

С.А.Красовский¹, И.А.Баранова², Е.Л.Амелина¹, Н.В.Демин³, В.А.Самойленко¹

Оценка эффективности и безопасности алендроната в сочетании с холекальциферолом и кальцием в лечении взрослых больных муковисцидозом с низкой костной массой

1 – ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, лаборатория муковисцидоза: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

2 – ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И.Пирогова" Минздравсоцразвития России, кафедра госпитальной терапии педиатрического факультета: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

3 – НИИ ревматологии РАМН: 115522, Москва, Каширское ш., 34а

S.A.Krasovsky, I.A.Baranova, E.L.Amelina, N.V.Demin, V.A.Samoilenko

Efficacy and safety of combined treatment with alendronate, cholecalciferol and calcium in adult cystic fibrosis patients with low bone mass

Summary

The aim of this open randomized trial was to evaluate efficacy and safety of 1-year combined treatment with alendronate, cholecalciferol and calcium vs combination of cholecalciferol and calcium in a small sample of adult patients with severe cystic fibrosis (CF) and low bone mass.

The study group patients ($n = 10$) received oral alendronate / cholecalciferol 70 mg / 2800 IU once a week and calcium / cholecalciferol 500 mg / 200 IU b.i.d. The control group patients ($n = 10$) received oral calcium / cholecalciferol 500 mg / 400 IU b.i.d. only. The groups did not differ significantly in baseline clinical, functional and genetic parameters, bone mineral density (BMD), levels of biochemical bone markers and 25(OH)D. In a year, the lumbar spine BMD of the study group increased by $8.4 \pm 7.6\%$ and was significantly higher than that of the control group ($+0.6 \pm 4.5\%$; $p = 0.013$). Changes in the hip BMD (-0.2 ± 4.7 vs $-2.6 \pm 4.4\%$; $p = 0.3$) and in the proximal thigh BMD ($+3.1 \pm 6.0$ vs $-0.6 \pm 1.5\%$; $p = 0.13$) did not differ significantly between the groups. Clinically significant difference in biochemical bone markers in 3 to 6 months has been estimated in the study group. Under baseline deficiency of 25(OH)D treatment with cholecalciferol 800 IU daily did not result in the target blood level of 25(OH)D (> 30 ng / ml). During the study period, there were no low-trauma fractures in both groups. In the study group, two patients experienced mild systemic adverse events after taking the first dose of alendronate which did not require withdrawal the drug.

Therefore, the combined treatment with alendronate, cholecalciferol and calcium was effective and safe in adult cystic fibrosis patients with low bone mass. It seems to be reasonable administration of higher doses of cholecalciferol adjusted to 25(OH)D blood level.

Key words: cystic fibrosis, low bone mass, alendronate.

Резюме

Целью проведенного открытого рандомизированного исследования на небольшой выборке взрослых пациентов с тяжелым течением муковисцидоза (МВ) явилась оценка эффективности и безопасности алендроната в сочетании с холекальциферолом и кальцием по сравнению с приемом холекальциферола и кальция в лечении низкой костной массы у взрослых больных МВ на протяжении года.

Больные основной группы ($n = 10$) принимали перорально 1 раз в неделю препарат алендронат / холекальциферол в дозе 70 мг / 2 800 МЕ, а также ежедневно кальций / холекальциферол в дозе 500 мг / 200 МЕ 2 раза в сутки. Пациенты группы сравнения ($n = 10$) получали перорально только кальций / холекальциферол в дозе 500 мг / 400 МЕ 2 раза в сутки. В начале исследования группы не различались по клинико-функциональным и генетическим параметрам, показателям минеральной плотности костей (МПК), уровню костных биохимических маркеров и 25(OH)D. Через год исследования в основной группе МПК поясничного отдела позвоночника возросла на $8,4 \pm 7,6\%$ и значимо отличалась от МПК группы сравнения ($+0,6 \pm 4,5\%$; $p = 0,013$). Не выявлено достоверных различий между группами по изменению МПК шейки бедра ($-0,2 \pm 4,7$ vs $-2,6 \pm 4,4\%$; $p = 0,3$) и проксимального отдела бедра в целом ($+3,1 \pm 6,0$ vs $-0,6 \pm 1,5\%$; $p = 0,13$). Определена значимая динамика костных биохимических маркеров через 3–6 мес. лечения в основной группе. В условиях исходного недостатка уровня 25(OH)D в сыворотке крови у обследуемых больных ежедневный прием холекальциферола в суточной дозе 800 МЕ не привел к достижению целевого уровня 25(OH)D > 30 нг / мл. В обеих группах за время исследования не отмечено возникновения низкотравматичных переломов. Два пациента основной группы отмечали системные нежелательные явления легкой степени после приема 1-й дозы алендроната, которые при дальнейшем приеме исчезли.

