток и формирование тканеспецифических структур; остеокальцин и коллаген I типа, входящие в состав оссеина, регулирующие активность остеобластов и ремоделирование кости, а также служащие основой для формирования матрикса и его минерализации. Минеральный компонент препарата — гидроксиапатит, включающий кальций и фосфор (2:1), способствует минерализации остеоида, что приводит к формированию полноценного костного

Таблица 2

Схема лечения оссеин-гидроксиапатитным пациентов после перелома или эндопротезирования, адаптированная на основе [43, в нашей модификации]

Клиническая ситуация	Схема терапии осстеогеноном	Длительность назначения и результаты
Неосложненный нормально срастающийся перелом у пациентов с нормальными показателями МПКТ без соматической патологии	2 таблетки в день	До полного сращения, не менее 3–4 мес., для профилактики развития посттравматической остеопении
Перелом у пациентов с риском замедленного сращения	2 таблетки по два раза в день	До полного сращения, не менее 3–4 мес., для профилактики остеопении и оптимизации репаративного остеогенеза
Пациенты с переломом на фоне остеопороза, с несращением отломков в установленные сроки, со сформировавшимся ложным суставом	2 таблетки по два раза в день, в течение 4 мес., затем по 1 таблетке 2 раза в день в течение 4 мес.	8 мес., далее по состоянию пациента для оптимизации регенерации при лечении остеопороза
Эндопротезирование суставов	1–2 таблетки по два раза в день	3 мес. до и 3 мес. после операции для снижения негативного ремоделирования кости и профилактики асептической нестабильности эндопротеза, повышения МПКТ в зонах Груена

регенерата и способствует поддержанию стабильности матрикса костной ткани.

Результаты экспериментальных и клинических исследований, проведенных в Украине и за рубежом, показали высокую эффективность оссеин-гидроксиапатитного комплекса в лечении пациентов с первичным и вторичным остеопорозом. Доказана его эффективность для снижения боли в поясничном отделе позвоночника и суставах при гонартрозе. Установлено влияние оссеин-гидроксиапатитного комплекса на оптимизацию репаративного остеогенеза, при различных клинических ситуациях, в условиях остеосинтеза и эндопротезирования, а также у детей с травматическими повреждениями и нарушением развития длинных костей.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Список литературы

