

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра внутренних болезней № 1

ОСТЕОПОРОЗ

Учебно-методическое пособие
для студентов 5 и 6 курсов всех факультетов медицинских вузов,
врачей терапевтов, ревматологов, эндокринологов,
травматологов и хирургов

Гомель
ГомГМУ
2014

УДК 616.71-007.234

ББК 54.18

О-76

Авторы:

*О. А. Ярмоленко, И. И. Мистюкевич, Е. Г. Малаева, А. Н. Цырульникова,
Т. В. Алейникова, О. Б. Ходунов, Е. В. Цитко*

Рецензенты:

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры внутренних болезней № 3
Белорусского государственного медицинского университета

Е. И. Адаменко;

кандидат медицинских наук,
врач Республиканского научно-практического центра
радиационной медицины и экологии человека

Н. Г. Кадочкина

Остеопороз: учеб.-метод. пособие для студентов 5 и 6 курсов всех фа-
О-76 культетов медицинских вузов, врачей терапевтов, ревматологов, эндо-
кринологов, травматологов и хирургов / О. А. Ярмоленко [и др.]. —
Гомель: ГомГМУ, 2014. — 100 с.

ISBN 978-985-506-691-1

В учебно-методическом пособии представлены этиопатогенетические механизмы развития, клинические проявления, критерии диагностики, современные методы лечения остеопороза. Отражены гендерные и возрастные особенности остеопороза.

Предназначено для студентов 5 и 6 курсов всех факультетов медицинских вузов, врачей терапевтов, ревматологов, эндокринологов, травматологов и хирургов.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 14 октября 2014 г., протокол № 7.

УДК 616.71-007.234

ББК 54.18

ISBN 978-985-506-691-1

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>Перечень условных обозначений</i>	<i>4</i>
<i>Введение.....</i>	<i>5</i>
1. Строение и функция кости. Ремоделирование костной ткани	7
1.1. Макроскопическое строение костной ткани	7
1.2. Микроскопическое строение костной ткани.....	8
1.3. Перестройка костной ткани	11
2. Этиопатогенез остеопороза	16
3. Определение и классификация остеопороза.....	18
3.1. Ювенильный остеопороз	20
3.2. Идиопатический остеопороз	20
3.3. Классификация остеопороза по МКБ 10 пересмотра	21
3.4. Вторичный остеопороз	22
4. Клиническая картина остеопороза.....	36
5. Диагностика остеопороза.....	41
5.1. Критерии диагноза «остеопороз»	41
5.2. Формулировка диагноза	58
6. Лечение остеопороза.....	60
6.1. Остеопороз у мужчин	92
6.2. Остеопороз у детей	93
6.3. Остеопороз и атеросклероз: биологические связи и общие методы лечения	97
<i>Литература.....</i>	<i>100</i>

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКТГ	— адренотропный гормон
БФ	— бисфосфонаты
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГАМК	— глутаминомасляная кислота
ГК	— гиперкортицизм
ГКС	— глюкокортикостероиды
ГМГ-КоА редуктаза	— гамма глутамил-коэнзим А редуктаза
ДНК	— дезоксирибонуклеотид
DEXA	— DualEnergyX-rayAbsorptionmetry
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
КФК	— креатинфосфокиназа
ЛФК	— лечебная физкультура
МКБ	— международная классификация болезней
МПК	— минеральная плотность костной ткани
ОБ	— остеобласты
ОК	— остеокласты
ОП	— остеопороз
ПКМ	— пиковая костная масса
ПТГ	— паратиреоидный гормон
РНК	— рибонуклеотид
СД	— сахарный диабет
СО	— стероидный остеопороз
СТГ	— соматотропный гормон
SD	— стандартные отклонения
SOS	— скорость распространения ультразвука
ХБП	— хроническая болезнь почек

ВВЕДЕНИЕ

Проблема ОП существовала всегда, однако характер «безмолвной эпидемии» приобрела на рубеже XX–XXI вв. Термин «остеопороз» появился во Франции в начале 1820-х гг. как общее описание патологии кости. Его возникновение традиционно связывают с французским патологоанатомом Jean George Martin Lobstein, открывшим миру несовершенный остеогенез. Для описания поврежденной кости человека J. Lobstein использовал греческое слово «osteon», к которому добавил «poros» (маленькая дыра). Термин очень быстро прижился в медицинских словарях Франции и Германии и уже в 1885 г. был четко отделен от понятия остеомалация, однако в англоязычных медицинских справочниках появился лишь в начале XX в. Классический постменопаузальный ОП был описан в 1941 г. американским эндокринологом Fuller Albright. Он предположил, что состояние связано с дефицитом эстрогенов и сумел привлечь внимание общественности к этой проблеме.

По данным ВОЗ, остеопороз среди неинфекционных заболеваний занимает четвертое место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета. Главная опасность ОП в том, что болезнь долгие годы протекает скрытно, ее наличие у большинства пациентов выявляется уже в запущенной стадии после перелома костей, когда лечение, как правило, малоэффективно.

Высокая смертность, инвалидизация, значительное снижение качества жизни, высокие затраты на лечение, быстрый рост распространенности делают ОП не только медицинской, но и значимой медико-социальной проблемой современности. ОП называют также и самым полидисциплинарным заболеванием, учитывая, что изменения, связанные с ним, имеют отношение не только к ревматологии, но и к травматологии, ортопедии, гинекологии, эндокринологии и другим специальностям.

Миллионы людей во всем мире страдают от остеопоротических переломов. Переломы костей при ОП возникают даже при небольшой травме, например, при падении. Переломы позвонков при остеопорозе могут случиться при подъеме тяжестей, тряске при езде. Приблизительно 9 млн остеопоротических переломов были зафиксированы в мире в 2000 г., у 1,6 млн были переломы шейки бедра, у 1,7 млн — переломы предплечья, у 1,4 млн — переломы позвоночника. Переломы бедра приводят к снижению ожидаемой средней продолжительности жизни на 12–13 % (B. Lees et al., 1993). При переломе тазобедренного сустава большинство смертельных случаев происходит в первые 3–6 месяцев после происшествия, из которых 20–30 % обычно связаны с самим переломом.

Данные ВОЗ свидетельствуют о том, что продолжительность койко-дня при лечении остеопоротического перелома бедра превышает эти дан-

ные по сравнению с такими заболеваниями, как рак молочной железы, инфаркт миокарда, хронические заболевания легких, СД и др.

В Европе ОП имеют каждая четвертая женщина и каждый восьмой мужчина в возрасте 50 лет и старше. В Республике Беларусь по статистическим данным среди взрослого населения ОП может быть выявлен приблизительно у 100 тыс. мужчин и около 400 тыс. женщин, к 70 годам более половины женщин и около 20 % мужчин имеют выраженный остеопенический синдром или ОП.

До недавнего времени остеопороз интересовал врачей лишь как неизбежное заболевание лиц пожилого возраста. Диагностика была затруднена и ограничивалась рентгенографией, а лечение сводилось к рекомендациям по питанию и приему простых препаратов кальция.

В мире ситуация изменилась в первой половине 80-х гг. XX в., когда в Национальном институте здоровья США была проведена конференция по ОП и начаты научные исследования по этой проблеме. Сегодня работают Европейская и Всемирная ассоциация по остеопорозу, ежегодно проводятся конгрессы и симпозиумы, выполнены многоцентровые международные исследования по изучению распространенности ОП, оценке эффективности разных лекарственных препаратов. Ежегодно 20 октября отмечается Международный день борьбы с остеопорозом, в рамках которого проводятся многочисленные мероприятия, предусматривающие знакомство населения с заболеванием, представляется информация по профилактике и лечению ОП.

В Республике Беларусь, также как и в России, интерес к ОП резко возрос в начале 90-х гг. XX в., когда в практику здравоохранения Республики Беларусь было внедрено новое современное диагностическое оборудование, позволяющее не только в ранние сроки определять наличие ОП, но и оценивать эффективность лекарственной терапии.

Российская ассоциация по остеопорозу создана в 1995 г., инициатор ее создания заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Л. И. Беневоленская (1930–2012), сейчас ассоциацию возглавляет профессор, доктор медицинских наук Ольга Михайловна Лесняк.

На сегодняшний день в Республике Беларусь проведено множество конференций и съездов с участием терапевтов, гериатров, ревматологов, травматологов, заинтересованных проблемой ОП, лекции и практические занятия по ОП включены в программы тематического усовершенствования БЕЛМАПО, на кафедрах внутренних болезней медицинских университетов.

В Республике Беларусь созданы и успешно работают Белорусское общественное объединение «Победим остеопороз вместе» и Минский городской центр профилактики остеопороза (функционирует с февраля 2007 г. на базе 1-й городской клинической больницы), возглавляет которые доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и ревматологии Белорусской медицинской академии последипломного образования Эмма Владимировна Руденко.

1. СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИЯ КОСТИ. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

Понятие «кость» имеет двойное значение. Этим термином называют и орган, и ткань. При этом практические врачи не всегда понимают принципиальные различия между двумя понятиями.

Кость — обособленная анатомическая структура (орган), которая состоит из нескольких разновидностей соединительных тканей (костной, хрящевой, плотной соединительной), имеет самостоятельные источники кровоснабжения и иннервации. Являясь одним из основных структурных элементов опорно-двигательного аппарата человека, кости выполняют опорную, защитную и кроветворную функции, благодаря прерывным соединениям (суставам) обеспечивают движение частей тела, а также участвуют в минеральном обмене, выступая в качестве депо солей кальция, фосфора, магния и других химических элементов.

1.1. Макроскопическое строение костной ткани

В составе трубчатых костей выделяют несколько областей.

Диафиз, или тело трубчатой кости — место появления «первичного» центра окостенения. У взрослого человека состоит главным образом из компактного костного вещества, окружающего костномозговой канал, содержащий костный мозг.

Эпифиз — область, в которой в эмбриогенезе появляется «вторичный» центр окостенения (например, проксимальный и дистальный концы плечевой или бедренной костей). У взрослого человека эпифиз состоит преимущественно из губчатого костного вещества, тонкой пластинки компактного костного вещества, покрытой в области суставной поверхности гиалиновым хрящом. Длинные трубчатые кости имеют два эпифиза, короткие трубчатые кости кисти/стопы — по одному эпифизу (моноэпифизарные кости). У первой пястной/плюсневой кости, а также у фаланг пальцев кисти и стопы эпифизом является их проксимальный конец, у остальных пястных/плюсневых костей — дистальный. По причине наличия одного эпифиза эти кости имеют только одну хрящевую зону роста.

Эпифизарный хрящ (пластинки [зона] роста) находится на границе между эпифизом и диафизом. За счет пролиферации хрящевых клеток и последующего окостенения хряща в постнатальном онтогенезе происходит рост кости в длину.

Метафиз — участок кости, который находится на границе между эпифизом (эпифизарным хрящом) и диафизом. Состоит главным образом из губчатого костного вещества. Слой компактного костного вещества; в области метафиза тоньше, чем в диафизе. Во время роста костей в длину в метафизе интенсивно протекают процессы ремоделирования костной тка-

ни, в связи с чем эта область является местом частой локализации первичных костных опухолей (например, остеосаркомы длинных трубчатых костей у детей) и опухолеподобных заболеваний.

1.2. Микроскопическое строение костной ткани

Костная ткань является разновидностью скелетных тканей, развивается из мезенхимы и благодаря наличию большого количества камбиальных элементов и хорошей васкуляризации обладает высокой пластичностью и способностью к регенерации. Она состоит из клеток и сильно развитого основного вещества, содержащего коллагеновые волокна, сульфатированные гликозаминогликаны и белки (органический матрикс), а также неорганические соли (кристаллы гидроксиапатита и аморфный фосфат кальция). Неколлагеновые белки, входящие в состав органического матрикса, перечислены в таблице 1.

Таблица 1 — Белки межклеточного вещества костной ткани и их биологическая роль

Название белка	Биологическая роль.
Остеонектин (osteonectin, SPARC)	Протеин, связывающий кальций, апатит и матрикс, обеспечивает клеточную адгезию
α -2-HS-гликопротеин (α -2-HS-glycoprotein)	Хемотаксический фактор для моноцитов, участвует в минерализации
Остеокальцин (osteocalcin, bone GLA protein)	Участвует в стабилизации гидроксиапатита, связывает кальций, хемотаксический фактор для моноцитов, регулирует образование костной ткани
Матричный протеин, содержащий g-карбоксиглутамат (matrix-GLA-protein)	Ингибирует минерализацию матрикса
Остеопонтин (osteopontin, bone sialoprotein I)	Обладает адгезивными и цитокинетическими свойствами, усиливает пролиферацию соседних ОБ, связывает кальций
Сиалопротеин кости II (bonesialoprotein II)	Способствует прикреплению клеток к коллагену, связывает кальций и гидроксиапатит
24К Фосфопротеин (24K Phosphoprotein [α -1(I) procollagen N-propeptide)	Образуется в результате процессинга коллагена
Бигликан, протеогликан I (biglycan, proteoglycan I)	Участвует в разделении молекул коллагена и клеточной адгезии
Декорин, протеогликан II (decorin, proteoglycan II)	Участвует в создании коллагеновых фибрилл и в клеточной адгезии
Тромбоспондин, фибронектин (thrombospondin, fibronectin)	Связывающие факторы роста, участвуют в образовании гидроксиапатита
Другие белки (включая протеолипиды)	Участвуют в минерализации костной ткани
Факторы роста (IGF I & IGF II, β -TGF, BMPs)	Обеспечивают дифференцировку, пролиферацию и функциональную активность ОБ, стимулируют остеогенез при консолидации переломов

У взрослого человека костная ткань представлена в основном пластинчатой костной тканью, которая образована костными пластинками толщиной 3–10 мкм. В каждой из них коллагеновые волокна расположены параллельно друг другу. В то же время коллагеновые волокна соседних пластинок имеют иную пространственную ориентацию, в результате чего повышается механическая прочность костной ткани. В зависимости от расположения костных пластинок различают компактное и губчатое костное вещество. Структурные различия между кортикальной и трабекулярной костью заключаются в степени кальцификации, а именно, кортикальная кость кальцифицирована в среднем на 85 %, трабекулярная — на 17 %. Функциональные различия определяются структурными особенностями. Так, кортикальная кость выполняет механическую и защитную функции, трабекулярная — метаболическую. Количественные соотношения между кортикальной и трабекулярной костью в скелете в целом составляют соответственно 4:1. При этом кортикальная кость покрывает все наружные поверхности костей, преимущественно из нее состоят плоские кости и диафизы трубчатых костей. Из трабекулярной кости построен осевой скелет (отдельные тела позвонков) и дистальные отделы трубчатых костей. Остальной объем кости представлен костным мозгом, соединительной тканью и сосудами.

Основу компактного костного вещества составляют остеоны (гаверсовы системы), состоящие из 4–20 (в среднем 6) концентрических костных пластинок, вставленных одна в другую. В центре гаверсовой системы находится канал остеона (гаверсов канал), заполненный рыхлой волокнистой соединительной тканью с кровеносными сосудами и нервными волокнами. Каналы остеонов сообщаются между собой, с надкостницей и костномозговой полостью при помощи прободающих каналов (каналов Фолькманна). Между костными пластинками в лакунах располагаются остециты, связанные друг с другом отростками, лежащими в костных канальцах. По этим канальцам из периваскулярного пространства к остецитам поступают кислород и питательные вещества.

Губчатое костное вещество состоит из тонких костных перекладин (трабекул), перекрещивающихся между собой и образующих множество ячеек, в них находится костный мозг.

В состав костной ткани входят 3 типа клеток: ОБ, остециты и ОК.

ОБ развиваются из клеток-предшественников, которые в постнатальном онтогенезе присутствуют в периосте и эндосте, а также в соединительных тканях и периферической крови. В составе костной ткани эти клетки представлены в активной и неактивной форме.

Активные ОБ покрывают от 2 до 8 % поверхности кости. Они имеют кубическую или призматическую форму и округлое ядро с крупным ядрышком, расположенным в базальной части клетки, которая всегда обращена к поверхности кости. При помощи отростков ОБ соединяются с со-

седними клетками. Активные ОБ синтезируют межклеточное вещество костной ткани и осуществляют этот процесс только в составе группы из 100–400 клеток, которая называется костеобразующей единицей. Среди продуцируемых ОБ белков 90 % составляет коллаген 1-го типа. Кроме того, ОБ синтезируют разнообразные неколлагеновые белки, в том числе факторы роста: инсулиноподобные факторы роста (insulin-like growth factors, IGFs), тромбоцитарные факторы роста (platelet-derived growth factors, PDGFs); основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF), трансформирующий β -фактор роста (transforming growth β -factor, β -TGF), а также цитокины и морфогенетические белки кости. Большинство активных ОБ (около 50–70 %) завершают свое существование апоптозом, естественной запрограммированной клеточной смертью. Остальные клетки включаются в межклеточный матрикс и превращаются в остециты.

Около 95 % клеточного состава костной ткани составляют неактивные ОБ. Они представляют собой уплощенные клетки с редуцированными органеллами. От поверхности кости эти клетки отделены неминерализованной эндостальной мембраной толщиной 0,5 мкм. Она защищает кость от разрушающего действия ОК. Неактивные ОБ связаны с соседними клетками, в том числе с остеоцитами, при помощи отростков и участвуют в минеральном обмене костной ткани. На цитолемме неактивных ОБ сохранены рецепторы к гормонам и факторам роста. Поэтому при необходимости эти клетки способны переходить в активное состояние и участвовать в перестройке костной ткани. Неактивные ОБ также управляют перестройкой костной ткани посредством синтеза и выделения цитокинов и других веществ, способствующих дифференцировке ОК.

Остеоциты образуются из ОБ параллельно с формированием вокруг них минерализованного матрикса. Остеоциты составляют около 90 % от всех клеточных элементов костной ткани, расположены они в полостях (лакунах), окруженных коллагеновыми фибриллами и тонким слоем остеоида. Эти клетки не способны делиться, у них редуцированы органеллы и резко снижена синтетическая активность. Многочисленные отростки остеоцитов находятся в костных канальцах и связывают соседние клетки друг с другом, благодаря чему между ними обеспечивается транспорт питательных веществ и ионов. Функция остеоцитов состоит в поддержании нормального состояния межклеточного матрикса. Воспринимая механические и электрические сигналы, они запускают локальный процесс перестройки костной ткани. Остеоциты способны частично растворять матрикс и увеличивать размеры костных полостей, в которых они находятся. Этот процесс усиливается при недостатке витамина D и повышении уровня ПТГ.

ОК (специализированные макрофаги) — многоядерные клетки гематогенного происхождения (содержат от 4 до 20 ядер). Они способны разрушать костную ткань и поддерживать кальциевый гомеостаз. ОК располагаются на

поверхности разрушаемой костной ткани и создают в ней лакуны (лакуны Хаушипа) и глубокие каналы. В ацидофильной цитоплазме этих клеток содержится большое количество лизосом, митохондрий и пузырьков, хорошо развитый комплекс Гольджи. На цитолемме остеокластов располагаются рецепторы к кальцитонину, витронектину (avb3 vitronectin receptor), коллагену (a2b1collagen receptor) и интегринам (avb5 integrins).

Процесс разрушения костной ткани включает несколько этапов. Сначала ОК прикрепляется к поверхности кости и происходит герметизация зоны резорбции. Затем содержимое лакуны закисляется и начинается резорбция минеральных веществ основного вещества. В последующем под действием лизосомальных ферментов растворяются органические компоненты кости. Завершается процесс удалением продуктов распада из лакуны.

1.3. Перестройка костной ткани

На протяжении жизни под действием внешних механических воздействий осуществляется непрерывный процесс разрушения и одновременного воссоздания костной ткани, благодаря чему происходит адаптация костной системы к внешним нагрузкам и в организме поддерживается гомеостаз минеральных веществ.

В процессе перестройки костной ткани выделяют несколько фаз.

1. Начальная фаза. Ее стимулируют изменения механических нагрузок на кость (считается, что пусковым механизмом являются пьезоэлектрические токи, возникающие при деформации костей), микроповреждения костной ткани и многие другие причины, обусловленные взаимодействием костной системы с другими системами организма и внешней средой. Процесс перестройки начинается в результате действия следующих гуморальных факторов: ПТГ, инсулиноподобных факторов роста (соматомединов), интерлейкина-1, интерлейкина-6, простагландинов, кальцитриола (активного метаболита витамина D), а также кахектинов (факторов некроза опухолей).

Интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухоли (α -TNF), выделяемые мононуклеарными клетками костного мозга, стимулируют стромальные клетки и ОБ к продукции RANKL, IL-6, IL-11, M-CSF и GM-CSF — факторов, обеспечивающих процесс дифференцировки ОК. Кроме того, IL-1 и α -TNF способствуют образованию молекул, облегчающих межклеточные взаимодействия стромальных и гемопоэтических клеток.

Начальную фазу ремоделирования костной ткани могут блокировать или тормозить эстрогены.

2. Стадия вовлечения в процесс ОК. Многостадийный процесс дифференцировки моноцитов — клеток-предшественников ОК — начинается с активации гена PU.1, который кодирует одноименный транскрипционный фактор, детерминирующий развитие клеток-предшественников. В дальнейшем пролиферация клеток-предшественников, поддержание жизнеспособности и дифференцировка, а также поляризация ОК и сохранение их

функциональной активности осуществляются под влиянием химических управляющих сигналов, в число которых входят: фактор, стимулирующий образование колоний макрофагов, лиганд рецептора активатора ядерного фактора κB , остеопротегерин и др.

Фактор, стимулирующий образование колоний макрофагов (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF), продуцирует стромальные клетки и ОБ. Он связывается с соответствующими рецепторами (c-Fms) на поверхности клеток-предшественников ОК, и делает их готовыми к дифференцировке. При отсутствии фактора дифференцировка останавливается на стадии преостеокластов.

Лиганд рецептора активатора ядерного фактора κB (RANK—receptor activator of NF- κB ; NF- κB -transcription factor, nuclear factor κB , RANK-ligand, RANKL) — цитокин, который продуцируют стромальные клетки костного мозга, ОБ, Т-лимфоциты. Он взаимодействует с соответствующим рецептором на поверхности клеток-предшественников ОК. Активация ядерного фактора κB запускает ряд процессов, ведущих к дифференцировке ОК. Отсутствие этого фактора приводит к развитию болезни Альберс — Шенберга (врожденный системный ОП).

Мишенью ряда биологически активных веществ, усиливающих остеокластогенез, являются стромальные клетки костного мозга и ОБ, которые в ответ на взаимодействие с соответствующими рецепторами на клеточной поверхности усиливают продукцию RANKL. К таким факторам относят ПТГ и кальцитриол.

RANK и RANKL относятся к семейству факторов некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) и суперсемейству рецепторов факторов некроза опухоли (TNF receptor) соответственно.

Активация другого рецептора фактора некроза опухоли, p75 TNF α , вызывает противоположное действие — замедление остеокластогенеза.

Остеопротегерин — фактор, тормозящий остеокластогенез (osteoprotegerin, OPG, osteoclastogenesis-inhibitory factor, OCIF), — вырабатывается ОБ, связывает RANKL и таким образом предотвращает активацию клеток, предшественников ОБ. Длительное назначение пациентам глюкокортикоидов, ингибирующих транскрипцию гена-OPG, сопровождается развитием ОП.

Необходимым условием нормального функционирования уже дифференцированных ОК является их адекватная поляризация (формирование гофрированной каемки за счет изменения организации цитоскелета клетки) и герметизация зоны взаимодействия ОК с костью. Ключевую роль на этом этапе резорбции костной ткани играет $\alpha v \beta 3$ интегрин, который отдельные авторы рассматривают как эффективную мишень для антиостеопорозной терапии.

Наконец, морфологически зрелые ОК неспособны нормально функционировать при отсутствии молекул, способствующих разрушению костной ткани (катепсина К) и регулирующих транспорт ионов (карбонатгидразы II и H^+ -АТФ-азы).

3. Стадия рассасывания кости. Костную ткань разрушают зрелые ОК, осуществляется этот процесс дискретно, то есть в строго определенных местах, которые Е. М. Nauge и соавт. назвали компартмент (ячейка) перестройки кости. В каждом отдельно взятом компартменте резорбция костной ткани продолжается около 3 дней. Затем ОК в соответствии с генетической программой погибают. Однако апоптоз может задерживаться при недостатке эстрогенов (в связи с менопаузой, после удаления яичников и т. д.), которые являются супрессорами рецепторов активатора ядерного фактора κB и подавляют M-CSF-индуцированную дифференцировку миеломоноцитарных предшественников ОК.

Рассасывание костной ткани тормозит кальцитонин, интерферон, морфогенетические протеины кости (BMPs) и колониестимулирующий фактор (colony-stimulating factor, CSF-1). При этом β -интерферон (IFN-beta) задерживает дифференцировку ОК, препятствуя RANKL-индуцированной экспрессии c-Fos — одного из транскрипционных факторов, необходимых для дифференцировки ОК.

4. Стадия активации ОБ и синтеза остеоида. Параллельно с разрушением «старой» костной ткани за счет ОБ активно происходит образование «новой» костной ткани, которая заполняет резорбционные полости, сформировавшиеся в результате действия ОК. Наличие неразрывной связи между ОК и ОБ в процессе перестройки костной ткани дало основание объединить их в одну функциональную группу — так называемую базовую (основную) многоклеточную единицу (basic multicellular unit, BMU). Процесс превращения клеток-предшественников ОБ, в активные ОБ в составе BMU индуцируют морфогенетические белки кости (bone morphogenetic proteins, BMPs) — локальные факторы регуляции дифференцировки, которые, за исключением BMP-1, относятся к суперсемейству трансформирующих факторов роста (β -TGF). В экспериментах *in vitro* они индуцируют эктопическое образование костной ткани, у человека, стимулируют появление костной мозоли при переломах и восстановление альвеолярной кости при заболеваниях пародонта. Для дифференцировки клеток-предшественников остеобластов необходимо также присутствие связывающего фактора ядра альфа-1 (core binding factor alpha 1, Cbfa 1, иногда его называют Runx2) — основного транскрипционного фактора для остеобластической дифференцировки последующего остеогенеза. В свою очередь образование этого фактора стимулирует фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF). Кроме того, Cbfa 1 является промотором гена остеокальцина — главного белка межклеточного вещества костной ткани, который секретируется ОБ и большей частью встраивается в матрикс кости. Другая его часть попадает в кровоток и оказывает непосредственное стимулирующее влияние на синтез, резервирование и выведение гормонов, которые управляют метаболизмом кальция (кальцитонин, ПТГ). Кроме того, остеокальцин

оказывает ингибирующее действие на функционирование ОБ. Вовлечение в процесс перестройки кости ОБ стимулируют инсулиноподобные факторы роста (insulin-like growth factors, IGFs), факторы роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF) и ПТГ.

Соматомедины (инсулиноподобные факторы роста) активируют анаболические процессы (синтез ДНК, РНК и белка, включая протеогликаны), а также сульфатирование гликозаминогликанов. В свою очередь активность соматомединов определяет гормон роста (соматотропин). Факторы роста фибробластов — полипептидные митогены, которые активизируются в результате связывания и активации соответствующих рецепторов на клеточной мембране ОБ.

В качестве тормозных управляющих сигналов выступают глюкокортикоиды, которые способствуют апоптозу ОБ, а также оказывают прямое действие на экспрессию специфических генов ОБ, регулируют синтез и активность соответствующих факторов роста.

5. Стадия минерализации остеоида. Примерно через 10 дней после начала образования неминерализованного органического костного матрикса в связи со снижением продукции коллагена ОБ начинают синтезировать остеокальцин (osteocalcin) и остеопонтин (osteopontin, bonesialoprotein I). Эти белки связывают кальций и способствуют стабилизации кристаллов гидроксиапатита.

Скорость минерализации зависит от уровня в организме кальция, фосфора и ряда микроэлементов, который определяется количеством минералов, поступающих с пищей, и интенсивностью их экскреции через почки. Глюкокортикоиды ухудшают всасывание кальция в кишечнике, а кальцитриол в значительной мере определяет транспорт Ca^{2+} в кишечнике. ПТГ усиливает высвобождение кальция из кости, снижает его экскрецию с мочой и стимулирует переход витамина D в кальцитриол. Резорбцию ОБ ионов кальция и фосфора из тока крови контролирует гормон щитовидной железы — кальцитонин. Процесс минерализации остеоида тормозит пирофосфат.

6. Стадия вызревания минералов. Через 3 мес. после того, как полость резорбции замещается костной тканью, кристаллы минерала «упаковываются» более плотно и плотность новой кости увеличивается. Скорость процесса зависит от содержания минералов, в частности микроэлементов.