Таким образом, прием алендроната в сочетании с холекальциферолом и кальцием эффективен и безопасен в лечении низкой костной массы у взрослых больных МВ. Целесообразно назначение более высоких доз холекальциферола и их подбор с учетом уровня 25(OH)D в сыворотке крови.

Ключевые слова: муковисцидоз, низкая костная масса, алендронат.

Остеопороз (ОП) является одним из осложнений муковисцидоза (МВ) – тяжелой наследственной эндокринопатии, обусловленной мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – CFTR). Возникновение ОП ассоциировано с общей тя-

жестью заболевания, которая в большой степени определяется выраженностью поражения легких, нарастающей по мере взросления больного. Совершенствование диагностических и лечебных программ приводит к постоянному повышению выживаемости и соответственно увеличению доли взрослых

пациентов в общей структуре больных [1]. Ведение взрослых пациентов, наряду с традиционным поддержанием функции легких, коррекцией экзокринной функции поджелудочной железы, включает в себя также активное выявление и лечение осложнений МВ. Частота некоторых из них у взрослых пациентов на порядок выше, чем у детей [1]. Терапия основных осложнений МВ у больных старше 18 лет и детей принципиально не различается. Это инсулинотерапия и диета при сахарном диабете, гепатопротекторы и трансплантация при циррозе печени, прокинетики, режим и диета при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, дренирование грудной клетки и охранительный режим при пневмотораксе. Особое значение имеют профилактика и лечение ОП, т. к. основные антирезорбтивные средства – бисфосфонаты, являющиеся препаратами 1-й линии в лечении постменопаузального ОП, глюкокортикоидного ОП и ОП у мужчин, – не разрешены к применению у детей [2].

Таким образом, предупреждение развития остеопороза в детском возрасте основано только на применении препаратов кальция и витамина D. У взрослых больных МВ назначение бисфосфонатов, согласно консенсусу 2005 г., должно рассматриваться при низких показателях МПК и развитии низкотравматичных и спонтанных переломов [3]. Новые поколения этих лекарственных средств позволяют улучшить удобство применения и повысить приверженность к терапии за счет создания форм с более редким, чем ежедневный, приемом и их комбинированием с холекальциферолом.

В нашей стране имеются единичные работы, посвященные коррекции низкой МПК препаратами кальция и витамина D3 у детей, страдающих МВ [4–6]. Изучение эффективности терапии бисфосфонатами в лечении ОП у взрослых больных МВ в РФ ранее не проводилось.

Целью открытого рандомизированного исследования, проведенного в небольшой выборке взрослых пациентов с МВ, явилась оценка эффективности и безопасности алендроната в сочетании с холекальциферолом и кальцием по сравнению с приемом холекальциферола и кальция в лечении низкой костной массы у взрослых больных МВ на протяжении года. В задачи исследования входила оценка влияния 2 режимов терапии на состояние МПК поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и проксимального отдела бедра в целом через 12 мес. лечения, уровень остеокальцина и β -CrossLaps через 3–6 и 12 мес. терапии, уровень 25(OH)D через 3–6 и 12 мес. терапии, частоту низкотравматичных периферических переломов на протяжении лечения. Регистрировались нежелательные побочные явления.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 20 взрослых пациентов, наблюдаемых в ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России (Москва). Критерии включения в исследование были следующими:

- диагноз МВ, установленный на основании характерной клинической картины, данных положительного потового теста и / или обнаружения 2 мутаций в гене CFTR;
- возраст ≥ 18 лет;
- МПК по Z-критерию ≤ -2 SD хотя бы в одной из точек измерения (поясничный отдел позвоночника, шейка бедра, проксимальный отдел бедра в целом);
- клиническая ремиссия хронического гнойно-обструктивного бронхита при включении в исследование.

Критериями исключения являлись:

- прием бисфосфонатов до начала исследования;
- отсутствие приверженности пациентов лечению;
- противопоказания к применению алендроната (гипокальциемия, выраженный дефицит витамина D, гипопаратиреоз тяжелой степени, хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 35 мл / мин), заболевания пищевода, замедляющие его опорожнение, неспособность больного оставаться в вертикальном положении в течение 30 мин, беременность, период лактации).