- Johnell O. Epidemiology of osteoporotic fractures / O. Johnell, J. Kanis // *Osteoporosis International*. — 2005. — Vol. 16, Suppl. 2. — P. 3–7.
- Поворознюк В. В. Менопауза и костно-мышечная система / В. В. Поворознюк, Н. В. Григорьева. — К.: Экспресс, 2004. — 512 с.
- Риндж Дж. Д. Облик проблемы / Дж. Д. Риндж // *Остеобозрение*. — 2006. — Т. 1, № 1. — С. 1.
- Castelo-Branco C. Use of ossein-hydroxyapatite complex in the prevention of bone loss: a review / C. Castelo-Branco, J. Davila Guardia // *Climacteric*. — 2015. — Vol. 18, № 1. — С. 29–37, doi: 10.3109/13697137.2014.929107.
- Castelo-Branco C. Menopause and osteoporosis: usefulness of ossein-hydroxyapatite complex / C. Castelo-Branco, J. Haya-Palazuelos, M. J. Cancelo-Hidalgo // *Osteoporosis and Menopause* // C. Castelo-Branco, P. Haya, J. Alazuelos. — Madrid, Spain: Medica Panamericana, 2007. — P. 217–225.
- Osteoclast-specific cathepsin K deletion stimulates S1P-dependent bone formation / S. Lotinun, R. Kiviranta, T. Matsumura [et al.] // *J Clin. Invest.* — 2013. — Vol. 123 (2). — P. 666–681, doi: 10.1172/JCI64840.
- Lorenc R. S. Efficacy and safety of ossein-hydroxyapatite complex 800 mg tablets and 3200 mg sachets versus calcium carbonate in osteoporotic postmenopausal women / R. S. Lorenc, K. Hoszowski, W. Tlustochowicz // *Osteoporosis Int.* — 1998. — Vol. 8, Suppl. 3. — P. 102.
- Lugli R. Effect of ossein-hydroxyapatite compound on back pain in the elderly. Results of a placebo controlled trial. / R. Lugli, G. Bruneti, G. Salvioli // *Clin. Trials. J.* — 1990. — Vol. 27. — P. 141–148.
- Effects of ossein-hydroxyapatite compound on ewe bone remodeling: biochemical and histomorphometric study / P. Chavassieux, P. Pastoureaux, G. Boivin [et al.] // *J. Clin Rheumatol.* — 1991. — Vol. 10. — P. 269–273.
- Induction of human osteoprogenitor chemotaxis, proliferation, differentiation, and bone formation by osteoblast stimulating factor-1/pleiotrophin: osteoconductive biomimetic scaffolds for tissue engineering / X. Yang, R. S. Tare, K. A. Partridge [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 2003. — Vol. 18 (1). — P. 47–57.
- Srimongkol T. Clinical study of efficacy of hydroxyapatite / T. Srimongkol, N. Bunyaratavej // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2005. — Vol. 88, Suppl. 5. — P. 24–26.
- Comparison of the effects of ossein-hydroxyapatite complex and calcium carbonate on bone metabolism in women with senile osteoporosis: a randomized, open-label, parallel-group, controlled, prospective study / M. Ciria-Recasens, J. Blanch-Rubio, M. Coll-Batet [et al.] // *Clin. Drug Investig.* — 2011. — Vol. 31 (12). — С. 817–824, doi: 10.2165/11592930-000000000-00000.
- Noor Z. Nanohydroxyapatite application to osteoporosis management / Z. Noor // *Journal of Osteoporosis*. — 2013. — Vol. 2013. — Article 679025, doi: 10.1155/2013/679025.
- Comparison of the effects of calcium carbonate and ossein-hydroxyapatite complex on back and knee pain and quality of life in osteopenic perimenopausal women / C. Castelo-Branco, J. Davila, L. Alvarez, J. Balash // *Maturitas*. — 2015. — Vol. 81 (1). — P. 76–82, doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.265.
- Опыт применения остеогенона в травматологии и ортопедии / С. С. Родионова, А. Ф. Колондаев, В. А. Соколов, С. А. Марков // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова*. — 2001. — № 4. — С. 41–46.
- Поворознюк В. В. Оссеин-гидроксиапатитный комплекс (Остеогенон) в профилактике и лечении остеопороза и его осложнений / В. В. Поворознюк, Т. В. Орлик, К. Н. Коломиец // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 2004. — № 1. — С. 1–7.
- Safety and efficacy of ossein-hydroxyapatite complex for the prevention of osteoporosis during perimenopause. A three year follow-up study / J. Haya-Palazue, C. Castelo-Branco, M. J. Cancelo-Hidalgo [et al.] // *Maturitas*. — 2015. — Vol. 81 (1). — P. 170–175, doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.206
- Prevention of osteoporosis. Four-year follow-up of a cohort of postmenopausal women treated with an ossein-hydroxyapatite compound / A. Fernandez-Pareja, E. Hernandez-Blanco, J. M. Perez-Maceda [et al.] // *Clin. Drugs Invest.* — 2007. — Vol. 27 (4). — P. 227–232.
- Castelo-Branco C. Efficacy of ossein-hydroxyapatite complex compared with calcium carbonate to prevent bone loss: a meta-analysis / C. Castelo-Branco, M. Ciria-Recasens, M. J. Cancelo-Hidalgo [et al.] // *Menopause*. — 2009. — Vol. 16 (5). — P. 984–991, doi: 10.1097/gme.0b013e3181a1824e.
- Raloxifene plus osseinhydroxyapatite compound versus raloxifene plus calcium carbonate to control bone loss in postmenopausal women: a randomized trial / I. Pelayo, J. Haya, J. J. De la Cruz [et al.] // *Menopause*. — 2008. — Vol. 15 (6). — P. 1132–1138, doi: 10.1097/gme.0b013e318170af33.
- Giannoudis P. V. Fracture healing: the diamond concept / P. V. Giannoudis, T. A. Einhorn, D. Marsh // *Injury*. — 2007. — Vol. 38, Suppl. 4. — P. 3–6.
- Казакова В. С. Перспективы использования факторов роста в восстановлении костной ткани / В. С. Казакова, О. О. Новиков, Е. Т. Жилыкова // *Научный результат*. — 2015. — С. 151–158. — (Серия: Медицина и фармация).
- Дедух Н. В. Новые технологии в регенерации кости: использование факторов роста / Н. В. Дедух, С. А. Хмызов, А. А. Тихоненко // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 2008. — № 4. — С. 129–133.
- Регенерация кости на фоне локального воздействия инсулиноподобного фактора роста-1 (экспериментальное исследование) / А. А. Тихоненко, Н. В. Дедух, Л. М. Бенгус, С. А. Хмызов // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 2003. — № 2. — С. 94–99.
- Корж Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации (сообщение 1) / Н. А. Корж, Н. В. Дедух // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 2006. — № 1. — С. 77–84.
- Calori G. M. Enhancement of fracture healing with the diamond concept: the role of the biological chamber / G. M. Calori, P. V. Giannoudis // *Injury*. — 2011. — Vol. 42 (11). — P. 1191–1193, doi: 10.1016/j.injury.2011.04.016.

