

# ВЛИЯНИЕ АЛЕНДРОНАТА В КОМБИНАЦИИ С АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛОМ НА ФОРМИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ ЭНДОПРОТЕЗА ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ЛИЦ С СИСТЕМНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

С.С. РОДИОНОВА\*<sup>1</sup>, Т.Н. ТУРГУМБАЕВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> д.м.н. проф. руководитель научно-клинического центра остеопороза ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» МЗ РФ;

<sup>2</sup> аспирант научно-клинического центра остеопороза ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» МЗ РФ

*В сравнительном исследовании изучено влияние комбинации алендроната и альфакальцидола на динамику костной массы (МПК), прилежащей к феморальному компоненту при эндопротезировании тазобедренного сустава на фоне системного остеопороза. Оценка таких показателей эффективности фармакотерапии в послеоперационном периоде, как остеопороз и системный остеопороз и шанс сохранения дефицита МПК в зонах Груена подтвердила, что при эндопротезировании женщин, страдающих системным остеопорозом, необходимым компонентом лечения для оптимизации на границе «имплантат-кость» в сроки характерные для физиологического течения адаптивной перестройки, является проведение в послеоперационном периоде фармакологической коррекции интенсивности резорбции и костеобразования.*

**Ключевые слова:** остеопороз, эндопротезирование тазобедренного сустава, алендронат, альфакальцидол, коррекция интенсивности резорбции и костеобразования



Операция эндопротезирования тазобедренного сустава все чаще выполняется на фоне системного остеопороза. Это обусловлено, с одной стороны, увеличением продолжительности жизни, что повышает риск появления не только дегенеративно-дистрофических заболеваний, но и патологии, связанной с нарушением метаболизма костной ткани. По данным С.П. Миронова с соавт. [2], частота системного остеопороза при диспластическом коксартрозе у лиц старше 55 лет достигает 47%. С другой стороны, эндопротезирование все чаще становится операцией выбора у лиц с переломами шейки бедренной кости, возникшими как осложнение системного остеопороза. Нарушение ремоделирования костной ткани присуще заболеванию, по мнению некоторых исследователей [13], является фактором риска развития ранней асептической нестабильности имплантата. В этом случае физиологически оправданное усиление интенсивности резорбции в первой фазе адаптивной перестройки кости вблизи эндопротеза приводит к большей потере костной массы [1,18]. Сохранение дефицита костной ткани вблизи имплантата спустя 12—15 месяцев после операции может стать причиной развития ранней асептической нестабильности [17]. Эти данные дают основание полагать, что оптимизация интенсивности резорбции и костеобразования в кости, прилежащей к имплантату, особенно актуальна в течение первого года после операции. Возможность изменения интенсивности ремоделирования с помощью фармпрепаратов уже широко используется при лечении системного остеопороза [8] и бисфосфонаты рассматриваются, как наиболее перспективные препараты для снижения интенсивности резорбции [7,15], в том числе и вблизи имплантата [8].

Целью настоящего исследования стала оценка влияния алендроната в комбинации с альфакальцидолом на течение адаптивной перестройки прилежащей к имплантату костной ткани при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов с системным остеопорозом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное исследование динамики МПК зон Груена после эндопротезирования тазобедренного су-

става у двух разделенных случайным образом групп пациенток, которым эндопротезирование тазобедренного сустава выполнялось на фоне системного остеопороза (сочетание деформирующего артроза и системного остеопороза или перелом шейки бедра на фоне системного остеопороза). Диагноз остеопороза подтверждался при рентгенденситометрии (потеря костной ткани не меньше чем  $-2.5$  SD по Т-критерию) или наличием низкоэнергетических переломов тел позвонков. Одна группа пациенток (15 женщин, возраст 50—65 лет) получала алендронат (препарат Фосамакс-70, изготовитель «Merck SharpLohme BV, регистрационный номер: П №0089777) 1 раз в неделю и альфакальцидол (Альфа ДЗ ТЕВА — регистрационный номер в РФ: П № 012070/01-2000, капсулы по 0,25 и 1.0 мкг). Суточная доза альфакальцидола определялась уровнем кальция крови. Кроме того, пациентки ежедневно получали не менее 1200 мг кальция (в виде продуктов, содержащих кальций, или препаратов карбоната кальция).

