

Коррекция нарушенного костного метаболизма и фосфорно-кальциевого обмена при диабетической остеопении

А.М. Мкртумян, Э.Р. Хасанова, М.И. Балаболкин

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова МЗ РФ
(ректор-акад. РАН и РАМН М.И. Пальцев)

Адекватная компенсация сахарного диабета (СД), повышение секреции контринсулярных гормонов приводят к выраженным катаболическим процессам, что отражается также и на костной матрице [10, 11, 13]. Диабетическая остеопатия (ДО) проявляется от умеренно выраженного остеопороза, вплоть до спонтанных переломов трубчатых костей и тел позвонков, остеолиза суставных поверхностей, внутрисуставных переломов и деформаций суставов [1-9, 12, 14, 15].

Целью нашего исследования явилось изучение у больных СД эффекта остеохина на костный метаболизм и комбинированной терапии (Остеохин + Рокалтрол) на состояние диабетической остеопении и фосфорно-кальциевого обмена.

Материал и методы

Под наблюдением находились 25 больных (7 мужчин, 18 женщин) СД (13 - 1 типа и 12 - 2 типа) в возрасте от 20 до 74 лет (средний возраст $47,16 \pm 8,7$ года). Контрольную группу составили 19 здоровых лиц (мужчин 9, женщин 10) в возрасте от 20 до 74 лет (средний возраст $45,7 \pm 9,4$ года), у которых были исключены: прием гормонов, диуретиков, противосудорожных, нейролептиков, антацидов, солей лития, а также наследственные и приобретенные заболевания костной системы, мочекаменная болезнь, хронические заболевания печени, беременность и лактация в течение последнего года, онкологические заболевания, алкоголизм, эндокринная патология.

Изучены показатели плотности костной ткани на I плюсовой кости стопы с помощью ультразвуковой остеометрии (Эхоостеометр ЭОМ-01-Ц, Россия), концентрации паратирина (ПТГ), кальцитонина (КТ) с помощью наборов фирмы "Mallinckrodt"; 25ОНD_3 с использованием набора фирмы "Buhlmann"; проведено определение уровней общего кальция, неорганического фосфора в сыворотке крови, суточной экскреции кальция, фосфора и оксипролина с мочой.

Следует согласиться с мнением Л.Я. Рожинской [7] о принципах профилактики и лечения остеопорозов любого генеза: этиологическим, симптоматическим и патогенетическим [7]. В подходе к терапии диабетической остеопатии мы начинали с этиологического принципа, т.е. достижения стойкой компен-

сации СД. Достижение и поддержание стабильной компенсации СД является безусловным требованием для нормализации фосфорно-кальциевого обмена и профилактики диабетической остеопатии. Наличие большого количества больных с лабильным течением СД, передозировкой инсулина, патологией костно-суставного аппарата, отсутствием нормализации показателей фосфорно-кальциевого обмена при тяжелой форме СД и длительном течении заболевания диктуют необходимость патогенетической терапии выявленных нарушений.

Для коррекции нарушенного метаболизма костной ткани мы применяли препарат "Остеохин", который является синтетическим производным природных флавоноидов - иприфлавона, действующего на костеобразующие клетки через систему цАМФ. Остеохин улучшает метаболизм костной ткани и снижает ее резорбцию. Кроме стимулирования костеобразования, в основе механизма действия препарата лежит способность торможения влияния ПТГ и $1,25\text{ОНD}_3$ на усиление костной резорбции.

Препарат назначали по 600 мг в сутки. Эффект от лечения оценивали по показателям плотности костной ткани, по уменьшению экскреции оксипролина и кальция с мочой, уровню ПТГ и кальция в крови. Цифровой материал подвергали статистической обработке по специально разработанным программам (М.В. Углова и соавт., 1978, 1979).

Для изучения наиболее оптимальных вариантов терапии остеохинном исследовали показатели фосфорно-кальциевого обмена при лечении непрерывным курсом в течение 7-8 мес и повторными курсами с перерывом в 2-3 мес.

