

В.А. Толстой, А.В. Белоброва, М.В. Мойш

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
МЗ РФ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней
с лабораторией адаптационной медицины

Реферат. Целью исследования явилось изучение клинико-лабораторной эффективности использования интервальной гипоксической терапии у женщин с постменопаузальным остеопорозом. В исследовании приняло участие 62 женщины в постменопаузальном периоде с доказанным диагнозом остеопороза. Из них 35 пациентов (группа сравнения) в течение 12 месяцев получали стандартную терапию остеопороза (ибандронат, витамин D и кальций). Остальным 27 женщинам (основная группа) помимо вышеуказанных препаратов были назначены курсы интервальной гипоксической терапии. 12 месячный курс лечения обусловил хороший прирост ($p < 0,001$) минеральной плотности поясничных позвонков L1-L4 – 4,49% [1,71; 6,46] в группе сравнения и 4,84% [1,79; 6,72] в основной группе. Различий между группами по приросту минеральной плотности обнаружено не было ($p > 0,05$). В отличие от женщин группы сравнения у пациентов, получавших в комплексе с традиционной схемой интервальную гипоксическую терапию, установлено снижение концентраций остеокластогенного цитокина RANKL (4,3 [2,80; 7,31] пг/мл до лечения и 3,3 [1,37; 4,92] пг/мл после; $p = 0,015$) и существенное увеличение индекса OPG/RANKL (23,0 [10,5; 44,2] до лечения и 27,9 [18,8; 71,9] после; $p = 0,022$). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований роли интервальной гипоксической терапии при лечении пациентов с остеопорозом как на клиническом, так и молекулярном уровне.

Ключевые слова: остеопороз, интервальная гипоксическая терапия, постменопауза, женщины.

Остеопороз (ОП) – широко распространенное хроническое заболевание скелета, которое в структуре заболеваемости по социально-экономической и медицинской значимости является ведущей патологией костно-мышечной системы [9]. Подавляющее число случаев ОП (до 80-85%) приходится на женщин постменопаузального возраста [6].

ОП поражает от трети до половины

женщин в постменопаузальный период. Популяционные исследования, выполненные в России, показали, что ОП имеет каждая третья женщина (33,8%) в возрасте 50 лет и старше [7].

Наиболее частые осложнения ОП у женщин в постменопаузе – переломы тел позвонков, бедренной кости, дистальных отделов лучевой кости. Начиная с возраста 50 лет, в течение последующей жизни имеют вероятность сломать бедренную кость 7% российских женщин [8]. Остеопоротические переломы существенно снижают качество жизни пациентов, а также увеличивают показатели смертности.

Крайне высокая заболеваемость ОП и частота связанных с ним низкоэнергетических переломов у женщин в постменопаузальном возрасте свидетельствует о необходимости совершенствования имеющихся средств и методов лечения, разработки новых подходов в терапии остеопороза.

Одним из возможных методов, которые способны улучшить метаболизм костной ткани и достичь эффекта в лечении ОП, может быть такой метод немедикаментозного лечения как интервальная гипоксическая терапия (ИГТ). Этот метод предполагает лечение кислородной недостаточностью. Гипокситерапия показала хорошие результаты в лечении детей и взрослых с различной патологией, в том числе лиц, имеющих сердечно-сосудистые, гормональные и метаболические нарушения, анемию, хронические обструктивные заболевания легких, гинекологическую патологию и т.д. [1-3, 20].

Предполагается, что ИГТ может быть средством как профилактики, так и лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом. Подтверждением этому служат полученные обнадеживающие результаты в ряде выполненных к настоящему вре-

© В.А. Толстой, А.В. Белоброва, М.В. Мойш

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2024

мени работ [18, 19, 21], в которых демонстрируется способность гипокситерапии снижать риск развития ОП, улучшать метаболизм костной ткани, восстанавливать микроархитектонику кости. Однако необходимо отметить, что роль ИГТ в лечении ОП изучена мало и это не дает возможность сделать научно обоснованные выводы.

Цель работы – исследовать клинико-лабораторную эффективность использования ИГТ у женщин с постменопаузальным остеопорозом.

Методы исследования

Проведено открытое проспективное неконтролируемое исследование, в котором приняло участие 62 женщины в постменопаузальном периоде (средний возраст $60,2 \pm 1,3$ лет).

