ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО МОЛОЧНОГО ПРОДУКТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТЕОПОРОЗА

О.Б. Ершова, К.Ю. Белова, Н.В. Конопляник
Кафедра терапии ФПК и ППСЗ ЯГМА, Ярославль

Резюме

Цель. Оценить эффективность и безопасность использования сырной пасты, обогащенной кальцием и витамином D3 (холекальциферолом), в качестве лечебно-профилактического продукта как дополнительного средства для профилактики и лечения остеопороза (ОП).
Материал и методы. Проведено рандомизированное, клиническое, в параллельно созданных группах, слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности использования сырной пасты, обогащенной кальцием и витамином D3. В исследование вошли 100 пациенток в периоде менопаузы с остеопенией по данным остеоденситометрии (50 чел. - основная группа и 50 - контрольная). Основной этап исследования, состоящий из 5 визитов, продолжался 12 мес. Эффективность применения сырной пасты оценивалась клинически (оценка боли по ВАШ, оценка качества жизни), по изменению содержания в сыворотках крови 25(OH)-витамина D и маркеров костного метаболизма (остеокальцин и С-концевые телопептиды), данным рентгеновской остеоденситометрии позвоночника и проксимального отдела бедра, рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника и регистрации случаев новых переломов.
Результаты. Получены данные о положительном влиянии использования сырной пасты, обогащенной кальцием и витамином D3, на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) позвоночника, сывороточное содержание 25(OH)-витамина D и С-концевых телопептидов.

Ключевые слова: *остеопороз; профилактика; продукты питания; обогащенные кальцием и витамином D3*

Профилактике остеопороза (ОП) придается в настоящее время особое значение. Согласно официальному заключению Европейского общества по ОП (EFFO), профилактика должна быть приоритетным направлением в изучении вопросов, связанных с ОП [7]. При этом в рекомендациях по дальнейшим исследованиям в области ОП (Рекомендации рабочей группы ВОЗ по обследования и лечению больных с ОП) обращается внимание на необходимость разработки недорогих методов профилактики этого заболевания [2].

С точки зрения эффективной стоимости для снижения частоты переломов и повышения костной массы в популяции в целом достаточно ряда профилактических мер, среди которых на первом месте стоит питание с адекватным потреблением кальция и витамина D [4].

Норма потребления кальция для женщин в постменопаузальном периоде составляет 1200 - 1500 мг/сут, что способствует поддержанию костной резорбции на минимальном уровне. Для достижения оптимального потребления кальция имеются три возможности: продукты для ежедневного использования, продукты, обогащенные кальцием, и добавки солей кальция [6].

Результаты мета-анализов свидетельствуют, что кальций оказывает позитивный эффект в плане профилактики потери костной массы и демонстрирует тенденцию к снижению риска переломов позвонков и шейки бедра [10,15].

Витамин D является стероидным прегормоном, обладающим мощным регулирующим влиянием на обмен кальция [8]. Необходимость в добавках его к диете возникает только тогда, когда ультрафиолетовое облучение кожи недостаточно, чтобы вызвать образование нужных количеств витамина D [1]. Было выявлено, что у 60% больных ОП первого типа концентрация в сыворотке крови 25(OH)-витамина D снижена. Во многих странах мира основным пищевым источником витамина D служат молоко и молочные продукты, маргарин и растительные масла, обогащенные витамином D; в 17 странах мира в обязательном порядке этим витамином обогащается маргарин [3].

В настоящее время нет достаточного количества данных, свидетельствующих о влиянии витамина D на риск развития переломов [7]. По результатам проведенных исследований прием только витамина D либо только кальция не оказывает такого положительного влияния на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и риск переломов костей скелета, как их сочетанный прием [4]. Применение комбинации кальция и витамина D3 ассоциируется со снижением риска переломов бедра у пожилых (RR 0,74), а у здоровых молодых пациентов отмечено снижение частоты внепозвоночных переломов (RR 0,46) [13].

