

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ОСТЕОПЕНИИ ПРЕПАРАТАМИ КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D У МУЖЧИН С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

### THE EFFECTIVENESS OF CORRECTION OF OSTEOPENIA WITH CALCIUM AND VITAMIN D IN MEN WITH BRONCHIAL ASTHMA

**A. Ivchenkova  
F. Sadykov  
E. Mutalova**

**Summary.** The purpose of the study: to evaluate the effectiveness of calcium and vitamin D preparations for prevention of reduction of bone mineral density (BMD) in men with bronchial asthma (BA) in combination with osteopenia.

**Results.** Before treatment, no differences were found between the two groups besides the level of  $\beta$ -cross laps which was significantly higher in the second group ( $p=0.0035$ ). After 1 year of treatment the level of bone resorption marker ( $\beta$ -cross laps) insignificantly decreased and the level of marker of bone formation (total P1NP) insignificantly increased mainly in the second group, while both groups were no longer statistically significantly different in the level of  $\beta$ -cross laps. In two groups were not observed changes in the level of calcium in the blood and no identified reduction in BMD.

**Conclusions.** Taking calcium and vitamin D medications and recommendations for expansion calcium intake with food for 12 months are equally effective to prevent a decrease in BMD in men with osteopenia and BA. However, the prescription of calcium and vitamin D in a daily dose equivalent to 1,000 mg of calcium and 800 IU of vitamin D<sub>3</sub>, leads to a greater decrease in the level of  $\beta$ -cross laps and therefore may be more effective for long-term prevention.

**Keywords:** bronchial asthma, osteopenia, calcium and vitamin D, bone mineral density, biochemical markers of bone turnover.

**Ивченкова Айгуль Фанировна**

Соискатель, ФГБОУ ВО «Башкирский  
государственный медицинский университет» МЗ РФ  
(г. Уфа)

ajordan1@rambler.ru

**Садыков Фанир Абдулхакович**

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Башкирский  
государственный медицинский университет» МЗ РФ  
(г. Уфа)

**Муталова Эльвира Газизовна**

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Башкирский  
государственный медицинский университет» МЗ РФ  
(г. Уфа)

**Аннотация.** Цель исследования: оценить эффективность препаратов кальция и витамина D для предупреждения уменьшения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у мужчин с бронхиальной астмой (БА) в сочетании с остеопенией.

**Результаты.** До лечения пациенты обеих групп не отличались ни по каким показателям, кроме уровня  $\beta$ -cross laps, который был статистически значимо выше во второй группе ( $p=0,0035$ ). Через 1 год наблюдалось статистически незначимое снижение уровня маркера костной резорбции ( $\beta$ -cross laps), а также статистически незначимое повышение уровня маркера формирования костной ткани (total P1NP) преимущественно во второй группе, при этом обе группы перестали статистически значимо отличаться по уровню  $\beta$ -cross laps. В двух группах не наблюдалось изменений в уровне кальция в крови и не было выявлено снижения МПКТ.

**Выводы.** Приём препаратов кальция и витамина D и рекомендации по расширению потребления кальция с продуктами питания в течение 12 месяцев одинаково эффективны для предупреждения снижения МПКТ у мужчин с остеопенией и БА. Однако приём препаратов кальция и витамина D в суточной дозе, эквивалентной 1000 мг кальция и 800 МЕ витамина D<sub>3</sub>, приводит к большему понижению уровня  $\beta$ -cross laps и, следовательно, может быть более эффективным для долгосрочной профилактики.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, остеопения, препараты кальция и витамина D, минеральная плотность костной ткани, биохимические маркеры костного метаболизма.

**Б**ронхиальная астма (БА) относится к наиболее распространённым заболеваниям, встречается от 3 до 19% взрослого населения Российской Федерации (РФ). Данные статистики свидетельствуют об увеличении заболеваемости, инвалидности и смертности от БА во всем мире [5,8]. Во многих исследованиях доказано, что БА уменьшает среднюю продолжительность жизни у мужчин на 7,7 лет и у женщин на 14,6 лет, является причиной инвалидности в 1,6% случаев и 1,5% всех госпитализации [1].