При ОП нарушается баланс процессов ремоделирования костной ткани с преобладанием резорбции. В результате вновь образующаяся при ремоделировании кость становится неполноценной. Костные трабекулы истончаются, перфорируются, местами полностью исчезают. Кортикальная кость также истончается за счет частичного замещения ее губчатой тканью, гаверсовы каналы ее расширяются. В целом это приводит к снижению прочностных механических характеристик кости и микроструктурным ее повреждениям, которые в свою очередь становятся причиной раз-

вития остеопоротических переломов (рисунок 1). В норме оба процесса — образование и разрушение уравновешены. Сроки физиологического ремоделирования кости: 1) фаза резорбции кости — 14–30 дней; 2) switch-over фаза (простагландин E2 ответственен за апоптоз остеокластов) — 10 дней; 3) фаза формирования кости — 90 дней; 4) фаза отдыха — 900 дней.

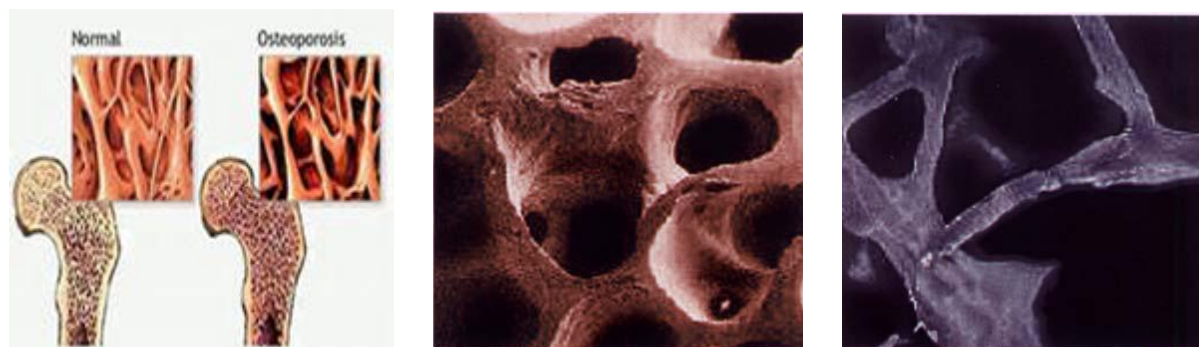


Рисунок 1 — Микрофотография губчатой ткани тела позвонка в норме (слева) и при остеопорозе (справа)

Биологический смысл феномена ремоделирования кости состоит в приспособлении механических свойств кости к постоянно меняющимся условиям окружающей среды. Рост и обновление скелета сопровождается регенерацией микроповреждений и поддержанием возможности перехода минералов в кровь и обратно. У взрослых людей ОБ продуцируют чуть меньше костной ткани, чем требуется. Следствием этого является отрицательный баланс кости, который составляет 0,5–1 % ежегодно. Данный феномен известен как «ассоциированная с возрастом остеопения».

Значительный прогресс в понимании остеокластогенеза был достигнут с открытием недавно новых членов семейства факторов некроза опухоли, их лигандов и рецепторов (RANKL-RANK-OPG), которые играют ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности ОК и могут быть молекулярными посредниками многих регуляторов. Молекулярная основа межклеточного взаимодействия может быть представлена следующим образом. RANKL (receptor activation of NF-kappa-ligand) — трансмембранный лиганд, экспрессированный на поверхности ОБ. Он продуцируется ОБ и индуцирует процесс дифференцировки и созревания ОК. RANKL является основным стимулирующим фактором в образовании зрелых ОК. Поэтому увеличение экспрессии RANKL приводит к резорбции костной ткани и, следовательно, к потере костной массы.

OPG-остеопротегерин — остеокластингибирующий фактор, гликопротеин, широко экспрессированный в различных тканях, является мощным ингибитором костной резорбции. OPG действует для RANKL как «мнимый» рецептор, блокирует взаимодействие с RANK и таким образом ингибирует формирование зрелых ОК, нарушает процесс остеокластогенеза и резорбцию костной ткани. Баланс между RANKL и OPG фактически определяет количество резорбированной кости.

Недавно были получены данные, что Т-клетки принимают участие в регуляции костного метаболизма. При индукции интерлейкина-17 (IL-17), который в эксперименте индуцировал экспрессию COX-2-зависимого простагландина E2 и RANKL в ОБ, авторы пришли к заключению, что IL-17 — важный цитокин для остеокластной резорбции. Однако наиболее важными медиаторами для действия различных систем в процессе ремоделирования костной ткани как в норме, так и при ОП является в настоящее время система RANKL-RANK-OPG.

Знание и изучение молекулярно-биологических механизмов перестройки костной ткани в физиологических условиях помогает в разработке эффективных методов лечения ОП.

2. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ОСТЕОПОРОЗА

Современные исследования, посвященные этиопатогенезу ОП, затрагивают особенности формирования скелета у детей, так как именно в этом возрасте костная масса увеличивается особенно интенсивно. Считается, что степень риска переломов в течение жизни определяется процессами активной минерализации костной ткани в течение первых двух десятилетий формирования скелета. У младенца в скелете содержится 25 г кальция. Наибольший прирост минеральной костной плотности (МКП) отмечается в период пубертата, к его завершению уровень костной массы в большинстве участков скелета достигает 86 %, а в отдельных участках — 100 % костной массы взрослого человека. В исследованиях выявлена связь между наличием у ребенка сниженной МКП и формированием сколиотической болезни. Установлено, что в большинстве случаев сколиоз протекает на фоне снижения МКП, причем выраженность изменений в позвоночнике прямо зависит от степени выраженности остеопении. Прирост денситометрических показателей у таких детей происходит медленнее, чем у их здоровых сверстников. По окончании периода роста они не достигают ПКМ, что в будущем может сыграть решающую роль в развитии ОП. То есть в юношестве активные процессы костеобразования обеспечивают накопление пика костной массы (ПКМ), к 25–30 годам в скелете накапливается от 1000 г до 1500 г солей кальция, в зрелости костная масса поддерживается в практически равновесном состоянии, а после 40 лет у женщин и 50 лет у мужчин начинает медленно снижаться (1–2 % в год) в результате возрастных нарушений образования костной ткани. Однако снижение трабекулярной массы костной ткани происходит значительно раньше — после 20 лет. На формирование здорового скелета оказывают влияние: наследственность, характер питания (достаточное потребление кальция, витамина D, белка), адекватная физическая активность, многие хронические заболевания и прием некоторых медикаментов.

80 % ПКМ генетически детерминировано а 20 % определяется средовыми факторами (*Gunnes M., Lehmann E.H., 1996, Actapediatrica 85*). Современ-

ные подходы в области генетики ОП базируются на комплексном использовании различных методов исследования: близнецовый, популяционный, генеалогический, картирование генов предрасположенности к ОП, секвенирование хромосомных участков, секвенирование кандидатных генов и т. д.

В литературе описано более 150 генов, в той или иной степени связанных с фенотипом костной ткани человека, главным образом, с МКП. Все эти гены условно могут быть разделены на несколько категорий в соответствии с функциями молекул, которые они кодируют:

— гены, детерминирующие дифференцировку и функционирование клеток костной ткани (ОБ и ОК);

— гены, предопределяющие структуру и метаболизм коллагена, уровень минеральных веществ (соединения кальция и фосфора) в составе межклеточного вещества костной ткани;

— гены, кодирующие молекулы, обеспечивающие каскад регуляторных реакций.

Основные данные по идентификации генов чувствительности к ОП представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Кандидатные гены предрасположенности к ОП

Название гена	Связь ОП и МПКТ с ДНК-полиморфизмом
Ген рецептора витамина D, VDR	Ассоциации МПКТ с BsmI и FokI ПДРФ; выявлены во многих популяциях
Ген витамина D-связывающего белка, Gc	Ассоциация с генотипом 2/2 и F/S: исследования единичны
Ген рецептора эстрогенов, ER	Ассоциация с генотипом rrrхх: выявлена в нескольких лабораториях
Ген α_1 -цепи коллагена 1-го типа, COL1A 1	Ассоциация МПКТ с Msp I ПДРФ в связывающем сайтеSpl; выявлена многими лабораториями
Ген трансформирующего фактора роста, β_1 -TGF	Ассоциация более высокой МПКТ с генотипом СС по сравнению с генотипом NN и ТС; исследования единичны
Ген интерлейкина-6, IL-6	Ассоциация более высокой МПКТ с генотипом F/C по сравнению с генотипом F/F повтора ТА; исследования единичны
Ген рецептора кальцитонина, CTR	Выявлена ассоциация NN-генотипа с пониженной МПКТ; исследования единичны
Ген аполипопротеина E, ApoE	Ассоциация пониженной МПКТ с генотипом E4/E4
Ген инсулиноподобного фактора роста 1, IGF-1	Ассоциация полиморфизма в промоторной части гена с ОП; исследования единичны
Ген α_2 -HS-гликопротеина, AHSG	Ассоциация генотипа AHSG2 с высокой МПКТ; исследования единичны
Ген рецептора чувствительности к кальцию, CASR	Генотип A986S/R990G ассоциируется с количеством ионизированного кальция в сыворотке крови; исследования единичны
Ген остеокальцина, BGP	Полиморфизм в промоторной части гена ассоциируется с пониженной МПКТ; исследования единичны
Ген ароматазы. CYP 19	СС-генотип тетрауклеотидного повтора ассоциирован с пониженной МПКТ по сравнению с NN-генотипом; исследования единичны

После наступления менопаузы у женщин скорость снижения костной массы значительно увеличивается (от 2–3 % до 15 % в год) вследствие недостатка эстрогенов (женских половых гормонов). В конечном итоге за несколько лет костная масса снижается до порогового уровня, после чего резко возрастает риск спонтанных переломов.

Таким образом, возникновение ОП может быть обусловлено как недостаточным накоплением ПКМ в молодом возрасте, так и ускоренными процессами снижения костной массы во второй половине жизни.

3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Согласно определению ВОЗ, под ОП понимают системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и микроархитектурными повреждениями костной ткани, которые ведут к увеличению хрупкости кости и повышению риска переломов. (No authors listed. Consensus development conference: diagnosis, profilaxis and treatment of osteoporosis. Am. J. Med.1993;94:646-650).

Часто употребляемые в контексте проблемы ОП термины «остеопения», «остеопенический синдром» не имеют пока однозначно признанного в мире определения. Тем не менее, не акцентируя внимания на существующих противоречиях, можно определить остеопению как снижение костной массы, предшествующее по степени своей выраженности стадии ОП, без микроархитектурных повреждений кости. Можно сравнить остеопенический синдром с состоянием «предболезни», которое, являясь патологическим по сути, требует активного выявления и коррекции.

Термином «остеомалация», как правило, обозначают нарушение минерализации костного матрикса. Остеомалация — размягчение кости вследствие нарушения обменных процессов в ней. Остеомалация возникает в процессе физиологической перестройки кости, когда вновь образующаяся остеоидная ткань не минерализуется в достаточной степени. Иными словами, снижение минеральной плотности костной ткани при этом происходит не за счет частичного истончения и исчезновения костных балок, как при ОП, а вследствие изменения степени их минерализации. Костная ткань при этом теряет ряд своих механических свойств, становясь более пластичной.

В клинической практике применяется классификация ОП, которая принята на заседании Президиума Российской ассоциации по остеопорозу в январе 1997 г.

А. Первичный остеопороз:

- постменопаузальный (климактерический, пресенильный, I типа);
- старческий (сенильный, II типа);
- идиопатический (ОП взрослых молодого и среднего возраста);
- ювенильный.

В. Вторичный остеопороз (таблица 3).

Таблица 3 — Варианты вторичного остеопороза

I. Заболевания эндокринной системы: — эндогенный ГК (болезнь и синдром Иценко — Кушинга); — тиреотоксикоз; — гипогонадизм; — гиперпаратиреоз; — СД (инсулинзависимый I типа); — гипопитуитаризм, полигландулярная эндокринная недостаточность. II. Ревматические заболевания: — ревматоидный артрит; — СКВ; — анкилозирующий спондилоартрит. III. Заболевания органов пищеварения: — резецированный желудок; — мальабсорбция; — хронические заболевания печени; хронические воспалительные заболевания кишечника: язвенный колит, болезнь Крона, целиакия. IV. Заболевания почек: — хроническая почечная недостаточность; — почечный канальцевый ацидоз; — синдром Фанкони; — идиопатическая гиперкальциурия. V. Заболевания крови: — миеломная болезнь; — талассемия; — системный мастоцитоз; — лейкозы и лимфомы.	VI. Другие заболевания и состояния: — иммобилизация; — овариоэктомия; — хронические обструктивные заболевания легких; — алкоголизм; — нервная анорексия; — нарушение питания; — трансплантация органов. VII. Генетические нарушения: — несовершенный остеогенез; — синдром Марфана; — синдром Элерса — Данлоса; — гомоцистинурия и лизинурия. VIII. Медикаменты: — кортикостероиды; — антиконвульсанты; — иммунодепрессанты; — агонисты гонадотропина-рилизинг-гормона; — алюминийсодержащие антациды; — тиреоидные гормоны; — прием психотропных препаратов-антидепрессантов, небарбитуровых и барбитуровых; — антиэпилептических препаратов, антипсихотиков; — гипнотиков, опиоидов, морфина; — неспецифических психотропных лекарственных препаратов; — длительный прием гепарина.
--	--

Наиболее часто встречаются постменопаузальный (I типа) и старческий (II типа) ОП. Причиной постменопаузального ОП у женщин является быстро наступивший дефицит эстрогенов, который способствует ускорению процессов резорбции в трабекулярной кости посредством активизации деятельности ОК.

Постменопаузальный ОП по данным различных авторов встречается у 25–50 % женщин в возрасте от 51 до 70 лет. У мужчин в данной возрастной группе остеопороз выявляется в 3 раза реже. При формулировании диагноза применяется термин системный ОП I типа. Для женщин в этом периоде морфологически характерна гораздо большая потеря губчатой ткани по сравнению с компактной, следовательно переломы при постменопаузальном ОП возникают в местах с повышенным содержанием губчатой кости: компрессионные переломы позвонков нижнегрудного и верхнепоясничного отделов, переломы Коллиса дистального типа лучевой кости и переломы лодыжек. Снижение количества и качества периапвеолярной кости приводит к потере зубов.

При постменопаузальном (постандропаузальном) ОП нарушений в процессе накопления костной массы обычно не отмечается, величина пика ее также бывает нормальной. В возрасте старше 50 лет, на фоне развития менопаузы физиологическое снижение МПК значительно ускоряется и может достигнуть 5–7 % в год и более, что приводит к быстрому снижению прочности костной ткани и формированию остеопоротических изменений. В целом активное уменьшение костной массы при этой форме болезни может продолжаться в течение 8–10 лет (ОП с высоким уровнем обмена), после чего восстанавливается нормальная динамика МПК, однако прочностные характеристики кости в течение всей дальнейшей жизни остаются на низком уровне (ОП с низким уровнем обмена).

При сенильном ОП накопление костной массы, величина ее пика, физиологическая динамика в возрасте 30–65 лет также могут быть нормальными. Однако в возрасте 65–70 лет происходит значительное ускорение потери МПК, которое в течение нескольких лет может достигнуть критического уровня и привести к развитию остеопоротических переломов. Для сенильного ОП свойственно более выраженное ослабление функции ОБ, характерна пропорциональная потеря и кортикального, и трабекулярного компонентов костной ткани в основном за счет снижения физической активности, нарушений всасывания кальция и витамина D в кишечнике и формирования вторичного гиперпаратиреоза. Наиболее характерными переломами для сенильного ОП являются переломы проксимального отдела бедренной кости. Также часто встречаются компрессионные клиновидные переломы позвонков с формированием выраженного кифоза грудного отдела позвоночника («старческий горб»). При пальпации остистых отростков позвонков отмечается болезненность. Остеопоротические переломы обычно связаны с незначительной травмой — падением на пол (проксимальный отдел бедренной кости) или в результате нагрузки при подъеме груза в позиции с согнутой спиной (позвонки) или падением на одну руку (дистальный отдел предплечья).

3.1. Ювенильный остеопороз

Ювенильный ОП можно представить как следствие нарушения наиболее активного накопления МПК в детском возрасте. В силу этого уровень костной массы и прочностные характеристики кости у детей не соответствуют их возрасту. Ювенильный ОП (детей и подростков) и идиопатический у лиц молодого и среднего возраста встречается гораздо реже и для установления такого диагноза требуется исключение всех вариантов вторичных нарушений метаболизма костной ткани.

3.2. Идиопатический остеопороз

Идиопатический ОП отмечается в возрасте 20–45 лет. У мужчин его развитие можно представить как следствие, своеобразное продолжение

ювенильного ОП. У женщин он может возникнуть на фоне нормального накопления и ПКМ, обычно в результате беременности и лактации. У многих пациентов с идиопатическим ОП выявляются субклинические формы гипогонадизма. Также среди факторов, способствующих развитию идиопатического ОП следует отметить алиментарный и гиподинамический. Идиопатический ОП часто протекает бессимптомно и проявляется компрессионными переломами позвонков. При костной гистоморфометрии обнаруживается нарушение остеобластической функции со снижением скорости образования кости.

По степени распространенности различают *локальный* и *системный* (генерализованный) ОП.

В практической деятельности морфологи встречаются с различными комбинациями изменений обоих компонентов кости как губчатого, так и компактного.

По морфологии различают 4 типа ОП:

- 1 тип — кортикальный;
- 2 тип — смешанный, с равной потерей кортикального и губчатого компонентов;
- 3 тип — смешанный ОП с преимущественной потерей губчатой кости;
- 4 тип — смешанный ОП с преимущественной потерей кортикальной кости. У пожилых людей чаще встречается смешанный тип, либо сочетание ОП с остеомалацией (остеопоромалацией).

3.3. Классификация остеопороза по МКБ 10 пересмотра

M80. Остеопороз с патологическим переломом.

- M80.0. Постменопаузный остеопороз с патологическим переломом.
- M80.1. Остеопороз с патологическим переломом после удаления яичников.
- M80.2. Остеопороз с патологическим переломом, вызванный обездвиженностью.
- M80.3. Постхирургический остеопороз с патологическим переломом, вызванный нарушением всасывания в кишечнике.

• M80.4. Лекарственный остеопороз с патологическим переломом.

• M80.5. Идиопатический остеопороз с патологическим переломом.

• M80.8. Другой остеопороз с патологическим переломом.

• M80.9. Остеопороз с патологическим переломом неуточненный.

M81. Остеопороз без патологического перелома.

- M81.0. Постменопаузальный остеопороз.
- M81.1. Остеопороз после удаления яичников.
- M81.2. Остеопороз, вызванный обездвиженностью.
- M81.3. Постхирургический остеопороз, вызванный нарушением всасывания.
- M81.4. Лекарственный остеопороз.

- M81.5. Идиопатический остеопороз.
- M81.6. Локализованный остеопороз [Лекена].
- M81.8. Другие остеопорозы.
- M81.9. Остеопороз неуточненный.

M82. Остеопороз при болезнях, классифицированных в других рубриках.

- M82.0. Остеопороз при множественном миеломатозе (C90.0).
- M82.1. Остеопороз при эндокринных нарушениях (E00-E34).
- M82.8. Остеопороз при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

3.4. Вторичный остеопороз

1. Остеопороз, обусловленный медикаментозным воздействием

Глюкокортикоидный остеопороз

Среди вторичных остеопорозов лидирующее место принадлежит СО (глюкокортикоиндуцированному), формирование которого возможно при различных формах ГК: центральном ГК (болезнь Иценко — Кушинга), периферическом ГК (опухоли коры надпочечников) и др. В структуре всех причин медикаментозный ГК занимает 1-е место (99 % случаев), что и обуславливает пристальное внимание именно к проблеме развития СО на фоне применения синтетических аналогов ГКС.

Экзогенное введение синтетических аналогов ГКС приводит к развитию СО у 30–50 % пациентов, причем его частота и выраженность чаще всего зависят от длительности приема препаратов, их суммарной дозы, возраста и массы тела больного, реже — от способа введения.

Основное воздействие ГКС на костеобразование заключается в снижении репликации клеток остеобластического ряда, уменьшении образования новых остеобластов, а также в усилении апоптоза и некроза. Результатом данных изменений является истощение клеточной популяции, способной к образованию кости.

Помимо прямого действия, ГКС оказывают не прямые эффекты, опосредуемые локальными факторами: снижение синтеза коллоида I-го типа и усиление экспрессии коллагеназы III-го типа приводят к уменьшению костного матрикса, а увеличение синтеза связывающих белков способствует снижению костеобразования.

Также ГКС оказывают стимулирующее влияние на ОК. Повышенное содержание ГКС в организме приводит к увеличению скорости резорбции костной ткани.

ГКС снижают абсорбцию кальция в кишечнике, воздействуя на рецепторы к кальцитриолу — активному метаболиту холекальциферола. В то же время они способствуют снижению тубулярной реабсорбции кальция и усиленному выделению его с мочой. Отрицательный баланс кальция в организме приводит к гиперсекреции ПТГ, что усиливает процессы резорбции костной ткани.

Наиболее интенсивная потеря костной массы происходит в первые 6–12 мес. от начала терапии ГКС, достигая 15 % в год, затем процесс замедляется и выходит на уровень 3,5 % в год. Несмотря на замедление скорости потери костной массы, при отсутствии лечения ежегодно переломы отмечаются в 12 % случаях, при этом в период менопаузы у женщин риск развития переломов увеличивается в 2–3 раза.

ГКС, как известно, приводят не только к количественным, но и к качественным изменениям костной ткани. Переломы позвонков при СО возникают при более высокой МПК, чем при инволюционном и постменопаузальном ОП. Поэтому согласно рекомендациям Британского национального общества по остеопорозу пороговым значением для диагностики СО предложено считать значение Т-критерия менее 1,5.

Необходимо помнить, что СО достаточно медленно подвергается коррекции, соответственно периодичность мониторинга минеральной плотности для оценки эффективности лечения должна составлять 1 раз в 6–12 мес., маркеров костной резорбции — 1 раз в 3–6 мес.

При назначении ГКС на длительный срок (более 6 мес.) в дозах более 5 мг в сутки одновременно необходимо начинать профилактику СО. В лечении и профилактике на первый план выступают БФ в сочетании с препаратами кальция и витамина D.

Механизм повреждающего воздействия на костную ткань других лекарственных средств, в сравнении с ГКС, изучен в меньшей степени. Так, предполагается, что в основе такого влияния у гепарина лежит снижение активности 1- α -гидроксилазы с сопутствующим падением уровня 1,25-дигидроксивитамина D и повышением ПТГ, а также прямое влияние на трабекулярную костную ткань, повышающее в ней резорбцию и снижающее процессы костеобразования. Нарушение метаболизма витамина C и белкового синтеза в ОБ, очевидно, лежит в основе действия на состояние костной ткани метотрексата, а влияние циклоспорина осуществляется посредством дисрегуляции остеопротегериновой системы, играющей важную роль в метаболизме костной ткани. Терапевтическое применение аналогов гонадотропин-релизинг гормона влечет за собой центральный гипогонадизм, отрицательно влияющий на костное формирование. Алюминий (Al), входящий в состав многих антацидов, является широко известным ингибитором костной минерализации, способен нарушать абсорбцию фосфатов в кишечнике, ингибирует активность ПТГ, накапливаясь во фронтах минерализации, подавляет функцию ОБ. Связанный с Al остеопороз часто встречается у пациентов, проходящих гемодиализ или получающих парентеральное питание.

Существенные нарушения обеспеченности Ca и витамина D могут возникать у детей, получающих фенобарбиталовые препараты по поводу судорожных состояний. Причиной этих изменений может служить усиленная деградация витамина D в печени под влиянием индуцируемых барбитуратами

многоцелевых оксидаз. Производные вальпроевой кислоты обладают более слабым влиянием на сывороточные концентрации Са и витамина D, поскольку не индуцируют ферментные системы печени. Ряд противосудорожных препаратов оказывают прямое ингибирующее действие на функцию гепатоцита. Результатом негативного воздействия антиконвульсантов на костную ткань является снижение количества трабекулярной и увеличение кортикальной костной ткани, причем абсолютный уровень костной массы сохраняется на нормальном уровне. По данным других авторов, морфологической основой изменений в костной ткани под действием антиконвульсантов служит остеомалиция; у детей, принимающих эти препараты, развивается рахит.

2. Остеопороз при эндокринной патологии

Эндогенный гиперкортицизм (болезнь и синдром Иценко-Кушинга)

Болезнь Иценко — Кушинга чаще встречается при аденомах гипофиза. АКТГ регулирует секрецию кортизола корой надпочечников. Секретируется наиболее активно рано утром и снижается поздно вечером. Повышение уровня кортизола сопровождается развитием мышечной слабости, перераспределением отложения жира в области туловища, возникновением багровых стрий, гипертензии, аменореи, гипергликемии, ОП. Избыток кортизола снижает активность ОБ и повышает скорость резорбции костной ткани. Кроме того, кортизол нарушает метаболизм витамина D и всасывание кальция в кишечнике, снижает тубулярную реабсорбцию и увеличивает экскрецию кальция с мочой, тем самым индуцирует развитие вторичного гиперпаратиреоза. Отмечено также опосредованное подавление глюкокортикоидами половых гормонов и соматотропина. Диагностика основана на выявлении типичных клинических симптомов, кушингоидного синдрома и данных рентгенологического исследования костей черепа «турецкое седло», компьютерной или магниторезонансной томографии. Денситометрия костной ткани помогает определить выраженность ОП или остеопении. Пациентам с гиперпродукцией гипофизарного АКТГ проводят лучевую терапию. В некоторых случаях возможно хирургическое лечение. Если оперативное лечение провести невозможно, то следует подавить секрецию гипоталамического релизинг-гормона антагонистом серотонина — ципрогептадином или ингибитором трансаминазы ГАМК — вальпроатом натрия, или дофаминергическим антагонистом — брукриптином.

Синдром Иценко — Кушинга возникает за счет избыточной секреции кортизола надпочечниками. Причины синдрома Кушинга: гиперплазия надпочечников, новообразование надпочечников. ОП обнаруживается уже на ранних стадиях синдрома Кушинга и характеризуется поражением преимущественно губчатых костей (тел позвонков, костей таза) и их переломами.

Избыточная секреция гормона роста (соматотропина)

Соматотропин секретируется специальными клетками передней доли гипофиза соматотрофами. Он необходим для нормального роста и оказы-

вает влияние на рост скелета и мягких тканей опосредованно через факторы сыворотки — соматомедины или инсулиноподобные факторы роста. Избыток гормона роста у детей приводит к гигантизму, а у взрослых — к акромегалии. Клинические проявления акромегалии: усиленный рост кистей, стоп, огрубение черт лица с расхождением зубов и увеличением языка. Для больных акромегалией патогмоничны тяжелые остеоартрозы, остеохондроз и деформирующий спондилез. Однако значительно менее известны остеопоротические изменения костей при акромегалии. Некоторые исследователи продемонстрировали увеличение костного обмена при акромегалии, что сопровождалось увеличением, с одной стороны, уровня остеокальцина, с другой — экскреции оксипролина, кальция и пиридинолина (маркеров костной резорбции) с мочой. Более противоречивы данные о плотности костной ткани при акромегалии: одни авторы находили увеличение костной плотности как в позвоночнике, так и в периферических отделах скелета, другие — признаки остеопении в позвоночнике и уплотнение костей предплечья. Однако те исследователи, которые анализировали отдельно показатели у больных с неосложненным течением акромегалии и у пациентов с гипогонадизмом и другими проявлениями гипопитуитаризма, убедились, что наличие гипогонадизма у больных с акромегалией способствует развитию остеопении.

Диагностика основана на выявлении клинических симптомов акромегалии и лабораторных исследованиях уровня соматотропина в сыворотке крови. Окончательный диагноз устанавливают на основании рентгенологического исследования турецкого седла, компьютерной томографии и магниторезонансной томографии. Остеопению и ОП диагностируют с помощью денситометрии.

Лечение акромегалии включает трансфеноидальное удаление опухоли, облучение гипофиза и медикаментозную терапию бромкриптином (как дополнение к другим методам лечения). Для коррекции общего отрицательного баланса кальция назначают препараты кальция.

Остеопороз, связанный с гипопитуитаризмом

Гипопитуитаризм — недостаточность одного или более гипофизарных гормонов. Основные причины: врожденная или приобретенная недостаточность гормонов гипофиза, опухоли, воспалительные процессы, сосудистые заболевания и пороки развития.

Клиника гипопитуитаризма зависит от недостаточной секреции одного или нескольких конкретных гормонов гипофиза.