Исходя из вышесказанного, в настоящее время с целью профилактики ОП назначают обычно комбинацию препа-

Адрес: г. Ярославль,
Ярославская государственная медицинская академия
Тел. (0852) 23-19-03

ратов кальция и витамина D в средней суточной дозе кальция 1000-1200 мг и витамина D3 400-800 МЕ.

В последнее время за рубежом проводятся рандомизированные клинические исследования, в которых для лечения и профилактики ОП используются продукты питания (в основном, молоко), обогащенные добавками кальция. В этих исследованиях продемонстрировано положительное влияние проведенного вмешательства на МПКТ, концентрацию 25(OH)-витамина D, маркеры костного метаболизма [11,12,14].

Таким образом, создание специальных, так называемых функциональных, продуктов питания и включение их в рацион различных групп населения может служить дополнительным способом профилактики заболевания.

Молочная сыворотка долгое время во всем мире считалась только отходом в производстве сыра. Вместе с тем, сывороточные белки, входящие в ее состав, обладают исключительно высокой питательной и биологической ценностью, которая по шкале ФАО/ВОЗ составляет 112 % (для казеина этот показатель равен 78 %). Группой экспертов ООН и ВОЗ было определено содержание аминокислот в теоретически идеальном для питания белке. Оказалось, что комплекс белков молока почти по всем незаменимым аминокислотам превосходит этот стандарт [5].

Ярославской государственной медицинской академией (ЯГМА) совместно с Всероссийским НИИ маслоделия и сыроделия г. Углича был разработан новый продукт на основе молочной сыворотки, в состав которого был введен кальций в виде солей карбоната и цитрата в суточной дозе 1000 мг в пересчете на кальций-элемент и витамин D3 в дозе 400 МЕ/сут. На базе ЯГМА и Ярославского областного клинического госпиталя ветеранов войн было проведено клиническое исследование эффективности и безопасности применения данного функционального продукта для профилактики ОП.

Материал и методы

Выполненное исследование является клиническим, рандомизированным в параллельно созданных группах, слепым, плацебо-контролируемым. Действие продукта оценивалось в сравнении с плацебо в виде необогащенной сырной пасты. В исследование вошли 100 пациенток с остеопенией по данным остеоденситометрии (DXA): 50 жен. составили основную (1) группу, получавшую сырную пасту, обогащенную кальцием и витамином D3, и 50 пациенток - контрольную (2) группу, принимавшую сырную пасту без добавок. Режим приема исследуемого продукта: ежедневно по 1 столовой ложке сырной пасты (25 г) после еды, запивая полным стаканом воды, что обеспечивало суточную дозу кальция (1000 мг) и витамина D3 (800 МЕ) в основной группе. Сырная паста была расфасована в одинаковые упаковки по 125 г продукта (1 упаковка на 2,5 дня), срок хранения пасты составлял 21 день. Основной этап исследования, состоящий из 5 визитов, продолжался 12 мес.

Все женщины находились в периоде менопаузы более 1 года, их средний возраст составил 59,96±6,08 лет. Между группами сравнения не было различий по возрасту, основным показателям гинекологического статуса и наличию переломов в анамнезе, индексу массы тела и исходному количеству потребляемого с пищей кальция (в мг) ($p>0,05$).

Оценка эффективности лечения проводилась на основании динамики болевого синдрома, качества жизни (опросник качества жизни (КЖ), разработанный Европейским обществом по ОП Qualeffo-41), МПКТ в позвоночнике и шейке бедра по данным рентгеновского остеоденситометра "Hologic" QDR 4500C Elite, концентрации в сыворотке крови 25(OH) - витамина D с использованием реактивов фирмы "BIOMEDICA" и маркеров костного метаболизма -остеокальцина и С-концевых телопептидов (CrossLaps) методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирм "Nordic" и "Osteometer BioTech", анализа деформаций позвонков по данным рентгеноморфометрии и регистрации случаев новых переломов костей. Оценка безопасности заключалась в регистрации всех побочных эффектов на основе анализа клинических данных и негативных изменений показателей крови.