Необходимость сочетанного назначения алендроната с альфакальцидолом была обусловлена отмеченным в последние годы в популяции ростом числа лиц с дефицитом витамина Д3. Альфакальцидол, обеспечивая адекватное поступление кальция и фосфора из кишечника, поддерживает нормальный уровень кальция в крови, что является необходимым условием для минерализации вновь образованной костной ткани [3].

Вторая группа (контрольная — 17, возраст 51—65 лет) в течение первого года после аналогичной операции получали по той же схеме только карбонат кальция. Сравнимые группы существенно не различались по возрастному признаку, наличию таких вредных привычек, как курение, употребление алкоголя.

Лечение в обеих группах начиналось спустя 2—2,5 недели после операции и продолжалось в течение 12 месяцев. Варианты схем и дозы препаратов представлены в табл. 1.

В исследование включались только пациентки, которым имплантировался эндопротез Цваймюллера, фирмы «Endoprosthetic Plus», что исключало влияние дизайна эн-

\* e-mail: rod06@inbox.ru

Таблица 1

Схемы назначения фармпрепаратов после эндопротезирования тазобедренного сустава для ранней профилактики асептической нестабильности имплантата

| Исходные значения Са крови | Алендронат  | Альфакальцидол  | Карбонат кальция                                 |
|----------------------------|---|---|--|
| 2,35 мМ/л и выше           | 70 мг один раз в неделю в течение 12 мес., начиная спустя 2 недели после операции | 0,25 мкг. в сутки в течение 12 месяцев, после операции  | С 1-го дня лечения по 1500 мг. в день, постоянно |
| 2,1—2,30 мМ/л              | 70 мг один раз в неделю в течение 12 мес., начиная спустя 2 недели после операции | 0,5—0,75 мкг. ежедневно в течение 12 месяцев  | С 1-го дня лечения по 1500 мг. в день, постоянно |
| Менее 2,0 мМ/л             | 70 мг один раз в неделю в течение 12 мес., начиная спустя 4 недели после операции | 0,75—1,25 мкг. постоянно в течение всего периода лечения под контролем уровня Са крови. При сохранении низкого уровня Са доза препарата может быть увеличена до 2,0 мкг | С 1-го дня лечения по 1500 мг. в день, постоянно |

допротеза на потерю МПК. Больные, у которых на рентгенограммах выявлялись нарушения «метафизарного заполнения», а вальгусное или варусное отклонение ножки эндопротеза превышало 10 градусов, исключались, так как эти особенности установки компонента эндопротеза могли повлиять на величину потери массы кости, прилежащей к эндопротезу. Ходьба с помощью двух костылей разрешалась с третьего дня после операции, и в течение 6 недель рекомендовалась только частичная нагрузка на оперированную конечность. Разгрузка с помощью двух костылей продолжалась до 3-х месяцев, в течение еще 3—4 месяцев рекомендовалась ходьба с тростью.

Так как в течение первых 15 месяцев после операции (период адаптивной перестройки) многократно, с интервалом в 3 месяца, оценивалась минеральная плотность костной ткани (МПК), прилежащей к эндопротезу, в исследование включались только жители Москвы и Московской области, давшие добровольное согласие на повторную рентгеноденситометрию. Для исключения влияния техники хирургического вмешательства на особенности динамики МПК операции выполнялись одной и той же бригадой хирургов.

Количественная оценка массы костной ткани, прилежащей к эндопротезу, проводилась в зонах Груена [11] которые определялись во фронтальной плоскости в положении больного на спине. Исследование выполнялось одним и тем же рентгенологом по ортопедической программе Prosthetic hip на рентгеновском денситометре «Lunar Prodigy» (США). На рисунке (рис.1) представлено расположение 7 зон Груена (R1—R7). Первое измерение МПК проводилось спустя 2—2,5 недели после операции и расценивалось как базовое. При последующих исследованиях через 6, 12, 15 месяцев рассчитывалось изменение МПК в процентах по отношению к базовой величине. Средняя МПК (в процентах) для всех зон Груена была обозначена как RR и рассчитывалась по формуле:  $RR(\%) = \text{МПК средняя}(\%) = [R1(\%) + R2(\%) + R3(\%) + R5(\%) + R6(\%) + R7(\%)]$ .