Недостаточность гормона роста у детей проявляется низкорослостью, у взрослых — остеопеническим синдромом. Предполагается реализация действия СТГ через увеличение доступности минералов либо непосредственное влияние на пролиферацию ОБ. В подтверждение первого пути показано, что СТГ, действуя через инсулиноподобный ростовой фактор 1 (ИРФ-1), активирует 1 α -гидроксилазу почек, превращающую транспортную форму ви-

тамина D в его активный метаболит, вследствие чего увеличивается абсорбция кальция и фосфатов в кишечнике. Рецепторы к СТГ опосредуют его прямое влияние на пролиферацию ОБ. Клинически у больных с недостаточностью СТГ снижается плотность костной ткани, что приводит к развитию остеопении как в позвоночнике, так и в трубчатых костях. Имеется ряд сообщений о снижении МПК позвоночника (на 10–20 %) и предплечья (на 20–30 %) как у лиц, имеющих с детства недостаточность СТГ, так и у больных с приобретенным во взрослом возрасте гипопитуитаризмом и недостаточностью СТГ. В немногочисленных работах показано, что при лечении гормоном роста взрослых с недостаточностью СТГ, наряду с улучшением общего состояния, увеличивается плотность костей, что сопровождается возрастанием в крови уровня остеокальцина.

Недостаточность гонадотропинов проявляется бесплодием и аменореей у женщин, снижением либидо у мужчин. Дефицит эстрогенов и андрогенов формирует остеопению и реже ОП. Клиника отрицательного костного баланса более выражена при гипопитуитаризме у молодых, особенно в молодом возрасте до набора ПКМ. В зрелом возрасте эти нарушения менее выражены, а у престарелых сопровождают сенильный ОП.

Недостаточность тиреотропного гормона приводит к развитию гипотериоза. Однако выраженные случаи микседемы очень редко связаны с гипопитуитаризмом. Снижение уровня гормонов щитовидной железы замедляет ремоделирование костной ткани.

Недостаточность АКТГ, как правило, проявляется в сочетании с недостаточностью гонадотропинов или гормона роста (отмечается выпадение волос под мышками и на лобке, гипогликемия и т. д.). При этом нарушаются процессы костного ремоделирования, однако конкретные механизмы нарушения структуры и функции кости изучены недостаточно.

Остеопороз, связанный с гиперпаратиреозом

Первичный гиперпаратиреоз — редкая изолированная патология, обусловленная гиперплазией или аденомой ткани околощитовидных желез. Патогенетическая роль гиперпаратиреоза в развитии ОП общеизвестна, однако до сегодняшнего дня неясно, является ли гиперсекреция паратгормона единственной причиной ОП. Заболевание формируется за счет преобладания резорбции костной ткани, «вымывания» кальция и замедления реабсорбции фосфора в проксимальных почечных каналах. При гиперпаратиреозе наблюдается ускоренная пролиферация клеток предшественников ОК, которые активно экспрессируют рецепторы ПТГ. Диагностика основана на данных денситометрии, определении уровня ПТГ в крови и исключении других причин ОП.

При избыточном содержании ПТГ потеря трабекулярной кости менее выражена по сравнению с таковой компактной костной тканью. Следовательно, для диагностики необходимо производить измерения МПК в участках скелета, где доминирует компактная костная ткань, например в области предплечья.

Остеопороз, связанный с гипертиреозом

Спектр клинических проявлений влияния избытка тиреоидных гормонов на костную ткань достаточно широк и охватывает как все случаи эндогенного гипертиреоза (диффузный токсический зоб, узловой токсический зоб, токсическая аденома щитовидной железы), так и ятрогенные формы (прием тиреоидных гормонов при гипотиреозе, узловым зобом, аутоиммунным тиреоидитом, супрессивных доз тироксина после удаления карциномы щитовидной железы). Гипертиреоз ведет к повышению и ускорению метаболизма костной ткани за счет увеличения количества и активности ОК, нарушения соотношения резорбционных и костеобразующих пространств. Увеличение резорбции костной ткани может быть причиной гиперкальциемии, которая встречается у 50 % пациентов с гипертиреозом, при этом уровень ПТГ и активного витамина-D-кальцитриола снижен, уменьшена кишечная абсорбция кальция. Избыток тиреоидных гормонов также усиливает и остеобластическую функцию, что отражается в увеличении в крови маркеров костеобразования. Однако усиление костеобразования не компенсирует резкого повышения костной резорбции и увеличения скорости ремоделирования, в результате уменьшается масса кости. Следует отметить, что наиболее подвержены ОП при избытке тиреоидных гормонов женщины в постменопаузе, больные с длительно не леченным или рецидивирующим тиреотоксикозом, а также лица, получающие тиреоидные гормоны в супрессивных дозах (более 150 мкг тироксина ежедневно) и(или) длительное время (более 10 лет). При гипертиреозе поражаются как кости с трабскулярным типом строения (тела позвонков, кости таза), так и кортикальные костные структуры (проксимальные отделы бедренной кости, дистальные отделы предплечья).

Остеопороз, связанный с гипогонадизмом

Наряду с менопаузой, способствующей развитию первичного ОП, гипогонадизм может быть причиной ОП у больных, которые не имеют дополнительного риска его развития. Гипогонадотропный (первичный) гипогонадизм, гиперпролактинемия, гемохроматоз, синдром Кляйнфельтера, преждевременное нарушение овуляции или орхит после паротита — потенциальные причины ОП.

Гипогонадизм также возникает при нервно-психической анорексии и интенсивных физических нагрузках (спортивная аменорея). Андрогены и эстрогены активно влияют на скелет через рецепторы, представленные в костной ткани. Эстрогены, по-видимому, являются более важными гормонами для костной ткани, что определяется развитием ОП с высоким метаболизмом у мужчин, имеющих дефицит эстрогенов из-за дефектов рецепторов к ним или недостатка ароматазы. Дефицит эстрогенов активирует резорбционные процессы в костной ткани и снижает активность α-гидроксилазы в почках, уменьшая количество 1,25-дигидроксивитамина-D и всасывание кальция в кишечнике.

Гипогонадизм выявляется примерно у 20–30 % мужчин с переломами позвоночника и у 50 % пожилых мужчин с переломами шейки бедра, причем недостаточность тестостерона может не проявляться клинически и носить скрытый характер. Действие андрогенов на кость полифакторное и осуществляется по различным направлениям: это локальное влияние путем ароматизации в эстрогены, непосредственное увеличение кортикального размера через стимуляцию линейного и радиального роста, двухфазный эффект на эндохондральное формирование кости (инициация пубертата и эпифизарное закрытие зон роста), андрогено-эстрогеновый баланс по влиянию на периостальный рост. Андрогены увеличивают пролиферацию ОБ и синтез коллагена 1-го типа, а также усиливают продукцию соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1. При участии ароматазы андрогены трансформируются в эстрогены и опосредовано через эстрогеновые рецепторы воздействуют на костную ткань.

Необходимо оценивать функциональное состояние гонад у нетипичных остеопоротических пациентов путем определения уровней тестостерона, эстрогенов, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

Снижение функции яичников может возникать при различных заболеваниях и наиболее выражено в пре- и постменопаузе. ОП, возникающий в результате гипогонадизма у женщин, характеризуется значительной потерей костной массы и переломами костей запястья и большеберцовых костей. Показано, что тестостероновая и эстрогенная терапия весьма эффективна при гипогонадизме.

Остеопороз, связанный с сахарным диабетом

К настоящему времени установлено влияние СД на возникновение остеопенического синдрома только для инсулинозависимой формы заболевания, тогда как ОП при СД II типа встречается так же часто, как и в популяции.

В патогенезе ОП при СД можно выделить несколько основных звеньев:

1. Абсолютный дефицит инсулина снижает выработку ОБ коллагена и щелочной фосфатазы, необходимых для образования костного матрикса и его минерализации, уменьшается также стимуляция ОБ, опосредованная через инсулиноподобные и другие факторы роста.

2. Прямое влияние высокой концентрации глюкозы за счет конечных продуктов гликозилирования может усиливать резорбцию кости ОК.

3. Вследствие сниженной секреции инсулина может иметь место недостаток активных метаболитов витамина D, что ведет к снижению всасывания кальция в кишечнике и усилению секреции и активности ПТГ, что, в конечном счете, создает отрицательный баланс кальция в организме и усиливает резорбцию костной ткани.

4. Роль осложнений СД в развитии остеопении:

а) микроангиопатия сосудистого русла костей может нарушать их кровоснабжение;

б) гипогонадизм, особенно у пациентов, страдающих СД с раннего возраста, препятствует достижению нормального ПКМ как у юношей, так и у девушек;

в) при СД I типа имеет место дефицит СТГ, необходимого для становления ПКМ и развития скелета;

г) при СД 1 типа часто имеет место дефицит массы тела, что является важным фактором риска низкой массы кости, что, возможно, опосредовано через снижение продукции эстрогенов и их метаболизме в жировой ткани.

Наряду с этими позициями такие осложнения СД, как ретинопатия, нейропатия и ангиопатия, тяжелые гипогликемии ведут к увеличению риска падений и вследствие этого к переломам костей.

Костный метаболизм при СД характеризуется снижением костеобразования на фоне нормальной костной резорбции. Это подтверждается тем фактом, что при переломах у пациентов с СД скорость консолидации перелома намного ниже, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена.

3. Остеопороз при ревматических заболеваниях

При ревматоидном артрите выделяют периартикулярный и генерализованный ОП. Периартикулярный ОП относится к числу наиболее ранних признаков ревматоидного артрита и связан, по мнению большинства исследователей, с синтезом противовоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке. Генерализованный ОП, развивающийся на более поздних стадиях болезни, рассматривают как следствие хронического ревматоидного воспаления и нарушения функциональной активности больных. Установлено, что потеря массы кости при ревматоидном артрите связана также с возрастом, полом больных, длительностью заболевания, активностью воспалительного процесса, особенностями проводимой терапии. Существует мнение, что низкие дозы (заместительные) глюкокортикоидной терапии могут обладать определенным антиостеопоротическим эффектом за счет улучшения подвижности суставов и уменьшения воспаления. Тем не менее, длительный прием глюкокортикоидов в дозах более 7,5 мг в сутки значительно усугубляет потери массы кости при ревматоидном артрите.

Истинная распространенность ОП при системной красной волчанке и риск переломов костей неизвестны. Предполагают, что развитие ОП при системной красной волчанке обусловлено следующими механизмами: 1) активностью воспалительного процесса; 2) снижением функции яичников у женщин и гипогонадизмом у мужчин; 3) поражением почек, вызывающим нарушение 1α -гидроксилирования витамина D; 4) развитием вторичного гиперпаратиреоза; 5) ограничением подвижности и инсоляции пациентов; 6) лечением глюкокортикоидами, гепарином, непрямыми антикоагулянтами и др.

ОП является частым осложнением анкилозирующего спондилоартрита (болезни Бехтерева). На относительно ранних стадиях болезни наблюда-

ется снижение МПК в позвоночнике и проксимальных отделах бедра, но не в костях запястья. По мере прогрессирования заболевания снижение МПК в позвонках может нивелироваться, но нарастают костные потери в проксимальных отделах бедра.

4. Остеопороз при генетических нарушениях

Остеопороз при незавершенном остеогенезе

Наиболее частая форма незавершенного остеогенеза наследуется как ОП по аутосомно-доминантному типу в сочетании с голубыми склерами и позднее возникающей глухотой. Другие варианты имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, но все они характеризуются ОП и хрупкостью костей. Возможно, некоторые случаи идиопатического ОП представляют собой незавершенный остеогенез.

Диагностика основана на характерной клинической картине и данных генетического исследования.

Остеопороз при гомоцистинурии

Гомоцистинурия возникает за счет нарушения метаболизма аминокислот, обусловленного дефицитом цистатионинсинтазы. Цистеин необходим для правильного соединения структурных белков соединительной ткани, костей, связок глазного яблока. Измененный коллаген обуславливает развитие ОП и смещение хрусталика. Диагноз гомоцистинурии устанавливается на основании определения повышенной концентрации гомоцистина в крови и моче. Более точный диагноз устанавливают при одновременном определении в крови и моче метионина. Терапия пиридоксином в начале заболевания уменьшает выраженность метаболических нарушений.

Остеопения и ОП часто сопровождают синдром Марфана и Элерса — Данлоса. При этих синдромах наблюдается потеря губчатой кости (позвоночник).

Синдром Элерса — Данлоса

Данный синдром объединяет группу заболеваний соединительной ткани, главной особенностью которых является наличие хрупкой, гиперэластичной, легко ранимой кожи и гипермобильности суставов. При этом имеет место снижение активности специфических энзимов, вовлеченных в посттрансляционную модификацию коллагена. У пациентов отмечается повышенная восприимчивость к переломам, а также сколиоз, кифоз и боль в пояснице из-за слабости позвоночных связок.

Синдром Марфана

Дефекты в гене фибриллина считают ответственными за это наследственное нарушение соединительной ткани. Обычно определяются изменения в сосудистой сети, связках, поддерживающих тканях и костях скелета.

Могут выявляться изменения в поперечных сшивках коллагена. Данные в отношении частоты ОП при синдроме Марфана противоречивы.

5. Остеопороз, связанный с заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Многие заболевания ЖКТ могут приводить к остеомалации и ОП. Потеря костной массы в основном связана с вторичным гиперпаратиреоидизмом, синдромом мальабсорбции или нарушением внутриклеточной циркуляции витамина D. При патологии ЖКТ снижение костной массы не достигает критических величин и переломы костей возникают у таких больных не намного чаще, чем у здоровых сверстников.

Остеопороз при гастрэктомии

После резекции желудка и различных вариантов ваготомии и анастомозов возникают структурные и функциональные нарушения, которые клинически проявляются демпинг-синдромом, гипогликемическим синдромом, синдромом приводящей петли, рефлюкс-гастритом, постгастрорезекционной дистрофией, постгастрорезекционной анемией и дискинезией желчевыводящих путей.

ОП развивается у $1/3-1/2$ больных после гастрэктомии за счет снижения всасывания витамина D и мальабсорбции кальция в кишечнике, опосредованной ахлоргидрией. При этом терапия препаратами кальция и витамина D не всегда корригирует нарушение костного обмена.

Диагностика постгастрорезекционного синдрома основана на характерной клинической картине и лабораторных исследованиях крови. Поскольку остеопения и ОП могут развиваться через 5–10 лет, больным после гастрэктомии в указанные сроки целесообразно проводить костную денситометрию.

Воспалительные заболевания кишечника

Болезнь Крона и неспецифический язвенный колит нередко сочетаются с потерей костной ткани. Патогенез остеопении, вызванной воспалительными заболеваниями кишечника, требует дальнейшего изучения. Кишечная мальабсорбция кальция, недостаточное питание, дефицит витамина D и высокие циркулирующие уровни провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли, были предложены в качестве механизмов потери костной ткани. В любом случае терапия кортикостероидами является способствующим развитию ОП фактором. В то же время потеря костной ткани при болезни Крона выявляется независимо от терапии глюкокортикоидами, а при неспецифическом язвенном колите последняя, по-видимому, играет важную роль.

Остеопороз при целиакии

Целиакия — идиопатическая стеаторея, глютенчувствительная энтеропатия — наследственное заболевание, возникающее за счет непереносимости злаковых культур. Нарушение обмена возникает в результате не-

полного переваривания глютена (проламина) и повреждения слизистой оболочки тонкого кишечника (еюнита). Снижение переваривания и всасывания компонентов пищи в кишечнике сопровождается дисбактериозом и формирует клиническую картину целиакии: полифекалия, дистрофия, гипопротеинемия, анемия, полигиповитаминоз, ОП. ОП возникает за счет стеатореи и нарушения всасывания витамина D и кальция, нарушения функции паратиреоидных желез.

Диагностика основана на данных анамнеза (развитие болезней с детского возраста и постоянные поносы), выявлении железодефицитной анемии, гипопротеинемии, алиментарной дистрофии. Снижение массы костной ткани устанавливается на основании костной денситометрии.

Заболевания печени

Печеночная патология, особенно билиарный цирроз и хронический активный гепатит, а также алкогольная болезнь печени, сочетаются с ОП. Лечение ОП может быть эффективным у данной категории больных, однако эти пациенты зачастую невосприимчивы к терапии. Трансплантация печени вначале может отягощать течение ОП, но если у пациента не наблюдаются осложнения в раннем периоде, костная масса в конечном итоге восстанавливается.

6. Остеопороз, связанный с заболеваниями органов дыхания

Пациенты с хроническими обструктивными заболеваниями легких и бронхиальной астмой имеют риск развития ОП. Отмечена высокая частота компрессионных переломов позвонков у мужчин пожилого возраста с хронической легочной болезнью, однако тяжелые клинические проявления переломов встречаются наиболее часто у тех, кто принимает глюкокортикоиды. Использование ингаляционных стероидов приводит к снижению неблагоприятных влияний на скелет, но не предотвращает их полностью. Следовательно, плотность костной ткани должна измеряться у всех пациентов с хроническими заболеваниями легких.

7. Остеопороз при заболеваниях почек

В настоящее время установлено, что ОП развивается у больных длительно существующей хронической почечной недостаточностью независимо от вызывающего ее заболевания. Частота встречаемости ОП у пациентов с хронической болезнью почек мало изучена. По данным Z. Nowaketal в зависимости от исследуемого региона скелета ОП был диагностирован у 20–68 % женщин и 2–40 % мужчин. Максимальная частота отмечена в работе D. Zayouretal: остеопороз диагностирован у 55 % мужчин и 87 % женщин на диализе. Поражение костной ткани при ХБП имеет свои патогенетические особенности. Остеопатия является одной из важнейших составляющих уремического синдрома. Снижение количества функционирующих нефронов приводит к уменьшению синтеза активного метаболита витамина D — каль-

цитриола.

Дефицит кальцитриола еще до изменения содержания кальция и фосфора, способствует увеличению секреции ПТГ. По мере снижения функции почек гиперпаратиреоз прогрессирует и при этом снижается чувствительность паращитовидных желез к нарушению минерального гомеостаза. Кроме того, снижение синтеза кальцитриола клетками проксимальных нефронов приводит к уменьшению всасывания кальция в кишечнике. Одновременно изменяется метаболизм фосфора, что еще более усугубляет нарушение костного ремоделирования. Общеизвестные факторы риска ОП в общей популяции распространяются и на пациентов с ХБП. Однако многие из этих факторов у диализных пациентов приобретают особое значение. Так, неадекватная физическая активность, т. е. малоподвижность присутствует у всех: по 4 часа 3 раза в неделю больные привязаны к больничной койке в связи с диализными сессиями, а после сеанса большинство из них чувствуют себя не настолько хорошо, чтобы быть физически активными. Эти пациенты, как правило, придерживаются диеты, которая направлена на ограничение поступления белка, фосфатов, кальция, т. е. противоречит принципам питания для поддержания нормальной массы кости. Многие пациенты страдают хроническими заболеваниями печени (вирусный гепатит), а также имеют кардиоваскулярную патологию как самостоятельное заболевание или как осложнение хронической болезни почек и длительной почечно-заместительной терапии. Регистрируемые в связи с вышеперечисленными причинами гипопроteinемия и гипоальбуминемия являются важными факторами риска развития ОП. Кроме того, в некоторых исследованиях установлено, что риск потери массы кости повышает хронический ацидоз — частый спутник терминальной стадии ХБП. У диализных пациентов часто развиваются ассоциированные с поражением почек гиперпролактинемия и гипогонадизм, что ведет к аменорее и преждевременной менопаузе у женщин, а также к раннему развитию андрогенного дефицита у мужчин. У больных, находящихся на гемодиализе, происходит накопление алюминия, который блокирует минерализацию костей. Выраженное снижение МПК происходит у больных ХБП, находящихся на гемодиализе более 1 года, и не зависит от методики гемодиализа. Доказано, что частота встречаемости низкой массы кости и переломов в 3–4 раза выше у диализных больных по сравнению с общей популяцией. Более того, перелом бедра у больных на диализе ассоциирован с двухкратным увеличением смертности по сравнению с аналогичным переломом без диализа. В целом больные с ОП имеют в 3,3–4,3 раза более высокий риск смертности, чем диализные пациенты с нормальной МПК.

Термин «остеопороз» необходимо с осторожностью применять у больных с уремией, поскольку для данной популяции характерна совокупность различных нарушений метаболизма кости, объединенных тер-

мином «почечная остеодистрофия». Различают 5 форм почечной остеодистрофии: фиброзный остеит и смешанная остеодистрофия, которые относятся к почечной остеодистрофии с высоким метаболизмом кости; умеренный вторичный гиперпаратиреоз, который относится к почечной остеодистрофии с нормальным обменом кости; адинамическая костная болезнь и остеомалация, относящиеся к почечной остеодистрофии с низким метаболизмом кости. Диагностика ОП у пациентов с терминальной ХБП не так легка, как у женщин с постменопаузальным ОП. До сих пор не существует единой точки зрения на этот вопрос. Мнения различных экспертов варьируют от экстраполирования классического алгоритма диагностики ОП до утверждения, что ни переломы, ни критерии МПК, предложенные ВОЗ не могут использоваться для диагностики ОП в данной популяции, т. е. все формы почечной остеодистрофии могут приводить к переломам или иметь низкий Т-критерий, а диагноз ОП у пациентов с ХБП должен устанавливаться в первую очередь путем исключения всех форм почечной остеодистрофии с помощью биохимических исследований или костной биопсии и подтверждением низкого объема трабекулярной кости. Гистоморфометрия биоптата гребня подвздошной кости была и остается золотым стандартом диагностики костной патологии при ХБП. При выполнении DEXA у диализных пациентов необходимо помнить, что у них широко распространена метастатическая (внескелетная) кальцификация, особенно этому подвержены крупные и мелкие сосуды. Поэтому при интерпретации результатов МПК, к примеру, поясничного отдела позвоночника нельзя исключить интерференцию эктопической кальцификации и склеротических изменений межпозвоночных дисков, что является причиной ложного увеличения МПК.

8. Остеопороз при заболеваниях крови

Взаимодействие между костным мозгом и клетками костной ткани имеет важное значение в патогенезе ОП. Результаты исследований свидетельствуют о том, что цитокины, которые вырабатываются костным мозгом, играют существенную роль в стимуляции резорбции костной ткани. Клинически нарушения в костном мозге могут имитировать первичный ОП. Определение таких нарушений особенно важно, поскольку во многих случаях при них показано соответствующее лечение. Кроме того, нарушения в костном мозге, ведущие к деструкции костной ткани, можно лечить неспецифическими методами, применяя антирезорбтивные средства. С этой целью широко используется внутривенное введение БФ.

Остеопороз при мастоцитозе

Системный (или костномозговой) мастоцитоз — это редкое полиорганное заболевание, обычно проявляющееся повреждениями кожи в виде пигментной крапивницы. Скелетные осложнения возникают у 75 % пациентов. Полагают, что изменения костной ткани обусловлены веществами, которые секретиру-

ются тучными клетками. Они могут включать гистамин, гепарин, факторы роста (например, фактор роста фибробластов) и простагландины. Лечение основного заболевания вызывает определенные трудности, в комплекс терапевтических мероприятий целесообразно включать антирезорбенты.

Миеломная болезнь

Скелетные нарушения при миеломной болезни, зачастую тяжелые и прогрессирующие, связаны с продукцией как остеокластстимулирующих факторов, так и ингибиторов остеобластической функции миеломными клетками. У пациентов с миеломной болезнью обычно отмечаются повышение значений маркеров резорбции и снижение значений маркеров формирования костной ткани. Наряду с частыми фокальными повреждениями кости может иметь место и диффузный ОП позвоночника, нередко напоминающий быстро прогрессирующий первичный ОП. У лиц с миеломной болезнью часто отмечается клинический ответ на комбинацию соответствующей химиотерапии и антирезорбтивных средств, в частности внутривенно вводимых БФ. Эта комбинация также быстро уменьшает гиперкальциемию у данных пациентов.

Лимфомы и лейкомии

При острой и хронической лейкомии, неходжкинской лимфоме и лимфоме Беркитта могут продуцироваться факторы, способствующие резорбции костной ткани. Гиперкальциемия наблюдается вследствие не только секреции цитокинов, но и повышенной активации витамина D. ОП отмечается у многих пациентов с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями. У этих больных также может быть нарушена регуляция кальций-фосфорного гомеостаза. В пролиферативной стадии гипофосфатемия возникает предположительно вследствие поглощения фосфата размножающимися опухолевыми клетками.

9. Остеопороз вследствие других причин

Иммобилизация

Проведенные исследования у пациентов с паралитическим полиомиелитом и последующие наблюдения над больными с гемиплегией или гемипарезом показали, что длительная иммобилизация приводит к существенной потере костной ткани. Развитие системного ОП, по-видимому, имеет тесную связь с продолжительностью гемиплегии. Потеря весовой нагрузки из-за иммобилизации или в космическом полете ведет к ускоренной резорбции и нарушению формирования костной ткани. Между тем после космических полетов относительно краткой продолжительности у астронавтов наблюдали нормализацию костной массы после возобновления физической деятельности. Иммобилизационный ОП также описан у постинсультных пациентов, при деменции и болезни Паркинсона.

Нервно-психическая анорексия

Данное нарушение наблюдается у девушек с чрезмерным страхом

ожирения. В связи с этим они ограничивают себя в питании, что приводит к потере веса и может быть фатальным в 10–15 % случаев. Наличие патологии у них часто ассоциируется с ОП и высоким риском переломов. Гипогонадизм и выраженное уменьшение массы тела являются наиболее важными факторами, способствующими снижению МПК.

Злоупотребление алкоголем

Сочетается с ОП, хотя умеренное употребление спиртного ассоциируется с увеличенной костной массой. Потеря костной ткани может быть обусловлена непосредственным подавляющим влиянием алкоголя на функцию ОБ. Установлена достоверная связь между потерей массы костной ткани и длительностью периода злоупотребления алкоголем.

4. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОСТЕОПОРОЗА

Особенностью ОП является скудность жалоб пациента, коварная малосимптомность, низкая специфичность и позднее появление клинических признаков. Как правило, жалобы появляются при далеко зашедшем процессе, а зачастую главным проявлением ОП у пациента становится его грозное осложнение — переломы. Иногда пациента беспокоит болевой синдром различной интенсивности. Характерными являются боли в спине, часто возникающие после нагрузки, к концу дня и значительно ослабевающие после отдыха в горизонтальном положении. Определенное значение имеют неспецифические признаки латентного или явного дефицита кальция у пациента, являющегося «фоновым» состоянием для ОП. К ним относят повышенную утомляемость, наличие нарушений осанки, изменений походки, искривлений позвоночника, иных костных деформаций, парестезии и мышечные подергивания, сухость кожи, ломкость ногтей и волос, разрушение зубов, явления парадонтоза, иные малоинформативные симптомы. Также к клиническим признакам ОП можно отнести снижение роста более 2 см за год или 4 см за жизнь (рисунок 2).

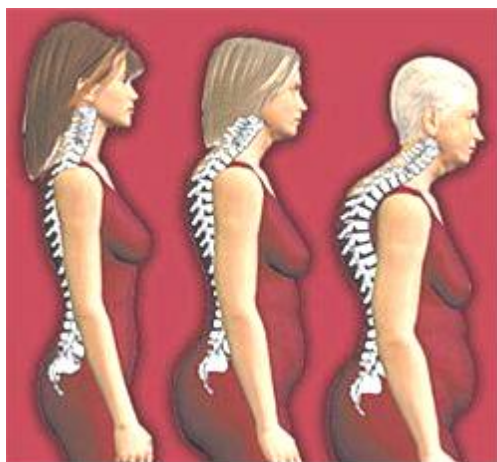


Рисунок 2 — Изменение осанки при остеопорозе

Для переломов при ОП свойственны следующие закономерные особенности. Во-первых, они являются неадекватными, т. е. возникающими в результате физиологической, функциональной нагрузки (чаще всего при падении с высоты собственного роста) или даже без таковой. Во-вторых, для этих переломов характерна закономерность их локализации. В абсолютном большинстве случаев переломы возникают в дистальных отделах предплечья, в проксимальных отделах бедренной кости и плечевой кости, в телах позвонков. Эта особенность объясняется с одной стороны диффузным, т. е. происходящим во всех отделах снижением МПК, а с другой стороны тем, что в скелете имеются уязвимые в биомеханическом отношении участки, где чаще всего и развиваются остеопоротические переломы. В отношении так называемых переломов тел позвонков следует заметить, что классическое понятие перелома (травматическое разъединение кости с образованием двух или нескольких не существовавших до этого поверхностей — отломков и осколков) для этого вида изменений не характерно. Тела позвонков чаще подвергаются не одномоментным повреждениям, как другие отделы скелета, а постепенным и длительно протекающим деформационным изменениям, которые могут быть зафиксированы на разных стадиях своего развития.

Постепенно с увеличением числа компрессионных переломов в грудном отделе формируется кифоз — «круглая спина, горб вдовы», — а поясничный лордоз сглаживается (при антропометрии — расстояние между затылком и стеной составляет более 5 см, расстояние между нижними ребрами и крылом подвздошной кости составляет ширину 2 пальцев и менее).

Факторы риска остеопороза и остеопоротических переломов:

- возраст старше 65 лет;
- преждевременная менопауза;
- аменорея первичная или вторичная;
- гипогонадизм первичный или вторичный;
- перенесенный патологический перелом;
- терапия глюкокортикоидами;
- перелом бедра в семейном анамнезе;
- низкая масса тела
- курение сигарет;
- избыточное потребление алкоголя;
- длительная иммобилизация;
- наличие причин вторичного ОП;
- низкая МПК или SOS;
- ускоренный метаболизм костной ткани;
- сниженная острота зрения;
- нервно-мышечные заболевания.