Результаты и обсуждение

Показатели рентгенологического обследования

Основным показателем успешной борьбы с остеопеническим синдромом является возможность уменьшения потерь МПКТ. Остеоденситометрия позвоночника до начала исследования показала одинаковые уровни МПКТ у пациенток обеих групп (табл. 1). При оценке МПКТ в контрольной группе у 2 пациенток через полгода наблюдения и у одной через 12 мес. было отмечено снижение значений МПКТ до уровня ОП, вследствие чего они были исключены из исследования. В основной группе за период наблюдения развития ОП, по данным DXA, не отмечено.

При оценке МПКТ в динамике в группе вмешательства отмечена тенденция к повышению МПКТ L1-L4 через 6 мес., что сохранялось и через год от начала лечения. В контрольной группе выявлена отрицательная динамика через 6 мес. наблюдения, и при сравнении значений с основной группой разница была достоверной.

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛЕЙ МПКТ ПОЗВОНОЧНИКА
($X \pm \sigma$, Г/СМ^2)

Область исследования	До начала	3 визит (6 месяцев)	5 визит (12 месяцев)
1 группа	**n=50**	**n=48**	**n=47**
L1	0,777±0,073	0,791±0,075	0,798±0,077
L2	0,865±0,061	0,878±0,077	0,882±0,067
L3	0,918±0,072	0,930±0,084	0,927±0,071
L4	0,940±0,081	0,958±0,092	0,947±0,082
L1-L4	0,880±0,050	0,894±0,063	0,894±0,056
2 группа	**n=50**	**n=48**	**n=44**
L1	0,771±0,076	0,768±0,074* (p<0,05)	0,781±0,070
L2	0,864±0,071	0,858±0,080	0,872±0,074
L3	0,908±0,072	0,902±0,085* (p<0,05)	0,899±0,093* (p<0,05)
L4	0,945±0,092	0,947±0,0,093 (p<0,05)	0,951±0,107* (p<0,05)
L1-L4	0,877±0,061	0,866±0,095* (p<0,01)	0,881±0,067

При выполнении DXA в динамике полученные данные анализировались по сравнению с исходными в процентном соотношении прироста или снижения МПКТ. При этом в основной группе через год лечения произошел довольно значительный прирост, а в контрольной группе - небольшое снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника, разница между ними была достоверной, $p<0,05$ (рис. 1).

Показатели МПКТ в проксимальном отделе бедра до начала исследования и на протяжении наблюдения за пациентками находились в пределах нормальных значений (Т - критерий шейки бедра до начала исследования составлял -0,564±0,870 SD в основной группе и -0,892±0,773 SD в группе контроля). При анализе изменений в процентах у пациенток обеих групп не произошло каких-либо значительных сдвигов, хотя в основной группе отмечена некоторая тенденция к увеличению показателей МПКТ (рис. 1).

Рентгенологическое исследование позвоночника, про-

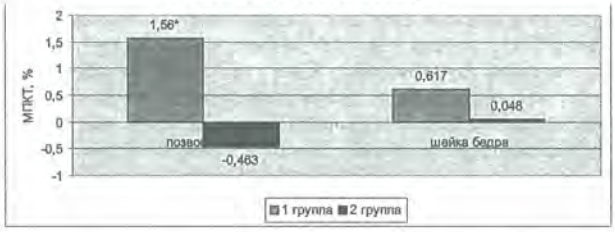
Таблица 2

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ АЛЬБУМИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП ($\chi \pm \sigma$, г/л^2)

Группы	0 визит (скрининговый)	2 визит (через 3 месяца)	3 визит (через 6 месяцев)	4 визит (через 9 месяцев)	5 визит (через 12 месяцев)
1	n=50 42,376±2,432	n=49 46,627±2,308* (p<0,001)	n=48 46,952±2,286	n=46 46,641±2,427	n=47 46,577±2,290
2	n=50 43,226±2,605	n=49 46,427±2,748* (p<0,001)	n=48 45,906±2,296	n=44 46,166±3,164	n=44 46,430±2,761

Рисунок 1

ИЗМЕНЕНИЕ МПТК ПОЗВОНОЧНИКА И ШЕЙКИ БЕДРА У ПАЦИЕНТОК ОБЕИХ ГРУПП ЧЕРЕЗ ГОД ЛЕЧЕНИЯ, %



водившееся до начала исследования и через год, не выявило появления новых деформаций тел позвонков или прогрессирования уже имевшихся деформаций ни у одной из пациенток, участвовавших в исследовании.