Все больные получали базисное лечение МВ согласно современным рекомендациям.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы по 10 человек. Больные основной группы на протяжении года принимали перорально 1 раз в неделю препарат алендроната / холекальциферола в дозе 70 мг / 2 800 МЕ, а также ежедневно препарат кальция / холекальциферола в дозе 500 мг / 200 МЕ дважды в сутки. Пациенты группы сравнения получали перорально препарат кальция / холекальциферола в дозе 500 мг / 400 МЕ дважды в сутки. Таким образом, больные в группах принимали одинаковые недельные дозы карбоната кальция (7 000 мг) и холекальциферола (5 600 МЕ), но основная группа принимала еще дополнительно 70 мг алендроната 1 раз в неделю. На проведение исследования было получено согласие этического комитета НИИ пульмонологии ФМБА России.

По данным анамнеза (опрос пациента и информация из карты больного) оценивались: терапия системными и ингаляционными глюкокортикостероидами (СГКС и иГКС), противоостеопоротическими препаратами, сопутствующие осложнения МВ (сахарный диабет, нарушение толерантности к углеводам, цирроз печени), наличие низкотравматичных переломов, необходимость проведения постоянной кислородотерапии, характер патологической микрофлоры дыхательных путей. Определялись антропометрические показатели (рост, масса тела). Нутритивный статус оценивался с помощью индекса массы тела (ИМТ, кг / м²). Выраженность одышки определялась по шкале MRC. Сатурация гемоглобина кислородом оценивалась методом пульсоксиметрии. Определялось количество потребляемого кальция в ежедневном рационе пациента.

Измерение МПК поясничного отдела позвоночника на уровне L1–L4, а у пациентов старше 19 лет –

и проксимального отдела бедра проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на денситометре QDRHologic-4500A с использованием референсной базы NHANESIII. МПК оценивали в абсолютных (г / см²) и относительных (Z-критерий) показателях. Исследование проводили перед началом исследования и через год лечения в основной и группе сравнения.

Уровень β -CrossLaps (маркер резорбции кости), остеокальцина (маркер формирования кости) определялись иммунохемилюминисцентным методом на анализаторе COBAS 6000(ROCHE), концентрация 25(OH)D-на анализаторе LIAISON (DiaSorin) перед началом исследования, через 3–6 и 12 мес. Определение уровня общего кальция выполнено фотометрическим методом.

Генетическое исследование по поиску наиболее частых мутаций MB в гене CFTR (CFTRdele2,3(21kb), F508del, I507del, 1677delTA, 394delTT, 3821delT, G85E, 621+1G>T, R334W, R347P, G542X, G551D, R553X, 2143delT, 2184insA, W1282X, N1303K, R117H, 1717>G-A, S1196X, 3849+10kbC>T, L138ins) было проведено всем 20 пациентам.

Функция внешнего дыхания исследовалась одним специалистом в соответствии с критериями Европейского респираторного и Американского торакального обществ на аппарате *Master Screen Body* (Erich Jaeger, Германия). Оценивались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ, пиковая скорость выдоха (ПСВ). Изменение или сохранение функции поджелудочной железы подтверждалось на основании клиники (наличие или отсутствие стеатореи), исследования копрограммы или эластазы-1 кала.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS. Анализируются соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (*M*), стандартное отклонение (*SD*) или медиана (*Me*) (интерквартильный размах). При сравнении средних значений или медиан применялись t-критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни. При сравнении качественных признаков использовался критерий χ^2 с точным тестом Фишера.

Результаты

В исследовании участвовали 12 мужчин и 8 женщин в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст – 22,5 ± 6,5 года). В табл. 1 представлены показатели, характеризующие группы обследованных больных. Достоверных различий по основным анамнестическим и функциональным показателям между группами не выявлено. Течение MB у пациентов было тяжелым, что прежде всего выражалось в доминировании у них среднетяжелой и выраженной бронхиаль-

Таблица 1
Сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика обследуемых групп