(Kanis J.A. *Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet.* 2002;359:1929–1936)

Также к факторам риска относят женский пол, белую (европеоидную) расу, склонность к падениям, низкую физическую активность, недостаточное потребление кальция на протяжении жизни, дефицит витамина D, позднее менархе, снижение клиренса креатинина и(или) клубочковой фильтрации, деменцию, плохое общее состояние здоровья.

Факторы риска падений

Большинство связанных с ОП переломов возникает при падениях пациентов. Факторы риска падений могут быть разделены на внутренние и внешние. Внутренние факторы включают возраст, наличие падений в прошлом, что увеличивает риск новых падений, а также заболевания, при которых нарушается координация или способность к передвижению неврологические и цереброваскулярные заболевания (эпилепсия, нейро-мышечные заболевания, дисциркуляторная энцефалопатия и др.), сердечно-сосудистые заболевания, возрастное снижение нейромоторной регуляции, прием некоторых медикаментов (седативные, снотворные, барбитураты, транквилизаторы, антидепрессанты, антигипертензивные препараты, диуретики), алкоголя.

Факторами внешней среды, предрасполагающими к падениям пожилых людей, могут быть: гололед, плохое освещение, незакрепленные коврики, свисающие провода, крутые лестницы, неустойчивая мебель, скользкие неровные полы и др.

С целью предупреждения падений у пожилых людей рекомендуется регулярно проверять остроту зрения и правильно подбирать очки. Не следует назначать таким пациентам снотворные препараты, которые нарушают координацию движений, усиливают головокружение, что увеличивает риск падений. Рекомендуется использовать дополнительные средства (трость, опорная коляска) для сохранения безопасности при ходьбе. Важно наличие специальной перекладины в ванной для опоры, а также резиновых нескользящих ковров в ванной и туалетной комнате. Обувь должна быть удобной, с нескользящей подошвой. В квартире необходимо создать хорошее освещение, нельзя ходить по квартире в темноте. Проходы следует освободить от ненужных предметов, в том числе от электрических проводов, ковров и др. Если края дорожек или ковров загибаются, их прибивают или приклеивают. Падения происходят чаще всего тогда, когда люди спешат.

Повышенный риск падений определяется:

- при выполнении теста «Встань и иди» (встать со стула и пройти 4 м) более 10 с;
- при стоянии на одной ноге с открытыми глазами менее 10 с;
- при невозможности пройти без остановки 100 м;
- при невозможности подняться со стула без опоры на руки;
- при частых падениях.

В Великобритании под руководством профессора J. Kanis (нынешний президент Международного фонда остеопороза) разработан алгоритм выявления индивидуального риска переломов с учетом возраста, количества факторов риска с наличием данных денситометрии и без них. В Интернете на сайте <http://www.shef.ac.uk/FRAX> установлена компьютерная программа FRAXTMtool, которая позволяет рассчитать 10-летнюю вероятность остеопоротических переломов у лиц от 40 до 90 лет. На сегодняшний день эта программа официально зарегистрирована и используется практикующими врачами во многих европейских странах, где проведены эпидемиологические исследования и выявлены доказанные факторы риска ОП. Оценку FRAX особенно рекомендуется проводить людям, у которых проведение денситометрии невозможно (недоступность оборудования) и в случаях, когда при денситометрии была выявлена остеопения. FRAX рассчитывается отдельно для каждой страны, для России и Беларуси — по российской модели. Результатом подсчета FRAX являются 2 цифры. Первая — 10-летний абсолютный риск основных остеопоротических переломов (major osteoporotic) — переломов проксимального отдела бедра, предплечья, плеча и позвоночника; вторая отдельно показывает 10-летний абсолютный риск перелома проксимального отдела бедра (hip fracture).

Дальнейшая тактика врача определяется на основании следующего графика, на котором приведен рекомендованный порог вмешательства в зависимости от возраста пациента и 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов. Если пересечение этих 2 параметров пришлось на красную зону графика, пациенту показано лечение, если в зеленую зону — лечение можно не проводить и оценку риска перелома повторить через 5 лет (рисунок 3).

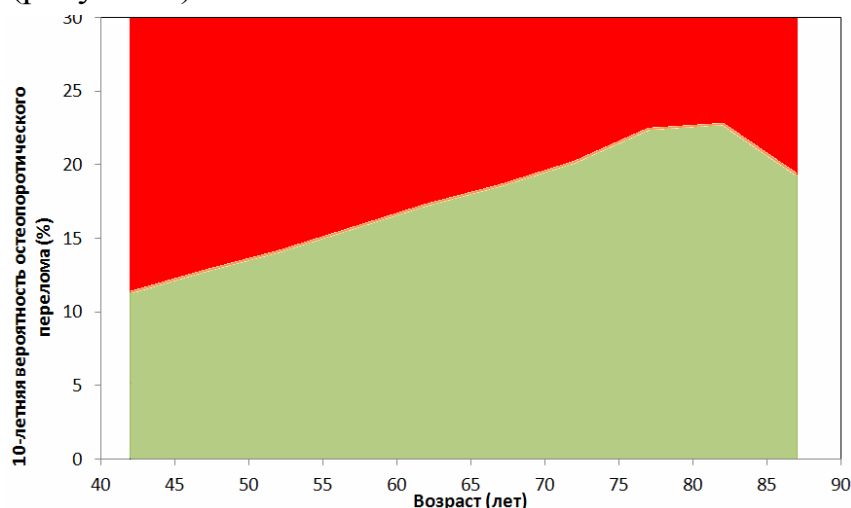


Рисунок 3 — Оценка FRAX

При отсутствии клинических проявлений ОП (низкоэнергетических или спонтанных переломов) и отсутствии критериев ОП при денситометрии либо невозможности проведения денситометрии, но при этом опреде-

ляемом во FRAXе высоком риске перелома рекомендуется выставить диагноз вероятного ОП (М 81.8) и назначать фармакологическое лечение.

Международным фондом остеопороза (IOF) предложен новый минутный тест, для оценки риска возможных остеопоротических переломов в будущем (таблица 4).

Таблица 4 — Новый минутный тест оценки риска остеопороза IOF

<i>Ваша семейная история (то, что вы не можете изменить)</i>			
1.	Ваши родители имели (имеют) перелом при минимальной травме (падении с высоты собственного роста и менее) или диагностированный ОП?	Да	Нет
2.	Кто-то из Ваших родителей имел (имеет) нарушение осанки типа «вдовий горб»?	Да	Нет
	Ваши персональные клинические данные	Да	Нет
3.	Вам 40 лет и больше?	Да	Нет
4.	У Вас во взрослом состоянии были переломы костей при минимальной травме?	Да	Нет
5.	Вы часто падаете? Больше 1 раза в год? Есть ли у Вас страх падений?	Да	Нет
6.	После 40 лет Ваш рост уменьшился на 3 см и больше?	Да	Нет
7.	У Вас низкая масса тела ($ИМТ < 19 \text{ кг/м}^2$). Как рассчитать см. в примечаниях	Да	Нет
8.	Вы принимали глюкокортикоиды в таблетках (преднизолон, медрол) более 3-х мес. непрерывно (назначаются при астме, ревматоидном артрите и других воспалительных заболеваниях)?	Да	Нет
9.	Болеете ли Вы ревматоидным артритом?	Да	Нет
10.	Определялись ли у Вас гиперфункции щитовидных или паращитовидных желез?	Да	Нет
<i>Для женщин</i>			
11.	Для женщин после 45 лет: закончились ли у Вас месячные до 45 лет?	Да	Нет
12.	Было ли у Вас прекращение месячных на период 12 мес. и более (за исключением периода беременности, по причине менопаузы или удаления матки)	Да	Нет
13.	Вам удалили яичники до 50 лет и Вы не принимаете гормональные заместительные препараты?	Да	Нет
<i>Для мужчин</i>			
14.	Вы страдали когда-либо импотенцией, снижением полового влечения или другими симптомами, обусловленными низким уровнем тестостерона?	Да	Нет
	Факторы риска, связанные с Вашим образом жизни (то, на что можно повлиять)		
15.	Вы регулярно употребляете алкоголь (больше 2-х доз в сутки)?	Да	Нет
16.	Вы курите или курили когда-либо ?	Да	Нет
17.	Ваша ежедневная физическая активность меньше, чем 30 мин. в день (домашняя работа, работа в саду, прогулки и т.д.)?	Да	Нет
18.	Вы избегаете молока или молочных продуктов ежедневно или у Вас на них аллергия, без дополнительного приема препаратов кальция?	Да	Нет
19.	Вы бываете на свежем воздухе менее 10 мин. (для воздействия солнца)	Да	Нет

	на открытые участки кожи) без дополнительного приема витамина D?		
--	--	--	--

Примечания:

1. Минимальная травма — это падение с высоты своего роста или меньше.
2. Индекс массы тела вычисляется после измерения роста и веса как у мужчин, так и у женщин. Категории ИМТ: снижен = меньше 18,5 кг, норма = 18,5–24,9, повышен = 25–29,9, ожирение — 30 и больше.
3. Примерный расчет Вашей дозы алкоголя: 1 единица алкоголя — это 10 мл (или приблизительно 8 г) чистого этилового спирта. Прием алкоголя в высоких дозах повышает риск развития ОП и переломов. Пиво 4 % — 250 мл, вино 12,5 % — 80 мл, водка (коньяк, виски) 40 % — 25 мл.

Интерпретация теста — чем больше положительных ответов в анкете, тем больше риск формирования остеопороза и остеопоротических переломов в будущем, тем больше показания для углубленного обследования, с целью исключения ускоренных процессов снижения костной массы.

5. ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА

5.1. Критерии диагноза «остеопороз»:

— Анамнестические (выявление факторов риска ОП, наличие предшествующих переломов).

— Данные объективного обследования (при осмотре пациента следует обратить внимание на объективные клинические критерии ОП: снижение роста; изменение походки; нарушение осанки; истончение кожи, ломкость ногтей, выпадение зубов, раннее поседение; признаки преждевременного старения).

— Данные инструментальных исследований (Р-графии, рентгеноморфометрии, двойной рентгеновской абсорбциометрии (периферической и осевой) — «золотой стандарт», количественного ультразвукового исследования, количественной компьютерной томографии).

— Данные лабораторных исследований.

— Данные гистологических исследований (для дифференциальной диагностики ОП в сложных случаях проводится биопсия гребня подвздошной кости с применением современных методик гистоморфометрии, которыми владеют специалисты патоморфологических лабораторий).

План обследования пациента с первичным остеопорозом

- Сбор анамнеза, анализ предшествующих клинических данных и медицинский осмотр, измерение роста, веса, расчет индекса массы тела.
- Рутинные лабораторные исследования:
 - анализ крови общий;
 - биохимический анализ крови: общий белок и альбумин, креатинин, щелочная фосфатаза, трансаминазы печени, глюкоза натощак;
 - анализ мочи общий;
- Боковая рентгенограмма поясничного отдела и грудного отдела позвоночника при снижении роста, болях в спине.

- Специальные методы:

- денситометрия (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия);
- рентгеновская морфометрия позвоночника.

Маркеры оценки кальций-фосфорного обмена и метаболизма костной ткани в плазме крови или моче:

- кальций и фосфор;
- остеокальцин;
- общий P1NP;
- β -Cross-Laps;
- витамин-D;
- ПТГ;
- суточная потеря кальция и др.

Инструментальная диагностика остеопороза

В настоящее время не имеется удовлетворительных клинических инструментов для оценки качества кости вне зависимости от плотности кости, поэтому для практических целей оценка ОП зависит от измерения массы скелета, как это оценивается измерениями МПК. С помощью денситометрической аппаратуры можно определить следующие показатели, характеризующие плотность костной ткани:

- костный минеральный компонент (КМК, г/см), показывающий количество минерализованной ткани (г) при сканировании костей, определяется длиной сканирующего пути;
- МПК (г/см^2), при этом оценивается количество минерализованной костной ткани в сканируемой площади (ДРА);
- трехпространственное измерение МПК (г/см^3). Данный показатель определяет количество минерализованной костной ткани на объем кости (ККТ, ЯМР);
- скорость прохождения ультразвука (м/с) через определенный участок кости (КУЗД).

Основным инструментальным методом диагностики ОП является измерение МПК методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA денситометрия).

Клиническое значение количественных методов исследования МПК зависит от воспроизводимости результатов исследований, точности измерения и чувствительности метода.

Воспроизводимость измерений МПК определяется как величина отклонений от среднего значения результатов нескольких исследований одного и того же стабильного объекта. Выражают данный показатель в виде коэффициента вариации (в %). Чем ниже коэффициент вариации, тем выше воспроизводимость работы прибора.

Точность измерения МПК устанавливается экспериментально путем сравнения данных денситометрии с данными референтного метода, а именно химического, т. е. прямого определения в том же участке кости количества гидроксиапатита кальция. Разница в количестве гидроксиапатита кальция, определяемом этими двумя методами, является истинной ошибкой измерения на денситометре.

Чувствительность метода отражает те минимальные изменения, которые можно обнаружить при его использовании.

Рентгенологическое исследование

Рентгенологическое исследование костей скелета в настоящее время рекомендуется использовать только для диагностики переломов костей любой локализации и для дифференциальной диагностики заболеваний скелета. При выявлении признаков снижения плотности кости на рентгенограммах пациента следует направить на денситометрию. Это обусловлено низкой чувствительностью метода: на рентгеновском снимке можно зафиксировать уменьшение костной массы, когда потери ее достигают 30–40 % от нормы, в то время, как на DEXA можно определить до 1 % снижения МПК.

Показания для рентгенографии позвоночника («знаки угрозы») для исключения остеопоротических переломов позвонков:

Боль в спине в сочетании с хотя бы одним из следующих признаков:

- дебют боли в возрасте старше 50 лет;
- наличие диагностированного ОП;
- указание на падение с высоты собственного роста или подъем тяжести у больного с вероятным ОП;
- связь с предшествующей травмой;
- возраст старше 55 лет;
- длительный прием ГКС;
- снижение роста на 2 см и более за 1–3 года наблюдения или на 4 см в сравнении с ростом в 25 лет;
- выраженный грудной кифоз.

ОП позвоночника определяется по следующим критериям:

- 1) прозрачность позвонков аналогична мягким тканям;
- 2) уменьшение числа горизонтальных трабекул и утолщение вертикальных;
- 3) значительное снижение толщины кортикального слоя;
- 4) снижение толщины суставных площадок позвонков;
- 5) появление разного рода клиновидной, двояковогнутой и др.
- 6) признаки переломов отдельных позвонков.

Для диагностики ОП необходимо оценивать рентгенограммы позвоночника в двух проекциях. Наиболее достоверными критериями ОП могут

быть наличие компрессионных переломов позвоночника и резкое увеличение его прозрачности (рисунок 4).

Признаками перелома позвонка являются: снижение высоты тела позвонка, его клиновидная деформация, продавленность опорных площадок тел позвонков — двояковогнутость, «рыбьи позвонки» (рисунок 5).



Рисунок 4 — Визуальные и рентгенологические изменения при остеопорозе



Рисунок 5 — Варианты деформаций позвонков при остеопорозе

Без рентгеноморфометрического анализа изменений в позвоночнике у больных с ОП невозможно грамотно установить полный клинический диагноз, поскольку только методом рентгенографии можно определить количество деформаций и компрессионных переломов позвонков при ОП. Таким образом, даже при современном денситометрическом исследовании у больных с системным ОП 1 раз в 2–3 года следует проводить рентгенографию позвоночника.

Количественные методы рентгенографической диагностики остеопороза

1. *Кортикальный (пестный) индекс* (по E. Barnett & B. Nordin, 1960).

Принцип состоит в измерении отношения толщины кортикальной кости второй проксимальной фаланги к ее ширине в средней части на рентгенограмме кисти. В норме этот индекс не должен быть меньше 0,43.

2. *Метод Сингха*

M. Singh (1970) предложил измерение степени снижения костной массы в шейке бедра по шкале от 6 (норма) до 1 (выраженная остеопения).

3. *Полуколичественная оценка деформаций позвонков по H. K. Genant.*

Визуально оцениваются TIV–LIV позвонки.

Стадия 0: норма.

Стадия 1: небольшая деформация: снижение высоты передней, средней или задней части позвонка, приблизительно на 20–25 % и снижение в целом на 10–20 %.

Стадия 2: умеренная деформация: снижение высоты в любой части тела позвонка на 25–40 % и в целом снижение на 20–40 %.

Стадия 3: выраженная деформация: снижение высоты тела позвонка в любой области более чем на 40 %.

4. Степень тяжести ОП (К. Kruse, 1978):

Степень тяжести 0 — изменения отсутствуют.

1-я степень тяжести (пограничные изменения) — подозрение на уменьшение костной плотности. Редуцирование поперечных трабекул.

2-я степень тяжести (легкий остеопороз) — снижение костной плотности — повышение прозрачности рентгенологической тени. Грубая исчерченность вертикальных трабекул.

3-я степень тяжести (умеренный остеопороз) — выраженное снижение костной плотности. Продавленность опорных площадок тел позвонков — двояковогнутость. Клиновидная деформация 1-го позвонка;

4-я степень тяжести (тяжелый остеопороз) — резкое повышение прозрачности («стеклянные позвонки»). «Рыбьи позвонки». Клиновидная деформация позвонков.

Дифференциальная диагностика компрессий и деформаций позвонков при ОП:

- остеомаляция;
- последствия травм;
- болезнь Шейермана — Мау;
- спондилиты;
- метастазы;
- туберкулез.

Двойная рентгеновская денситометрия

«Золотым» стандартом диагностики нарушений МКП, согласно ВОЗ, признан метод двойной рентгеновской денситометрии (Dual-energy X-ray Absorptiometry-DEXA) (рисунок 6).



Рисунок 6 — Двойная рентгеновская денситометрия позвоночника, проксимальных отделов бедер, костей предплечья

Метод обладает высокой чувствительностью, низкой ошибкой воспроизводимости, минимальным облучением и временем исследования, возможностью оценки осевого и периферического скелета, анализа соотношения жировой и мышечной ткани. В ходе сканирования определенных участков скелета измеряются следующие величины: площадь сканируемой поверхности, см^2 (area), и содержание костного минерала, г (BMC — bone mineral content), на основании которых вычисляется еще один параметр — МКП, г/см^2 (BMD-bone mineral density). Имеющаяся в современных денситометрах референтная база содержит нормативные показатели по полу и возрасту для последующего сравнения с ними данных пациента. В результате определяются два ключевых параметра. Т-критерий, рассчитываемый как SD от ПКМ лиц соответствующего пола (количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для ПКМ лиц 20-летнего возраста), и Z-критерий, отражающий величину SD показателей пациента от средневозрастной нормы (т. е. среднего показателя МПК для лиц аналогичного возраста). Согласно ВОЗ, у взрослых значение этих критериев в диапазоне ± 1 SD расценивается как норма, интервал от -1,0 до -2,5 определяется как остеопения, значения от -2,5 и ниже свидетельствуют о наличии ОП, а при сочетании такого значения с переломом расценивается как тяжелый ОП (таблица 5).

Таблица 5 — Критерии ВОЗ для интерпретации шкалы Т

Т-индекс	Диагноз	Риск переломов
+2,0 до -1	норма	Уровень 1: низкий
-1,0 до -2,5	остеопения	Уровень 2: умеренный
-2,5 или <	остеопороз	Уровень 3: высокий
-2,5 или < с переломами	тяжелый остеопороз	Уровень 4: очень высокий

В клинической практике при постановке диагноза и назначении терапии необходимо оценивать Т-критерий, а для прогноза риска переломов и оценки эффективности терапии — Z-критерий. В метаанализах по изучению диагностических возможностей современных методов денситометрии было показа-

но, что при снижении МПК на каждое 1 стандартное отклонение относительный риск перелома бедра повышается в 3 раза, аналогичное снижение МПК в области позвоночника в 2 раза. Низкий показатель МПК является более значимым прогностическим признаком возможного перелома при ОП, чем уровень холестерина для предсказания осложнений ишемической болезни сердца или высокие цифры артериального давления — для инсульта.

Для оценки наличия дефицита костной массы у детей старше 5 лет, молодых мужчин и женщин до менопаузы применяется индекс Z. Диагноз ОП у данной категории предполагается при Z-критерии равном или менее 2 СО. Тактика лечения ОП у детей и молодых взрослых определяется не только исходя из данных денситометрии, а в каждом конкретном случае строго индивидуально с учетом патогенетических особенностей и комбинации факторов риска.

Показания к DEXA денситометрии:

- все женщины в возрасте 65 лет и старше;
- женщины в постменопаузе в возрасте до 65 лет, имеющие факторы риска ОП и переломов;
- все мужчины в возрасте 70 лет и старше;
- мужчины моложе 70 лет, имеющие факторы риска ОП и переломов;
- взрослые, перенесшие переломы при низком уровне травмы;
- взрослые с заболеваниями или состояниями, ассоциирующимися с низкой костной массой или костными потерями;
- взрослые, принимающие медикаментозные препараты, которые ассоциируются со снижением костной массы или костными потерями;
- любой пациент, которому планируется лечение ОП;
- любой пациент, которому проводится терапия ОП, для оценки эффекта лечения;
- имплантация тазобедренных, коленных суставов.

Протокол денситометрии — ОП представлен на рисунке 7.

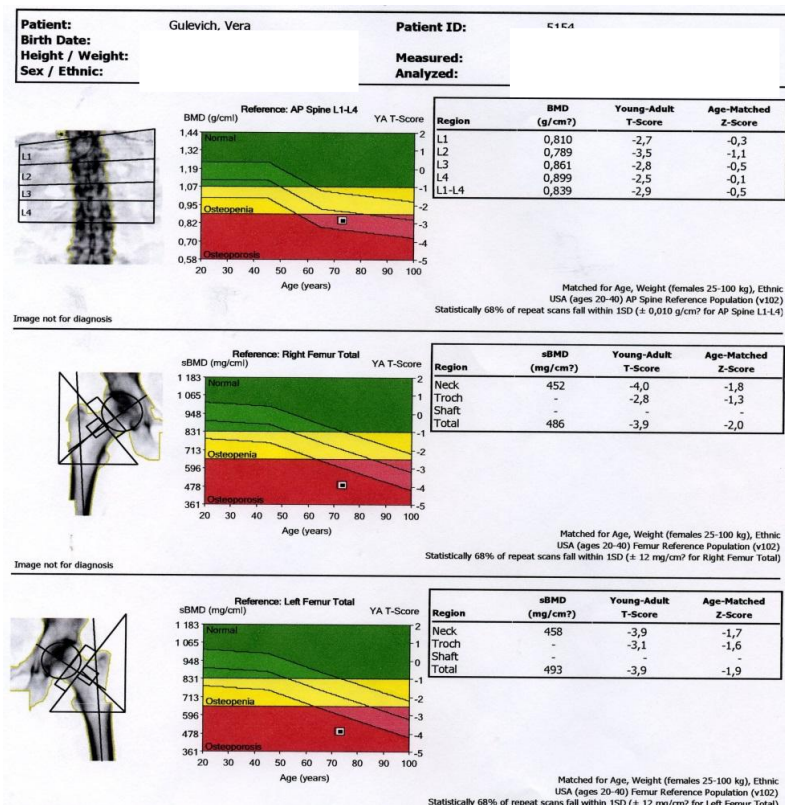


Рисунок 7 — Протокол денситометрии (остеопороз)

Критерии диагностики ОП (Т- и Z-критерии) применимы только для DEXA денситометрии при исследовании позвоночника и проксимального отдела бедренной кости (центральная или аксиальная DEXA денситометрия). При невозможности проведения аксиальной DEXA денситометрии для постановки диагноза ОП можно использовать периферическую DEXA денситометрию, но только, если исследование проведено на уровне дистальной трети костей предплечья (рисунок 8).

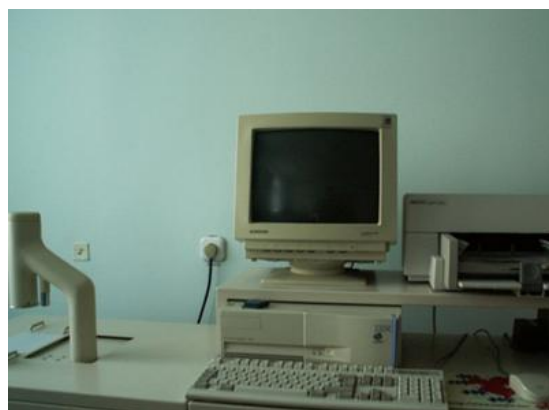


Рисунок 8 — Двойная рентгеновская денситометрия костей предплечья

Периферические рентгеновские денситометры не могут использоваться для мониторинга эффективности лечения.

В настоящее время в Республике Беларусь введено в эксплуатацию несколько денситометров последних поколений — в ГУ «Республиканский

центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» (г. Минск), УЗ «1-я городская клиническая больница» (г. Минск), ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель), УЗ «Минский консультационно-диагностический центр» (г. Минск), медицинский центр «ДокторВитум» (г. Брест).

Недостатки метода:

1. При DEXA определяется суммарная плотность костной ткани — кортикальной и трабекулярной, а потери костной ткани происходят в первую очередь и с максимальной скоростью в трабекулярной костной ткани. Следовательно, наибольшее значение в оценке МПК у женщин имеет состояние трабекулярной костной ткани и предпочтительнее измерять именно ее плотность.

2. На значение МПК, полученное при использовании DEXA, влияют все минералы, находящиеся по ходу пучка излучения, т. е. в результат включаются остистые отростки и дуги позвонков, дистрофические и очаговые изменения позвонков (метастазы, гемангиомы, остеофиты и т. п.), а также кальцинаты мягких тканей (например, аорты или лимфоузлов). Существенным ограничением в использовании DEXA являются переломы в анамнезе.

3. Сравнение полученных результатов при DEXA проводится с прилагаемой к аппарату референтной базой страны-производителя. В настоящее время на рынке медицинской техники в Беларуси представлены костные денситометры, произведенные в разных странах, в частности, Дании, США, Великобритании, Израиле и др. В последние десятилетия проведены работы, показывающие значение не только расовых и национальных, но и географических различий в абсолютных величинах МПК. В литературе подчеркивается важность использования для оценки плотности кости референтной базы со средними значениями МПК здоровых лиц именно того региона, где проводится денситометрия, что позволяет правильно интерпретировать результаты исследования.

Количественная компьютерная томография

Является более точным методом оценки МПК, чем плоскостное «двумерное» сканирование, выполняемое при DEXA, так как анализирует пространственную, «трехмерную» модель кости (рисунок 9). Метод компьютерной денситометрии позволяет количественно анализировать степень поглощения рентгеновского излучения различными тканями. Томограф измеряет МПК в поперечном сечении кости и позволяет дифференцированно оценивать плотность в трабекулярной и кортикальной ткани, получая истинные значения МПК в г/см³. При использовании этого метода отсутствует проекционное наложение прилежащих костных структур и окружающих тканей, а также из зоны исследования исключаются измененные участки кости. Метод компьютерной денситометрии в настоящее время признается наиболее информативным и чувствительным методом в определении минеральной плотности метаболически более активной трабекулярной кости. Это единствен-

ный метод, который позволяет определить истинную плотность губчатого вещества костей с высокой точностью и воспроизводимостью и получить визуальную информацию о его структуре. Недостатком количественной компьютерной томографии является высокая лучевая нагрузка, что ограничивает применение данного метода, в частности у детей. Количественная компьютерная томография не является рутинным методом диагностики ОП.



Рисунок 9 — Количественная компьютерная томография

Костная сонометрия

Широкое распространение для скрининговой диагностики снижения прочности костной ткани и оценки риска переломов костей в республике и во всем мире получила методика ультразвуковой денситометрии. Ее преимуществами являются отсутствие излучения, портативность, возможность оценки не только МПК, но и таких качественных характеристик кости, как эластичность, прочность, микроструктура. При ультразвуковой денситометрии (костная ультрасонометрия) оценка состояния плотности костной ткани проводится по скорости прохождения ультразвуковой волны через кость (в м/с) и величине затухания ультразвуковой волны в кости. Необходимо учитывать, что ультразвуковая волна хорошо проходит через ткани с высокой плотностью и через жидкость, а границы раздела двух сред, ткани с небольшой плотностью, такие как жировая ткань, представляют собой препятствие для прохождения волны. Поэтому с помощью ультразвуковых денситометров можно исследовать только кости периферического скелета (фаланги пальцев, кости предплечья, передней поверхности большеберцовой кости, пяточную кость), которые в основном состоят из компактной костной ткани, что не со 100 % достоверностью отражает представления о потере костной массы, больше происходящей в трабекулярной кости (рисунок 10).