Результаты и их обсуждение

К концу 1-го курса лечения (через 4 мес) наблюдали достоверное снижение концентрации ПТГ ($p < 0,05$), уровня суточной экскреции оксипролина ($p < 0,01$), тенденцию к снижению ($p < 0,1$) суточной кальцийурии (табл. 1); улучшились показатели плотности костной ткани по данным ультразвуковой остеометрии ($p < 0,001$). Кальциемия и фосфате-

мия, показатели КТ и 25ОНD₃ находились в пределах нормы. При отмене препарата, к концу 3 мес, значения ПТГ в крови, оксипролинурии, кальцийурии и результаты ультразвуковой остеометрии не имели достоверных различий ($p < 0,005$) с соответствующими показателями до начала приема Остеохина. Назначение повторного курса лечения вновь восстанавливало нарушенные показатели (табл. 1). При назначении Остеохина непрерывным курсом в течение 7-8 мес наблюдалось постепенное снижение концентрации ПТГ в крови ($p < 0,01$), достоверное снижение суточной оксипролинурии ($p < 0,001$), тенденция к снижению кальцийурии ($p < 0,01$); улучшились показатели ($p < 0,001$) плотности костной ткани (табл. 2).

У 10 из 25 больных отмечено уменьшение болей в нижних конечностях, суставах и увеличение объема движений, у 9 больных при незначительном

улучшении субъективных данных отмечена положительная динамика объективных показателей. Эффекта от лечения не было у 6 из 25 больных с тяжелыми костно-суставными поражениями и при не регулярном приеме препарата. Отмечено значительное сокращение сроков заживления трофических язв в области стоп. При лечении побочных явлений не наблюдали.

Для эффективного лечения диабетической остеопатии предпринята попытка комбинированной терапии препаратом витамина D₃ - Рокалтролом и Остеохином. Комбинированная терапия назначена 16 больным СД (9 с 1 типом и 7 - со 2 типом СД). Такая комбинация стала возможной с учетом разного механизма их действия. Остеохин назначали в суточной дозе 600 мг (3 таблетки) в течение 7-8 мес, Рокалтрол на этом фоне - повторными курсами с перерывом 1-1,5 мес. При такой терапии наблюда-

Таблица 1

Динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма у больных СД при лечении повторными курсами остеохина (M±m)

Сроки наблюдения	Время пробега УЗ волн (мкс)	Кровь				Моча		
		Са общий (ммоль/л)	Р неорганический (ммоль/л)	ПТГ (нг/мл)	КТ (пг/мл)	суточная кальцийурия (мг/сут)	суточная фосфатурия (г/сут)	суточная оксипролинурия (мкмоль/сут)
До лечения	22,3±0,03	2,46±0,05	1,02±0,04	0,319±0,02	18,6±3,4	455,0±10,8	1,29±0,04	506,5±12,3
Через 2 мес	22,0±0,03	2,48±0,03	0,99±0,06	0,268±0,05	17,5±2,5	423,7±20,3	1,25±0,06	488,3±8,5
Через 4 мес	21,7±0,01	2,53±0,02	0,95±0,06	0,242±0,03	16,3±2,8	430,5±16,4	1,28±0,03	465,5±9,1
Перерыв 1 мес	21,8±0,03	2,49±0,04	1,0±0,04	0,250±0,05	16,7±1,5	412,7±25,4	1,21±0,05	470,7±6,5
Перерыв 3 мес	22,2±0,03	2,51±0,02	0,98±0,05	0,295±0,06	18,9±2,5	439,3±12,0	1,18±0,09	499,7±11,6
Через 2 мес	21,7±0,02	2,54±0,01	0,97±0,06	0,269±0,05	16,0±2,2	445,0±7,9	1,20±0,03	438,5±9,8
Через 4 мес	21,4±0,02	2,52±0,03	1,05±0,03	0,230±0,03	15,3±1,9	414,8±10,3	1,16±0,09	408,7±6,8
Контрольная группа	18,5±0,3	2,47±0,07	0,97±0,04	0,182±0,07	7,2±2,13	202,6±10,2	0,90±0,04	186,2±16,2

Таблица 2

Динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена и костной ткани у больных СД при лечении остеохином непрерывным курсом (M±m)