У всех женщин при клинико-инструментальном обследовании был установлен диагноз ОП. Объективным критерием для диагноза являлся результат остеоденситометрии костной ткани методом DEXA. Для этого использовали денситометр «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США). Рентгенологическое исследование проводили на уровне поясничных позвонков (L1-L4), проксимального отдела левой бедренной кости (Total Hip) и шейки левого бедра (Neck). Значения T-критерия $-2,5$ стандартных отклонений и ниже в одном из участков денситометрии соответствовали диагнозу ОП.

Женщины случайным образом были распределены в 2 группы. В первую группу (группа сравнения) вошли 35 пациенток, которым была назначена стандартная терапия ОП в течение 12 месяцев. Схема лечения включала использование ибандроната (по 150,0 мг 1 раз в месяц), препаратов витамина D и кальция (соответственно по 800 МЕ и 1000 мг в сутки). Женщинам второй группы (основная группа, $n=27$) помимо вышеуказанных препаратов были назначены курсы ИГТ.

Процедуру гипокситерапии проводили пациентам каждые 3 месяца по 10 дней. Для этого использовали установку для гипокситерапии четырехместную с индивидуальным заданием и индикацией программ дыхания «БИО-НОВА-204» (РФ). Среди отобранных для исследования женщин противопоказаний к проведению ИГТ зарегистрировано не было. Перед началом процедуры гипокситерапии проводили пробу Штанге.

Лечебные сеансы ИГТ выполняли в

циклично-фракционированном режиме. Оптимальный режим гипоксической стимуляции базировался на формуле 5-5-5 – продолжительность гипоксической экспозиции 5 минут, пауза нормобарической респирации – 5 минут, количество повторных серий в одном сеансе 5 раз.

После 12-месячного курса терапии все женщины были обследованы повторно. Проводили анализ изменений минеральной плотности костной ткани (МПК) в зоне поясничных позвонков L1-L4. Для этого рассчитывали показатель прироста МПК в течение 12 месяцев (Δ МПК), который выражали в процентах. Кроме того, оценивали динамику (до инициации лечения и спустя 12 месяцев) таких цитокинов как лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B (RANKL) и остеопротегерин (OPG). Концентрации цитокинов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реактивов производства «Biomedica Medizinprodukte» (Австрия).

При выполнении описательной статистики использовали непараметрические методы. Полученные результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Для сравнения центральных тенденций двух не связанных выборок (между группами) применяли U-тест Манна-Уитни, а двух связанных (в динамике лечения) – T-критерий Вилкоксона. Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Выполненные исследования показали хорошие результаты проведенного лечения в обеих анализируемых группах женщин с постменопаузальным ОП (табл. 1). Как в группе сравнения, так и в основной группе спустя 12 месяцев терапии прирост показателей МПК в поясничных позвонках L1-L4 составил более 4% ($p < 0,001$). Причем прирост минеральной плотности был одинаков в анализируемых группах женщин ($p = 0,116$). Вместе с этим следует отметить близкую к статистической значимости тенденцию к более высоким значениям МПК после лечения у женщин, получивших наряду со стандартным лечением сеансы гипокситерапии ($p = 0,096$).

В таблице 2 представлены результаты исследования сывороточных уровней RANKL и OPG у женщин с постменопаузальным ОП в динамике лечения. Необходимо отметить, что в группе сравнения

Таблица 1.

Минеральная плотность костной ткани поясничных позвонков L1-L4 у женщин с постменопаузальным ОП в динамике лечения

Показатель	Группа сравнения (n=35)	Основная группа (n=27)	P между группами
МПК до лечения	0,711 [0,647; 0,752]	0,713 [0,651; 0,771]	0,482
МПК через 12 месяцев лечения	0,730 [0,684; 0,781]	0,756 [0,697; 0,804]	0,096
Прирост МПК (ΔМПК, %)	4,49 [1,71; 6,46]	4,84 [1,79; 6,72]	0,116
P в динамике лечения	<0,001	<0,001	-

изменений концентраций двух вышеуказанных цитокинов, а также соотношения OPG/RANKL зарегистрировано не было ($p>0,05$).

В основной же группе была отмечена достоверная динамика снижения концентраций остеокластогенного цитокина RANKL ($p=0,015$). Это обусловило более низкие в основной группе значения вышеуказанного медиатора после лечения, чем в группе сравнения ($p=0,046$).

Кроме того, снижение уровней RANKL в основной группе вызвало и существенное увеличение у женщин, получавших ИГТ, индекса OPG/RANKL ($p=0,022$). В группе же пациентов, получавших только стандартную антиостеопоротическую терапию, аналогичных изменений установлено не было ($p>0,05$).