Рисунок 10 — Ультразвуковое исследование проксимальных фаланг кистей рук

Ультрасонометр Achilles InSight, Lunar, GE (США) определяет ультразвуковые изменения пяточной кости, зависящие от ее прочности, которая может меняться с возрастом и при патологических состояниях. Achilles InSight измеряет скорость звука SOS и частотно-зависимое ослабление звуковой волны (широкополосное ослабление ультразвука, BUA), и комбинирует их для получения клинического параметра, называемого индекс жесткости (Stiffness Index). Результаты определения индекса жесткости выражаются в виде Т-шкалы и используются врачами для диагностики остеопороза тем же самым образом, что и по Т-шкале, полученной в результате рентгеновской абсорбциометрии. Повышение риска переломов при ультрасонометрии пяточной кости следует констатировать при данных Т-критерия меньше -3. Показатели индекса жесткости, как и Т-шкала, либо показатели Т-шкалы при рентгеновской абсорбциометрии, могут быть в равной степени применимы в практике врача, и при учете других клинических факторов риска могут обеспечить комплексную оценку состояния скелетной ткани пациента. Однако надо отметить, что не все ультразвуковые денситометры стандартизированы, в ряде случаев производитель устанавливает собственные нормативы значения Т-критерия, а воспроизводимость, точность измерений и чувствительность метода ультразвуковой денситометрии традиционно уступает DEXA.

Лабораторная диагностика остеопороза

По соотношению уровней маркеров резорбции и синтеза представляется возможным судить о скорости костных потерь, предсказывать риск перелома кости, а также выбирать наиболее адекватную терапию: при высокой скорости костного оборота предпочтительны препараты, подавляющие резорбцию, а при низкой — препараты, стимулирующие формирование кости (таблица 6). По изменениям маркеров костной ткани в сыворотке крови и моче удастся оценить эффективность лечения. Практика показывает, что 50 % пациентов не выдерживают и прерывают лечение в течение 1 года (побочные эффекты со стороны ЖКТ, нежелание соблюдать режим, отсутствие немедленного улучшения от лечения). Определение костных маркеров помогает увеличить дли-

тельность терапии (на 25 % по сравнению с пациентами без мониторинга). Сообщение пациенту об успехе терапии повышает его выносливость.

Высокие уровни маркеров резорбции костей (превышение пременопаузального уровня на 2 стандартных отклонения) связывают с примерно двукратным увеличением риска переломов. Маркеры резорбции могут быть использованы дополнительно при решении вопроса о назначении терапии, когда денситометрия и другие клинические факторы риска не являются однозначными для принятия решения. Пациенты с ОП, у которых уровень маркеров костного метаболизма превышает норму более чем в 3 раза, предположительно, имеют другую метаболическую костную патологию, включая злокачественную. Нормальными являются референтные значения, определенные для здоровых пременопаузальных женщин в возрасте 30–45 лет.

Следует учитывать, что метаболизм костной ткани не застывший процесс, а постоянно меняющийся, и наиболее опасными в плане формирования ОП являются варианты ускоренного метаболизма и в процессах формирования, и в процессах резорбции, а также при изолированной активации деятельности ОК. В ортопедической практике следует обратить внимание на вариант «ленивая кость», когда замедлены и процессы резорбции, и процессы формирования. В подобных случаях наблюдается значительное замедление формирования костной мозоли при переломах и сроков выздоровления больных. В данной ситуации терапевтическая тактика должна быть направлена на медикаментозную стимуляцию деятельности ОБ и повышение качества процессов формирования костного матрикса.

На протяжении последних 30 лет были разработаны несколько маркеров, отражающих общую интенсивность костеобразования и(или) костной резорбции. Большинство из них — это иммунологические анализы, использующие антитела, которые специально распознают компонент костного матрикса (например, коллаген 1 типа или неколлагеновые протеины), выделяющийся в кровоток в процессе либо костеобразования ОБ, либо резорбции ОК. Другие анализы распознают ферментативную активность, связанную с ОБ (щелочная фосфатаза кости) или ОК (кислая фосфатаза, устойчивая к тартрату). Наиболее информативными для исследования ОП являются остеокальцин и N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа (P1NP) для оценки костеобразования и коллаген 1 типа и продукты распада С-телопептида (особенно С-терминальный телопептид сыворотки) — для оценки костной резорбции.

Таблица 6 — Оценка показателей костного метаболизма

- | |
|----------------------------------|
| 1. ↑ резорбция + N формирование |
| 2. ↑↑ резорбция + ↑ формирование |
| 3. ↓ резорбция + ↓ формирование |
| 4. ↑ резорбция + ↑ формирование |
| 5. ↑ резорбция + ↓ формирование |

Состояния, соответствующие данным типам метаболизма:

1. СО, опухоли костей, болезнь Педжета.
2. ОП при гипертиреозе.
3. «Ленивая кость», ОП при гипотиреозе.
4. Первичный гиперпаратиреоз, почечная остеодистрофия.
5. Постменопаузальный, ювенильный, идиопатический, СО, ОП в условиях гиподинамии.

Продукты деградации коллагена I типа — С-телопептиды (S-CTX, Cross-LapsTM) — β Cross-LapsTM и α Cross-LapsTM

Во время обновления костной ткани коллаген I типа (рисунок 11), который составляет более 90 % органического матрикса и синтезируется непосредственно в костях, деградирует, а небольшие пептидные фрагменты попадают в кровь или выделяются почками. Отщепление С-телопептидов происходит на самом начальном этапе деградации коллагена, поэтому метаболиты коллагена не влияют на концентрацию С-телопептидов.



Рисунок 11 — Структура коллагена I типа и локализация Cross-Laps Эпитопа

Увеличение концентрации Cross-Laps на 2 SD от нормы ассоциируется с 2-кратным увеличением риска переломов шейки бедра. Более того, женщины с низким значением МПК шейки бедра ($> 2,5$ SD от среднего уровня лиц молодого возраста) и повышением уровня Cross-Laps имеют более высокий риск переломов шейки бедра, чем женщины со одним из факторов риска.

Преимущество использования Cross-Laps состоит в том, что данный маркер костной резорбции позволяет быстро оценить эффективность всех видов терапии ОП уже через 3 мес. после начала лечения. Для корректной оценки эффективности антирезорбтивной терапии после уточнения диагноза, перед началом лечения необходимо определить β -Cross-Laps (Elecys[®]) в плазме, затем на фоне приема препарата произвести повторное определение β -Cross-Laps в плазме через 3 месяца. При значительном снижении уровня β -Cross-Laps лечение продолжается, при отсутствии положительной динамики необходимо либо повысить дозу препарата, если она недостаточна, либо пересмотреть вариант терапии, т. е. поменять препарат или перейти на комбинацию двух препаратов.

Функции ОБ в плазме крови можно оценить по содержанию синтезируемого ими белка — остеокальцина.

Оценка уровня сывороточного остеокальцина позволяет:

- установить индивидуальные особенности метаболизма костной ткани;
- определить риск формирования ОП при наличии дисбаланса — формирование/резорбция;
- оценить эффективность лечения антирезорбентами;
- проводить мониторинг костного метаболизма при заместительной гормональной терапии и других вариантах терапии;
- повысить качество дифференциальной диагностики метаболических остеопатий.

Еще один маркер, отражающий процессы формирования костного матрикса, — общий P1NP (аминоконцевой полипептид коллагена I типа), который высвобождается в ходе синтеза коллагена I типа и так же отражает активность ОБ.

Характеристика основных биохимических маркеров резорбции и костеобразования представлена в таблице 7.

Таблица 7 — Характеристика основных биохимических маркеров резорбции и костеобразования

Название	Характеристика
<i>Маркёры костного формирования</i>	
Общая щелочная фосфатаза (ОЩФ, ALP) сыворотки крови	Определение активности фермента в сыворотке — доступный метод исследования костеобразующей функции ОБ (чем больше выраженность костного ремоделирования, тем выше активность). Гетерогенна (состоит из изоферментов: печёночного, костного, почечного, кишечного, плацентарного и др.), в силу чего обладает низкой чувствительностью, специфичностью, уступает по этим параметрам остеокальцину и своему костному изоферменту. Слабо коррелирует с показателями гистоморфометрии. Может служить маркёром формирования только при исключении других причин изменения ее активности. Существуют возрастные и половые особенности активности фермента. Активность максимальна в период интенсивного роста — в грудном возрасте, в пубертате. Может изменяться при патологии печени, приеме лекарственных препаратов, беременности. При первичном ОП, как правило, в пределах нормы. Значительно увеличивается при первичном и вторичном гиперпаратиреозе, остеомалации, связанной с дефицитом вит. Д, миеломной болезни, остеосаркоме, заживлении переломов, хронической уремии, болезни Педжета, костных метастазах и др.

Продолжение таблицы 7

Название	Характеристика
Костный изофермент щелочной фосфатазы (КЩФ, bALP)	Составляет примерно 50 % активности ОЩФ, в растущем организме — до 90 %. Высокая специфичность, отсутствие метаболизма в печени, очищение из крови почками прибли-

сыворотки крови	жают костный изофермент к идеальным маркёрам активности ОБ. При интерпретации учитывают зависимость ее активности от возрастных и половых факторов, концентрации Са и гормонального статуса пациента (известно, что ее действие осуществляется при участии кальцитриола), применяемого метода
Карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена I типа (С-ПП I и N-ПП I, PICP и PINP) сыворотки крови	Синтезируются в ОБ: С- и N-концы молекулыпроколлагена содержат пропептиды, которые отщепляются от нее перед инкорпорацией в коллагеновые фибриллы; соответственно уровень пропептидов способен точно отражать скорость коллагенообразования. Несмотря на наличие коллагена I типа в других тканях (кроме костной ткани содержится в коже и др.), их вкладом в содержание пропептидов в сыворотке можно пренебречь. Выявлена положительная корреляция между гистоморфометрическими показателями формирования костной ткани и уровнем N-ПП I. Степень специфичности С-ПП I, необходимая для оценки костного метаболизма, не выяснена
Остеокальцин (костный gla-протеин, ОК, рBGP) сыворотки крови	Неколлагеновый белок, синтезируемый ОБ и одонтобластами; специфичен для костной ткани и дентина; связывает Са и ответственен за формирование внеклеточного матрикса кости. Один из наиболее чувствительных и специфичных маркёров. Концентрация в сыворотке находится в прямой зависимости от уровня ионизированного Са и иных факторов: насыщенности организма витамин Д и К, фазы менструального цикла, приёма алкоголя, времени года, фазы циркадного ритма, функционального состояния почек. Используется для диагностики и контроля эффективности лечения. Показатель, характеризующий отношение концентрации в сыворотке к костной ткани (нг/мл/см), отражает темпы костного метаболизма и роста. Повышение определяется в период полового созревания у детей, в лютеиновой фазе менструального цикла, в период лактации; в соответствии с циркадным ритмом максимальный уровень определяется после полуночи, минимальный — в полдень. Может повышаться при снижении почечной фильтрации (до 30 мл/мин и ниже), так как в норме выводится посредством клубочковой фильтрации и деградации в почечных канальцах. Повышенное содержание его при первичном остеопорозе обнаруживается у лиц с высоким уровнем костногообмена. Повышается при заболеваниях с высокой скоростью ремоделирования кости — первичном и вторичном гиперпаратирозе, гипертирозе, болезни Педжета и др. Снижается при гипотирозе, гипопаратиреозе, СО, первичном билиарном циррозе, ХБП

Продолжение таблицы 7

Название	Характеристика
<i>Маркёры костной резорбции</i>	
Пиридинолиновые поперечные сшивки	Компоненты зрелого коллагена I типа, служат для стабилизации его фибрильной структуры. Выход из кости в кровь возможен только в результате разрушения коллагена, осуще-

(cross-links) коллагена: пиридинолин (ПИР, PYD); дезоксипиридинолин (Д-ПИР, DPD)	ствляемого остеокластами. Не метаболизируются в организме и выделяются смочой в свободной (40 %) и пептид-связанной (60 %) формах. Д-ПИР мочи более специфичен и информативен, так как содержится преимущественно в костях. ПИР, помимо костей, в значительном количестве определяется в хрящах. Пиридинолиновые сшивки имеют ряд преимуществ перед определением оксипролина: можно не придерживаться диеты перед исследованием мочи, только созревший коллаген вносит свой вклад в их сывороточное содержание, некостный коллаген оказывает значительно меньшее влияние на их содержание в крови и моче. Максимальное выведение соединений происходит ночью, поэтому исследованию подвергается утренняя моча (коррекция по уровню креатинина). Экскреция соединений увеличивается при остеомалиции, тиротоксикозе, первичном гиперпаратирозе. При снижении клубочковой фильтрации до 30 мл/мин и ниже экскреция соединений с мочой снижается
Тартратрезистентная кислая фосфатаза (ТРКФ, TRACP)	Лизосомальный фермент, один из изоферментов кислой фосфатазы, содержащийся в больших количествах в ОК и секретируемый ими во время костной резорбции в межклеточное пространство. Активность фермента не всегда точно отражает количество резорбированного костного матрикса. Недостаточно специфична. Исследуется в плазме, так как в сыворотке активность оказывается завышенной из-за выброса из тромбоцитов и эритроцитов при образовании кровяного сгустка
Оксипролин (гидроксипролин) (ОП, HYP)	Составляет около 14 % аминокислотного состава коллагена I типа. В большей степени отражает резорбцию кости остеокластами, поскольку 90 % его образуется в результате разрушения, а всего 10 % в результате созидания. Уровень ОП в моче плохо коррелирует с костной резорбцией, оцененной по кальциевой кинетике и гистоморфометрии кости. Не считается высокоспецифичным тестом, так как присутствует также в коллагене кожи, хряща, во многих пищевых продуктах. При исследовании суточной экскреции с мочой необходимо соблюдение 3-дневной диеты без желатинсодержащих продуктов. Более информативно исследование утренней мочи после 12-часового голодания (с коррекцией по креатинину для исключения эффекта разведения мочи) на концентрацию в ней маркера. Повышен при остеомалиции, гипертирозе, акромегалии, СО, болезни Педжета. Повышение концентрации в моче у детей часто отмечается при острых пневмониях и в активной фазе ревматизма. Активизация обмена веществ в различных тканях при системных заболеваниях, ревматоидном артрите также может повышать уровень ОП, что снижает его надежность. Может повышаться в моче при туберкулезе легких, хроническом пиелонефрите, саркоидозе, лимфогранулематозе, в крови — при гепатитах

Окончание таблицы 7

Название	Характеристика
Поперечношитые карбокситерминальные телопептиды	Продукты деградации коллагена, в которых молекулы зрелого коллагена соединены поперечными сшивками. Преимуществом определения поперечношитых телопептидов является

коллаген I типа (С-телопептиды): ICTP или CTX MMR (в сыворотке); α-CTX (в моче); β-CTX (в моче или сыворотке крови)	их специфичность к типам коллагена костной ткани. Существует выраженный циркадный ритм экскреции этих соединений с мочой. Для исследования используют утреннюю мочу, так как пик приходится на 2–5 ч. ночи. Результаты необходимо корректировать по уровню креатинина. Для выявления α - и β -изомеров С-терминальных телопептидов сыворотки предложена группа методов, называемых Cross-Laps, причем уровень α -изомеров отражает темп деградации недавно сформированной костной ткани, а уровень β -изомеров — темп деградации относительно старой кости
Поперечносшитый аминотерминальный телопептид коллагена I типа (NTX, N-телопептид)	Уровень NTX в крови или моче может отражать близкую по времени к моменту исследования суммарную активность ОК, что позволяет отнести его к лучшим маркерам остеокластической резорбции кости. Более специфичен и чувствителен, чем пиридинолин. Получена выраженная корреляция с гистоморфометрическими показателями резорбции
Галактозилоксилизин (ГОЛ)	Появляется в сыворотке при резорбции костного матрикса и деградации коллагена I типа. Более чувствителен, чем оксипролин
Костный сиалопротенин (сиаловый белок, BSP)	Составляет до 10 % неколлагеновых белков костного матрикса и является одним из основных продуктов синтетической функции активных ОБ и одонтобластов, способствует адгезии ОК на поверхности остеоида. В процессе резорбции попадает в сосудистое русло и определяется в сыворотке

Для дифференциальной диагностики первичного ОП и метаболических заболеваний скелета, а также перед назначением антирезорбтивной терапии рекомендуется исследование кальция и фосфора в крови и кальция в суточной моче или соотношения кальция к креатинину в утренней моче. Надо отметить, что при ОП уровень кальция чаще всего в норме. При приеме препаратов кальция в редких случаях может наблюдаться передозировка. Для ее профилактики необходим контроль общего или ионизированного кальция в крови. Суточное колебание общего кальция у человека не превышает 3 %, рекомендуемые границы нормы находятся в пределах 2,25–2,75 ммоль/л или другие нормативы согласно применяемой методике. При оценке содержания общего кальция в сыворотке крови следует вносить поправку, зависящую от уровня альбумина. Концентрация кальция в сыворотке с поправкой на альбумин (ммоль/л) рассчитывается следующим образом: кальций сыворотки (ммоль/л) $- [0,02 \times \text{альбумин (г/л)}] + 0,8$. Уровень ионизированного кальция примерно в 2 раза меньше уровня сывороточного кальция, и в норме находится в пределах 1,12–1,37 ммоль/л.

Основные причины гиперкальциемии:

- опухоли (рак молочной железы, рак легкого) без костных метастазов и с ними, гемобластозы (миеломная болезнь, лимфомы, лимфогранулематоз, лейкозы и т. д.);
- гиперпаратиреоз;
- иммобилизация;
- саркоидоз и другие гранулематозы;
- тиреотоксикоз;
- передозировка витамина D;
- прием диуретиков или препаратов лития;
- гипервитаминоз A;
- почечная недостаточность;
- семейная доброкачественная гиперкальциемия;
- повышенное потребление молока и щелочи (крайне редко).

Иногда у обследуемых и у новорожденных детей наблюдается физиологическая гиперкальциемия алиментарного характера.

Критерием повышенной резорбции может быть гиперкальциурия. Критический уровень кальция в плазме крови, при котором может случиться внезапная смерть — 3,8 ммоль/л. Гипокальциемия может приводить к нейромышечной гипервозбудимости, проявляющейся парестезиями, тетанией, ларингоспазмом, судорогами. Часто имеются изменения на ЭКГ. Возникает в следующих ситуациях:

- гипопаратиреоз различной этиологии;
- дефицит витамина D;
- синдром мальабсорбции и другие заболевания пищеварительного тракта, состояния после хирургических вмешательств на желудочно-кишечном тракте;
- дефицит магния;
- хроническая почечная недостаточность;
- радиотерапия;
- потребление алкоголя;
- прием антиэпилептических средств, БФ.

Определение уровня витамина D. Методы обнаружения

Последние 30 лет применяли различные способы определения содержания витамина D у человека. Разные конкурентные протеин-связывающие методы для определения уровня 25-(ОН)-D доминировали до 1978 г., когда впервые был применен прямой количественный НРЛС-метод, основанный на ультрафиолетовой детекции. Этим методом можно определять концентрацию 25-гидроксилированного эргокальциферола (25-(ОН)-D₂) и холекальциферола (25-(ОН)-D). Из-за дороговизны аппаратуры и большого объема этот способ использовали только в научных целях. С 1985 г. внедрен радиоиммунный метод, рекомендованный для внедрения в клинику как

наиболее простой. Недавно был предложен реверсионный НРЛС-метод, основанный на реверсионно-фазовой хроматографии. На сегодняшний день радиоиммунные и НРЛС-методы отвечают современным требованиям. Уровень кальцидиола (25-ОН-D) в плазме равен 20–95 нмоль/л и 1,25-(ОН)₂-D (кальцитриола) — 40–140 нмоль/л. В клинической практике имеет значение прежде всего плазматический уровень 25-ОН-D (индекс статуса витамина D), и более редко — 1,25-(ОН)₂-D. Данные показатели используют как для диагностики, так и для контроля за лечением. Как видно, нормы их концентраций в плазме крови имеют весьма широкий диапазон, так как базируются на данных, полученных у взрослых, живущих в разных широтах. Известно, что плазматический уровень 25-ОН-D снижается с возрастом и слегка повышается после солнечной экспозиции и потребления витамина D.

Доказано, что в постменопаузе минимальный уровень 25-ОН-D в крови должен быть более 60 нмоль/л.

5.2. Формулировка диагноза

При формулировании диагноза рекомендуется учитывать:

- а) форму ОП — первичный (ювенильный, идиопатический, инволютивный I или II типа) или вторичный;
- б) наличие остеопоротических (критерий — низкоэнергетический перелом, рентгенологические данные, денситометрическая морфометрия позвонков) переломов, их локализацию.
- в) степень снижения МПК по денситометрическому Т-критерию ВОЗ;
- г) характер течения остеопоротического процесса в динамике наблюдения (прогрессирование, стабилизация, положительная динамика);
- д) степень риска остеопоротического перелома в будущем.

Объективными критериями *отрицательной динамики течения* ОП являются снижение роста более 1 см за год у молодых пациентов, случаи новых переломов, снижение МПК больше 2 % за год по данным рентгеновской денситометрии.

Стабильным течением остеопоротического процесса считается при различиях в данных МПК через год ± 2 %, отсутствии новых переломов и снижения роста.

Положительными критериями оценки методов лечения считаются прирост МПК за год на 2–3 % и больше и снижение концентрации маркеров резорбции кости в биологических образцах, определяемых лабораторными методами.

При оформлении диагноза вначале необходимо указать форму ОП — первичный или вторичный, затем наличие переломов, обусловленных ОП (зажившие в анамнезе в том числе, дата их хирургической коррекции или имплантации искусственных суставов, если таковые были), а затем желательно Т-критерий или Z-критерий (если определялся) и динамику процесса.

Примеры формулировки диагноза

1. Пациентка 73 лет. В анамнезе в 62 г. перелом правой лучевой кости при падении дома на скользком полу. В 68 лет перелом хирургической шейки левой плечевой кости при падении вбок во время прополки грядок после дождя. При денситометрии в 73 года Т-критерий в поясничных позвонках — 2,3 СО, в шейке бедренной кости — 2,0 СО, в бедре в целом — 2,1 СО. Не курит, алкоголем не злоупотребляет. Масс тела 53 кг, рост 161 см. Подсчет риска переломов по калькулятору FRAX: 10-летний абсолютный риск основных переломов — 15 %, 10-летний абсолютный риск перелома бедренной кости — 3,1 %.

Диагноз: Постменопаузальный ОП, тяжелая форма снизоэнергетическими переломами, снижение МПК в позвоночнике на –2,3 SD. 10-летний риск основных остеопоротических переломов 15 %, перелома бедренной кости 3 %. Код МКБ 10: M80.0. Диагноз остеопороза установлен на основании перенесенных низзоэнергетических переломов у пациентки 73 лет с низкой массой тела и остеопеническими значениями МПК. Пациентке показано лечение ОП.

2. Пациентка 79 лет, масса тела 60 кг, рост 158 см. У матери перелом шейки бедра в 82 г. У пациентки снижение роста на 8 см, при рентгенографии компрессионные переломы 11 грудного, 1 и 3 поясничных позвонков. Не курит. Возможности сделать денситометрию нет. Подсчет риска переломов по калькулятору FRAX: 10-летний риск основных переломов — 36 %, риск перелома бедренной кости — 24 %. Диагноз: Постменопаузальный ОП, тяжелая форма с компрессионными переломами позвонков, 10-летний риск основных остеопоротических переломов 36 %, перелома бедренной кости — 24 %. Код МКБ 10: M80.0.

Диагноз остеопороза установлен на основании перенесенных низзоэнергетических переломов у пациентки 79 лет, с отягощенным поперелом у бедра наследственным анамнезом и высоким риском последующих переломов. Пациентке показано лечение ОП.

3. Пациентка 83 г., масса тела 48 кг, рост 152 см. Переломов в анамнезе нет. У отца был перелом бедренной кости в возрасте 76 лет. Пациентка курит, при обследовании выявлен многоузловой токсический зоб (тиреотоксикоз умеренно выражен), назначены тиреостатики. Возможности сделать денситометрию нет. Подсчет риска переломов по калькулятору FRAX: 10-летний риск основных переломов — 44 %, риск перелома бедренной кости — 39 %. Диагноз: Вероятный остеопороз с высоким риском переломов: 10-летний риск основных переломов — 44 %, риск перелома бедренной кости — 39 %. Код МКБ 10: M81.8. Диагноз установлен на основании очень высокого риска переломов по FRAX с клиническими факторами риска: возраст, перелом бедра у отца, курение, низкая масса тела, причина вторичного ОП — тиреотоксикоз. Пациентке показано лечение ОП.

6. ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА

Основные задачи лечения остеопороза:

- нормализация процессов костного ремоделирования;
- снижение потерь костной массы;
- предотвращение новых переломов;
- купирование болевого синдрома;
- расширение двигательной активности;
- улучшение качества жизни.

Если при обследовании у пациента установлен ОП и выявлены метаболические нарушения процессов ремоделирования и резорбции костной ткани, необходимо:

- определить индивидуальный риск формирования переломов;
- спланировать программу профилактики;
- оценить с помощью денситометрии уровень МПК и спрогнозировать скорость ее потерь (таблица 8);
- обосновать показания для медикаментозной коррекции остеопоротического процесса;
- выбрать наиболее эффективный препарат и определить оптимальную схему лечения индивидуально для каждого пациента;
- дать оценку эффективности назначенной терапии уже через 3–6 мес.; проконтролировать в процессе лечения возможные побочные действия препарата на органы-мишени (печень, ЖКТ, почки).

Таблица 8 — Вероятность развития переломов в зависимости от состояния минеральной плотности костной ткани

Диагностическая категория	Вероятность риска развития переломов	Рекомендации
Норма $T > -1$	Низкая	Здоровый и активный образ жизни, профилактика остеопороза препаратами кальция и витамина D при наличии факторов риска
Остеопения T от -1 до $-2,5$ (ДРА) или до $-3,2$ (КУЗД)	Средняя	Консультация специалиста, профилактические мероприятия, ежегодное наблюдение, при наличии переломов — медикаментозное лечение, физическая реабилитация
Остеопороз $T < -2,5$ (ДРА) или $-3,2$ (КУЗД)	Высокая	Углубленное обследование для уточнения причин развития остеопороза, индивидуальный подбор медикаментозной терапии, профилактика переломов, физическая реабилитация
Остеопороз в сочетании с переломами	Очень высокая	Активная патогенетическая терапия у лиц моложе 75 лет, бытовая профилактика повторных переломов, симптоматическая терапия, консультация ортопеда, хирургические методы лечения по показаниям

Алгоритм оказания помощи больным ОП и в группах риска представлен на рисунке 12.

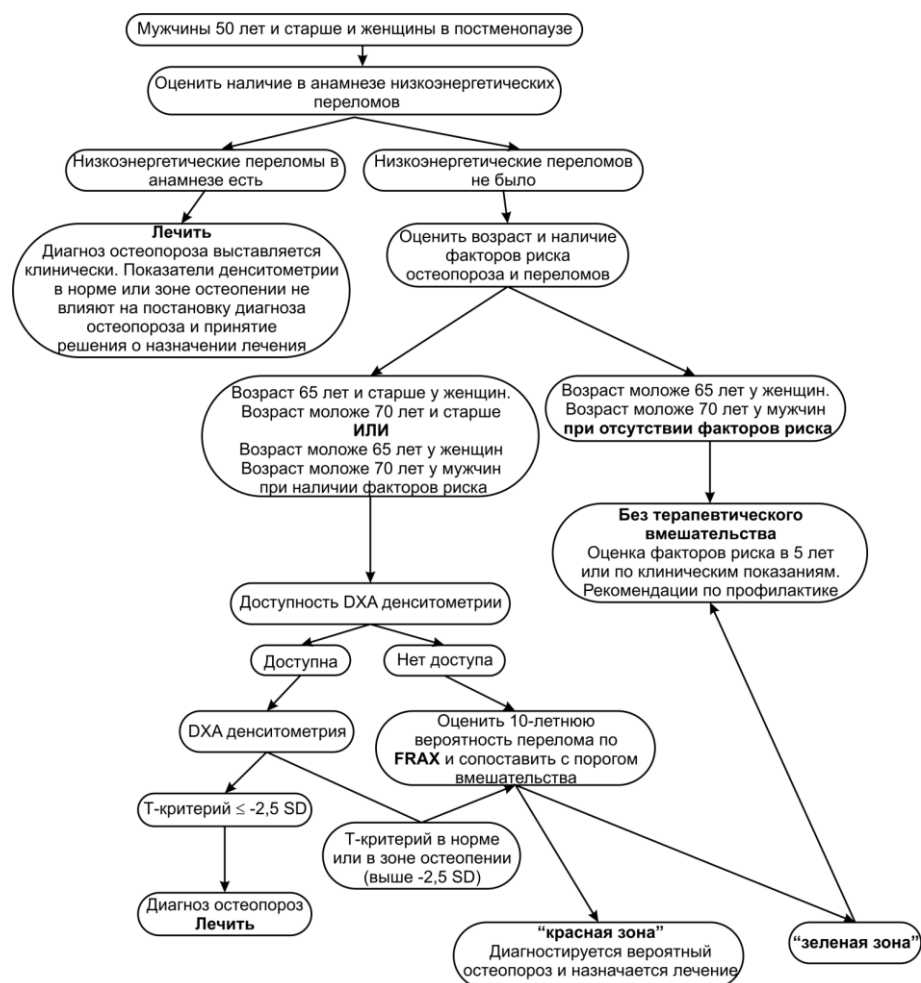


Рисунок 12 — Алгоритм оказания помощи больным остеопорозом и в группах риска

Алгоритм мониторинга женщин в перименопаузе, для принятия решения о медикаментозном лечении ОП представлен на рисунке 13.