Характеристика лабораторных показателей

При изучении изменений содержания общего кальция и кальция в сыворотке крови, скорригированного по альбумину, у пациенток основной группы через 3 и 6 мес. лечения было отмечено увеличение этих показателей, а затем содержание кальция оставалось на достигнутом уровне. В группе контроля кальций сыворотки также достоверно возрос через 3 мес по сравнению с исходным уровнем, но затем этот прирост прекратился (рис. 2). Увеличение содержания кальция у больных контрольной группы, вероятно, связано с улучшением всасывания данного микроэлемента в кишечнике, обусловленном потреблением продукта, богатого аминокислотами, лактозой, фосфопептидами и молочной кислотой, что облегчает абсорбцию и транспорт кальция через слизистую оболочку стенки тонкой кишки [9].

При оценке содержания альбумина в сыворотке крови больных было отмечено его достоверное увеличение в обеих группах на протяжении всего лечения (табл. 2), что объясняется приемом сырной пасты, состоящей из сывороточных белков.

Пациентки обеих групп имели одинаковое исходное содержание 25(OH)- витамина D. Через 6 мес было отмечено значительное повышение его содержания, что объясняется временем забора крови для анализов: первичные данные соответствуют периоду февраль-май, характеризующихся низкой инсоляцией, последующие анализы взяты осенью. Поэтому особый интерес представляли данные, полученные через год от начала лечения. При этом были выявлены достоверно более высокие значения 25(OH)- витамина D у лиц в основной группе по сравнению с группой без вмешательства (табл. 3).

Были проанализированы показатели обмена костной ткани: оценивался маркер костного образования - остеокальцин и показатель костной резорбции - С-концевые телопептиды. Уровень остеокальцина был исходно одинаков у пациентов обеих групп, и в процессе наблюдения не было отмечено значимых изменений его содержания, p>0,05. Что касается С-концевых телопептидов, было отмечено достоверное снижение данного показателя у пациенток обеих групп через 6 мес. Возможно, это обусловлено повышением на начальном этапе лечения у женщин в обеих группах уровня кальция и 25(OH) -витамина D, которые оказывают слабое антирезорбтивное действие на костную ткань. После года лечения в основной группе сохранялось достоверное снижение показателей по сравнению с исходным уровнем, а в группе контроля эти значения не имели существенной разницы с показателями до начала лечения (табл. 4). При этом значения С-концевых телопептидов были достоверно ниже у пациенток 1 группы уже через 6 мес. лечения, и эта разница увеличилась через год.

Анализ случаев новых переломов

За время наблюдения произошли следующие переломы костей: в основной группе - у 1 пациентки перелом луча в типичном месте вследствие минимальной травмы; в группе контроля одна женщина получила перелом шейки плечевой кости вследствие минимальной травмы, другая - перелом акромиального отростка лопатки вследствие падения с высоты выше собственного роста. Сделать вывод о влияния данного вида лечения на риск развития переломов костей не представляется возможным ввиду небольшого срока и количества наблюдений.

Показатели качества жизни в изучаемой группе

Исходно КЖ пациенток было достаточно высоким: очень хорошее и хорошее КЖ выявлено у 41 (82,0±5,43 %) жен. в первой группе и у 40 (80,0±5,65 %) во второй; удовлетворительные показатели отмечались соответственно у 9 (18,0±5,43%) и 10 (20,0±5,65%) чел. Ни одна пациентка не

Таблица 3

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ 25(OH) - ВИТАМИНА Д В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП ($\chi \pm \sigma$, нг/дл)