Развитие остеопороза (ОП) при БА является одним из наиболее типичных и тяжелых осложнений стероидной терапии. Признав роль глюкокортикостероидов в развитии остеопении, авторы тем не менее приводили противоречивые данные о частоте встречаемости как собственно метаболического нарушения, так и выраженности его проявления — остеопении или ОП. Так, частота возникновения ОП колебалась от 4 до 50%, а частота остеопении — от 31,7 до 67% [2,3,9]. Согласно исследованиям через 12 месяцев после дебюта БА относительный риск переломов увеличивается в 1,5 раза [2,9]. Частота низкой минеральной плотности костной ткани (МПКТ) возрастает с 11% при лёгком персистирующем течении БА до 53,5% при среднетяжелом [3].

Остеопоротические переломы бедра наблюдаются у 30% мужчин, а наиболее близкие и отдаленные исходы тяжелее, чем у лиц слабого пола [6,12]. Стоит отметить, стационарная и амбулаторная (на протяжении года) летальность после переломов бедра у представителей сильного пола в два раза выше, чем у лиц слабого пола, и составляет 40% и 20% соответственно. Кроме этого, 50% мужчин с ОП, перенесших переломы бедра, чаще инвалидизируются и нуждаются в повседневной помощи медицинских и социальных работников. Заболеваемость и преждевременная смертность лиц сильного пола в РФ выше, чем в Европе [7]. Рост продолжительности жизни человека приводит к тому, что исследования по выявлению факторов риска и профилактике ОП становятся более актуальными.

Цель исследования: проспективная оценка и сравнительный анализ эффективности расширения содержания кальция в суточном рационе питания до 1000 мг и препаратов кальция и витамина D в дозе, эквивалентной 1000 мг кальция и 800 МЕ витамина D3 в сутки, для профилактики остеопороза у мужчин с остеопенией и бронхиальной астмой.

#### Материалы и методы

Данное исследование проводилось в 2016–2017 годах. 20 мужчин 60 ± 5,5 лет с БА и остеопенией (–1,5...–2,5 по T-score) рандомизированно разделили на две группы:

- ◆ первая группа — 11 человек, получивших рекомендации по расширению содержания кальция в ежедневном рационе питания до 1000 мг; всем пациентам дали список продуктов, которые наиболее богаты кальцием, с указанием содержания общего холестерина и калорийности на 100 г продукта (приложение 1). Список продуктов составлен по материалам справочника «Химический состав российских пищевых продуктов» [10];
- ◆ вторая группа — 9 человек, принимавших препараты кальция и витамина D в суточной дозе, эквивалентной 1000 мг кальция и 800 МЕ витамина D3 на протяжении 12 месяцев.

Всем пациентам даны были рекомендации по повышению физической активности в зависимости от их социального статуса (увеличение продолжительности ходьбы на 500–1000 м в день, упражнения с утяжелителями не более 2 кг).

Диагноз БА, уровень контроля и степень её тяжести верифицировались согласно современным рекомендациям (GINA, 2017) [11]. Все пациенты с БА получали базисную терапию в соответствии с рекомендациями GINA, 2017 [11]. Критерии исключения из исследования: гиперпаратиреоз; синдром мальабсорбции; онкологические заболевания; болезнь Педжета; почечные остеодистрофии; остеомалация; некомпенсированные гипо- и гипертиреоз; сахарный диабет I типа; выраженные нарушения функции печени; гиперкальциемия; гиперкальциурия; мочекаменная болезнь; тяжелая почечная недостаточность; активный туберкулёз; саркоидоз; гиперчувствительность к компонентам препаратов кальция и витамина D; терапия препаратами, влияющими на костный или минеральный обмен (кальцитонин, бисфосфонаты, фториды, препараты паратиреоидного гормона, антикоагулянты, противосудорожные (кроме бензодиазепинов), высокие дозы (больше 50 тыс. МЕ в неделю) витамина D), за полгода до включения в исследование. Клиническая характеристика пациентов показана в таблице 1.

Клинические и лабораторные обследования были проведены до лечения и после 12 месяцев терапии. Оценивались показатели кальций-фосфорного обмена: ионизированный кальций (Ca<sup>2+</sup>) — колориметрическим фотометрическим методом Арсеназо-111, неорганический фосфор — колориметрическим методом с молибдатом аммония в УФ-диапазоне на анализаторе «AU480» (Beckman coulter, США) и общая щелочная фосфатаза (ОЩФ) — на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 912 (Япония) с помощью диагностических наборов фирмы «F. Hoffman-La Roche» (Франция). С целью диагностики костного метаболизма использовались биохимические маркёры: β-cross laps (продукт деграда-

Таблица 1. Характеристики пациентов с остеопенией на момент включения в исследование