Рисунок 13 — Алгоритм мониторинга женщин в перименопаузе, для принятия решения о медикаментозном лечении остеопороза

Немедикаментозное лечение

1. Диета, обогащенная кальцием (таблица 9).

Таблица 9 — Содержание кальция в продуктах питания

Наименование продукта	Количество продукта	Содержание кальция в данном количестве продукта, мг
<i>Молоко и молочные продукты</i>		
Сыр — Швейцарский, Граерский	50 г	493
Сыр — в твердом виде, Чеддер, Колби	50 г	353
Молоко — цельное, 2%, 1 % жирности	1 стакан/250 мл	315
Сливки	1 стакан/250 мл	301
Сыр — Моцарелла, Адыгейский, брынза	50 г	269
Йогурт — обыкновенный	1 чашка/175 мл	292
Молоко — сухое, в виде порошка	45 мл	159
Мороженое	1/2 чашки	93
Сыр — деревенский, сливочный 2 %, 1 %	1/2 чашки	87
<i>Мясо, рыба, домашняя птица и другие продукты</i>		
Сардины, с костями	8 маленьких	153
Лосось, с костями, консервированный	1/2 банки (213г)	153
Миндаль	1/2 чашки	200
Кунжут	1/2 чашки	100
Бобы приготовленные	1/2 чашки	90
Соевые бобы — приготовленные	1 чашка	175
Курица — жареная	90 г	13
Говядина — жареная	90 г	7
<i>Хлеб и зерновые</i>		
Круглая булочка с отрубями	1/35 г	50
Хлеб — белый и пшеничный	1 кусок/30 г	25
<i>Фрукты и овощи</i>		
Брокколи в сыром виде	1/2 чашки	38
Апельсины	1 средний/180 г	52
Бананы	1 средний/175 г	10
Салат	2 больших листа	8

Перечень продуктов для удовлетворения ежедневной потребности организма в кальции:

- 2 кусочка сыра Эддам, 50 г;
- 1 упаковка обезжиренного йогурта, 150 г;
- 1 стакан обезжиренного молока, 0,2 л;
- 1 порция брокколи, 200 г;
- $\frac{1}{2}$ л минеральной воды с содержанием кальция.

«Доноры» кальция: молоко, молочные продукты, зеленые овощи (брокколи, фенхель, лук, различные виды зелени), минеральная вода с содержанием 200 мг кальция, 100 мг магния и 50 мг натрия на литр, соевые бобы, мак, кунжут, лесные орехи, рыба.

«Грабители» кальция: фосфаты, содержащиеся в колбасе, рыбных изделиях, плавленые сыры, кола; щавелевая кислота, содержащаяся в шпинате, мангольде, ревене, красной свекле, шоколаде, кофе, алкоголе, никотине, картофельных чипсах.

Магний, калий и фосфор играют важную роль в абсорбции кальция и рацион по этим микроэлементам должен быть сбалансирован. Рекомендуется употреблять в достаточном количестве пищевые продукты богатые кремнием, бором, цинком, марганцем, медью, витамином С, витамином D, витамином Е, витамином К.

2. Лечебная физкультура

Физические занятия при ОП должны быть не слишком интенсивными, но регулярными — по крайней мере, через день. Здоровым женщинам, входящим в группу риска, необходимо после 35 лет регулярно заниматься любым из перечисленных видов физической активности: плаванием, гимнастикой, ездой на велосипеде, упражнениями на тренажерах или просто совершать пешие прогулки не менее 10 км в неделю.

Для больных с остеопорозом ЛФК проводится в режиме разгруженных суставов — лежа, сидя, с использованием изометрических упражнений.

Особенное внимание уделяется упражнениям мышц шеи, спины, так как ОП позвонков является одним из главных и серьезных локализаций этого процесса.

Основной принцип лечебной физкультуры при ОП «Все упражнения без боли!». Только по мере стихания боли можно увеличивать нагрузку, а также вводить исходные положения для занятий сидя и затем стоя.

Примерные комплексы упражнений при остеопорозе

Для возрастных групп от 30 до 50 лет.

Упражнения выполняются в исходном положении (и. п.) лежа на спине, лежа на животе, либо сидя на стуле.

1) и. п. — руки вдоль туловища, ноги вместе. Руки через стороны вверх — вдох, опустить вниз — выдох (4–5 раз);

2) и. п. — то же. Вытянуть руки за голову, потянуться, носки на себя, вернуться в и. п. (4–6 раз);

3) и. п. — ноги согнуты в коленях, руки вдоль туловища. Опираясь на стопы и руки, приподнять таз вверх, задержаться на 1–2 с., вернуться в и. п., расслабиться (10–12 раз);

4) и. п. — то же. Попытаться развести с напряжением, затем соединить колени с напряжением (8–10 раз);

5) и. п. — лежа на спине, руки вдоль туловища. Вдавиться в кушетку: поочередно затылком, лопатками, руками (5–6 раз), затем поясницей (5–6 раз), ногами: пятками, ягодицами, коленями (5–6 раз);

6) и. п. — то же. Приподнять голову и руки на 10–15 см, подбородком тянуться к животу (5–6 раз);

7) и. п. — то же. Приподнять прямую правую ногу на 10 см, отвести в сторону, вернуться в и.п. (10–15 раз). То же др. ногой.

Лежа на правом боку:

8) и. п. — лежа на левом боку. Махи правой ногой вверх (10–12 раз);

9) и. п. — то же. Приподнять обе ноги, опустить (6–8 раз). То же лежа на правом боку.

Лежа на животе:

10) и. п. — руки под подбородок. Приподнять обе ноги (ноги в коленях не сгибать), задержаться на 2–3 с. — расслабиться (6–8 раз);

11) и. п. — руки вытянуть вверх. Приподнять прямые руки (голову не заирать), задержаться — и.п. (8–10 раз).

Сидя на стуле:

12) и. п. — руки на коленях. Поднять руки вверх, потянуться — вдох, опустить вниз — выдох (4–5 раз);

13) и. п. — то же. Руки в стороны, сжаты в кулаки. Отвести руки назад, соединить лопатки, напрячь мышцы, вернуться в и. п., расслабиться (4–5 раз).

Для возрастных групп от 50 до 60 лет.

Лежа на спине:

1) и. п. — руки вдоль туловища. Кисти и стопы взять на себя (согнуть), держать 5 сек, и расслабить (8–10 раз).

2) и. п. — то же. Вдавиться всем телом в кушетку (8–10 раз).

3) и. п. — то же. Напрячь мышцы бедра, досчитать от 3 до 8, и расслабить (10–15 раз).

4) и. п. — руки согнуты в локтях, ноги вместе. Локтями надавить на кушетку и расслабиться (6–8 раз).

5) и. п. — руки вдоль туловища. Приподнять голову, подбородком тянуться к животу (6–8 раз).

6) и. п. — то же. Поочередно отводить ногу в сторону (10–12 раз).

7) и. п. — руки вдоль туловища, ноги согнуты в коленях. Поднять таз вверх — вдох, опустить — выдох (6–8 раз).

Лежа на животе:

8) и. п. — руки вдоль туловища. Приподнять плечи на 5–7 см от пола, сохранять это положение 3–4 счета (6–8 раз);

9) и. п. — руки под подбородок. Поочередно отводить выпрямленную ногу назад (8–10 раз);

10) и. п. — опора локтями на кровать. Приподнять таз и затем опустить (6–8 раз);

Для пациентов от 60 лет и старше.

Лежа на спине:

1) и. п. — руки вдоль туловища, ноги вместе. Пальцы кисти и стопы сжать в полсилы и разжать (10–15 раз);

2) и. п. — то же. Согнуть и разогнуть стопы сохраняя каждое положение 4–5 секунд (10–15 раз);

3) и. п. — то же. Прижать ладони к кровати на 4–5 с. (8–10 раз);

4) и. п. — то же. Поочередно сгибать ноги со скольжением по постели. Повторить 10–20 раз;

5) и. п. — то же. Напрячь мышцы бедра и голени на 5–10 с., затем расслабить (10–15 раз). Колени (их задняя поверхность) при этом плотно прижата к кровати;

6) и. п. — одну руку положить на живот, другую на грудь. Диафрагмальное дыхание: вдох — живот вперед, выдох — живот втянуть (4–5 раз);

7) и. п. — ноги согнуты в коленях. Попытаться развести с напряжением, затем соединить колени с напряжением (6–8 раз);

8) и. п. — руки вдоль туловища, ноги вместе. Вдавиться в кушетку: затылком, лопатками и руками (5–6 раз); затем поясницей (5–6 раз); далее ногами: пятками, ягодицами, коленями (5–6 раз);

9) и. п. — то же. Приподнять голову, подбородком тянуться к животу (5–6 раз).

Лежа на животе:

10) и. п. — руки согнуты в локтевых суставах, кисти у плеч. Поднять плечи, опираясь на локти, опустить плечи (8–10 раз);

11) и. п. — руки вдоль туловища. Отвести руки назад и опустить (8–10 раз).

3. Пребывание на солнце не менее 1 часа в день (посещение солярия).

4. Отказ от вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем, кофе). Кофе способствует избыточному выделению почками жидкости и электролитов, в частности кальция. Алкоголь замедляет процесс восстановления кости и негативно влияет на обмен кальция в тканях. Курение также в огромной мере способствует развитию ОП.

5. Физиотерапия ОП

Основными задачами физиотерапии при ОП являются:

- подавление активности ОК;
- стимуляция деятельности ОБ;
- подавление болевого синдрома;
- увеличение мышечной силы и укрепление костно-мышечного аппарата;
- стимуляция регенераторных и восстановительных процессов после остеопоротических переломов;
- потенцирование действия лекарств, применяемых в лечении различных форм ОП;
- повышение качества жизни пациентов.

Среди физиотерапевтических методов, которые можно использовать по нескольким направлениям, прежде всего, следует назвать лекарственный электрофорез, т. е. сочетанное применение постоянного тока и лекарственных веществ (в данном случае препаратов кальция, фтора, фосфора и др., показанных при остеопорозе). Общие методики лекарственного элек-

трофореза применяют при генерализованных формах ОП, а при локальных формах, прежде всего вторичного ОП, — местный электрофорез. Весьма перспективным представляется использование для лечения и, особенно для профилактики ОП, трансдермальных электротерапевтических систем с препаратами кальция, фосфорно-кальциевых солей, эстрогенов или другими лекарственными веществами. Такие системы обеспечивают длительное (до 7 дней) дозированное поступление лекарства в организм через кожу. Перспективность этой лекарственной формы в определенной степени подтверждает опыт применения простых трансдермальных терапевтических систем («Эстрадерм», «Дерместрил», «Климара» и др.) при ОП.

В реабилитации больных с остеопоротическими переломами для электрофореза наряду с гальваническим могут быть использованы постоянные импульсные токи, обладающие обезболивающим и другими терапевтическими эффектами.

Многие годы в лечении ОП используют различные виды магнитотерапии. Обычно применяют переменное магнитное поле частотой 50–100 Гц и магнитной индукцией до 20–25 мТл. Магнитотерапию можно проводить по методикам как местного, так и общего воздействия. Для общей магнитотерапии используют аппараты, располагающие индукторами в виде мата, одеяла, в форме соленоида для всего тела или магнитной кушетки («Магнитотурботрон», «Мульти-маг», «УниСПОК», «Viofor» и др.). Отдельного упоминания заслуживает аппарат АТМТ-01М, который позволяет оказывать общее воздействие не только магнитным полем, но и теплом, а при необходимости дополнительно применять магнитотерапию локально, на область патологического очага.

Одним из основных патогенетически действующих факторов при лечении ОП считается ультрафиолетовое (УФ) излучение в диапазоне 320–380 нм. Специфичность действия данного физического фактора состоит в том, что под его влиянием в коже происходит фотосинтез витамина D₃, принимающего активное участие в регуляции фосфорно-кальциевого обмена и нормализующего процессы костеобразования и резорбции. Важным достоинством является то, что УФ излучение не вызывает гипервитаминоза D₃ в отличие от возможного его развития при пероральном приеме препаратов. Дозу УФ облучения выбирают индивидуально с учетом регионарной чувствительности, особенно у лиц пожилого возраста, у которых чувствительность к УФ лучам повышена. На одно поле проводят 3–4 процедуры при общей площади облучения не более 400–600 см². С УФ облучениями хорошо комбинировать электрофорез с препаратами кальция и фосфора.

Заслуживает внимания использование и других светолечебных методов. Среди них прежде всего следует назвать лазеротерапию. Как известно, низкоинтенсивное лазерное излучение активирует биосинтетические и биоэнергетические процессы в тканях, включая и костно-мышечную систему, оказывает влияние на деление и дифференцировку клеток, в том числе и остецитов, стимулирует репаративную регенерацию различных тканей, проявляет достаточ-

но выраженное анальгезирующее, противовоспалительное и сосудорасширяющее действие. Чаще всего используют облучение красным или инфракрасным лазером, которое проводят по полям при интенсивности 5–30 мВт/см² в течение 3–5 мин, общая продолжительность до 20–30 мин. На курс лечения применяют от 10–12 до 20 процедур. При системном ОП целесообразно использовать внутрисосудистое или надвенозное лазерное облучение крови.

В комплексном лечении ОП позвоночника, тазобедренных и коленных суставов достаточно эффективной оказалась пайлер-светотерапия, проводимая с помощью аппаратов «Биоптрон».

Некоторые авторы указывают на использование ультразвука в лечении пациентов с ОП. Ультразвук можно рассматривать как физический катализатор физико-химических и биофизических процессов в организме. При терапевтических дозировках (0,2–0,8 Вт/см²) он стимулирует функции клеточных элементов и клетки в целом, внутриклеточную регенерацию, улучшает кровообращение, повышает усвоение тканями кислорода, оказывает обезболивающее действие, улучшает функциональное состояние костно-мышечной системы. При постменопаузальном ОП, например, высокочастотный низкоинтенсивный ультразвук вызывал ослабление болевого синдрома, усиливал обмен веществ и стимулировал функциональную активность ОБ. При локальном ОП целесообразно использовать лекарственный ультрафонофорез, то есть сочетанное применение ультразвука и показанных при этой патологии лекарственных веществ.

Из водолечебных процедур при ОП преимущественно используют минеральные ванны в связи с их разнообразным влиянием на организм в целом и опорно-двигательный аппарат в частности. Больным ОП показаны следующие виды ванн:

- йодобромные (температура 37–38 °С, 15–20 мин, 16–20 процедур);
- хлоридные натриевые (25–30 г/л, температура 37–38 °С, 10–15 мин, 10–15 ванн);
- радоновые (40–80 нКи/л, 36 °С, 15–20 мин, 10–15 ванн);
- сероводородные (50–150 мг/л, 37–38 °С, 10–15 мин, 10–15 ванн);
- кислородные (34–36 °С, 10–20 мин, 10–15 ванн);
- скипидарные (35–37 °С, 7–10 мин, 6–8 ванн).

При назначении ванн и их проведении необходим постоянный контроль за общим состоянием пациентов и состоянием коронарного кровообращения у пожилых людей.

В свете изложенного весьма перспективным представляется использование в лечении и профилактике различных форм первичного ОП такого нового метода, как гидромагнитотерапия. Гидро- и бальнеомагнитотерапия — сочетанное воздействие ванн, приготовленных на простой или минеральной воде, и магнитного поля. Гидромагнитотерапия оказывает активное влияние на различные системы организма, вызывает обезболивающий и трофико-регенераторный эффекты, влияет на обмен веществ, в том числе и

на метаболизм костной ткани, что и определяет целесообразность ее применения при локальном и системном остеопорозе.

Важным направлением в физиотерапии ОП является использование лечебных физических факторов для купирования болевого синдрома. С этой целью можно назначать диадинамические, короткоимпульсные, синусоидальные модулированные, флюктуирующие или интерференционные токи, лазеротерапию, электрофорез анальгетиков, ультразвуковую терапию, криотерапию, лазеропунктуру, точечный массаж, электросонотерапию, транскраниальную электростимуляцию, микрополяризацию, мезодиэнцефальную модуляцию или трансцеребральный электрофорез.

Показания к лекарственной терапии остеопороза

Назначение лекарственных препаратов рекомендуется пациентам с высоким риском переломов. Получать лекарственную терапию должны и те пациенты, у которых после исследования МПК выявлены признаки ОП со значениями Т-критерия $-2,5$ и ниже. Необходимость в лекарственной терапии ОП у лиц с остеопенией (Т-критерий от $-1,5$ до $-2,5$) определяется в зависимости от имеющихся у них факторов риска и личного побуждения пациента. Лечиться должны и пациенты, длительно принимающие глюкокортикоидные гормоны, даже если Т-критерий у них не превышает $-1,5$.

Для лечения ОП могут использоваться только препараты, клиническая эффективность которых в отношении снижения риска переломов доказана в длительных многоцентровых клинических испытаниях, в которых конечной точкой был риск переломов. Дженерические (воспроизведенные) препараты должны продемонстрировать биоэквивалентность оригинальному препарату. Лечение одновременно двумя препаратами патогенетического действия не проводится (за исключением препаратов кальция и витамина D, которые должны назначаться всем больным, получающим патогенетическую терапию).

Женщинам старше 70 лет с наличием нескольких факторов риска, особенно тем, у которых были патологические переломы в анамнезе, терапия проводится вне зависимости от показателя МПК.

Каждому пациенту с $МПК < -1,0\ SD$, получающему длительно глюкокортикоиды (в дозе $7,5\ мг$ в день и выше), показаны препараты кальция и витамина D с момента назначения глюкокортикоидов.

Заместительная гормональная терапия эстрогенами считается терапией выбора при постменопаузальном ОП. При противопоказаниях ее проведения применяют селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, ткане-нелективные регуляторы эстрогенной активности, или БФ.

При сенильном ОП акцент делается на восстановление кальциевого обмена с целью подавления вторичного гиперпаратиреоза препаратами кальция и активными метаболитами витамина D.

ОП у мужчин с явлениями гипогонадизма лечат тестостероном, возможно также применение БФ и препаратов фтора.

Критерии эффективности лечения

- клинические — уменьшение болевого синдрома, расширение двигательной активности, улучшение показателей качества жизни;
- инструментальные — прирост МПК более 2 %;
- лабораторные — нормализация маркеров костного ремоделирования;
- отдаленные — отсутствие новых переломов при 3–5 летнем наблюдении.

Классификация лекарственных средств для лечения ОП (таблица 10)

Таблица 10 — Классификация современных антиостеопоротических лекарственных средств

Группа	Характеристика основных свойств	Подгруппа	Основные представители
Антикатаболические средства	Снижение повышенной костной резорбции, повышение прочности кости, снижение скорости костного ремоделирования, препятствующие нарушению микроархитектуры костной ткани, повреждению трабекул и порозности компактной кости. Хотя препараты могут умеренно повышать массу кости и способствовать ее минерализации, эти свойства не являются обязательными.	А. Бисфосфонаты Б. Антагонисты RANKL В. Кальцитонины Г. СЭРМ Д. Средства ЗГТ	Алендронат Ибандронат Ризедронат Деназумаб Кальцитонин лосося Ралоксифен Эстрогены Тестостерон Тиболон
Анаболические средства	Повышение прочности кости за счет повышения ее массы, обусловленного пролонгированием фазы костеобразования и активности клеток остеобластической линии в рамках процессов ремоделирования. Анаболические препараты могут также вызывать повышение периостальной аппозиции и способствовать заживлению микропереломов.	Препараты паратиреоидного гормона (ПТГ)	Терипаратид – рекомбинантный человеческий фрагмент ПТГ (1–34) Рекомбинантный человеческий ПТГ (1–84)
Антикатаболические и анаболические средства с дополнительными свойствами	Восстановление баланса между фазами резорбции и формирования в процессе костного ремоделирования, усиление и ускорение минерализации вновь сформированной кости, заживление микропереломов.	Активный метаболит витамина D и его аналоги Соли стронция	Кальцитриол (1,25(OH) ₂) Альфакальцидол (1α(OH)D ₃) Соли стронция

Роль солей кальция в профилактике и терапии ОП

Содержание кальция в организме взрослого человека составляет 1000 г, причем 99 % его находится в костях. Кальций в форме кристаллов гидроксиапатита является основным компонентом костной ткани, обеспечивающим ее прочность. Исходя из этого, значимость достаточного потребления кальция для роста и поддержания костной массы не вызывает сомнений (таблица 11, 12, 13).

Таблица 11 — Рекомендуемый уровень суточного потребления кальция (вместе с продуктами питания)

Дети (4–8 лет)	1000 мг в день
Подростки (9–18 лет)	1300 мг в день
Женщины (19–50 лет)	1000 мг в день
Женщины старше 50 лет	1200 мг в день
Беременные и лактирующие женщины	1000 мг в день
Мужчины (19–50 лет)	1000 мг в день
Мужчины старше 50 лет	1500 мг в сутки

Таблица 12 — Рекомендуемый уровень потребления витамина D

Женщины (19–50 лет)	400 МЕ в день
Женщины старше 50 лет	800 МЕ в день
Беременные или лактирующие женщины	400 МЕ в день
Мужчины (19–50 лет)	400 МЕ в день
Мужчины старше 50 лет	800 МЕ в день

Таблица 13 — Заключение по препаратам кальция и витамина D (Лесняк О. М., Беневаденская Л. И. 2009 г.)

1. Препараты кальция и витамина D должны быть обязательным компонентом любой схемы лечения ОП	A
2. В настоящее время нет достаточных оснований для рекомендации комбинированного приема кальция и витамина D в качестве монотерапии при лечении ОП, за исключением мужчин и женщин старше 65 лет, у которых имеются факторы риска гиповитаминоза D	B
3. Суточная доза элементарного кальция для пациентов с установленным диагнозом ОП, для принимающих ГК и для людей в возрасте старше 65 лет — 1000–1500 мг	D
4. Использование витамина D ₃ более эффективно, чем витамина D ₂	B
5. При отсутствии гиперкальциемии препараты кальция и витамина D могут назначаться на неопределенно длительный срок	D
6. Для уменьшения риска развития побочных эффектов препараты кальция следует принимать после или во время еды, при этом однократно принятая доза не должна превышать 600 мг элементарного кальция	D
7. Среди различных солей кальция рекомендуются препараты, содержащие карбонат, цитрат и трифосфат кальция. Прием глюконата кальция для восполнения дефицита кальция нецелесообразен	D
8. Жители России старше 65 лет, проживающие севернее 40 ° широты, в весенние и зимние месяцы должны получать 400–800 МЕ витамина D ₃ в день. Доза должна быть выше, когда пациент не выходит из дома	C
9. Лицам с мочекаменной болезнью лечение препаратами кальция необходимо проводить с осторожностью	D

Показания к назначению препаратов кальция:

1. ОП и остеопения.
2. Беременность и лактация.
3. Период интенсивного роста в юношеском возрасте.
4. Старческий возраст, алиментарный дефицит кальция.
5. Состояния, сопровождающиеся повышенной потребностью в кальции: большие физические нагрузки.
6. Гипокальциемия.
7. Гипофункция паращитовидных желез.
8. Гиперацидный синдром (карбонат кальция).
9. Аллергические состояния.
10. Кровотечения (хлорид, глюконат).
11. Отравление солями магния, щавелевой кислоты, фтористой кислотой (хлорид, глюконат).
12. Астенический синдром, анемия (глицерофосфат кальция).

Противопоказания для назначения препаратов кальция

1. Гиперкальциемия (потенцировать гиперкальциемию может одновременный прием гидрохлортиазида).
2. Гиперпаратиреоз.
3. Передозировка витамина D.
4. Декальцинирующие опухоли (миеломная болезнь, саркоидоз, костные метастазы).
5. Гиперкальциурия.
6. Мочекаменная болезнь(относительное).
7. Выраженный атеросклероз.

Эффективность абсорбции кальция уменьшается при увеличении потребления его, поэтому этот защитный механизм снижает возможность кальциевой интоксикации. Однако адаптивный механизм может не срабатывать при дозе кальция более 4000 мг в день. Во всех проводимых исследованиях, где добавки кальция не превышали 1500–2500 мг, не отмечено образования камней в почках и других осложнений.

Лучшему усвоению солей кальция способствуют препараты витамина D: холекальциферол, кальцитриол или альфакальцидол. При их отсутствии может быть абсорбировано только 10 % поступающего в организм кальция. Абсорбция кальция наряду с эстрогенами увеличивается под влиянием гормона роста, инсулиноподобного ростового фактора I, ПТГ. Показано, что у различных групп пациентов (стариков, больных, получающих высокие дозы противоязвенных препаратов, у пациентов с ахлоргидрией) наиболее эффективная абсорбция карбоната кальция происходит при условии его приема вместе с пищей, даже в отсутствие базальной секреции соляной кислоты в желудке. Однако в некоторых рекомендациях, учитывая, что карбонат кальция является еще и антацидом, при сниженной кислотности желудочного сока рекомендовано принимать цитрат кальция. Соли кальция, применяемые дополнительно, содержат различное количество абсорбируемого кальция (таблица 14).

Таблица 14 — Содержание и биодоступность кальция в различных соединениях

Соль Са	Доля элементарного Са(мг/г соли)	Всасывание Са (мг/г соли)
Карбонат	400	108
Цитрат	210	74
Трифосфат	290	73
Лактат	190	55
Глицерофосфат	191	36
Глюконат	90	18
Хлорид	270	0,3

Например, таблетка кальция карбоната содержит 40 % биодоступного кальция, т. е. из 700 мг только 300 мг будут абсорбироваться. Индивидуаль-

ный подбор препарата кальция важен для оптимизации его эффективности. Кальция фосфат и кальция цитрат хотя и содержат меньший процент абсорбируемого кальция (39 и 24 % соответственно) лучше переносятся, чем кальций карбонат. Кальция лактат и глюконат имеют только 13 % активного кальция. Такие препараты кальция, как доломит и костные комплексы, по некоторым сообщениям, содержат свинец и не рекомендуются к применению.

У женщин при беременности, лактации, менопаузе увеличивается потребность в солях кальция. Во время беременности плод аккумулирует примерно 30 г кальция из материнского скелета, который в основном откладывается в скелет плода в третьем триместре беременности. Во время лактации 160–300 мг материнского кальция ежедневно теряется с молоком. Потребление кальция при беременности и лактации должно быть не менее 1000 мг в день.

Большинство исследователей считает адекватным потребление кальция в постменопаузе в суточной дозе 1500 мг, а при заместительной терапии эстроген-гестагенными препаратами — 1000 мг. Оптимальное потребление кальция для мужчин составляет 1000 мг в день.

У мужчин и женщин старше 65 лет чаще всего содержание кальция в обычном рационе составляет не более 600 мг в сутки. Более того, кишечная абсорбция кальция, как правило, снижена из-за дефицита половых стероидов и снижения продукции почками активного метаболита витамина D — кальцитриола. У пожилых людей оптимальное потребление кальция после 65 лет должно быть 1500 мг в день.

При назначении препаратов кальция необходимо знать, что препараты кальция рекомендуется принимать во время еды, но, не сочетая одновременно с молочными продуктами, для улучшения абсорбции кальция его следует принимать в разовой дозе не более 500 мг. Не рекомендуется сочетать соли кальция с сердечными гликозидами. Одновременный прием препаратов магния способствует лучшему усвоению кальция.

При заболеваниях почек обязательно проконсультироваться с лечащим врачом о необходимости, дозе и режимах приема некоторых солей кальция.

Кальций снижает всасываемость многих препаратов, поэтому должен быть интервал между их приемами не менее 2 ч.

Эксперты ВОЗ по ОП рекомендуют относиться к солям кальция как к лекарственным средствам, со всеми предъявляемыми к ним требованиями.

Роль витамина D в предупреждении и лечении остеопороза

Исключительная роль витамина D в борьбе с проблемой ОП подчеркивается в принятой в 2005 г. Дублинской декларации, популяризирующей его применение профилактическими и терапевтическими целями. Дефицит витамина D, также как и дефицит кальция, относится к факторам риска ОП.

Витамин D — это основной предшественник 1,25-дигидроксивитамина D-стероидного гормона, который необходим не только для роста и развития скелета у детей и поддержания костной ткани у взрослых, но и для

предупреждения ОП и связанных с ним переломов. Витамин D необходим для сохранения абсорбции кальция и цельности скелета.