27. Angiogenesis in bone fracture healing: a bioregulatory model / L. Geris, A. Gerisch, J. V. Sloten [et al.] // *J. Theor. Biol.* — 2008. — Vol. 251 (1). — P. 137–158.
28. Горидова Л. Д. Несращение плечевой кости (факторы риска) / Л. Д. Горидова, К. К. Романенко // *Ортопедия, травматология и протезирование.* — 2000. — № 3. — С. 72–76.
29. Дедух Н. В. Регенерация костного дефекта при введении животным препарата остеогенон / Н. В. Дедух, С. В. Малышкина, А. М. Дурсунов // *Ортопедия, травматология и протезирование.* — 2004. — № 2. — С. 40–45.
30. Campos W. G. Effect of the ossein-hydroxyapatite complex on fracture consolidation under protein malnutrition: experimental study using rats / W. G. Campos // *Acta Ortop. Bras.* — 2001. — Vol. 9 (2). — P. 21–25.
31. TGF-beta1 as a marker of delayed fracture healing / G. Zimmermann, P. Henle, M. Kusswetter [et al.] // *Bone.* — 2005. — Vol. 36 (5). — P. 779–785.
32. Полиморфизм гена трансформирующего фактора роста бета 1 при постменопаузальном остеопорозе / М. Ю. Крылов, К. А. Маслова, Т. А. Короткова [и др.] // *Научно-практическая ревматология.* — 2009. — № 1. — С. 18–23.
33. Распространенность переломов костей и результаты их лечения в Украине (клинико-эпидемиологическое исследование) / Н. А. Корж, С. И. Герасименко, В. Г. Климовицкий [и др.] // *Ортопедия, травматология и протезирование.* — 2010. — № 3. — С. 26–35, doi: 10.15674/0030-5987201035-14.
34. Калашников А. В. Использование остеогенона в лечении больных с нарушениями репаративного остеогенеза после переломов костей / А. В. Калашников // *Ортопедия, травматология и протезирование.* — 2001. — № 4. — С. 38–42.
35. Климовицкий В. Г. Частота замедленной консолидации переломов у пострадавших разных возрастных групп и влияние на нее остеотропной терапии [Электронный ресурс] / В. Г. Климовицкий, В. Ю. Черныш // *Травма* — 2011. — Т. 13, № 12. — Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/23297>.
36. Гульназарова С. В. Оптимизация исходов лечения пациентов с ложными суставами длинных костей нижних конечностей, осложненных остеопорозом [Электронный ресурс] / С. В. Гульназарова, О. А. Кузнецова. — Режим доступа: http://bonesurgery.ru/view/optimizaciya_ishodov_lecheniya_pacientov_s_lozhnymi_sustavami_dlennyh_koste.
37. Измалков С. Н. Применение остеогенона в комплексном лечении больных с переломами костей скелета / С. Н. Измалков, Ю. В. Ларцев // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова.* — 2001. — № 3. — С. 33–35.
38. Остеогенон при лечении переломов дистального отдела лучевой кости у больных вторичным остеопорозом / Л. М. Хейфец, И. М. Марусенко, О. Ю. Варга, Н. Н. Везикова // *Терапевтический архив.* — 2007. — № 3. — С. 52–54.
39. Корж Н. А. Клинико-метаболические аспекты применения остеогенона в лечении больных с переломами длинных костей / Н. А. Корж, Л. Д. Горидова, Ф. С. Леонтьева // *Ортопедия, травматология и протезирование.* — 2003. — № 2. — С. 94–99.
40. Литвин Ю. П. Влияние препарата «Остеогенон» на щільність кісткового регенерату у хворих з переломами довгих кісток за даними спіральної комп'ютерної томографії / Ю. П. Литвин, А. Г. Кушніренко // *Ортопедия, травматология и протезирование.* — 2005. — № 4. — С. 67–70.
41. Влияние остеогенона на минеральную плотность костной ткани при эндопротезировании больных с остеопенией и остеопорозом / А. Е. Лоскутов, В. Б. Макаров, Д. А. Синегубов, А. В. Бредихин // *Вісник ортопедії, травматології та протезування.* — 2005. — № 2. — С. 67–72.
42. Крысь-Пугач А. П. Результаты использования препарата «Остеогенон» у детей с ортопедической патологией / А. П. Крысь-Пугач, О. Г. Гайко // *Вісник ортопедії, травматології та протезування.* — 2001. — № 4. — С. 62–64.
43. Родионова С. С. Практические рекомендации по реабилитации и восстановлению активности после переломов [Электронный ресурс] / С. С. Родионова, А. Н. Торгашин. — Режим доступа: <http://centrosteoporoz.ru/wp-content/uploads/2015/04/mp.pdf>.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720162120-129>

Статья поступила в редакцию 04.05.2016

APPLICATION OF OSSEIN-HYDROXYAPATITE COMPLEX FOR OSTEOPOROSIS AND FRACTURE TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

M. O. Korzh, N. V. Dedukh

SI «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv

✉ Ninel Dedukh, Dr. Biol. Sc., Prof.: dedukh_ninel@ukr.net