Сроки наблюдения	Время пробега УЗ волн (мкс)	Кровь				Моча		
		Са общий (ммоль/л)	Р неорганический (ммоль/л)	ПТГ (нг/мл)	КТ (пг/мл)	суточная кальцийурия (мг/сут)	суточная фосфатурия (г/сут)	суточная оксипролинурия (мкмоль/сут)
До лечения	22,6±0,03	2,44±0,05	0,98±0,06	0,302±0,03	19,2±2,5	478,9±10,2	1,31±0,02	512,5±16,1
Через 2 мес	22,0±0,1	2,49±0,03	0,95±0,09	0,289±0,05	17,6±1,6	470,5±9,5	1,26±0,07	490,0±3,5
Через 4 мес	21,7±0,09	2,52±0,02	1,02±0,05	0,261±0,04	17,0±0,9	442,9±12,0	1,21±0,05	478,9±5,0
Через 6 мес	21,4±0,06	2,5±0,04	1,08±0,03	0,248±0,03	15,6±1,2	420,8±9,2	1,18±0,09	430,0±6,9
Через 8 мес	20,9±0,03	2,49±0,03	1,02±0,06	0,222±0,02	13,9±3,6	424,2±10,0	1,17±0,8	387,8±5,95
Контрольная группа	18,5±0,3	2,47±0,07	0,97±0,04	0,182±0,07	7,2±2,13	202,6±10,2	0,90±0,04	186,2±16,2

Таблица 3

Состояние фосфорно-кальциевого обмена и костной ткани у больных СД при одновременном применении препаратов Рокалтрол и Остеохин ($M \pm m$)

Сроки наблюдения	Время пробега УЗ волн, (мкс)	Кровь				Моча		
		Са общий (ммоль/л)	Р неорганический (ммоль/л)	ПТГ (нг/мл)	КТ (пг/мл)	суточная кальцийурия (мг/сут)	суточная фосфатурия (г/сут)	суточная оксипролинурия (мкмоль/сут)
До лечения	22,6±0,1	2,5±0,03	1,0±0,02	0,313±0,07	19,9±0,4	498,5±11,3	1,32±0,06	528,4±13,5
через 1 мес	22,3±0,29	2,49±0,05	1,05±0,01	0,278±0,09	18,0±1,2	465,5±8,9	1,21±0,04	485,0±9,7
через 2 мес	21,9±0,1	2,55±0,03	1,09±0,02	0,260±0,05	15,8±1,3	440,9±7,5	1,14±0,02	448,0±5,3
через 3 мес	21,6±0,09	2,62±0,04	1,1±0,03	0,241±0,03	13,4±1,5	422,5±5,6	1,08±0,02	413,0±6,4
через 4 мес	21,3±0,11	2,67±0,02	1,14±0,05	0,223±0,04	14,0±0,9	435,3±7,2	1,06±0,04	388,6±8,2
Перерыв 1 мес	21,7±0,08	2,53±0,03	1,09±0,03	0,252±0,05	14,9±1,2	438,5±6,5	1,09±0,07	392,7±9,5
через 1 мес	21,5±0,08	2,52±0,03	1,05±0,03	0,235±0,02	13,0±2,2	430,5±7,5	1,1±0,05	388,5±0,3
через 2 мес	21,3±0,05	2,55±0,05	1,09±0,04	0,219±0,01	11,7±2,7	405,8±8,0	1,05±0,03	360,2±4,3
через 3 мес	21,0±0,1	2,64±0,04	1,13±0,06	0,208±0,02	0,9±1,3	390,7±5,5	1,0±0,02	339,5±6,3
Перерыв 1 мес	21,4±0,05	2,57±0,03	1,0±0,02	0,222±0,03	12,0±0,8	409,5±8,3	1,09±0,04	340,9±3,8
Перерыв 2 мес	21,8±0,03	2,5±0,02	1,07±0,01	0,240±0,07	14,9±1,7	418,7±5,0	1,12±0,05	355,5±1,8
Контрольная группа	18,5±0,3	2,47±0,07	0,97±0,04	0,182±0,07	7,2±2,13	202,6±10,2	0,90±0,04	186,2±16,2

лась более выраженная положительная динамика всех показателей фосфорно-кальциевого обмена (табл. 3, рис. 1, 2). Снижение концентрации ПТГ с $0,313 \pm 0,07$ до $0,223 \pm 0,04$ нг/мл ($p < 0,01$) наступило к концу 4 мес лечения. Одновременно достоверно снизилась оксипролинурия - с $528,4 \pm 13,5$ до $388,6 \pm 8,2$ мкмоль/сут ($p < 0,05$), появилась тенденция к снижению кальцийурии и фосфатурии ($p < 0,1$), улучшились показатели плотности костной ткани ($p < 0,001$).