Варианты	Основная группа	Группа сравнения	p
Пол, м / ж	7 / 3	5 / 5	0,65
Возраст, годы	25 (11,75)	21,5 (4,5)	0,09
Возраст, min–max, годы	18–35	18–25	
ИМТ, кг / м ²	19,38 ± 3,41	18,24 ± 1,81	0,36
Панкреатическая недостаточность, л	8	8	1,0
Прием иГКС, %	6	4	0,66
Прием СГКС, %	5	6	0,8
Сахарный диабет, %	1	0	1,0
Нарушенная толерантность к углеводам, %	2	0	0,51
Цирроз печени, %	0	1	1,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , %	7	9	0,74
<i>Burkholderia cepacia</i> , %	1	1	1,0
<i>Achromobacter sp.</i> , %	1	0	1,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , %	1	0	1,0
Предшествующие периферические переломы, л	2	2	1,0
Потребность в кислородотерапии, %	0	2	0,47
ОФВ ₁ , %долж.	44,1 ± 12,6	51,8 ± 22,6	0,36
ФЖЕЛ, %долж.	63,0 ± 14,9	75,2 ± 18,1	0,12
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	56,7 ± 10,0	58,4 ± 18,7	0,8
ПСВ, %долж.	75,0 ± 14,4	69,2 ± 20,5	0,47
Сатурация, %	94,2 ± 1,1	93,6 ± 3,0	0,56
Одышка по шкале MRC, баллы	1,0 (1,25)	0,5 (2,0)	1,0
Прием кальция с пищей, мг / сутки	840 ± 184	805 ± 301	0,76
Предшествующий прием препаратов кальция и витамина D3, л	3	4	1,0

ной обструкции. Инфицирование дыхательных путей грамотрицательной флорой диагностировалось у всех больных.

Средние исходные показатели МПК по Z-критерию в основной группе были сопоставимы с группой сравнения как в поясничном отделе позвоночника ($-2,77 \pm 1,01$ vs $-2,68 \pm 0,86$; $p = 0,83$), так и в шейке бедра ($-1,86 \pm 0,50$ vs $-1,66 \pm 0,95$; $p = 0,6$), так и в проксимальном отделе бедра в целом ($-1,79 \pm 0,50$ vs $-1,66 \pm 0,90$; $p = 0,73$).

Не выявлено достоверных различий в частоте генотипов, включающих мутацию I или II класса (в основной – 4 случая, в группе сравнения – 3), а также генотипов с хотя бы одной "мягкой" мутацией (в основной группе – 2 пациента, в группе сравнения – 1). Наиболее часто встречаемая мутация F508del определена у 15 пациентов, в т. ч. в гомозиготном состоянии у 4 больных, у 11 – в гетерозиготном состоянии, и была равномерно распределена между группами. Также встречались следующие мутации: 3849+10kbC>T, 2184insA, 2143delT, 394delTT, L138ins, 1677delTA. В 30,0 % мутантный аллель не был выявлен.

Таблица 2
Исходные средние величины остеокальцина, β -CrossLaps, 25(OH)D, общего кальция

Вариант	M \pm SD		p
	основная группа	группа сравнения	
Остеокальцин, нг / мл	23,2 \pm 17,1	24,9 \pm 17,9	0,83
β -CrossLaps, нг / мл	0,71 \pm 0,5	0,61 \pm 0,46	0,62
25(OH)D, нг / мл	16,5 \pm 5,3	17,4 \pm 8,4	0,81
Кальций общий, ммоль / л	2,34 \pm 0,13 (2,11–2,51)	2,34 \pm 0,17	1,0

Результаты измерения уровня остеокальцина, β -CrossLaps, 25(OH)D, общего кальция представлены в табл. 2. Концентрация остеокальцина была в пределах нормы у 6 больных как основной, так и контрольной группы. 4 пациента в обеих группах имели уровень остеокальцина ниже нормы. Уровень β -CrossLaps был повышен у 9 пациентов основной группы и 7 пациентов группы сравнения ($p = 0,58$), у остальных пациентов концентрация β -CrossLaps определена в пределах нормативных значений. Недостаток 25(OH)D (10–30 нг / мл) обнаружился у 9 пациентов основной группы и 9 группы сравнения. Только 1 пациент в каждой группе имел нормальные показатели 25(OH)D (> 30 нг / мл). Патологических изменений в уровне общего кальция как в основной, так и в контрольной группе не выявлено.