Таким образом, применение ИГТ в комплексе со стандартной схемой лечения ОП у женщин постменопаузального возраста, включающей ибандроновую кислоту, кальций и витамин D, обуславливает близкую к статистической значимости тенденцию к более высоким значениям МПК поясничных позвонков L1-L4 после лечения ($p=0,096$). Кроме того, только в группе женщин, получавших ИГТ, обнаружено

снижение показателей сывороточного RANKL и увеличение индекса OPG/RANKL ($p<0,05$).

Костная ткань находится в динамическом балансе между образованием кости, которое обеспечивается остеобластами, и резорбцией кости, которая опосредуется остеокластами. Устойчивость баланса между функцией остеобластов и остеокластов во многом обеспечиваются генетическими факторами [11], а реализация генетической предрасположенности зависит от триггерных воздействий. К последним относят пожилой и старческий возраст, гиподинамию, гипоэстрогемию, курение, алкоголь, дефицит витамина D и кальция и т.д. [13, 14, 17].

В случае преобладания функции остеокластов происходит нарушение процессов физиологического ремоделирования кости. В этом существенную роль играет цитокиновая система RANK-RANKL-OPG [4, 5, 10, 12, 15, 16].

Эта система участвует в активации NF-κB-сигнального пути и является решающей в остеокластогенезе. Соединение лиганда RANKL с рецептором RANK на поверхности предшественников и зрелых остеокластов приводит к усилению их дифференцировки и созревания, подавляет их апоптоз. Поэтому увеличение продукции RANKL сопряжено с нарастанием активности и продолжительности жизни остеокластов, что неизбежно ведет к нарушению ремоделирования кости в сторону усиления ее резорбции и, в конечном итоге, к формированию остеопороза. Важным компонентом цитокиновой системы RANK-RANKL-OPG является остеопротегерин. OPG – это растворимый «рецептор-ловушка» для RANKL. Блокируя молекулы RANKL, остеопротегерин ингибирует дифференцировку предшественников остеокластов в зрелые клетки и снижает их функциональную активность, вследствие чего предотвращается формирование остеопоротических нарушений.

В нашем исследовании мы не обнару-

Таблица 2.

Содержание цитокинов RANKL и OPG в сыворотке крови женщин с постменопаузальным ОП в динамике лечения

Показатели	Группа сравнения (n=35)		Основная группа (n=27)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
OPG, пг/мл	81, [44,0; 147,4]	77,0 [47,7; 111,0]	80,3 [52,2; 131,2]	76,1 [40,2; 114,3]
RANKL, пг/мл	4,4 [3,03; 7,24]	4,1 [2,05; 6,55]	4,3 [2,80; 7,31]	3,3*# [1,37; 4,92]
OPG/RANKL	22,6 [9,7; 37,5]	24,0 [12,0; 69,4]	23,0 [10,5; 44,2]	27,9* [18,8; 71,9]

Примечание: * – $p<0,05$ при сравнении показателей в динамике лечения; # – $p<0,05$ при сравнении показателей между группами после лечения.

жили достоверного влияния гипокситерапии на прирост показателей МПК поясничных позвонков при лечении женщин с постменопаузальным остеопорозом. Вместе с тем мы установили, что применение гипокситерапии обуславливает благоприятные эффекты на молекулярном уровне в системе RANK-RANKL-OPG – приводит к снижению продукции RANKL и увеличению индекса OPG/RANKL.

Это свидетельствует о необходимости дальнейших исследований роли интервальной гипоксической терапии при лечении пациентов с ОП как на клиническом, так и молекулярном уровне.

Исследование 62 женщин с постменопаузальным остеопорозом показало отсутствие влияния интервальной гипоксической терапии, назначенной в комплексе с бисфосфонатом, витамином D и кальцием, на минеральную плотность поясничных позвонков L1-L4 ($p>0,05$). Наряду с этим применение вышеуказанного немедикаментозного метода лечения обуславливает благоприятные изменения в цитокиновой системе RANK-RANKL-OPG. Только для женщин, прошедших курс гипокситерапии, характерно снижение концентраций в сыворотке крови RANKL и увеличение индекса OPG/RANKL спустя 12 месяцев комплексного лечения ($p<0,05$).