Рис. 1. Зоны Груена

R1 — проксимально и латерально по отношению к ножке протеза и соответствует области большого вертела;

R2 — включает в себя ту часть бедренной кости, которая контактирует с центральной частью ножки эндопротеза и расположена дистально от R1;

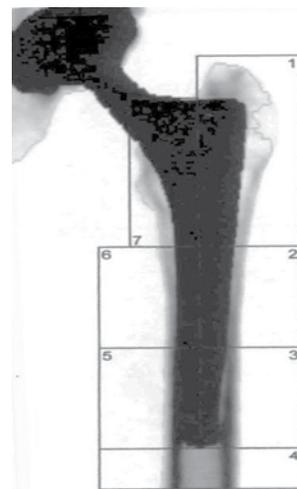
R3 — соответствует части диафиза бедренной кости прилежащей к области дистального наружного отдела ножки протеза и располагается ниже зоны R2;

R4 — занимает диафиз бедренной кости, расположенный непосредственно ниже дистального конца ножки эндопротеза;

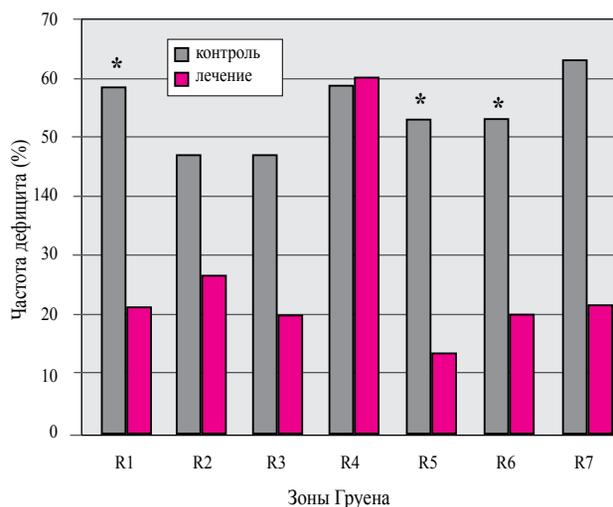
R5 — находится напротив зоны R3 и соответствует части диафиза бедренной кости, прилежащей к медиальной поверхности дистального отдела ножки эндопротеза.

R6 — находится напротив зоны R2. Включает в себя участок бедра, прилежащий к медиальной поверхности ножки протеза в области ее центральной части;

R7 — находится над зоной R6 и занимает область малого вертела.



Полученные данные обрабатывались с помощью статистического пакета SPSS. Принадлежность к нормальному распределению значений МПК в каждой группе была тестирована с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. При неоднородности дисперсий в двух сравниваемых группах (тест Левина), которая была отмечена примерно в половине выборок, применялся t-тест Welch, в остальных случаях — t-тест для двух независимых выборок с двусторонним 5% уровнем значимости. В случаях существенного отклонения от нормального распределения использовали U-критерий Манна—Уитни. По тем же причинам для проведения дисперсионного анализа использовали (судя по тесту



Статистически значимые различия между группами \*  $p < 0.05$  (точный критерий независимости Фишера).

Рис.2. Частота сохранения дефицита МПК

Левина) либо метод Уэлча, либо обычный однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

Оценку доли положительных и отрицательных результатов в основной группе в сравнении с контролем проводили с использованием таблиц сопряженности 2×2 с анализом по точному критерию независимости Фишера с двусторонним 5% уровнем значимости (таблицы сопряженности 1-го типа). С помощью тех же таблиц вычисляли ряд показателей клинического исхода. В отдельных случаях была использована таблица 2×4 с анализом по Кохрану—Мантелу. Поскольку критерием эффективности лечения к моменту завершения адаптивной перестройки являлось восстановление, либо прирост МПК относительно ее базовых значений, проводилась оценка частоты сохранения дефицита МПК и расчет таких показателей, как относительный риск сохранения дефицита (ОР), снижение относительного риска его сохранения (СОР), шанс его сохранения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Спустя 6 месяцев после операции (табл. 2) в группе, получавшей алендронат в комбинации с альфакальцидолом потеря МПК, достоверная относительно базовых значений, выявлялась во всех зонах Груена, в группе контроля — только в зоне R2 и R7. Причем в группе лечения потеря МПК в зоне R6 и R7 оказалась больше, чем в группе контроля, но достоверно: соответственно  $-10.8\% \pm 3.1\%$  и  $-12.1\% \pm 2.9\%$  против  $-5.5\% \pm 3.8\%$  и  $-7.0\% \pm 3.4\%$ .