Показатель		1** (рекомендации по диете)	2** (препараты кальция и витамина D в суточной дозе, эквивалентной 1000 мг кальция и 800 МЕ витамина D3)	p (различия достоверны при p<0,05)
Количество пациентов	n (%)	11 (55%)	9 (45%)	
Средний возраст	годы	61,1±4,4	58,3±5,2	0,854
Средняя длительность БА	годы	14,2±5,3	10,4±5,1	0,789
Аллергическая форма БА	n (%)	1 (5%)	2 (10%)	
Неаллергическая форма БА	n (%)	4 (20%)	3 (15%)	
Смешанная форма БА	n (%)	6 (30%)	4 (20%)	
Контролируемая БА	n (%)	4 (20%)	3 (15%)	
Частично контролируемая БА	n (%)	4 (20%)	5 (25%)	
Неконтролируемая БА	n (%)	3 (15%)	1 (5%)	
Легкая персистирующая БА	n (%)	4 (20%)	4 (20%)	
БА средней тяжести	n (%)	5 (25%)	4 (20%)	
Тяжелая БА	n (%)	2 (10%)	1 (5%)	
Индекс Кетле	кг/м <sup>2</sup>	30,3±1,7	27,5±2,6	0,811
Среднее содержание кальция в продуктах питания за сутки	г*	665,2±110,1	750,3±48,5	0,789

\* Потребление кальция с продуктами питания за сутки считалось как содержание кальция в молочных продуктах+350 г.

\*\* 1 — первая группа — пациенты, получившие до 1000 мг кальция за сутки с продуктами питания; 2 — вторая группа — пациенты, принимавшие препараты кальция и витамина D в дозе, эквивалентной 1000 мг кальция и 800 МЕ витамина D3 за сутки.

ции коллагена 1 типа) — параметр, характеризующий степень резорбции костной ткани и total P1NP (N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа) — маркер формирования костного матрикса, которые исследовали иммуноэлектрохемиллюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Elecsys 2010 с помощью диагностических наборов фирмы «F. Hoffman-La Roche» (Франция).

У всех пациентов с БА и остеопенией определяли МПКТ поясничного отдела позвоночника (ПОП) (L I–IV) и шейки бедра (ШБ) двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией на аппарате Delphi W, Hologic (США).

На всех обследованных пациентов были заполнены специально созданные тематические карты, данные занесены в электронную базу с последующей статистической обработкой с применением программных продуктов Microsoft Excel и Statistica 12.6. Показатели даны были в виде значений средних арифметических (M) и величин стандартных ошибок средних арифметических (m). Для установления достоверности различий между сравнива-

емыми группами использовался критерий Стьюдента (t), согласно которому различия считались достоверными, если уровень значимости (p) < 0,05.

## Результаты

Пациенты в обеих группах статистически значимо не различались по возрасту, росту (p=0,62), весу (p=0,47), индексу Кетле и длительности БА как до лечения, так и после года терапии (таблица 1).

В течение года лечения пациенты первой группы стали потреблять больше кальция с продуктами питания (1000 ± 190 мг, p=0,003 по сравнению с исходным уровнем).

Первоначально не было выявлено статистически значимых различий между группами в показателях фосфорно-кальциевого обмена и ОЩФ. Но при анализе динамики показателей за 12 месяцев наблюдения у пациентов, получавших 1000 мг кальция и 800 МЕ витамина D3, было обнаружено повышение уровня неорганического

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей за 12 месяцев терапии

Показатели (норма)	Группа терапии		Группа терапии		Достоверность различий за год		Достоверность различий между (1) и (2) группами	
	(1) 2016г	(1) 2017г	(2) 2016г	(2) 2017г	в (1) гр	во (2) гр	за 2016г	за 2017г
Ca <sup>2+</sup> (1,03–1,29 ммоль/л)	1,09±0,05	1,07±0,065	1,095±0,025	1,1±0,065	0,72	0,34	0,88	0,6
Неорганический фосфор (0,87–1,45 ммоль/л)	1,03±0,08	1,1±0,05	1,04±0,13	1,2±0,075	0,27	0,025	0,6	0,1
ОЩФ (0–270 ед/л)	219±31	189±45	198±18,5	182±8,5	0,48	0,01	0,82	0,88
β-cross laps (0,01–0,6 нг/мл)	0,35±0,04	0,3±0,02	0,61±0,03	0,5±0,01	0,23	0,18	0,004	0,25
total P1NP (16,3–73,9 нг/мл)	44,8±0,02	46,7±0,04	45,1±0,01	47,±0,03	0,23	0,22	0,033	0,32