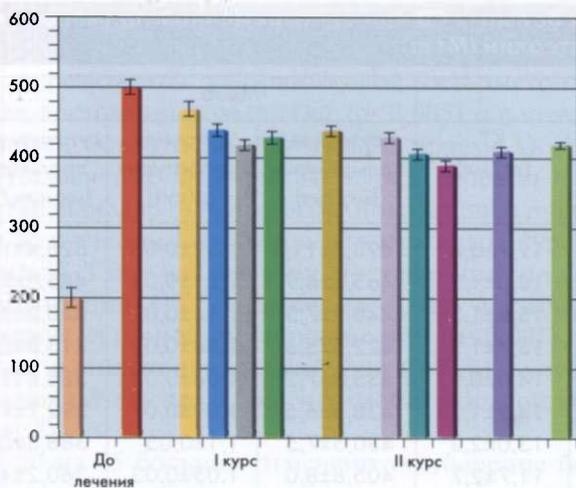
Отмена Рокалтрола в связи с наметившейся тенденцией к гиперкальциемии на 1-1,5 мес при непрерывном приеме остеохина привела к незначительному ухудшению фосфорно-кальциевого обмена, поэтому перед назначением 2-го курса рокалтрола показатели фосфорно-кальциевого обмена отличались от нормы в меньшей степени, чем перед 1-м курсом. Об этом свидетельствуют следующие показатели: ПТГ - $0,252 \pm 0,05$ нг/мл (до лечения $0,313 \pm 0,07$ нг/мл), суточная кальцийурия - $438,5 \pm 6,5$ мг/сут (до лечения $498,5 \pm 11,3$ мг/сут), фосфатурия - $1,09 \pm 0,07$ г/сут (до лечения $1,32 \pm 0,06$ г/сут), оксипролинурия - $392,7 \pm 9,5$ мкмоль/сут (до лечения $528,4 \pm 13,5$

мкмоль/сут). Этим объясняется максимальное приближение показателей фосфорно-кальциевого обмена к норме уже к концу 3-го мес 2-го курса комбинированной терапии.

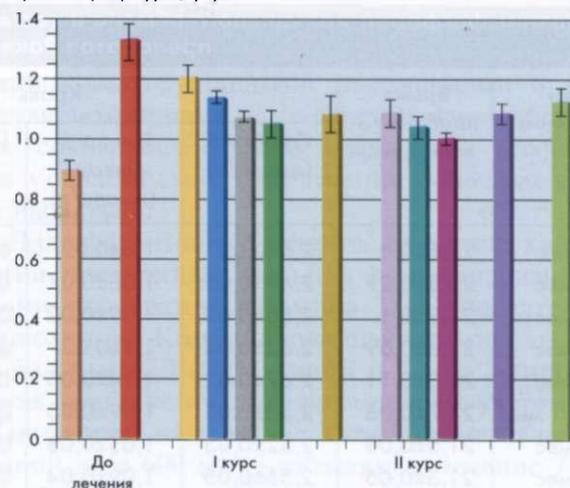
В результате у 13 из 16 больных наблюдались прекращение мышечных болей, уменьшение болей в костях, отечности в области суставов и увеличение объема движений, улучшение показателей фосфорно-кальциевого обмена и остеометрических данных. У 3 больных с тяжелой формой СД I типа, диабетической нефропатией с альбуминурией < 500 мг и выраженными костно-суставными изменениями улучшения по перечисленным параметрам не отмечено.

Таким образом, полученные нами данные позволяют рекомендовать для коррекции нарушенного костного метаболизма у больных СД обоих типов Остеохин, стимулирующий процесс формирования кости и тормозящий процесс резорбции, а при более выраженных изменениях - комбинированную терапию Остеохин (7-8 мес) с периодическим назначением через каждые 1,5 месяца препаратов витамина D₃.