Динамика уровня остеокальцина представлена на рис. 1. Через 3–6 мес. терапии определены значимые различия в уровнях остеокальцина основной группы и группы сравнения (10,4 \pm 5,3 vs 24,0 \pm 10,7 нг / мл соответственно; $p = 0,002$) в результате достоверного снижения остеокальцина в основной группе ($p = 0,017$), в отличие от незначительных изменений в группе сравнения ($p = 0,85$). Через 12 мес. лечения сохранялись более низкие показатели остеокальци-

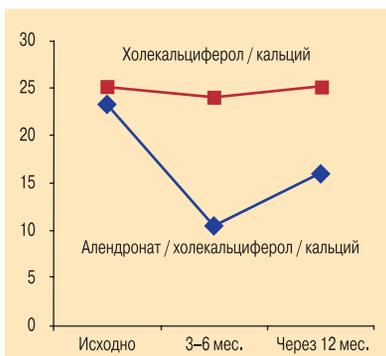


Рис. 1. Динамика уровня остеокальцина через 3–6 и 12 мес. терапии

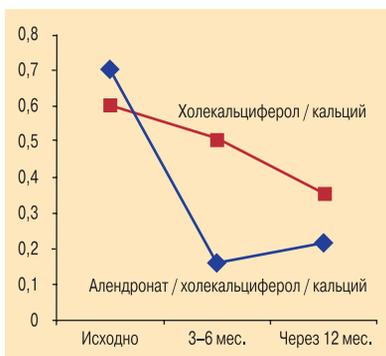


Рис. 2. Динамика уровня β -CrossLaps через 3–6 и 12 мес. терапии

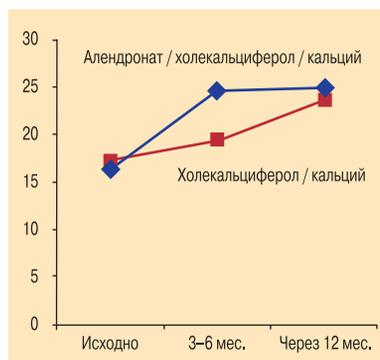


Рис. 3. Динамика уровня 25(OH)D через 3–6 и 12 мес. терапии

на в основной группе (16,0 \pm 10,7 нг / мл), чем в группе сравнения (25,1 \pm 11,3 нг / мл), хотя различия не были достоверными ($p = 0,08$). Таким образом, достоверное снижение уровня остеокальцина в основной группе происходило на всем протяжении исследования ($p = 0,028$), в то время как изменения в контрольной группе были статистически не значимыми ($p = 0,95$).

Динамика уровня β -CrossLaps через 3–6 и 12 мес. терапии представлена на рис. 2. По сравнению с исходными данными определено значимое снижение маркера костной резорбции в основной группе через 3–6 мес. ($p = 0,009$) и 12 мес. лечения ($p = 0,002$). В контрольной группе изменения были достоверными через 12 мес. терапии ($p = 0,027$). Выявлены значимые различия между группами через 3–6 мес. лечения (0,16 \pm 0,16 vs 0,51 \pm 0,22 нг / мл; $p = 0,001$).

Динамика уровня 25(OH)D через 3–6 и 12 мес. терапии представлена на рис. 3. Основная группа и группа сравнения не различались по уровню 25(OH)D через 3–6 мес. (24,6 \pm 13,1 vs 19,6 \pm 12,6 нг / мл) и 12 мес. терапии (24,8 \pm 10,8 vs 23,7 \pm 16,1 нг / мл). По сравнению с исходными показателями, определено значимое увеличение 25(OH)D через 12 мес. в основной группе ($p = 0,013$).

Динамика МПК поясничного отдела позвоночника через 12 мес. терапии представлена на рис. 4. Через 12 мес. терапии МПК поясничного отдела позвоночника возросла на 8,4 \pm 7,6 % и значимо отличалась от МПК группы сравнения (+0,6 \pm 4,5 %; $p = 0,013$). В основной группе прирост МПК поясничного отдела позвоночника выявлен у 9 больных, в группе контроля – у 6 из 10 пациентов. Не выявлено достоверных различий между группами по МПК шейки бедра (–0,2 \pm 4,7 vs –2,6 \pm 4,4 %; $p = 0,3$;