Таблица 3. Динамика минеральной плотности костной ткани за год лечения

Отдел скелета	Группа лечения		Группа лечения		Изменение МПКТ,%		Достоверность различий между (1) и (2) группами	
	(1) 2016г	(1) 2017г	(2) 2016г	(2) 2017г	в (1) гр	во (2) гр	за 2016г	за 2017г
ПОП, г/см <sup>2</sup>	1,110±0,132	1,141±0,137	1,060±0,094	1,069±0,092	-0,5	0,6	0,53	0,559
ШБ, г/см <sup>2</sup>	0,907±0,056	0,907±0,053	0,961±0,051	0,973±0,081	-0,2	0,8	0,29	0,689

фосфора (p=0,03) и снижение ОЩФ (p=0,01). Содержание Ca<sup>2+</sup> в сыворотке крови не изменилось за 12 месяцев терапии в обеих группах пациентов (таблица 2).

На этапе включения в исследование уровень β-cross laps был статистически значимо больше у пациентов второй группы по сравнению с первой (p=0,0035). После года терапии не было обнаружено статистически значимого изменения уровней маркёров костного метаболизма, но уменьшение β-cross laps во второй группе было достаточным для исчезновения значимых различий между первой и второй группами (p=0,25). Так, на фоне увеличения содержания кальция в рационе питания наблюдалось понижение уровня маркёра костной резорбции (β-cross laps) в первой группе на 14% (p=0,23), а во второй группе также статистически незначимо, но на 23,7% (p=0,18). Уровень маркёра формирования костной ткани (total P1NP) вырос на 7,5% (p=0,23) в первой группе, а у пациентов второй группы также статистически незначимо, но на 7,6% (p=0,22) (таблица 2).

За год наблюдения не было отмечено значимого понижения МПКТ в исследованных отделах скелета в обеих группах пациентов, но наблюдалась некоторая тенденция к увеличению МПКТ во второй группе (таблица 3).

### Обсуждение

Низкоэнергетические переломы при ОП развиваются в результате как качественных, так и количественных нарушений кортикальных и трабекулярных костей [13].

МПКТ можно легко и безболезненно измерить при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [12], но более доступной неинвазивной оценкой костного обмена в настоящее время является определение маркёров костного метаболизма [4]. Эффективность используемых на сегодняшний день маркёров костного метаболизма оценивали при сравнении их уровней с результатами прямой оценки синтеза и резорбции костной ткани, выполняемых при гистоморфометрии гребня подвздошной кости. Полученные выводы позволили судить об адекватности современных маркёров для оценки скорости ремоделирования костной ткани [4]. Кроме того, несколько крупных проспективных исследований продемонстрировали то, что увеличение маркёров костной резорбции ассоциируется с повышенным риском вертебральных и экстравертебральных переломов, в том числе и независимо от уровня МПКТ [12,13,14]. Таким образом, полученное в нашей работе даже статистически незначимое понижение уровня β-cross laps можно рассматривать как благоприятное влияние препаратов кальция на метаболизм костной ткани у мужчин с БА. Но особенно интересно то, что, хотя исходно уровень был значимо выше во второй группе пациентов, после года терапии он не отличался от группы, получившей рекомендации по питанию. Кроме того, во второй группе статистически значимо уменьшился уровень ОЩФ. Таким образом, приём препаратов кальция (1000 мг) и витамина Д (800 МЕ) способствовал понижению уровня маркёра костной резорбции (β-cross laps), и возможно, перспективнее для профилактики ОП на более длительный срок.

Наименование продукта	Содержание кальция в мг на 100 г продукта	Содержание холестерина в мг на 100 г продукта	Калорийность (ккал на 100 г продукта)
<b>Молочные продукты</b>			
Молоко пастеризованное 1%	126	0	32
Молоко стерилизованное 3,2%	121	9	60
Кефир 1,0%	120	3	40
Кефир 3,2%	120	9	59
Творог нежирный	120	2	110
Творог 9%	164	27	169
Творог 18%	150	60	236
Молоко сгущённое с сахаром нежирное	317	0	259
Молоко сгущённое с сахаром 8,5% жирности	365	30	328
Йогурт 1,5% жирности	124	5	57
Йогурт 3,2%	122	9	68
Сливки пастеризованные 20% жирности	86	80	207
Сметана 20% жирности	84	130	293
Сыр Пошехонский	1000	80	344
Сыр Голландский	1000	80	350
Сыр Российский	880	88	364
Сыр Прибалтийский	1080	27	207
Брынза (овечье молоко)	780	75	260
Сулгуни	650	61	286
Пломбир	159	44	232
<b>Яйцепродукты</b>			
Яйцо целое куриное	55	570	157
<b>Рыба</b>			
Шпроты в масле (консервы)	300	72	363
Горбуша в томатном соусе (консервы)	340	50	130
Горбуша солёная	40	83	169