Показатель RR контрольной группы ( $-2.6\% \pm 1.5\%$ ) достоверно не отличался от базовых значений, в то время как в группе лечения был ( $-7.7\% \pm 1.9\%$ ) достоверно ниже ( $p < 0.01$ ). Межгрупповые различия этого показателя оказались также достоверными ( $p = 0.046$ , ANOVA.)

К 12 месяцу (табл. 3) у пациенток, получавших комбинированное лечение, достоверный дефицит МПК относительно базовых значений сохранялся только в зоне R4 ( $p < 0.05$ ), в остальных — МПК была выше или снижение было недостоверным. В контрольной группе наоборот отмечался дефицит МПК во всех зонах, кроме R1, причем в зонах R5 и R7 был достоверным ( $0.05 > p \geq 0.01$ ). Минимальными с базовыми значениями оказались различия только в зоне R4.

При сравнении исследуемых групп достоверные различия ( $p < 0.05$ ) выявлены в зоне R3 и R5 (представлены кортикальной костью). Появление достоверных различий в зонах

сравниваемых групп было вызвано разнонаправленным характером изменений во временном интервале 6—12 месяцев после операции: на фоне приема алендроната в комбинации с альфакальцидолом МПК восстановилась до исходных значений или даже (недостоверно) превышала их, в группе контроля, наоборот, дефицит МПК увеличился по сравнению с предыдущим обследованием.

Показатель RR контрольной группы ( $-5.0\% \pm 1.9\%$ ) в этот период был достоверно ниже его базовых значений ( $0.05 > p \geq 0.01$ ), в группе лечения недостоверно их превышал ( $2.3\% \pm 2.4\%$  (t-критерий для независимых выборок)). При межгрупповом сравнении показатель RR в группе лечения оказался достоверно выше ( $p < 0.028$ , критерий Манна-Уитн).

К 15 месяцу различия между основной и контрольной группой стали еще более выраженными. В группе лечения (табл. 4) МПК во всех зонах, кроме R4, превышала базовые значения, причем в R1, R5 и R6 различия с базовыми значениями были достоверными ( $0.05 > p \geq 0.01$ ). В контрольной группе, наоборот, во всех зонах кроме R2 сохранялся дефицит, причем в зоне R6 — достоверный ( $0.05 > p \geq 0.01$ ). Достоверные по зонам межгрупповые различия были отмечены в зоне R1 и R5 ( $p < 0.05$ ).

Показатель RR ( $3.7\% \pm 1.7\%$ ) в группе получавшей препараты, оказался достоверно больше базовых значений ( $p = 0.049$ ), в контрольной группе, наоборот, сохранялся (недостоверный) дефицит ( $-1.1\% \pm 3.0\%$ ). Межгрупповые различия этого показателя оказались достоверными ( $p = 0.021$ , ANOVA.)

Изменения показателя RR на временном интервале 6—15 месяцев носили характер, близкий к линейному, только в группе лечения ( $r = 0.4$ ,  $p < 0.000$ ), где УК составил 1.39, а ежемесячный прирост достигал 1.28%. В группе контроля наоборот (r) был близким к 0, также крайне низким оставался средний ежемесячный прирост: 0.16%, а изменения МПК во времени носили хаотический характер, не свойственный нормальному течению ремоделирования. В группе, получавшей лечение значения RR (дисперсионный анализ ANOVA), в исследуемых временных точках достоверно отличались ( $p < 0.000$ ), в то время как, в группе контроля различия значений были не достоверны ( $p < 0.06$ ).

При сравнении частоты сохранения дефицита МПК (рис.2) выявлено, что у пациентов контрольной группы дефицит МПК по зонам Груена отмечался чаще, но достоверными различия ( $p < 0.05$ ) между группами были только в зоне R1, R5 и R6.

Таблица 2

**Изменение МПК (%) относительно базовых значений и различия между сравниваемыми группами женщин в зонах Груена спустя 6 месяцев после операции эндопротезирования на фоне системного остеопороза.**

|          | R1               | R2                  | R3                  | R4                  | R5               | R6                   | R7                   |
|----------|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------|----------------------|----------------------|
| Контроль | $-2.2 \pm 3.0$   | $-7.5 \pm 3.1^*$    | $-5.4 \pm 3.6$      | $-1.2 \pm 4.0$      | $-3.1 \pm 2.4$   | $-5.5 \pm 3.8$       | $-7.0 \pm 3.4^*$     |
| Лечение  | $-6.7 \pm 3.2^*$ | $-9.7 \pm 2.5^{**}$ | $-6.2 \pm 1.6^{**}$ | $-6.0 \pm 1.6^{**}$ | $-4.4 \pm 1.6^*$ | $-10.8 \pm 3.1^{**}$ | $-12.1 \pm 2.9^{**}$ |