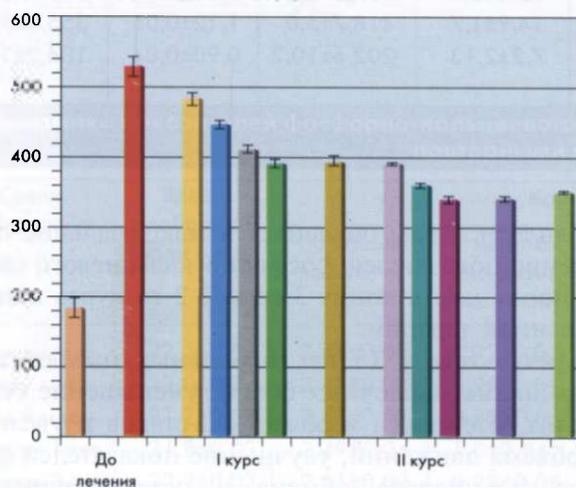
Суточная кальцийурия, мг/сут



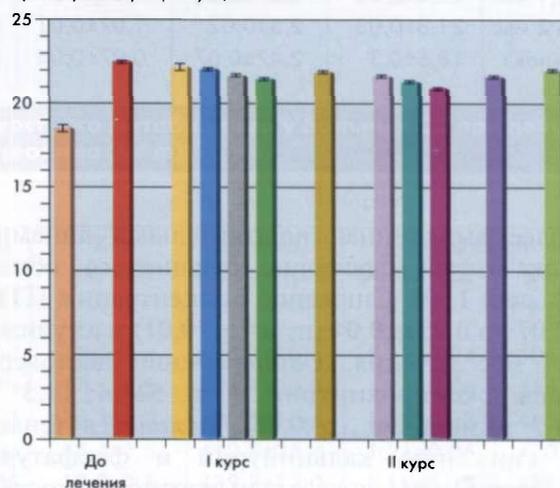
Суточная фосфатурия, г/сут



Суточная оксипролинурия, мкмоль/сут



Время пробега ультразвука, мкс



I курс - 1 мес ■ 2 мес ■ 3 мес ■ 4 мес ■ перерыв II курс - 1 мес ■ 2 мес ■ 3 мес ■ перерыв
 ■ Контрольная группа ■ До лечения ■ Через 2 месяца после II курса

Рис. 1. Динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена у больных сахарным диабетом при комбинированной терапии Рокалтролом и Остеохином.