## Выводы

1. Как увеличение в рационе питания продуктов, богатых кальцием, так и приём препаратов кальция (1000 мг) и витамина Д (800 МЕ) одинаково эффективны для профилактики понижения МПКТ в исследованных отделах скелета на протяжении 12 месяцев наблюдения у мужчин с БА.
2. Приём препаратов кальция (1000 мг) и витамина Д (800 МЕ) также обеспечивает небольшой антирезорбтивный эффект, который может иметь более благоприятный результат при долгосрочной профилактике.

3. Увеличение в рационе питания кальция до 1000 мг в сутки не повышает содержание кальция в крови у мужчин с БА.

## Приложение 1

Состав продуктов основан на следующем: Химический состав российских пищевых продуктов / Под редакцией член-корр. МАИ проф. И. М. Скурихина и академика проф. В. А. Тутельяна; Институт питания РАМН; Одобрено учёным советом ГУ НИИ питания РАМН и межведомственным научным советом по медицинским проблемам питания [10] (таблица 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бродская, О. Н. Гормоны в лечении бронхиальной астмы: мифы и реальность / О. Н. Бродская // Астма и аллергия. — 2016. — № 3. — С. 13–14.
2. Головач, И. Ю. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз: исторические аспекты и современные подходы к профилактике и лечению / И. Ю. Головач // Фарматека. — 2015. — № s4–15. — С. 50–55.
3. Горягина, М. А. Остеопороз, как следствие лечения ингаляционными кортикостероидами / М. А. Горягина // Медицина. — 2017. — Т. 2, № 3. — С. 15–16.
4. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Издание 2-е, дополненное / под редакцией проф. О. М. Лесняк; коллектив авторов Алексева Л. И. [и др.]; Российская ассоциация по остеопорозу. — Ярославль: ИПК «Литера», 2016. — 24 с.
5. Остеопороз у больных бронхообструктивной патологией / И. Е. Жила [и др.] // Фарматека. — 2015. — № s4–15 — С. 46–49.
6. Остеопороз у мужчин: актуальность проблемы / Ю. В. Полякова [и др.] // Успехи геронтологии. — 2015. — Т. 28, № 1. — С. 77–79.
7. Пашенцева, А. В. Остеопороз у мужчин / А. В. Пашенцева, А. Ф. Вербовой // Фарматека. — 2016. — № 16 (329). — С. 17–22.
8. Платицына, Н. Г. Клинико-функциональные особенности остеопороза у больных хроническими неинфекционными заболеваниями / Н. Г. Платицына, М. В. Болотнова // Университетская медицина Урала. — 2015. — № 2–3. — С. 51–53.
9. Платицына, Н. Г. Структура и частота встречаемости остеопенического синдрома у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (бронхообструктивной и сердечно-сосудистой патологией) / Н. Г. Платицына, М. В. Болотнова // Остеопороз и остеопатии. — 2016. — № 2. — С. 75.
10. Химический состав российских пищевых продуктов: Справочник / Под ред. член-корр. МАИ, проф. И. М. Скурихина и академика РАМН, проф. В. А. Тутельяна. — М.: ДеЛи Принт, 2002. — 236 с.
11. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2017 // <http://ginasthma.org>
12. Osteoporotic vertebral fractures as part of systemic disease / L. Oei [et al.] // Journal of clinical densitometry. — 2016. — Vol. 19, № 1. — P. 70–80.
13. Trabecular bone score in patients with chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis treated with alendronate or teriparatide / K. G. Saag [et al.] // Arthritis and rheumatology. — 2016. — Vol. 68, № 9. — P. 2122–2128.
14. Whittier, X. Glucocorticoid-induced osteoporosis / X. Whittier, K. G. Saag // Rheumatic disease clinics of North America. — 2016. — Vol. 42, № 1. — P. 177–189.

© Ивченкова Айгуль Фанировна ( [ajordan1@rambler.ru](mailto:ajordan1@rambler.ru) ),

Садыков Фанир Абдулхакович, Муталова Эльвира Газизовна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Г. Уфа