Статистически значимые отличия: по отношению к базовому исследованию \* $0.05 > p \geq 0.01$ , \*\* $p < 0.01$  (t-критерий для одной выборки)

Таблица 3

**Изменение МПК (%) относительно базовых значений и различия в зонах Груена сравниваемых групп женщин спустя 12 месяцев после операции эндопротезирования на фоне системного остеопороза.**

|          | R1            | R2             | R3                 | R4               | R5                 | R6             | R7               |
|----------|---------------|----------------|--------------------|------------------|--------------------|----------------|------------------|
| Контроль | $1.2 \pm 2.0$ | $-3.5 \pm 2.$  | $-6.6 \pm 3.3$     | $-0.8 \pm 4.4$   | $-6.6 \pm 2.8^*$   | $-4.5 \pm 3.8$ | $-5.6 \pm 2.2^*$ |
| Лечение  | $4.6 \pm 4.5$ | $-1.3 \pm 2.4$ | $0.4 \pm 2.5^{##}$ | $-4.2 \pm 1.5^*$ | $0.3 \pm 1.9^{##}$ | $2.9 \pm 4.0$  | $-0.8 \pm 4.6$   |

Статистически значимые отличия: по отношению к базовому исследованию

\* $0.05 > p \geq 0.01$  (t-критерий для одной выборки),

Статистически значимые различия между группами

## $p < 0.05$  (критерий Манна-Уитни)

### ОБСУЖДЕНИЕ

Внедрение компонентов эндопротеза тазобедренного сустава в бедренный канал и вертлужную впадину вызывает повреждение тканей, изменяется динамическая нагрузка (из-за разных деформационных характеристик ножка передает на кость превалирующую долю нагрузки, известную как «касательные деформации»), что приводит к высвобождению медиаторов воспаления. Реакция костной ткани на эти изменения проявляется усилением резорбции, что увеличивает потерю прилегающей к имплантату костной массы. Этот период, известный как стрессовое ремоделирование или stress shielding [10], является реакцией приспособления костной ткани к новым условиям. Первоначальное усиление резорбции костной ткани у здоровых лиц через 6 месяцев [17] сменяется адекватным усилением костеобразования. Восстановление ранее потерянной

костной массы на границе «имплантат-кость» в срок 12—15 месяцев с момента операции имеет своей целью формирование вторичной или «биологической» стабильности имплантата [10,16]. При системном остеопорозе дооперационные нарушения (микроархитектоника трабекул, их повышенная хрупкость, усиление резорбции или, наоборот, снижение интенсивности костеобразования) изменяют нормальное течение адаптивной перестройки. Как следствие увеличивается микроподвижность имплантата относительно прилегающей кости, поэтому резорбция [19] может превалировать над костеобразованием. Это нарушение приводит к формированию дефицита костной ткани. Сохранение дефицита костной ткани вблизи имплантата к 12—15 месяцу после операции, в свою очередь, становится причиной развития ранней асептической нестабильности [10].

Интенсивность резорбции костной ткани, как установлено, может регулироваться фармпрепаратами [9,14,15]. Наиболее перспективными препаратами способными ее изменить уже давно считаются бисфосфонаты [15,22]. Одним из препаратов этой группы является алендронат. Его способность снижать интенсивность резорбции костной ткани убедительно доказана в клинической практике при лечении высокооборотных форм системного остеопороза [8]. Имеются также сообщения о его использовании у пациентов после операции эндопротезирования [5,6,23]. Однако целесообразность их применения в этих случаях по-прежнему воспринимается неоднозначно и есть данные [20], что алендронат не снижает интенсивности остеолитической активности вблизи компонентов эндопротеза. Вышеизложенное стало основанием для выполнения настоящего исследования. Тем более, что остается неясным, в какие сроки и в каких зонах Груена превалирует потеря МПК, как меняется интенсивность восстановления кости (отражение процесса костеобразования) у пациентов, оперированных на фоне системного остеопороза.