Группы	0 визит (скрининговый)	3 визит(через 6 месяцев)	5 визит(через 12 месяцев)
1	n=50 12,407±9,406	n=48 41,271±17,645	n=45 22,187±8,282*
2	n=50 11,552±10,635	n=48 30,006±14,564	n=4 217,560±5,816 (p 1,2<0,05)

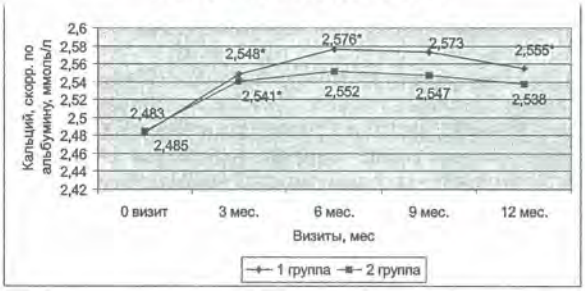
Таблица 4

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С-КОНЦЕВЫХ ТЕЛОПЕПТИДОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ($\chi \pm \sigma$, нг/дл)

Группы	1 визит (исходный)	3 визит(через 6 месяцев)	5 визит(через 12 месяцев)
1	n=50 0,636±0,343	n=48 0,491±0,219* (p<0,02)	n=45 0,519±0,221* (p<0,05)
2	n=50 0,696±0,362	n=48 0,562±0,243* (p<0,05) (p 1,2<0,05)	n=42 0,617±0,207 (p 1,2<0,05)

Рисунок 2

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ КАЛЬЦИЯ, СКОРРЕГИРОВАННОГО ПО АЛЬБУМИНУ, В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП



охарактеризовала свое КЖ как "низкое". На фоне проведенного лечения было отмечено достоверное уменьшение количества женщин с удовлетворительным КЖ до 4,25+2,94% и соответствующее увеличение лиц с хорошим КЖ в основной группе до 95,74+2,94%, чего не отмечалось в контроле.

При оценке болевого синдрома в спине у большинства пациенток боль была слабой (0-3 балла) и умеренной (4-5 баллов), что составило 74,0±7,21 % в основной группе и 82,0±6,00 % в контрольной, p>0,05. Исходные значения боли в обеих группах были одинаковы, и на фоне проводимого лечения эти показатели достоверно не менялись, хотя в основной группе среднее значение к концу периода лечения снизилось почти на 1 балл по ВАШ: с 2,932±2,542 до 2,089±2,177 баллов.

Безопасность и переносимость исследуемого продукта

При анализе переносимости данного вида лечения было отмечено, что основные побочные эффекты у пациентов отмечались со стороны желудочно-кишечного тракта (запоры, метеоризм, вздутие, боли в животе, тошнота), при этом частота встречаемости их в основной группе и контрольной не различалась.

К показателям, используемым для контроля за возможным развитием побочных эффектов на прием препарата, относились кальций, пересчитанный на альбумин, креатинин, щелочная фосфатаза и фосфор сыворотки крови. Лишь у одной пациентки, причем в контрольной группе, через 3 мес было отмечено повышение уровня кальция, скорригированного на альбумин, вследствие чего она была исключена из исследования. Показатели креатинина, щелочной фосфатазы и фосфора, определяемые в ходе проведения исследования каждые 3 мес, ни у кого из наблюдавшихся женщин не превышали допустимые пределы. Одна пациентка отказалась от участия в исследовании, так как ее не удовлетворяли вкусовые качества сырной пасты. Таким образом, в результате наблюдения можно сделать вывод о хорошей переносимости и безопасности данного вида лечения.

Выводы

1. Сырная паста, обогащенная кальцием и витамином D3, является эффективным, безопасным и хорошо переносимым продуктом, который может служить дополнительным средством для профилактики и лечения ОП.
2. Прием сырной пасты, обогащенной кальцием и витамином D3, на протяжении 12 мес, приводит к достоверному по сравнению с контрольной группой повышению показателей МПКТ в позвоночнике.
3. На фоне приема сырной пасты выявлено достоверное увеличение уровня кальция, альбуминов и 25(OH) - витамина D в сыворотке крови, а также значительное снижение показателей костной резорбции (С-концевых телопептидов).
4. КЖ пациенток с остеопенией позвоночника было достаточно высоким, поэтому проведенное лечение не позволило достоверно оценить влияние на этот показатель, хотя за время наблюдения несколько снизилась интенсивность болевого синдрома в позвоночнике.