Факторы риска гиповитаминоза D:

- возраст старше 65 лет;
- ожирение;
- проживание в северных широтах с длинными зимами;
- темный цвет кожи.

Метаболизм витамина D

Человек получает витамин D с пищей, а также благодаря солнцу. Так, 7-дегидрохолестерол под влиянием ультрафиолетовых лучей спонтанно изомеризуется в витамин D₃ в эпидермисе. Только 20 % ежедневной потребности в витамине D поступает с пищей в форме витамина D₂, имеющего идентичный биологический потенциал с витамином D₃. Как видно из таблицы 15, в продуктах питания содержится небольшое количество витамина D.

Таблица 15 — Содержание витамина D в продуктах

Источник витамина D	Единица витамина D
Печень трески, 100 г	8500
Сельдь, 100 г	900
Лосось, 100 г	600
Маргарин, 100 г	320
Молоко, 1 чашка	100
Твердый сыр, 100 г	100
Куриная печень, 100 г	67
Яйцо, 1 штука	27

Циркулирующий витамин D связывается с альфа-глобулином. Далее витамин D₃ поступает в печень, где он трансформируется в 25-гидроксивитамин D₃ (кальцидиол). Количество образованного 25-гидроксивитамина D₃ пропорционально количеству субстрата (витамин D₃). Затем 25-гидроксивитамин D₃ метаболизируется на уровне проксимальных канальцев почек в свой активный метаболит, 1,25-дигидроксивитамин D₃, или кальцитриол, гормональная форма витамина D. Последний действует посредством связывания со специфическим нуклеарным рецептором, или лигандактивирующим транскрипцию фактором. Образование в почках 1,25-дигидроксивитамина D₃ контролируют факторы, связанные с поступлением с пищей кальция и фосфора, а также с потребностями организма, например в период беременности и лактации. Метаболиты витамина D действуют в основном на уровне кишечника и костной ткани. В кишечнике они способствуют абсорбции кальция и фосфора. Что касается скелета, здесь они стимулируют резорбцию костной ткани. Эти два действия способствуют повышению уровня кальция и фосфора в экстрацеллюлярной жидкости. Среди метаболитов витамина D 1,25-(ОН)₂-D — наиболее активная форма в отношении интестиальной абсорбции кальция и фосфора, а также костной резорбции.

В последние годы многие исследования показали широкое распространение дефицита витамина D, особенно у стариков и больных людей. Низкий уровень витамина D часто трактуется как гиповитаминоз D, но это не просто биохимическая аномалия. Она часто ассоциируется с физиологическими, патологическими и клиническими проявлениями дефицита витамина D, такими как повышение секреции ПТГ гормона, ускорение ремоделирования костной ткани, ОП и умеренная остеопороз, а отсюда и повышенный риск переломов.

Рахит и остеопороз являются крайними проявлениями дефицита витамина D. Типичная клиническая картина рахита у детей, впервые четко описанная в XVI в., включала задержку роста, развития моторики, искривление ног, гипоплазию зубной эмали, гипокальциемию с мышечной гипотонией и даже тетанией. Причиной, как правило, являются неадекватное солнечное облучение в случае, если дети мало бывают на улице, и длительное кормление грудью без дополнительного приема витамина D. Дополнительные пищевые факторы могут снижать абсорбцию кальция и витамина D. Так, вегетарианская диета и высокое содержание клетчатки ассоциируются с уменьшением абсорбции кальция и витамина D. К сведению, тотальное облучение тела солнечными лучами легко предоставляет эквивалент в 250 мкг (10000 МЕ) витамина D в день.

Тактика при гиповитаминозе D

При обычном дефиците витамина D даже его небольшие дозы и ультрафиолетовая экспозиция могут исправить все костные аномалии. При лечении клинически выраженного дефицита витамина D выздоровление наступает быстро: в течение 3–6 мес.

Мета-анализ более 25 рандомизированных исследований эффективности витамина D в профилактике постменопаузального ОП показал, что витамин D снижает степень вертебральных и других переломов. Доказано, что в постменопаузе минимальный уровень 25-ОН-D в крови должен быть более 40 нмоль/л.

В течение многих лет традиционно для лечения ОП применяли препараты витамина D. В настоящее время их разделяют на 3 группы (таблица 16):

Нативные витамины — холекальциферол, вигантол (витамин D₃), эргокальциферол (витамин D₂);

Структурные аналоги витамина D₂ (печеночные метаболиты) — тахистин, тахистерол; 25-(ОН)-D₃ (кальцидиол) используют преимущественно при лечении гипокальциемии.

Активные метаболиты витамина D 1-альфа-ОН-D₃ (альфакальцидол), 1-альфа-25(ОН)₂ D₃ - кальцитриол.

Печеночный метаболит кальцидиол не имеет каких-либо преимуществ перед нативными формами витамина D. Считается, что возмещение дефицита витамина D нативными формами — не лечение, а диетическая реко-

мендация. Зарубежными авторами показано, что нативные витамины D и печеночные метаболиты даже в высоких дозах не способны ни увеличить минеральную плотность кости, ни предотвратить потерю костной массы, в том числе при стероидном ОП. Исключением являются пациенты с ОП, как правило, пожилого возраста, имеющие дефицит витамина D. Только у них витамин D действительно уменьшает риск переломов костей.

Кальцитриол характеризуется быстротой действия, но узким терапевтическим диапазоном, т. е. имеется высокий риск развития гиперкальциемии и гиперкальциурии. Наиболее безопасны в этом плане препараты альфакальцидола.

Альфакальцидол оказывает многоплановое влияние на костную ткань, быстро действует, легко дозируется, достаточно быстро выводится из организма, не требует гидроксилирования в почках для осуществления своего метаболического эффекта. Особенность этой формы в том, что для превращения в конечный продукт — 1-альфа-25(OH)₂D₃ (кальцитриол), требуется только гидроксилирование в печени. Скорость такого превращения регулируется физиологическими потребностями организма, что в определенной степени предотвращает риск развития гиперкальциемии. Альфакальцидол может быть эффективен и при заболевании почек, поскольку нарушенный этап почечного гидроксилирования обойден.

Таблица 16 — Препараты витамина D

Препарат	Активность по отношению к 25(OH)-D ₃	Начало действия, сутки	Длительность действия
Эргокальциферол	1	10–14	недели-месяцы
Холекальциферол	1	10–14	недели-месяцы
Дигидротахистерол	5–10	4–7	7–21 сут
Кальцифедиол	10–15	7–10	недели-месяцы
Альфакальцидол	1000	1–2	2–3 сут
Кальцитриол	1000	1–2	2–3 сут

Таким образом, препаратами витамина D, действительно увеличивающими МПК и снижающими риск переломов костей, являются лишь активные метаболиты. Они обладают многоплановым действием — не только уменьшают костную резорбцию, но и стимулируют образование кости, хотя и уступают в эффективности современным бисфосфонатам, эстрогенам и кальцитонинам.

Альфакальцидол — единственное противоостеопоротическое средство, которое можно применять без препаратов Са. Однако добавление солей Са увеличивает эффективность базисного препарата (в большей степени замедляется потеря кости, уменьшается частота переломов). Альфакальцидол в комбинации с карбонатом Са успешно применяется для лечения ГКС-остеопороза. Альфакальцидол выполняет роль как бы «грузового лифта», доставляя кальций по «месту требования».

Применение этой группы препаратов подразумевает обязательный исходный и периодический в ходе лечения контроль содержания метаболитов витамина D в сыворотке крови. Высокая стоимость подобных исследований, недостаток соответствующего оборудования, как и стоимость самих лекарственных препаратов на основе активных метаболитов в сравнении с нативными формами витамина D, сдерживают их широкое применение в нашей стране.

Токсичность и безопасность витамина D

Для интоксикации организма витамином D, протекающей с гиперкальциемией, гиперфосфатемией и гиперкальциурией (появляется первой), необходимо потребление витамина D в дозе больше 1000 мкг (40000 МЕ) в день. Некоторые авторы считают токсичным прием уже 25 мкг (1000 МЕ) витамина в день, максимальной безопасной дозой витамина D является 50 мкг (2000 МЕ).

Наиболее распространенными побочными эффектами приема препаратов Са и витамина D являются: запоры, диарея, метеоризм, тошнота, боль в животе, аллергические реакции, гиперкальциемия и гиперкальциурия. При длительном избыточном применении может развиваться кальциноз сосудов и тканей. Гиперкальциемия, развивающаяся на фоне передозировки в период беременности, может вызывать дефекты умственного и физического развития ребенка. Не вызывает сомнения, что индивидуальный подбор врачом режима дозирования и его неукоснительное выполнение пациентом, следование правилам применения препаратов Са и витамина D, изложенным ниже, позволяют минимизировать вероятность манифестации побочных эффектов (таблица 17). Особую осторожность и ряд определенных мероприятий следует соблюдать при обоснованной необходимости одновременного назначения препаратов Са и витамина D с сердечными гликозидами, антибиотиками тетрациклинового ряда, тиазидными диуретиками, препаратами железа. Сочетание с фенитоином, барбитуратами, препаратами холестирамина, слабительными препаратами может снизить ожидаемый эффект от стандартных доз Са и витамина D. Рассчитанную суточную дозу препарата следует разделять на несколько приемов, что значительно повышает биодоступность препарата и минимизирует риск побочных эффектов. При любой схеме приема препаратов Са и витамина D обязателен их вечерний прием, поскольку он обеспечивает наиболее эффективное подавление костной резорбции, активность которой максимальна в ночное время.

Таблица 17 — Препараты витамина D

Препарат	Состав и форма выпуска препарата
Кальций-D ₃ Никомед	• Таблетки жевательные с апельсиновым вкусом (во флаконах пластиковых по 20, 50 и 100 штук). В 1 таблетке: кальция (в форме карбоната) — 500 мг, холекальциферола — 200 МЕ. • Таблетки жевательные с мятным вкусом (во флаконах пластиковых по 30 и 100 штук). В 1 таблетке: кальция (в форме карбоната) — 500 мг, холекальциферола — 200 МЕ

Окончание таблицы 17

Препарат	Состав и форма выпуска препарата
Кальций-D ₃ Никомед Форте	Таблетки жевательные с лимонным вкусом (во флаконах пластиковых по 30, 60 и 120 штук). В 1 таблетке: кальция (в форме карбоната) — 500 мг, холекальциферола — 400 МЕ
Кальций-D ₃ -МИК	Желатиновые капсулы (60 капсул в упаковке). В 1 капсуле: кальция (в форме карбоната) — 166,7 мг, холекальциферола — 66,7 МЕ
Кальций-D ₃ -МИК Форте	Желатиновые капсулы (60 капсул в упаковке). В 1 капсуле: кальция (в форме карбоната) — 166,7 мг, холекальциферола — 133,4 МЕ
Кальцецин	Таблетки, покрытые оболочкой (во флаконах полиэтиленовых по 30, 60, 120 штук). В 1 таблетке: кальция (в форме цитрата и карбоната) — 250 мг, холекальциферола — 50 МЕ, меди (в форме оксида) — 500 мкг, цинка (в форме оксида) — 2 мг, марганца (в форме сульфата) — 500 мкг, бора (в форме натрия бората) — 50 мкг
Кальцецин Адванс	Таблетки, покрытые оболочкой (во флаконах полиэтиленовых по 30, 60, 120 штук). В 1 таблетке: кальция (в форме цитрата и карбоната) — 500 мг, холекальциферола — 200 МЕ, меди (в форме оксида) — 1 мг, цинка (в форме оксида) — 7,5 мг, марганца (в форме сульфата) — 1,8 мг, бора (в форме натрия бората) — 250 мкг
Кальцинова	Таблетки (по 27 таблеток в упаковке). В 1 таблетке: кальция — 100 мг, фосфора — 77 мг (в форме кальция фосфата дигидрата), пиридоксина гидрохлорида — 0,4 мг, ретинола пальмитата — 1000 МЕ, холекальциферола — 100 МЕ, аскорбиновой кислоты — 15 мг
Кальцивид	Таблетки (в банках пластмассовых по 60 и 120 штук). В 1 таблетке: кальция (в форме карбоната) — 600 мг, холекальциферола — 200 МЕ
Кальций Фосфо С	Таблетки, покрытые оболочкой (по 30 таблеток в упаковке). В 1 таблетке: кальция — 150 мг (в форме фосфата двухосновного), 70 мг (в форме лактата пентагидрата), 50 мг (в форме глицерофосфата), аскорбиновой кислоты — 20 мг

Бисфосфонаты

БФ — это класс лекарственных средств, применяемых для лечения остеопороза, которые с 1995 г. демонстрируют свою эффективность, основанную на способности не только повышать минеральный компонент кости, но и в значительной степени снижать риск переломов.

По химической структуре современные БФ являются синтетическими аналогами пирофосфата. Их отличие от пирофосфатов состоит в том, что вместо атома кислорода в формуле БФ находится атом углерода. Качество антирезорбтивной активности препаратов этой группы зависит от длины и характера боковых цепей, создающих трехмерное строение молекул. Основные механизмы действия БФ состоят в комплексном тормозящем влиянии на синтез и активность стимуляторов резорбции кости, таких как ПТГ, ряд ци-

токсинов, метаболитов витамина D, ретиноидов. При систематическом приеме БФ приводят к дезорганизации цитоскелета ОК, что ухудшает их способность прилипания к костному матриксу, а также ускоряют апоптоз ОК. Применение БФ при остеолитической резорбции у онкологических больных ведет к снижению гиперкальциемии и гиперкальциурии. В последние годы проводятся исследования по изучению иммуномодулирующих свойств БФ, их способности предотвращать метастазирование и возможности применения как структурно-модифицирующих средств при остеоартритах.

При пероральном приеме в ЖКТ биодоступность БФ составляет от 1 до 10 % препарата. Частичное всасывание препарата происходит в желудке, а основное — в тонком кишечнике, невсосавшаяся часть выделяется с калом. От 20 до 50 % поступившего в организм препарата депонируется в костной ткани, сохраняясь в неактивном состоянии многие годы, активизируясь затем в новых локусах ремоделирования и попадая путем апоптоза в ОК ускоряет их апоптоз.

Для повышения биодоступности все таблетированные формы БФ необходимо принимать утром строго натощак за 30–60 мин до первого приема пищи, запивая 100–200 мл воды. В течение 30 мин после приема лекарства не рекомендуется принимать горизонтальное положение. БФ не следует принимать вместе с продуктами, содержащими кальций, препаратами кальция и антацидами, так как в противном случае процент их всасывания сводится к нулю. Интервал между приемом других лекарств должен составлять как минимум 1 ч. Снижают всасываемость алендроната и других БФ на 60 % апельсиновый сок и кофе. Одновременный прием БФ нестероидных противовоспалительных средств суммирует их гастротоксичность.

Первое поколение БФ представлено препаратами клодроновой и этидроновой кислот, второе — производными памидроновой, алендроновой и тилудоновой кислот. Препараты второго поколения менее токсичны, обладают более выраженным селективным эффектом на процессы резорбции, почти не влияя на минерализацию кости. Третью генерацию представляют ибандронат и золедронат, обладающие более выраженной способностью избирательно подавлять остеокластическую резорбцию. По силе действия современные БФ располагаются в следующем убывающем порядке: золедронат > ризендронат = ибандронат > алендронат > ольпадронат > памидронат = неридронат > клодронат > этидронат.

Препарат группы БФ предшествующего поколения этидронат отличается доступностью и дешевизной. Данные, касающиеся его положительного влияния на кость, неоднозначны. По мнению Wade J. P. (2001), его эффективность в тысячу раз меньше по сравнению с таковой алендроната. Другие исследователи показали, что этидронат достоверно, по их данным, уменьшает резорбцию кости лишь на четвертом году лечения ОП. Известно также, что этидронат при непрерывном использовании отрицательно действует на ОБ, делая кость не только плотной, но и хрупкой (эффект «замороженной кости»). Чтобы избежать данного негативного влияния,

рекомендуют назначать его по прерывистой схеме (единого протокола не существует). Этот препарат традиционно используют, например в Канаде, ряде других стран, но не применяют в США.

В последние годы лидирующее место в лечении постменопаузального ОП занимают препараты алендроновой и золендроновой кислот. По химическому строению алендронат является аминокислотобисфосфонатом (4-амино-1-гидроксибутилендифосфонат) — бисфосфонат тригидрат. Его антирезорбтивная активность выше, чем у этидроната в 100 раз. Результаты множественных исследований, проведенных в разных странах с целью оценки эффективности алендроната для профилактики остеопоротических переломов, демонстрируют значительное снижение риска переломов при длительном приеме 10 мг/сут или 70 мг 1 раз в неделю.

У больных с ОП через 3 г. приема алендроната костная резорбция в позвоночнике уменьшалась, а МПК увеличивалась примерно на 8 % в сравнении с данным показателем в случае приема плацебо и на 6 % в бедренной кости. Кроме того, алендронат уменьшает риск возникновения переломов позвоночника и высоту тел позвонков. В исследовании FIT (The Fracture Intervention Trial) показано, что ежедневный прием алендроната уменьшает риск переломов позвоночника на 50 %, множественные переломы позвоночника — на 90 %, переломы бедра — на 50 %.

В более позднем исследовании почти у 2 тыс. женщин с низкой МПК установлено, что риск всех внепозвоночных переломов уменьшается на 47 %.

Побочные эффекты со стороны верхних отделов ЖКТ были расценены исследователями, как вероятно или однозначно связанные с приемом препарата, и наблюдались у 1 % больных, получавших лечение алендронатом по 10 мг в день, с численно большей частотой, чем у пациентов, принимавших плацебо. Среди них отмечались: боль в животе (6,6 % при приеме алендроната и 4,8 % при приеме плацебо), диспепсия (3,6 и 3,5 %, соответственно), язва пищевода (1,5 и 0,0 %), дисфагия (1,0 и 0,0 %), вздутие живота (1,0 и 0,8 %). В редких случаях наблюдались сыпь и эритема.

При приеме золендроновой кислоты у пациентов с онкопатологией отмечено такое редкое осложнение как остеонекроз челюсти.

Пациентам рекомендуют запивать таблетку алендроната большим количеством воды и после приема препарата оставаться в вертикальном положении в течение не менее 30 мин, чтобы избежать возможных осложнений со стороны ЖКТ.

Основными показаниями к назначению БФ являются:

1. Идиопатический и постменопаузальный ОП у женщин.
2. ОП при гипогонадизме у мужчин.
3. Болезнь Педжета.
4. Вторичный ОП при высоком риске переломов и отсутствии противопоказаний.
5. Вторичный ОП при наследственных дисплазиях соединительной ткани.

6. Эктопические очаги кальцификации.

7. Метастазы в кость, гиперкальциемия.

Контроль за эффективностью лечения БФ осуществляется по наблюдению за динамикой маркеров резорбции (С-телопептид в плазме и моче, NTX, гидроксипролин в моче), измерению МПК с помощью денситометрии и оценки качества жизни по стандартизированным опросникам. Главным критерием эффективности алендроната, и других антирезорбтивных средств является предупреждение переломов у больных с ОП и снижение риска повторных, если у пациента они уже имеются.

Оптимальная продолжительность терапии бисфосфонатами неизвестна, хотя данные клинических исследований свидетельствуют, что 5-летний курс лечения, вероятно, безопасен и эффективен. Большинство рекомендаций склоняется к трехлетней продолжительности курса лечения, при осложненном ОП — до 5 лет, затем рекомендуется сделать перерыв.

Таким образом, БФ являются препаратами первой линии для лечения постменопаузального ОП и профилактики ОП у женщин, для профилактики и лечения СО, для лечения ОП у мужчин (уровень доказательности А).

Классификация БФ по активности (таблица 18)

Таблица 18 — Антирезорбтивная активность биофосфонатов

Препарат	Антирезорбтивная активность
Этиндронат	1
Клодронат, тилудронат	10
Памидронат	100
Аледронат	100–1000
Ибандронат	1000–10 000
Золендронат	> 10 000

Кальцитонины

Кальцитонин — полипептидный гормон, секретируемый преимущественно парафолликулярными клетками щитовидной железы и являющийся регулятором метаболизма костной ткани. В клинической практике нашли применение 4 разновидности кальцитонина — кальцитонин свиньи, человека, лосося и угря. Наибольшее распространение получил синтетический кальцитонин лосося. Синтетические кальцитонины лосося и угря по биологической активности превосходят натуральный свиной и синтетический кальцитонин человека в 20–40 раз.

Механизм действия:

— избирательно угнетает функцию ОК, способен тормозить апоптоз остеоцитов и ОБ;

— замедляет распад коллагена;

— ↑ поступление кальция и фосфатов в кровь;

— регулирует синтез противовоспалительных цитокинов;

— ↓ синтез гастрина, HCl и панкреатическую секрецию.

Наиболее распространенный препарат кальцитонина известен под названием «Миакальчик» (производитель-компания «Новартис»).

В общем спектре терапевтических эффектов миакальчика очень большое значение имеет его уникальная способность купировать острый болевой синдром, возникающий при ОП, а также провоцируемый компрессионными переломами позвонков. Миакальчик обеспечивает анальгетический эффект, который сохраняется достаточно долго после отмены препарата (до 6–12 мес.). Обезболивающий эффект миакальчика связывают с индуцируемым повышением уровня р-эндорфинов в крови, воздействием на метаболизм серотонина и моноаминов в центральной нервной системе, ингибирующим влиянием на чувствительность ноцицептивных рецепторов к гистамину, серотонину, простагландинам, кининам, ацетилхолину и подавлением образования медиаторов, участвующих в передаче боли (нейротензин, соматостатин и др.). Выраженным анальгетическим эффектом обладают как парентеральные, так и интраназальные формы миакальчика. Обычно уменьшение болевого синдрома происходит к концу 1-й недели приема препарата. По некоторым данным анальгетическое действие при интраназальном приеме выражено 20 раз сильнее, чем при парентеральном.

В ряде контролируемых исследований показано, что при применении миакальчика в дозе 50–100 МЕ внутримышечно, подкожно или интраназально в сочетании с препаратами кальция повышалась МПКТ в поясничном отделе позвоночника по сравнению с исходным уровнем на 1–3 %. За это же время в контрольной группе женщин, принимавших только препараты кальция, МПК уменьшалась на 3–6 %.

Следует подчеркнуть, что результаты двух исследований эффективности миакальчика (PROOF и QUEST) показали, что препарат в дозе 200 ЕД интраназально в большей степени уменьшает риск возникновения переломов тел позвонков и улучшает качество кости, чем увеличивает МПК. В определенных отделах скелета количество костных трабекул увеличивалось на 1–9 %, толщина трабекул на 0,1–1,5 %, количество резорбтивных полостей в трабекулах уменьшалось на 3–14 %.

Такой эффект характерен для лечения именно *миакальчиком*: даже относительно небольшой прирост МПК сопровождается существенным снижением частоты переломов. Очевидно, что костнопротективное действие кальцитонина предопределяется не только его способностью обеспечивать стабилизацию или даже увеличение МПК, но в большей степени положительным влиянием на другие факторы, влияющие на качество кости — ее архитектуру, органический матрикс и т. п.

Наилучшие результаты при применении миакальчика получены при внутримышечном введении по 100 МЕ, а при интраназальном — по 200 МЕ в сутки в сочетании с препаратами кальция. Интраназальная и парентеральная формы миакальчика сопоставимы по их влиянию на МПК.

При длительном применении миакальчика почти у половины больных появляются специфические антитела, однако их наличие не обязательно

ассоциируется с индукцией клинической резистентности. Восстановлению адекватной чувствительности специфических рецепторов к миакальцику способствуют перерывы в лечении.

Больных хроническим ринитом, получающих миакальцик интраназально, необходимо тщательно наблюдать, поскольку всасывание препарата через воспаленную слизистую оболочку полости носа может увеличиваться.

Длительное время спрей кальцитонина являлся препаратом второй линии в лечении постменопаузального ОП, а также являлся препаратом выбора у пациентов с острыми болями в спине на фоне компрессионных переломов тел позвонков.

Рекомендовалось назначать интраназальную форму миакальцика в однократной суточной дозе 200 МЕ ежедневно, а внутримышечно — 100 МЕ через день в непрерывном режиме или в прерывистом режиме (чередование 2–3-месячных терапевтических курсов с 2–3-месячными перерывами в лечении).

Однако ситуация изменилась после опубликования 25.08.2012 г. решения Комитета по лекарственным препаратам (СНМР) Европейского Медицинского Агентства (ЕМА) относительно проведенного органами здравоохранения ЕС анализа соотношения пользы и риска, связанных с применением кальцитонина. СНМР объявил о завершении анализа имеющихся данных (оценка пользы и риска), связанных с применением препаратов, содержащих кальцитонин. СНМР пришел к выводу, что применение препаратов, содержащих кальцитонин, в течение длительного времени связано с небольшим увеличением риска развития злокачественных новообразований. СНМР рекомендовал врачам более не назначать кальцитонин-содержащие препараты в форме назального спрея для лечения остеопороза (хронического заболевания, требующего длительного лечения), поскольку польза от его применения по этому показанию не перевешивает риск. Поскольку назальный спрей в ЕС применяют только при ОП, Комитет по лекарственным препаратам для человека (СНМР) рекомендовал больше не выпускать эту лекарственную форму в ЕС. СНМР рекомендовал при применении кальцитонина по показаниям: болезнь Педжета, паранеопластическая гиперкальциемия, профилактика острой потери костной ткани, назначать препарат в течение минимально возможного времени и в минимальной эффективной дозе (за исключением особых обстоятельств, встречающихся при болезни Педжета).

Рекомендации СНМР основаны на анализе всех имеющихся данных по безопасности и эффективности кальцитонинсодержащих препаратов, в том числе новом метаанализе данных 20 клинических исследований, проведенных компанией Новартис, а также на анализе дорегистрационных или пострегистрационных данных. Данный анализ был проведен после получения в двух клинических исследованиях предварительных данных по безопасности, указывающих на увеличение риска развития рака простаты на фоне применения экспериментальной лекарственной формы кальцитонина лосося, предназначенной для приема внутрь.

По решению СНМР миакальцик больше не рекомендуется к применению по показанию ОП.

Стронция ранелат

Особое положение в перечне лекарственных средств, используемых для лечения ОП, занимает стронция ранелат, так как он обладает «двойным» механизмом действия — уменьшает резорбцию кости и одновременно увеличивает ее формирование, восстанавливая баланс костного метаболизма.

Стронций(Sr) — двухвалентный катион с молекулярным весом 87,62 Д, занимает 15-е место по частоте встречаемости в земной коре. Стронций-элемент второй группы Периодической системы элементов наравне с кальцием, однако находится в следующем периоде и, следовательно, имеет больший радиус атома. Необходимо подчеркнуть схожесть катионов Sr и Ca, поэтому неудивительно, что в живом организме стронций выступает в роли агониста кальциевых каналов или использует кальциевые каналы.

Стронция ранелат обладает способностью восстанавливать нарушенное равновесие костного обмена, что приводит к восполнению дефицита костной ткани, снижению риска переломов и улучшению качества жизни больных.

Стронций в организме человека активно присутствует в новых участках ремоделирования, где активно идут процессы минерализации и в зонах, где эти процессы уже давно завершены. В целом ионы стронция оказывают такое же влияние на клетки костной ткани, как и ионы кальция.

Стронция ранелат является синтетическим препаратом, содержащим 2 атома стабильного стронция и органическую основу (ранеловая кислота). Ранеловая кислота обеспечивает абсорбцию эффективной дозы в пищеварительном тракте и хорошую переносимость препарата.

Данное соединение было выбрано более чем из 20 различных солей Sr благодаря хорошей биодоступности и переносимости.

Из существующих препаратов для лечения ОП стронция ранелат имеет доказанную эффективность в снижении риска как переломов позвоночника, так и внепозвоночных переломов у пациенток с разной степенью тяжести ОП, с переломами в анамнезе и без переломов в анамнезе.

В 2004 г. препарат стронция под названием «Протелос» зарегистрирован в Европе, затем в России и в РБ как «Бивалос». Эффективность бивалоса у женщин постменопаузального периода была продемонстрирована на российской популяции. Рожинской Л. Я. и соавт. было показано, что прирост МПК за год составил +4,68 % в поясничном отделе позвоночника и на +2 % в шейке бедра.

Тонкие механизмы воздействия бивалоса на клетки костной ткани продолжают изучаться, однако целый ряд предыдущих исследований подтвердил, что стронция ранелат одновременно способен стимулировать костеобразование и угнетать резорбцию. К наиболее вероятным биохимическим эффектам стронция ранелата на сегодняшний день относят посредством воздействие на катион-чувствительные рецепторы, систему RANK/RANKL/остеопротогерин и выработку простагландинзависящих факторов роста. В последние годы доказаны новые механизмы действия стронция ранелата на клетки костной ткани:

— регуляция репликации ОБ, поскольку стронция ранелат — один из агонистов рецептора чувствительности к ионам внеклеточного кальция (CaSR);

- повышение экспрессии остеопротогерина в ОБ;
- ускорение репликации ОБ;
- подавляет активность и дифференцировку ОК.