Проводился сравнительный анализ динамики МПК в течение первых 15 месяцев (срок, необходимый для формирования вторичной (биологической) стабильности эндопротеза) после операции эндопротезирования двух групп пациентов, оперированных на фоне системного остеопороза. Группа лечения получала комбинацию бисфосфоната с альфакальцидолом и карбонат кальция (или продукты его со-

держание) в суточной дозе 1200 мг. Контрольная группа — только карбонат кальция в той же дозе (или эквивалентное количество кальция с пищей).

Результаты нашего сравнительного анализа МПК двух групп пациенток спустя 6 месяцев после операции оказались на, первый взгляд, неожиданными: у пациенток из группы лечения потеря МПК относительно базовых значений (МПК первого после операции исследования) выявлялась во всех зонах, в контроле — только в зоне R2 и R7. Большая потеря в группе лечения подтверждалась и при сравнении показателя RR ( $p=0.046$ ). Однако в последующие 6—15 месяцев в группе лечения, в отличие от контроля, наблюдался интенсивный прирост костной массы. Так, МПК в группе лечения во всех зонах Груена восстановилась до исходных значений или даже (недостаточно) превышала их уже к 12 месяцу после операции, в группе контроля, наоборот, дефицит МПК в тех же зонах увеличился по сравнению с предыдущим обследованием. Наиболее высокие значения МПК зоны R3 и R5 (представлены кортикальной костью) и показатель RR в группе лечения подтверждали, по нашему мнению, способность алендроната в комбинации с альфакальцидолом влиять на интенсивность ремоделирования не только губчатой, но и кортикальной кости. Увеличение массы кортикальной кости является одной из составляющих прочности кости, поэтому назначение в послеоперационном периоде препаратов оказывающих влияние на массу кости, может иметь значение и для профилактики перипротезных переломов.

Сравнительная оценка показателя RR на интервале 6—15 месяцев с использованием дисперсионного анализа (ANOVA) позволила выявить различия характера ремоделирования кости, прилегающей к имплантату. Оказалось, что в группе контроля изменения МПК в отличие от группы лечения носили хаотический характер, не свойственный нормальному течению ремоделирования, и это сказывалось на ежемесячном приросте костной ткани. Назначение алендроната с альфакальцидолом способствовало нормализации ремоделирования и его переходу на более физиологичный уровень, что подтверждалось высоким ежемесячным приростом МПК: соответственно 1.28% в группе лечения против 0.16% в группе контроля. Это различие прироста МПК дает основание предположить, что некоторое усиление по-

**Таблица 4**  
Изменение МПК (%) относительно базовых значений и различия между группами в зонах Груена к 15 месяцам после операции эндопротезирования на фоне системного остеопороза.

|          | R1         | R2       | R3        | R4       | R5         | R6        | R7        |
|----------|------------|----------|-----------|----------|------------|-----------|-----------|
| Контроль | -0.04±3.2  | 0.12±4.0 | -2.09±4.3 | -3.0±3.9 | -1.27±2.0  | -5.2±5.0* | -1.04±3.5 |
| Лечение  | 7.3±3.4*## | 2.4±1.9  | 3.5±2.6   | -1.6±1.7 | 3.6±1.7*## | 6.4±2.8*  | 2.7±2.2   |

Статистически значимые отличия: по отношению к базовому исследованию

\* $0.05 > p \geq 0.01$  (t-критерий для одной выборки).

Статистически значимые различия между группами

##  $p < 0.05$  (критерий Манна-Уитни)

**Таблица 5**  
Критерии эффективности использования алендроната в комбинации с альфакальцидолом при эндопротезировании тазобедренного сустава у женщин на фоне системного остеопороза.

|                  | R1   | R2   | R3   | R4   | R5   | R6   | R7   |
|------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| ОР               | 0.36 | 0.57 | 0.43 | 1.02 | 0.25 | 0.38 | 0.34 |
| СОР              | 74%  | 43%  | 57%  | —    | 75%  | 62%  | 66%  |
| Шанс для лечения | 0.27 | 0.36 | 0.25 | —    | 0.15 | 0.25 | 0.27 |

тери МПК, отмеченное к 6 месяцу после операции, в группе лечения по сравнению с контролем имело своей «целью» обеспечение более интенсивного прироста костной ткани. Известно, что процессы резорбции и костеобразования как в норме, так при патологических состояниях остаются взаимообусловленными, и изменение одного из них неизбежно приводит к аналогичному изменению другого, т.е. интенсивность ремоделирования под влиянием проводимого лечения переходит на другой уровень. Однако это усиление интенсивности резорбции не выходило за пределы физиологического, так как на временном интервале 6—12 месяцев наблюдался значительно больший, чем в контроле, прирост массы кости. Связь прироста МПК с некоторым увеличением интенсивности резорбции в первые месяцы после артропластики ранее отмечалась и другими исследователями [21]. Сохранение более высокого уровня ремоделирования в группе лечения, по нашему мнению, связано с приемом альфакальцидола, который снижает вероятность чрезмерного угнетения интенсивности резорбции бисфосфонатом. Ранее нами были получены доказательства [3] стимулирующего влияния альфакальцидола на остеокластогенез.