Практические рекомендации

Сырную пасту, обогащенную кальцием и витамином D3, следует рекомендовать как дополнительный эффективный и безопасный способ профилактики и лечения системного ОП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внутренние болезни. Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж.Иссельбахера, Р.Г.Петерсдорфа с соавт. М., "Медицина", 1997, 9, 348-371
2. Г.К.Генант. Рекомендации рабочей группы ВОЗ по обследованию и лечению больных с остеопорозом. Остеопороз и остеопатии, 1999, 4
3. В.А.Доценко. Лечебно-профилактическое питание. Вопр. питания, 2001, 1, 21-25
4. Л.А.Марченкова. Остеопороз: достижения и перспективы (материалы Всемирного конгресса по остеопорозу, 15-18 июня 2000г., г.Чикаго, США). Остеопороз и остеопатии, 2000, 3, 2-5
5. Молочников В.В., Нестеренко П.Г., Задорожная В.Н., Серов А.В. Производство и использование белков молочной сыворотки. Обзорная информация. М., ЦНИИТЭИ мясомолпром, 1983, 47 с.
6. Рожинская Л.Я. Соли кальция в профилактике и лечении остеопороза. Остеопороз и остеопатии,1998, 1, 43-45
7. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И.Беневолен-

ской. М., "Бином", 2003, 261-288,320-346
8. Г.Я.Шварц. Фармакотерапия остеопороза. М., Медицинское информационное агентство, 2002, 239-284, 315-324
9. Rojhani A., Kies C.V. Selected nutrient intakes and blood serum mineral concentrations of elderly humans fed regular and sweet acidophilus milks. J. Nutr. Elderly, 1994,13 (3), 35-55
10. Bendich A., Leader S., Muhuri P. Supplementation calcium for the prevention of hip fracture: potential health-economic benefits. Clin. Ther. 1999, 21, 6, 1058-1072
11. Chee W.S. The effects of milk supplementation on bone mineral density in postmenopausal Chinese women in Malaysia. Osteopor.Int., 2003, 14(10), 828-834
12. Cleghorn D.B. An open, crossover trial of calcium-fortified milk in prevention of early postmenopausal bone loss. Med.J.Aust., 2001, 175(5), 242-245
13. Gillespie W.J., Avenell A., Henry D.A. et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, 2004
14. Green J.H., Booth C. Impact of supplementary high calcium milk with additional magnesium on parathyroid hormone and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women. Asia Pac.J.Clin.Nutr., 2002, 11(4), 268-273
15. Shea B., Wells G., Cranney A. et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, 2004

Поступила 2.09.04

Abstract

O.B.Ershova., K.Y.Belova, N.V. Konoplyanik

Efficacy of new milk product in prevention and treatment of osteoporosis

Objective. To assess efficacy and safety of cheese paste (CP) enriched with calcium and vitamin D3 administered as medical and prophylactic product, an additional substance for prophylaxis and treatment of osteoporosis (OP).
Material and methods. Randomized blind placebo-controlled study of CP efficacy was conducted in parallel groups. 100 menopausal women with osteopenia confirmed by bone densitometry were included (50 in the treatment group and 50 in the control group). The main stage of the study consisted of 5 visits lasted 12 months. Pain on visual analog scale, quality of life, serum 25(OH)-vitamin D level, markers of bone metabolism (osteocalcin and C-end telopeptides), spine and femur proximal part bone densitometry, thoracic and lumbar spine X-ray so as cases of new fractures registration were used as outcome measures.
Results. The results of the study showed positive influence of CP enriched with calcium and vitamin D3 on spine bone mineral density, 25(OH)-vitamin D and C-end telopeptides levels.

Key words: *osteoporosis, prophylaxis, food products enriched with calcium and vitamin D3*