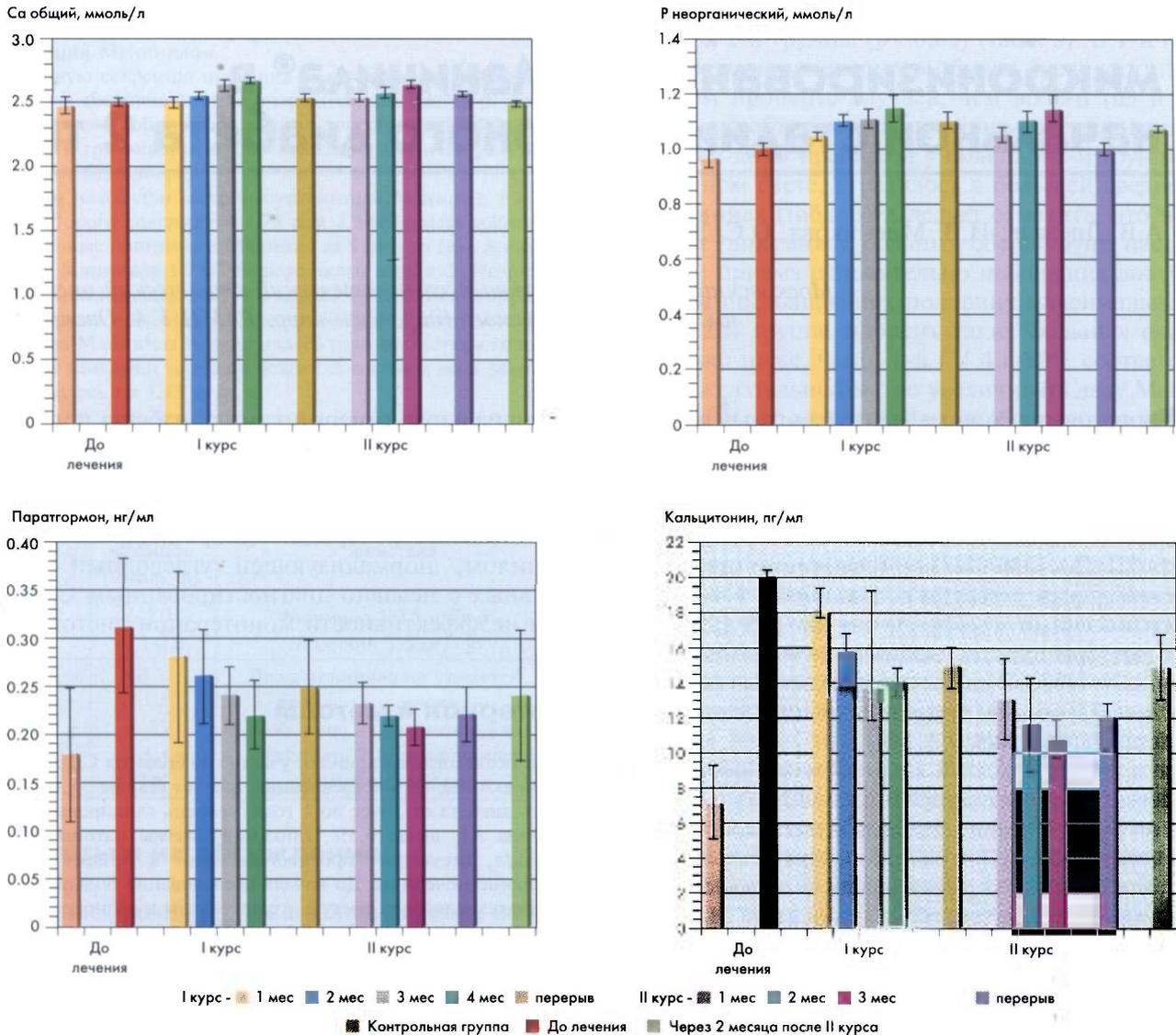


Рис. 2. Динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена у больных сахарным диабетом при терапии Рокалтролом и Остеохином.

Литература

1. Ахмедова З.Г. Клинико-патогенетические особенности изменений костной системы при сахарном диабете у лиц старших возрастных групп // Автореф. дис... канд.мед.наук. - М., 1985. - 25 с.
2. Балаболкин М.И., Хасанова Э.Р., Мкртумян А.М. // Клин. мед. - 1988. - № 3. - С. 86-88.
3. Вартамян К. Диабетогрфия. - 1997. - № 10. - С. 18-20.
4. Марова Е.И. // Остеопороз и остеопатии. - 1998. - № 1. - С. 8-12.
5. Мкртумян А.М., Хасанова Э.Р., Балаболкин М.И. // Акт. пробл. эндокринологии. - 1996. - С. 76.
6. Перельгина А.А., Бухман А.И., Герасимов А.А. // Пробл. Эндокринологии. - 1986. - Т. 32, № 4. - С. 53-54.
7. Рожинская Л.Я. // Остеопороз и остеопатии. - 1998. - № 1. - С. 36-38.
8. Чечурин Р.Е., Аметов А.С. // Остеопороз и остеопатии. - 1999. - № 1 - С. 2-5.
9. Childs M., Armstrong DG., Edelson GW. // J Foot Ankle Surg. - 1998. - v.37, № 5. - p. 437-439.
10. Forst T., Pftzner A., Kann P., Schehler B., Lobmann R., Schafer H., Andreas J., Bockisch A., Beyer J. // Diabet med. - 1995. - v.12, № 10. - p.874-879.
11. Gennari C., Martini G., Nuti R. // Aging (Milano). - 1998. - v.10, № 3. - p. 214-224.
12. Hampson G., Evans C., Pettit RJ., Evans WD., Woodhead SJ., Peters JR., Ralston SH. // Diabetologia. - 1998. - v.41, № 11. - p. 1314-1320.
13. Pascual J., Argente J., Lopez MB., Munoz M., Martinez G., Vazquez MA., Jodar E., Perez-Cano R., Hawkins F. // CalcifTissue Int. - 1998. - v.62, № 1. - p. 31-35.
14. Rosen CJ. // Curr Opin Rheumatol. - 1997 Jul. - v.9, № 4. - p. 355-361.
15. Sieradzki J., Trznadel-Morawska I., Olszanecki P. // Pol Tyg Lek. - 1995. - v.50, № 44-47. - p.10-13.