V.A. Tolstoy, A.V. Belobrova, M.V. Moish

CLINICAL AND LABORATORY EFFICIENCY OF INTERVAL HYPOXIC THERAPY IN THE TREATMENT OF WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Abstract. The aim of the study was to investigate the clinical and laboratory effectiveness of interval hypoxic therapy in women with postmenopausal osteoporosis. The study involved 62 postmenopausal women with a proven diagnosis of osteoporosis. Of these, 35 patients (the comparison group) received standard osteoporosis therapy (ibandronate, vitamin D and calcium) for 12 months. The remaining 27 women (the main group) were prescribed courses of interval hypoxic therapy in addition to the above drugs. The 12-month course of treatment resulted in a good increase ($p<0.001$) in the mineral density of the lumbar vertebrae L1-L4 – 4.49% [1.71; 6.46] in the comparison group and 4.84% [1.79; 6.72] in the main group. No differences in mineral density increase were found between the groups ($p>0.05$). In contrast to women in the comparison group, patients who received interval hypoxic therapy in combination with the traditional regimen showed a decrease in the concentrations of the osteoclastogenic cytokine RANKL (4.3 [2.80; 7.31] pg/ml before treatment and 3.3 [1.37; 4.92]

pg/ml after; $p=0.015$) and a significant increase in the OPG/RANKL index (23.0 [10.5; 44.2] before treatment and 27.9 [18.8; 71.9] after; $p=0.022$). The obtained results indicate the need for further research into the role of interval hypoxic therapy in the treatment of patients with osteoporosis, both at the clinical and molecular levels.

Key words: osteoporosis, interval hypoxic therapy, postmenopause, women.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2021. – Т.6, №4. – С. 73-80.
2. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Возможности применения нормобарической гипокситерапии в терапевтической и педиатрической практиках // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т.67, №6. – С. 46-53.
3. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В. и др. Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения: взаимосвязь дисэлементоза с различной патологией сердечно-сосудистой системы / Министерство науки и высшего образования Российской Федерации Забайкальский государственный университет. – Чита: Забайкальский государственный университет, 2021. – 231 с.
4. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Немсадзе И.Г. и др. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т.23, №1. – С. 133-139.
5. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Минович Е.Д. и др. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т.11, №2. – С. 6-18.
6. Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Флегонтова В.В. Инволюционный остеоартроз и остеопороз. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2011. – 724 с.
7. Лесняк О.М. Международные научные проекты в области остеопороза: общие усилия, одна цель // Российский семейный врач. – 2016. – Т.20, №2. – С. 43-46.
8. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // Травматология и

- ортопедия России. – 2018. – Т.24, №1. – С. 155-168.
9. Майлян Э.А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза // Проблемы остеологии. – 2015. – Т.18, №2. – С. 3-11.
 10. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе // Медико-социальные проблемы семьи. – 2018. – Т.23, №1. – С. 41-48.
 11. Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний женщин // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – №1. – С. 33-40.
 12. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – Т.8, №1. – С. 36-42.
 13. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Ассоциации генетических полиморфизмов генов системы витамина D с некоторыми заболеваниями человека // Вятский медицинский вестник. – 2017. – Т.54, №2. – С. 30-40.
 14. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Современные представления о механизмах прямой регуляции эстрогенами процессов ремоделирования костной ткани // Проблемы остеологии. – 2013. – Т.16, №4. – С. 19-23.
 15. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2013. – №3. – С. 21-26.
 16. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Роль иммунных факторов в патогенезе постменопаузального остеопороза // Проблемы остеологии. – 2013. – Т.16, №3. – С. 3-7.
 17. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Регуляция эстрогенами ремоделирования костной ткани // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – №1. – С. 14-18.
 18. Imerb N., Thonusin C., Pratchayasakul W. et al. Hyperbaric oxygen therapy improves age induced bone dyshomeostasis in non-obese and obese conditions // Life Sci. – 2022. – Vol.15, №295. – P. 120406.
 19. Imerb N., Thonusin C., Pratchayasakul W. Hyperbaric oxygen therapy exerts anti-osteoporotic effects in obese and lean D-galactose-induced aged rats // FASEB J. – 2023. – Vol.37, №11. – e23262.
 20. Mukhin I.V., Ignatenko G.A., Nikolenko V.Y. Dyshormonal disorders in gout: Experimental and clinical studies // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2002. – Vol.133, №5. – P. 491-493.
 21. Wang J., Zhao B., Che J., Shang P. Hypoxia Pathway in Osteoporosis: Laboratory Data for Clinical Prospects // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2023 – Vol.20, №4. – P. 3129.