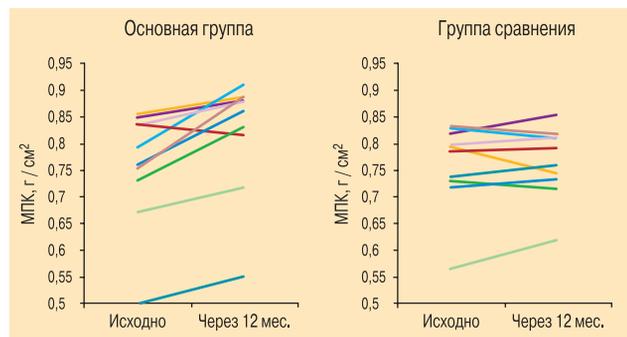


Рис. 4. Динамика МПК поясничного отдела позвоночника через 12 мес. терапии

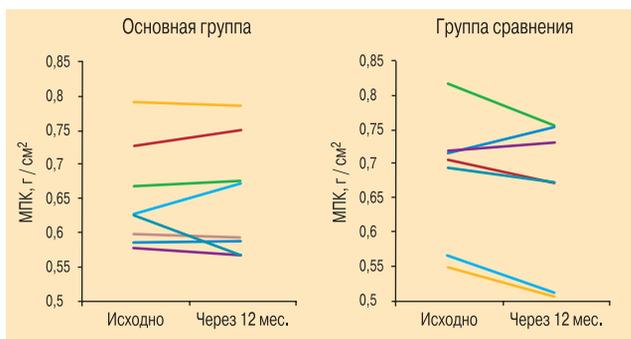


Рис. 5. Динамика МПК шейки бедра через 12 мес. терапии

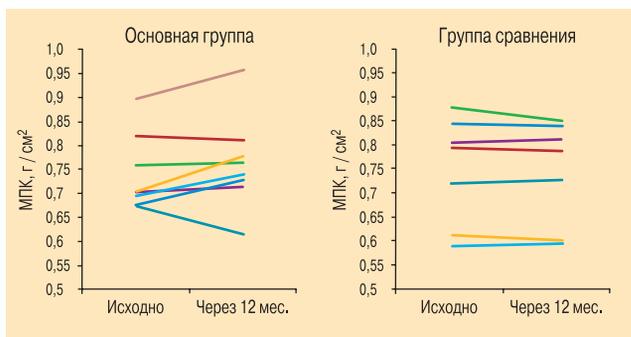


Рис. 6. Динамика МПК проксимального отдела бедра через 12 мес. терапии

рис. 5) и проксимального отдела бедра в целом ($+3,1 \pm 6,0$ vs $-0,6 \pm 1,5$ %; $p = 0,13$; рис. 6). В основной группе прирост МПК шейки выявлен у 4 из 8 пациентов, в группе сравнения — у 2 из 7 исследуемых, в проксимальном отделе бедра положительная динамика отмечалась у 5 и 3 больных соответственно.

Как в основной группе, так и в группе сравнения за 12 мес. лечения низкотравматичных периферических переломов не наблюдалось.

В основной группе после приема 1-й дозы алендроната / холекальциферола 2 пациентки отмечали костно-мышечные боли, у одной из них они сопровождались подъемом температуры тела до субфебрильных цифр. Один больной отмечал неинтенсивную болезненность в желудке и тошноту. При повторном приеме нежелательные явления значительно уменьшились и впоследствии исчезли при дальнейшем приеме препарата.

Обсуждение

Проведенное сравнительное исследование продемонстрировало высокую эффективность и безопасность терапии алендронат / холекальциферол / кальций в сравнении с терапией кальций / холекальциферол у взрослых больных МВ. Положительные результаты были достигнуты и в других работах, посвященных оценке эффективности различных групп бисфосфонатов в лечении ОП у взрослых больных муковисцидозом [7–13]. Следует отметить, что количество этих исследований весьма ограничено.

Данные, полученные в настоящей работе, целесообразно сравнить с результатами 2 двойных, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследований, в которых также применялся алендронат.

R.M.Aris et al. [8] оценивали препарат в дозе 10 мг ежедневно, *A.Papanioannou et al.* (2009) [12] — 70 мг один раз в неделю. Исследования имели продолжительность 1 год. Недостаточное число больных в этих работах, как и в настоящем исследовании, стало причиной отсутствия значимого эффекта препарата на снижение риска переломов. Это повлияло и на результаты метаанализа Кокрановской электронной библиотеки, объединившего 5 исследований различных бисфосфонатов (алендроната, памидроната, золедроновой кислоты) и объединившего 145 больных МВ. В этом метаанализе не было продемонстрировано снижение переломов [14]. В связи с этим в настоящее время об эффективности терапии бисфосфонатами у пациентов с МВ можно судить только по динамике МПК и костных биомаркеров.