Более интенсивный прирост МПК на фоне лечения по сравнению контрольной группой и, прежде всего, в проксимальных зонах является свидетельством успешного формирования новой костной ткани (остеоинтеграции) на границе «имплантат-кость». Роль восстановления МПК этих зон для профилактики асептической нестабильности имплантата была отмечена ранее [18]. Улучшение условий формирования стабильности имплантата в группе лечения подтверждалось как снижением относительного риска сохранения дефицита МПК в зонах Груена и шанса сохранения дефицита МПК, так и низким ОР по всем зонам, кроме R4. Согласно представлениям доказательной медицины, это возможно только при клинически значимой эффективности применения препарата или комбинации препаратов.

В то же время, отмеченное в контрольной группе к 15 месяцу после операции увеличение частоты дефицита МПК в зоне R6, полагаем, можно рассматривать как объективный фактор возможности увеличения микроподвижности феморального компонента, что, как известно [12], способствует усилению интенсивности резорбции и создает предпосылки для развития асептической нестабильности.

Таким образом, фармакологическая коррекция интенсивности резорбции и костеобразования как необходимый компонент при эндопротезировании тазобедренного сустава на фоне остеопороза или дооперационных метаболических нарушений в костной ткани — имеет своей целью обеспечение остеоинтеграции на границе «имплантат-кость» в сроки, характерные для физиологического течения адаптивной перестройки. В условиях ожидаемого увеличения числа больных, нуждающихся в эндопротезировании на фоне остеопороза, улучшение условий формирования биологической стабильности в период адаптивной перестройки не только снижает риск развития ранней асептической нестабильности и увеличит срок «выживаемости» имплантата, но и улучшит качество жизни.

## SUMMARY

*In a comparative study we investigated the influence of a combination of alendronate and alfacalcidol on the dynamics of bone mass density (BMD) at the site attached to the femoral component of endoprosthesis in total hip replacement in patients with systemic osteoporosis. Evaluation of performance of pharmacotherapy in the postoperative period on osteoporosis, systemic osteoporosis, sustained BMD deficit at Gruen regions confirmed that the essential component of osteointegration at the «implant-bone» site during the period of physiological adaptive remodeling after arthroplasty in women suffering from systemic osteoporosis is the pharmacological correction of the intensity of bone resorption in post-operative period.*

**Keywords:** osteoporosis, hip replacement, arthroplasty, endoprosthesis, alendronate, alfacalcidol, bone resorption

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ключниченко И.В. Независимые от имплантата факторы риска развития асептической нестабильности эндопротезов тазобедренного сустава. Автореферат дис. к.м.н. 2008. 34 С.
2. Миронов С.П., Родионова С.С. Остеопороз как одна из проблем травматологии и ортопедии. Сборник тезисов конференции «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии 2000, с.2
3. Родионова С.С. Метаболические остеопатии, системный остеопороз и остеомалация у взрослых. Автореф. докт. дисс. 1992. 27 С.
4. Родионова С.С., Нуждин В.И., Морозов А.К., Ключниченко И.В. Остеопороз как фактор риска асептической нестабильности при эндопротезировании тазобедренного сустава. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2007, №2 апрель-июнь, с.35—40.

5. Arabmotlagh M., Rittmeister M., Hennigs T. Alendronate prevents femoral periprosthetic bone loss following total hip arthroplasty: prospective randomized double-blind study. J. Orthop. Res. 2006, Jul. 24(7):1336—41.

6. Bragdon C. R., Doherty A.M., Jasty M., Rubash H., Harris W. H. Effect of oral alendronate on net bone ingrowth into canine cementless total hips. J Arthroplasty. 2005, Feb.20(2):258—63.