По данным проведенного исследования, в основной группе через 12 мес. лечения выявлено значимое увеличение МПК поясничного отдела позвоночника на $8,4 \pm 7,6$ % по сравнению с исходным уровнем. Это несколько выше, чем в работах *R.M.Aris et al.* ($4,9 \pm 3,0$ %) и *A.Papanioannou et al.* ($5,20 \pm 3,67$ %). Из-за ограниченного числа больных мы не смогли продемонстрировать достоверного влияния алендроната на МПК проксимального отдела бедра, хотя прирост МПК ($+3,1 \pm 6,0$ %) был сопоставим с данными ранее проведенных исследований (*R.M.Aris et al.* — $+2,8 \pm 3,2$ %, *A.Papanioannou et al.* — $+2,14 \pm 3,32$ %).

Следует отметить, что в настоящее исследование были включены пациенты с более низкими исходными показателями МПК (Z-критерий < -2 SD), в то время как в вышеперечисленных работах зарубежных авторов критерий включения соответствовал < -1 SD. В проведенной работе руководствовались консенсусом 2005 г. [3], рекомендующим рассматривать необходимость назначения бисфосфонатов только у больных с низкой костной массой (T / Z-критерий < -2 SD). В результате средние значения МПК поясничного отдела позвоночника в исследуемых группах были меньше, чем в предыдущих исследованиях приблизительно на 1 стандартное отклонение по T / Z-критерию. Можно предположить, что такие низкие исходные показатели в определенной мере обусловили больший прирост МПК в настоящем исследовании, по сравнению с работами зарубежных авторов. Кроме того, пациенты имели меньший исходный уровень 25(OH)D в сыворотке крови ($16,5 \pm 5,3$ нг / мл) по сравнению с $21,6 \pm 8,0$ нг / мл (*R.M.Aris et al.*) и $24,4$ (11,4) нг / мл (*A.Papanioannou et al.*). Недостаток витамина D у пациентов в проведенном исследовании мог быть обусловлен более низким нутритивным статусом и в большинстве случаев — отсутствием профилактического приема препаратов витамина D до начала исследования.

Другим важным результатом проведенной работы явилась возможность оценки эффективности препаратов кальция и витамина D на состояние МПК. В группе сравнения МПК поясничного отдела позвоночника практически не изменилась ($+0,6 \pm 4,5$ %)

и несколько снизилась в проксимальном отделе бедра ($-0,6 \pm 1,5$ %). Аналогичные показатели в зарубежных работах более выражены: $-1,8 \pm 4,0$ % и $-0,7 \pm 4,7$ % (*R.M.Aris et al.*), $-0,08 \pm 3,93$ % и $-1,3 \pm 2,7$ % (*A.Papanioannou et al.*) соответственно. Лучший ответ в настоящем исследовании на прием кальция и витамина D может быть связан с исходно более низким уровнем 25(OH)D. В связи с этим нельзя не обсудить исследования отечественных авторов, посвященные влиянию кальция и витамина D на сниженную костную массу у больных МВ. Так, прирост МПК на протяжении года в группе пациентов, принимающих кальций / холекальциферол, в работах *Т.Ю.Капустинной* [4,5] составил от 8,8 до 16,2 %. Такие результаты можно объяснить возрастными особенностями обследованной группы (дети от 8,1 до 16,9 года) и естественным приростом костной массы с взрослением. Такая выраженная положительная динамика может происходить и по причине исходно низких показателей МПК (средний Z-критерий составил $-3,27 \pm 0,96$ SD). В работе *В.С.Соболенковой* [6], в которой применялся аналогичный препарат кальция и витамина D, но участвовали пациенты с Z-критерием < -1 SD, был получен более скромный прирост МПК: +1,4 % при приеме < 1 года, +2,9 % при лечении > 1 года.

Эффективность лечения алендронатом подтверждается динамикой костных биохимических маркеров. Через 3–6 мес. терапии в основной группе отмечено их достоверное снижение по сравнению с исходным уровнем. Определены значимые различия по сравнению с группой, получающей лечение только кальцием и витамином D.

Менее выраженные результаты были получены при оценке динамики 25(OH)D сыворотки крови. Применение холекальциферола в дозе 5 600 МЕ в неделю (800 МЕ / сут.) не привело к достижению целевого уровня 25(OH)D > 30 нг / мл. Это свидетельствует о недостаточности данной дозы и необходимости ее повышения у взрослых больных МВ. Возможно, больные нуждаются в индивидуальном подборе дозы витамина D и ее коррекции каждые 3–6 мес.