7. Chapurlat R. D., Arlot M., Burt-Pichat B., Chavassieux P., Roux J. P. et al. Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on long-term bisphosphonates: a bone biopsy study. J Bone Miner Res. 2008, vol. 23(7), p. 1150-1; author reply — p. 1152—3.

8. Cranney A., Wells G., Willan A., Griffith L., Zytaruk N., Robinson V., Black D., Adachi J., Shea B., Tugwell P., Guyatt G. The osteoporosis methodology group and the osteoporosis research advisory group. 2002. «Meta-Analysis of Alendronate for the Treatment of Postmenopausal Women: Ten Years Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women». Endocrine Reviews. 2002, 23(4):508—516.

9. Follet H., Li J., Phipps R.J., Hui S., Condon K., Burr D.B. Risedronate and alendronate suppress osteocyte apoptosis following cyclic fatigue loading. Bone. 2007, vol.40(4), p. 1172—7.

10. Glassman A.H., Bobyn J.D., Tanzer M. New femoral designs: do they influence stress shielding? Clin Orthop Relat Res. 2006, № 453, p. 64—74.

11. Gruen T.A. Radiographic criteria for the clinical performance of uncemented total joint replacements. Quantitative characterization and performance of porous implants for hard tissue applications. ASTM STP 953, Philadelphia, American Society for testing material, 1987, 207—218.

12. Karrholm J, Borssen B, Lowenhielm G, Snorrason F. Does early micromotion of femoral stem prostheses matter? 4–7-year stereoradiographic follow-up of 84 cemented prostheses. J Bone Joint Surg Br. 1994;76:912—917.

13. Korovessis P., Droutsas V., Piperos G., Michael A. et al. Course of bone mineral density changes around cementless Zweymüller total hip arthroplasty. A 4-year follow-up study. Arch. Orthop. Trauma Surg 1997. p.116, 60—65.

14. Lai K., Shen W., Yang C. et al. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. J. Bone J. Surg. 2005. Vol. 87A. P. 2155—2159.

15. Lillian I., Plotkin I., Virginia Lezcano, Jeff Thostenson, Robert S Weinstein, Stavros C Manolagas, I and Teresita Bellido, Connexin 43 Is Required for the Anti-Apoptotic Effect of Bisphosphonates on Osteocytes and Osteoblasts In Vivo. J Bone Miner Res. — 2008 — vol.23(11) — p. 1712—1721.

16. McMcAuley JP, Sychterz CJ, Engh CA Sr. Influence of porous coating level on proximal femoral remodeling. A postmortem analysis. Clin Orthop Relat Res. 2000 Feb;(371):146—53.

17. Nehme A., Maalouf G., Tricoire J.L., Giordano G., Chiron P., Puget J. Effect of alendronate on periprosthetic bone loss after cemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study. Rev. Chir. Orthop. Rep. App. Moteur. 2003. 89.p.593—598.

18. Randle R., Hungerford M., Materna W. et al. Higher failure rate and stem migration of an uncemented femoral component in patients with femoral head osteonecrosis than in patients with osteoarthritis. Acta Orthop. Scand. 2005. Vol. 76, N 1. P. 49—55.

19. Rosenthal L., Bobyn J., Brooks C. Temporal changes of periprosthetic bone density in patients with a modular noncemented femoral prosthesis. J Arthroplasty 1999, 14 71—76.

20. Rubash H, Dorr L, Jacobs J, Maloney, W., Saag, K., Malbecq, W., Leung, A. et al. Does alendronate inhibit the progressions of periprosthetic osteolysis? Trans. ORS 2004. 29:1492.

21. Shanbhag A.S., Hasselman C.T., Rubash H.E. The John Charnley Award :ingibition of wear debris mediated osteolysis in a canine total hip arthroplasty model. Clin Orthop. 1997. №344, p. 33—43.

22. Stephen Meraw S., Reeve C.M. Qualitative analysis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration. J. Periodontol, 1999, V. 70. №10. P. 1228—1233.

23. Wang C. J., Wang J. W., Ko J.V., Weng L. H., Huang C. C. Thee-years changes in bone mineral density around the knee after a six — month course of oral alendronate following total knee arthroplasty: a prospective randomized study. J. Bone Joint Surg (Am.) 2006., 88, p.267—272.

24. Wilkinson JM, Stockley I, Peel NF, et al. Effect of pamidronate in preventing local bone loss after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, controlled trial. J. Bone Miner Res 2001; 16(3):556—564.