Нежелательные явления при 1-м применении алендроната определены у 3 пациентов. У большинства больных побочные эффекты носили системный характер и выражались костно-мышечными болями и повышением температуры до субфебрильных цифр. В ранее проведенных исследованиях *R.M.Aris et al.* и *A.Papanioannou et al.* такие нежелательные явления при приеме алендроната не были зарегистрированы. Можно предположить, что их развитие было связано с низким ИМТ. Другой возможной причиной мог быть недостаточный уровень витамина D, который, по данным недавно проведенного исследования, может приводить к повышению числа системных реакций на внутривенное введение бисфосфоната [15]. В связи с этим необходимо рассмотреть вопрос о назначении высоких насыщающих доз витамина D больным МВ до начала лечения бисфосфонатами. Следует отметить, что выраженность

нежелательных явлений в настоящем исследовании значительно снизилась при повторном приеме алендроната, и в дальнейшем они не отмечались пациентами.

Заключение

Прием алендроната / холекальциферола (70 мг / 2 800 МЕ) 1 раз в неделю совместно с кальцием / холекальциферолом (500 мг / 200 МЕ) дважды в день более эффективен, по сравнению с применением кальция / холекальциферола (500 мг / 400 МЕ) дважды в день, в лечении низкой костной массы у взрослых больных МВ.

Нежелательные явления, связанные с приемом 1-й дозы алендроната / холекальциферола, значительно уменьшаются при последующей терапии.

Терапия холекальциферолом в дозе 5 600 МЕ в неделю позволяет достоверно увеличить уровень 25(OH)D в сыворотке больных МВ, однако данная доза в большинстве случаев не приводит к достижению целевой концентрации 25(OH)D > 30 нг / мл. В связи с этим целесообразно назначение более высоких доз и их подбор с учетом уровня 25(OH)D в сыворотке крови.

Литература

1. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry 2009 annual report, Cystic Fibrosis Foundation. Bethesda, Md.; 2011. 55.
2. *Лесняк О.М., Беневоленской Л.И.* (ред.). Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
3. *Aris R.M., Merkel P.A., Bachrach L.K. et al.* Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol.* 2005; 90 (3): 1888–1896.
4. *Капустина Т.Ю., Капранов Н.И.* Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с муковисцидозом. *Педиатрия* 2008; 87 (5): 36–41.
5. *Капустина Т.Ю., Федорова В.С., Воронкова А.Ю. и др.* Снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с муковисцидозом: частота, факторы риска, подходы к терапии. В кн.: *Муковисцидоз у детей и взрослых.* Сборник статей и тезисов. Ярославль; 2007.
6. *Соболенкова В.С.* Системный анализ в ранней диагностике и лечении остеопенического синдрома при муковисцидозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тула; 2009.
7. *Aris R.M., Lester G.E., Renner J.B. et al.* Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (3, Pt 1): 941–946.
8. *Aris R.M., Lester G.E., Caminiti M. et al.* Efficacy of alendronate in adults with cystic fibrosis with low bone density. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (1): 77–82.
9. *Boyle M.P., Lechtzin N., Watts S.* Zoledronate therapy for decreased bone density in adults with cystic fibrosis [abstract]. *Pediatr. Pulm.* 2005; 40 (S28): 353.
10. *Chapman I., Greville H., Ebeling P.R. et al.* Intravenous zoledronate improves bone density in adults with cystic fibrosis (CF). *Clin. Endocrinol.* 2009; 70: 838–846.
11. *Haworth C.S., Selby P.L., Adams J.E. et al.* Effect of intravenous pamidronate on bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56 (4): 314–316.

12. *Papaioannou A., Kennedy C.C., Freitag A. et al.* Alendronate once weekly for the prevention and treatment of bone loss in Canadian adult cystic fibrosis patients (CFOS Trial). *Chest* 2008; 134: 794–800.
13. *Conway S.P., Oldroyd B., Morton A. et al.* Effect of oral bisphosphonates on bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Thorax* 2004; 59 (8): 699–703.
14. *Conwell L.S., Chang A.B.* Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. (Review). *Cochrane Library* 2010, Issue 6.
15. *Bertoldo F., Pancheri S., Zenari S. et al.* Serum 25-Hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25 (3): 447–454.

Информация об авторах

Красовский Станислав Александрович – научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Баранова Ирина Александровна – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: baranova@ro.ru

Амелина Елена Львовна – к. м. н., зав. лабораторией муковисцидоза ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: eamelina@mail.ru

Демин Николай Викторович – научный сотрудник НИИ ревматологии РАМН; e-mail: deminik@rambler.ru

Самойленко Виктор Александрович – научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: samoilenkov@mail.ru

Поступила 10.10.11
© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.24-003.4-085.2