Таким образом, и экспериментальные, и клинические исследования убедительно показали, что стронция ранелат является первым препаратом, обладающим двойным механизмом действия и способен регулировать костный метаболизм замедляя резорбцию кости и стимулируя костеобразование одновременно.

На сегодня уже доказана как ранняя, так и 5-летняя эффективность стронция ранелата в отношении предотвращения переломов и позвоночника, и иных костей. По результатам многоцентрового исследования установлено, что 5-летний прием стронция ранелата уменьшает количество переломов позвоночника на 24 %, в иных локализациях — на 15 %. Особенно эффективным препарат оказался у пожилых: переломы позвоночника у них уменьшались на 31 %, в иных локализациях — на 26 %.

Для лучшего усвоения бивалос лучше назначать на ночь. После приема препарата внутрь в разовой дозе 2 г его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3–5 ч. Диапазон абсолютной биодоступности стронция составляет от 19 до 27 % (в среднем 25 %). Прием препарата вместе с кальцием и пищей уменьшает биодоступность на 60–70 %. Принимая во внимание относительно медленную абсорбцию стронция, не следует принимать пищу и препараты кальция в течение 2 ч. как до, так и после применения препарата. Прием витамина D не оказывает влияние на всасывание препарата. После приема бивалоса в отличие от БФ можно принять горизонтальное положение сразу. Поскольку бивалос может взаимодействовать с молоком и молочными продуктами, для обеспечения правильного действия препарата порошок следует смешивать только с водой.

Нежелательные эффекты после приема бивалоса отмечаются сравнительно редко. Наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота, диарея, головная боль и кожные раздражения. Они, как правило, носят кратковременный характер, и обычно прекращение лечения не требуется. Реже отмечаются повышенное тромбообразование, обмороки, расстройства памяти, крайне редко — судороги.

Со стороны лабораторных показателей наблюдались транзиторные острые подъемы уровня КФК мышечно-скелетной фракции более чем в 3 раза в 1 и 0,4 % в группах с назначением стронция ранелата и плацебо соответственно. В большинстве случаев уровни КФК самостоятельно возвращались к норме при продолжении лечения препаратом «Бивалос» и не требовали какой-либо коррекции.

Коррекции дозы у пожилых пациентов, у больных с хронической печеночной недостаточностью не требуется. При нарушении функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) назначать стронция ранелат не рекомендуется. Противопоказаниями к назначению препа-

рата являются беременность, лактация, индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата. Эффективность и безопасность препаратов стронция у детей и подростков не изучалась.

На сегодняшний день стронция ранелат включен в клинические рекомендации по лечению ОП в США и странах Евросоюза и все увереннее становится препаратом первого выбора для лечения постменопаузального ОП. Можно ожидать, что в ближайшее время показания для применения этого препарата будут расширены.

Эстрогены/гормональная терапия

Эстрогены чрезвычайно эффективны в плане сохранения или увеличения костной массы как у здоровых женщин в период менопаузы, так и у больных ОП.

В нескольких небольших клинических исследованиях у женщин, получавших эстрогены, отмечается уменьшение числа переломов позвоночника на 50 % по сравнению с теми, которые получали плацебо. Правда, до недавнего времени не было ясно уменьшают ли эстрогены риск внепозвоночных переломов. Этому аспекту было посвящено большое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование WHI (Women's Health Initiative), включившее 2700 женщин. Из них более 16 тыс. женщин, находящихся в периоде постменопаузы, получали эстроген/гестагены, а остальные женщины с удаленной маткой получали только эстрогены. Исследование было запланировано на 8 лет, однако через 5,2 г. по этическим соображениям у лиц, принимавших эстроген/гестагены, оно было прекращено. Результаты WHI подтвердили, что гормональная терапия может уменьшать риск переломов бедра и симптоматических переломов позвоночника на 34 %, всех других переломов — на 24 %. Однако параллельно возрастали иные риски, связанные с гормональной терапией, включающие дополнительный риск сердечно-сосудистых катастроф и инсульта, венозной тромбоэмболии, отсроченный риск рака молочной железы.

Таким образом, в настоящее время с позиций доказательной медицины гормональную терапию можно назначать крайне осторожно и по строгим, индивидуализированным показаниям, для профилактики постменопаузального ОП у женщин в ранней менопаузе с климактерическими или урогенитальными симптомами на срок не более 3 лет при отсутствии противопоказаний и под строгим контролем УЗИ, маммографии, ЭКГ, коагулограммы.

Что касается заместительной терапии для коррекции андрогенного дефицита у мужчин, в настоящее время существует несколько групп препаратов, которые различаются как по составу, так и по способу введения. Наиболее приемлемой формой заместительной терапии является трансдермальное введение тестостерона, что позволяет избежать первичного метаболизма в печени, ранней инактивации, а также предотвратить неоправданный супрафизиологический пик концентрации в крови. Необходимо помнить, что стабильной концентрации в сыворотке тестостерон достигает в течение первых 3 мес. применения, а значимый прирост МПК следует ожидать не ранее 12 мес. постоянной заместительной терапии.

Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов

Наиболее распространены два селективных модулятора эстрогенных рецепторов у женщин в постменопаузе — *ралоксифен*, который рекомендуется для профилактики и лечения ОП, и *тамоксифен* (нолвадекс), который назначают для профилактики и лечения рака молочной железы. Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов действуют как агонисты в отношении таких мишеней, как костная ткань, уровень липидов (стимуляция печеночных рецепторов липидов низкой плотности эстрогенными рецепторами) и как антагонисты эстрогенных рецепторов по отношению к матке и молочной железе.

Ралоксифен. Ралоксифен оказывает такое же влияние на процессы ремоделирования костной ткани и массу кости, как и эстрогенные агонисты. Эффективность препарата изучена в большом исследовании с участием более 7700 женщин с ОП. Ралоксифен назначали в двух разных дозировках (60 и 120 мг/сут) в дополнение к кальцию и витамину D и сравнивали с действием плацебо. Установлено, что ралоксифен уменьшал риск возникновения переломов позвоночника на 30 или 50 % в зависимости от дозы препарата.

Также появился новый препарат из этой подгруппы антиостеопоретических лекарственных средств — селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (СМЭР) — *лазофоксифен*, разрешенный в 2009 г. в странах Европейского союза для лечения постменопаузального ОП — препарат, продемонстрировавший в ряде клинических исследований профилактический и лечебный эффекты и достоверное снижение риска не только позвоночных (что характерно для ралоксифена), но и внепозвоночных переломов.

Паратиреоидный гормон

Оказалось, что ПТГ не только является главным регулятором кальциевого обмена, но в малых дозах оказывает явное анаболическое действие на костную ткань.

Сегодня в клинической практике для лечения ОП используется только ПТГ 1-34 — рекомбинантный человеческий паратгормон с международным непатентованным названием «Терипаратид», продуцируемый кишечной палочкой.

Непосредственно стимулируя остеогенез, терипаратид уменьшает риск развития переломов, улучшает микроархитектонику и качество кости в дополнение к увеличению МПК. Рандомизированные контролируемые исследования по лечению ОП рекомбинантным человеческим ПТГ проведены у женщин с эндометриозом в преклимактерический период, в постменопаузальный период, у мужчин и у женщин с глюкокортикоидиндуцированным ОП. Все исследования подтвердили высокую эффективность терипаратида в повышении МПК скелета. Биопсия и показатели костного метаболизма указывают, что терипаратид «работает», стимулируя остеогенез на трабекулярном, эндокортикальном и периостальном участках костной ткани, избирательно стимулируя остеобластическую активность.

Препарат увеличивает прочность кости, восстанавливая микроархитектонику в губчатой и корковой костной ткани, улучшая МПК.

Терипаратид («Фортео») назначают по 20 мкг ежедневно в виде подкожных инъекций. Длительность лечения терипаратидом с доказанной эффективностью и безопасностью составляет 2 г. Более длительное применение препарата не изучено. Побочные реакции встречаются нечасто и могут проявляться в виде судорог в ногах, тошноты, головной боли, ортостатической гипотензии.

Таким образом, терипаратид показан пациентам с высоким риском переломов (Т-критерий $-3,0$ и ниже, уже имеющиеся переломы, возраст старше 70 лет), при уменьшающейся МПК или возникновении переломов на фоне приема других средств для лечения ОП, пациентам с глюкокортикоидиндуцированным ОП, при непереносимости БФ.

Соли фтора

Фториды, применяемые в клинической практике, представлены двумя препаратами: фторидом натрия (оссин, кореберон) и двунатриевым монофторофосфатом (тридин, флюокальцик). Эти препараты обладают анаболическим действием на кость вследствие стимуляции ферментной системы ОБ. Средняя терапевтическая доза фторида натрия при лечении ОП в прошлом составляла 40–80 мг/сут (примерно 1 мг/кг веса). В последнее десятилетие претерпели изменения представления об их эффективности и безопасности. Несмотря на информацию о достоверном повышении под влиянием этих препаратов МПК, в большинстве современных руководств и рекомендаций данная группа лекарственных средств не рассматривается в связи с отсутствием данных о влиянии на риск переломов, а также сомнениями относительно качества образуемой под влиянием фторидов новой кости. Имеются лишь единичные рекомендации о применении солей фтора при постменопаузальном ОП как препарата 3-й линии при низкой концентрации остеокальцина в дозе не более 20 мг/сут.

Подобная ситуация сложилась и в отношении исследовавшегося ранее другого стимулятора костеобразования — гормона роста (соматотропного гормона), а также и нескольких других лекарственных средств, ранее упоминавшихся в руководствах и рекомендациях по ведению больных с ОП (например, препараты из группы производных иприфлавона и остеогенон).

Инновации в лечении остеопороза

Раскрытие механизма RANKL, являющегося связующим звеном между функциями ОБ и ОК, привело к созданию нового класса противоостеопоротических препаратов. Синтезированы человеческие моноклональные антитела к RANKL. Антитела связываются с RANKL, чем предотвращается связывание последнего с рецептором, а в результате блокируется дифференцировка, активация и выживаемость ОК. Испытания II фазы показали, что данные препараты существенно повышают МПК бедренной кости, превосходя по активности БФ (алендронат).

В настоящее время из данной группы препаратов зарегистрирован и применяется в лечении ОП препарат под названием «Деносумаб» (латин-

ское название препарата Prolia). Препарат представляет собой раствор для подкожного введения 1 мл, каждый предварительно заполненный шприц содержит активное вещество: деносумаб 60 мг.

Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG₂), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κ B (RANKL), и тем самым препятствует активации единственного рецептора RANKL-активатора ядерного фактора κ B (RANK), расположенного на поверхности ОК и их предшественников. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и продолжительность существования ОК. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

Назначение деносумаба в дозе 60 мг приводило к быстрому уменьшению сывороточных концентраций маркера резорбции костной ткани — 1С-телопептида — приблизительно на 70 % в течение 6 ч после подкожного введения и приблизительно на 85 % в течение последующих 3 дней. Уменьшение концентрации С-телопептида оставалось стабильным в 6-месячном интервале между дозированием. Скорость снижения концентрации С-телопептида в сыворотке крови частично уменьшалась при снижении концентрации деносумаба в сыворотке крови, что отражает обратимость влияния деносумаба на ремоделирование кости. Данные эффекты наблюдались на протяжении всего курса лечения. Соответственно физиологической взаимосвязи процессов образования и резорбции при ремоделировании костной ткани, наблюдалось уменьшение содержания маркеров образования кости (например костноспецифической щелочной фосфатазы и сывороточного N-концевого пропептида коллагена I типа) с первого месяца после введения первой дозы деносумаба. Маркеры ремоделирования кости (маркеры образования кости и резорбции кости), как правило, достигали концентраций периода до начала лечения не позднее чем через 9 мес. после приема последней дозы препарата. После возобновления лечения деносумабом степень снижения концентраций С-телопептида была сходна со степенью снижения концентрации С-телопептида в начале курса лечения деносумабом.

Было показано, что перевод с лечения алендроновой кислотой (средняя продолжительность применения — 3 года) на деносумаб приводит к дополнительному снижению концентрации С-телопептида в сыворотке по сравнению с группой женщин в постменопаузе с низкой костной массой, продолжавших лечение алендроновой кислотой. В то же время изменения содержания кальция в сыворотке были одинаковыми в обеих группах.

В экспериментальных исследованиях ингибирование RANK/RANKL одновременно со связыванием остеопротегерина с Fc-фрагментом (OPG-Fc) приводило к замедлению роста кости и нарушению прорезывания зубов. Поэтому лечение деносумабом может тормозить рост костей с открытыми зонами роста у детей и приводить к нарушениям прорезывания зубов.

У женщин с постменопаузальным остеопорозом «Пролиа™» увеличивает МПК, уменьшает частоту переломов шейки бедра, вертебральных и невертебральных переломов. Эффективность и безопасность деносумаба в лечении постменопаузального ОП была доказана в исследовании длительностью 3 г. Результаты исследования показывают, что деносумаб существенно, в сравнении с плацебо, снижает риск возникновения вертебральных и невертебральных переломов, переломов шейки бедра у женщин с ОП в постменопаузе. В исследование было включено 7808 женщин, из которых у 23,6 % отмечались часто встречающиеся переломы позвонков. Все три конечные точки эффективности в отношении переломов достигали статистически значимых значений, оцениваемых по предварительно заданной последовательной схеме тестирования.

У женщин старше 75 лет в постменопаузе деносумаб уменьшал частоту возникновения новых вертебральных переломов, и, по данным *posthoc* анализа, уменьшал частоту переломов шейки бедра.

Уменьшение частоты возникновения невертебральных переломов наблюдалось независимо от 10-летней вероятности возникновения крупных остеопоротических переломов. Деносумаб существенно, по сравнению с плацебо, увеличивал МПК во всех анатомических областях. МПК определяли через 1, 2 и 3 года после начала терапии. Сходное влияние на МПК отмечено в поясничном отделе позвоночника независимо от возраста, расовой принадлежности, индекса массы тела (ИМТ), МПК и ремоделирования кости. Гистологические исследования подтвердили нормальную архитектуру кости и, как и ожидалось, снижение костного ремоделирования по сравнению с плацебо. Не отмечено патологических изменений, включая фиброз, остеомалацию и нарушение архитектоники костной ткани.

Лечение потери костной массы, вызванной депривацией андрогенов

Эффективность и безопасность деносумаба при лечении потери костной массы, ассоциированной со снижением концентрации андрогенов, были доказаны в 3-летнем исследовании, включавшем 1468 пациентов с неметастатическим раком предстательной железы. Существенное увеличение МПК определяли в поясничном отделе позвоночника, всей бедренной кости, шейке бедренной кости, вертеле бедренной кости спустя 1 мес. после приема первой дозы. Увеличение минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника не зависело от возраста, расовой принадлежности, географического региона, ИМТ, начальных значений МПК, ремоделирования кости; продолжительности проведения гормондепривационной терапии и наличия вертебрального перелома в анамнезе. Деносумаб значительно уменьшал риск возникновения новых вертебральных переломов на протяжении 3 лет применения. Уменьшение риска наблюдалось через 1 г. и через 2 г. после начала терапии. Деносумаб также снижал риск возникновения более чем одного остеопоротического перелома любой локализации.

Лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы

Эффективность и безопасность деносумаба в лечении потери костной массы, вызванной адъювантной терапией ингибитором ароматазы, оценивалась в 2-летнем исследовании, включавшем 252 пациентки с неметастатическим раком молочной железы. Деносумаб значительно увеличивал МПК во всех анатомических областях, по сравнению с плацебо, в течение 2 лет. Увеличение МПК наблюдалось в поясничном отделе позвоночника спустя месяц после приема первой дозы. Положительное влияние на МПК в люмбальном отделе позвоночника отмечали вне зависимости от возраста, продолжительности терапии ингибитором ароматазы, ИМТ, предшествующей химиотерапии, предшествующего использования селективного модулятора рецепторов эстрогена (СМРЭ) и времени, прошедшего от начала менопаузы.

Показания к назначению препарата «Пролиа™»:

- лечение постменопаузального ОП;
- лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы и у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормондепривационную терапию.

Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к любому из компонентов препарата; гипокальциемии.

Ближайшие перспективы в лечении остеопороза

К другим биологическим мишеням для разрабатываемых препаратов относят катепсин К (тканеспецифическая цистеинпротеаза, играющая важную роль в распаде белковых компонентов костного матрикса), белок Dickkopf, связывающийся с белком LRP5 — модулятором функции ОБ и склеростин — продукт гена SOST.

Ведение пациентов с переломами

Лечение пациентов с ОП включает лечение переломов костей и основного заболевания. При переломе шейки бедра почти всегда требуется хирургическая репарация вплоть до эндопротезирования сустава. В случае переломов длинных трубчатых костей также нередко необходима внешняя или внутренняя фиксация. При некоторых переломах — переломах позвонков, ребер и тазовых переломах — достаточно только заместительной терапии без определенного ортопедического лечения.

При переломах позвоночника, сопровождающихся болями в пояснице, необходимы анальгезирующие средства, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоидные анальгетики, а иногда и наркотики. Для уменьшения болевого синдрома полезны короткие периоды постельного режима. Длительный постельный режим имеет обратную сторону — усиливается потеря костной массы, возникают осложнения болезни, связанные с покоем. Нередко встречающиеся при переломах позвоночника мышечные

спазмы, судороги вызывают необходимость назначении миорелаксантов (сирдалуд, мидокалм). В случае запора назначают легкие слабительные средства.

Боль от позвоночных переломов иногда становится хронической. Ее возникновение связано чаще не самим переломом, а с патологическим напряжением мышц, связок, сухожилий, связанным с изменениями в грудном и/или поясничном отделах позвоночника. Кроме миорелаксантов расслабить мышцы и уменьшить мышечный компонент дискомфорта могут помочь тепловые процедуры, а также различные физические методы, включая ультразвук, массаж, токостимуляцию. Боль может локализоваться и в области шеи, но обычно она не связана с компрессионными переломами, которые при ОП почти никогда не встречаются в шейном отделе позвоночника. Боль в шее возникает из-за хронического напряжения, связанного с подъемом головы у человека с тяжелым грудным кифозом.

Контроль эффективности лечения

В настоящее время нет общепринятых международных рекомендаций по контролю эффективности лечения больных ОП. Наиболее часто используемыми критериями эффективности профилактики лечения ОП являются снижение частоты позвоночных и внепозвоночных переломов при 3–5-летнем лечении (основной критерий), увеличение или стабилизация МПК, нормализация или улучшение профиля маркеров костного метаболизма, улучшение качества кости при гистоморфологическом исследовании, улучшение качества жизни больных. Поскольку на фоне лечения отмечается лишь небольшой прирост МПК составляющий 1–8 %, а ошибки измерения на разных денситометрах составляют порядка 1–6 %, поэтому важно, чтобы пациент контролировал свою МПК на одном и том же аппарате, в одном и том же медицинском учреждении. Оценка эффективности проводимого патогенетического лечения ОП проводится с помощью аксиальной DEXA денситометрии через 1–3 г. от начала терапии, но не чаще, чем раз в год. Периферическая DEXA денситометрия не может использоваться для мониторинга эффективности лечения.

Для контроля эффективности лечения желательно исследовать биохимические показатели костного метаболизма (щелочная фосфатаза, остеокальцин, N- и С-телопептиды). На фоне приема антирезорбтивного препарата, показатели костной резорбции снижаются достаточно быстро (в течение 1–3 мес). БФ способны уменьшить показатели костного метаболизма на 50 % и более. Таким образом степень костной резорбции по биохимическим показателям до начала лечения и спустя 3–6 мес. после стартовой терапии может обеспечить раннюю оценку эффективности терапии (до проведения остеоденситометрии). В идеале пациенты должны обследоваться в одной и той же лаборатории в одинаковых условиях.

6.1. Остеопороз у мужчин

ОП у мужчин встречается реже, чем у женщин. Меньшие потери кортикальной костной массы у мужчин объясняются меньшей эндокортикальной

резорбцией и большим периостальным ростом кости. Степень хрупкости костей у мужчин ниже по сравнению с женщинами в результате большей поверхности позвонков и величины костной массы, а также меньшей потери трабекулярной костной ткани. Однако, несмотря на то, что у мужчин больше масса скелета, отсутствуют беременность и лактация, не отмечается значительного снижения уровня эстрогенов, риск развития ОП у них велик, а риск переломов у 60-летних мужчин составляет 25 %. Зачастую ОП у мужчин диагностируется слишком поздно, одновременно с переломом позвоночника или бедра, в то время как у женщин — во время скрининговых или диагностических исследований. По статистическим данным в странах Европы 4–6 % мужчин старше 50 лет имеют ОП, а у 33–47 % развивается остеопения. В Республике Беларусь у каждого пятого мужчины в возрасте 50–59 лет регистрируется остеопения, а у каждого десятого в возрасте 60–69 лет — ОП.

Примерно в 40–60 % случаев ОП у мужчин имеет вторичную природу. Поэтому у мужчин диагноз первичного (идиопатического) ОП выставляется только при исключении других причин заболевания. В отличие от ОП у женщин патогенез развития ОП у мужчин больше связан со снижением костного формирования, нежели с усилением костной резорбции. Недостаточное употребление кальция с пищей, нарушение кишечной абсорбции вследствие заболеваний или возрастных особенностей, равно как и дефицит витамина D, могут стать причиной развития вторичного гиперпаратиреоза. У мужчин снижается МПК как в трабекулярной зоне скелета, так и в кортикальной, в то время как у женщин в пременопаузальный период только в костях преимущественно трабекулярного строения.

Подходы к диагностике ОП у мужчин 50 лет и старше не отличаются от диагностики постменопаузального ОП. У мужчин моложе 50 лет снижение костной массы нижевозрастной нормы устанавливается по Z-критерию при его значении $\leq -2,0$. У мужчин моложе 50 лет при диагностике ОП нельзя основываться только на данных МПК, необходимо учитывать и клиническую картину заболевания. Препаратами выбора при ОП у мужчин являются азотсодержащие БФ и стронция ранелат.

6.2. Остеопороз у детей

Современное представление о содержании и легитимности употребления в педиатрической практике термина «остеопороз» весьма дискуссионно и противоречиво. Так как определенная взаимосвязь между уровнем МПК и переломами костей у детей окончательно не установлена, подобный диагноз у них, в отличие от взрослых, не может быть верифицирован на основании лишь денситометрических данных. Согласно позиции Международного общества клинической денситометрии (пересмотр 2007 г.) минимальными критериями его идентификации у детей, в отличие от взрослых, служат не только снижение костной массы и МПК, но и обязательное на-

личие значимого анамнеза переломов. Значимым анамнезом переломов признан перелом длинных трубчатых костей ног либо компрессионный перелом позвоночника, либо 2 или более переломов длинных костей рук.

Международное общество клинической денситометрии рекомендует отказаться от использования в педиатрической практике термина «остеопения», заменив его понятием «низкой костной массы/плотности для хронологического возраста» при определенном уровне снижения денситометрических показателей. Тем не менее, термином продолжают пользоваться, чаще всего подразумевая под ним стадию снижения костной плотности, предшествующую ОП. Некоторые авторы предлагают применять этот термин в случаях снижения МПК при отсутствии переломов костей. Еще одно из определений остеопении — низкая масса костной ткани без учета причин ее возникновения и характера структурных изменений в костной ткани.

Ювенильный ОП у детей, подростков и молодых людей до 20–22 лет характеризуется генерализованным снижением минерализации кости по сравнению со стандартом возраста в поясничных позвонках либо по программе все тело, и при этом исключен рахит и какие-либо другие наследственные заболевания соединительной ткани. Иногда клинические проявления ювенильного ОП заметны при рождении или возникают в раннем детстве. Транзиторно может проявляться у молодых людей от 12 до 18 лет при ускоренном росте. Однако наиболее часто встречается у детей пубертатного периода, между 8 и 14 годами в период активной гормональной перестройки организма.

Вероятность формирования у ребенка остеопении/остеопороза связана с наличием и степенью влияния факторов риска. Условно их разделяют на 2 группы. К первой относят генетически детерминированные факторы, включая гормональные, а также пол, возраст, расовую принадлежность, наследственную предрасположенность, особенности полового развития и становления менструальной функции. Считается, что генетическими факторами определяется до 70–80 % вариабельности МПК. Во вторую группу входят внешнесредовые факторы, в основном подверженные коррекции. Она включает различные аспекты образа жизни ребенка с особенностями питания, физической активности, наличием вредных привычек и многое другое. Несмотря на то, что второй группой факторов определяется лишь около 20 % вариабельности МПК, в терапевтическом отношении она более важна в силу потенциальной их управляемости и влияния на реализацию генетических факторов.

В отличие от взрослых, у детей преобладающими по распространенности этиопатогенетическими формами ОП являются вторичные. К важнейшим причинам, вторично индуцирующим развитие патологии, относят: эндокринные, онкогематологические, хронические соматические заболевания (ревматическая и аллергическая патология, заболевания легких, почек, ЖКТ и др.), а также некоторые патологические состояния и ятрогенные воздействия. Согласно современным представлениям, значимым негативным влиянием на со-

стояние костной ткани обладают эндокринные (инсулинзависимый СД, гипертироз, гиперпаратироз, гипогонадизм и др.), онкогематологические (лейкозы и др.), ревматические (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия и др.), хронические соматические (воспалительные заболевания кишечника, заболевания почек, печени, легких, хронические аллергические заболевания и др.), неврологические (церебральный паралич, посттравматическая иммобилизация) и некоторые другие заболевания.

Состояниями, ведущими к снижению МКП и актуальными у детей, являются также недоношенность, вегетарианство, воздействие радионуклидов, алкоголизм, курение, нейрогенная анорексия, длительная иммобилизация, некоторые иные причины.

Установлено, что преобладающей формой ОП у детей, в отличие от взрослых, является вторичная, развивающаяся под воздействием хронических заболеваний и/или лекарственной терапии препаратами с негативным остеотропным влиянием. Данные о распространенности подобных нарушений в детской популяции недостаточны и противоречивы ввиду сравнительно небольшого числа исследований, выполненных к настоящему времени, отсутствия унифицированных и признанных на международном уровне терминологии и диагностических критериев. Согласно результатам эпидемиологических исследований, проведенных в России, распространенность дефицита костной массы и плотности среди здоровых детей колеблется в диапазоне от 5 до 59 % в зависимости от применяемого метода диагностики и возраста обследованных. Данные о распространенности подобных нарушений среди здоровых детей Беларуси в настоящее время отсутствуют.

Сведения о распространенности нарушений костного формирования и ОП среди здоровых детей Беларуси на сегодня отсутствуют. Учитывая безусловное наличие пациентов с такой патологией (включая тяжелые ее формы) в детской популяции республики, назрела необходимость обобщения собственного и международного опыта с целью разработки и внедрения диагностических, а в последствии — и терапевтических алгоритмов в отечественную клиническую практику. Клиническая значимость нарушений костного формирования для здоровья ребенка, его полноценного роста и развития, остается предметом научных дискуссий. Одним из немногих, не вызывающих сомнения, последствий этих нарушений является их детерминирующее влияние на развитие ОП и связанных с ним переломов во взрослой популяции. Установлено, что прирост ПКМ на 5–10 % позволяет снизить риск перелома бедра в течение последующей жизни на 25–50 %.

Доказано, что возрастание ПКМ ребенка всего на 10 % отсрочивает наступление ОП у взрослого на 13 лет. Вопрос о повышении риска переломов у самого ребенка, имеющего снижение костной массы и плотности, продолжает активно обсуждаться. Большинство исследователей полагает, что риск переломов у детей, как и у взрослых, выше при низком МПК, ее дефицит является предиктором новых переломов. Эпидемиологические исследования под-

тверждают, что пики переломов у детей приходятся на возраст 5–7 и 10–15 лет, с максимумом в 8–11 лет у девочек и 11–14 лет у мальчиков, и могут быть обусловлены недостаточным накоплением ПКМ в этот период.

Не менее активно изучается предположение о тесной связи дефицита костной массы и плотности с развитием сколиотической болезни, иных деформаций костной системы, а также проявлениями синдрома дисплазии соединительной ткани. Установлено, что в подростковом возрасте сколиоз в 51 % случаев сочетается с дефицитом МПК.

Костный возраст, являясь одним из индикаторов биологической зрелости, также сильно коррелирует с процессами минерализации костной ткани. Отклонения костного возраста от нормы часто встречаются при патологии, известной своим негативным влиянием на костное формирование. К примеру, прием стероидов при ревматической патологии часто нарушает рост детей сопровождается отставанием костного возраста от паспортного, что требует обязательного выявления и учета этого параметра во избежание заниженных результатов при выполнении ДРА. Более того, костный возраст признан хорошим предиктором уровня МПК у здоровых детей, а его задержка ассоциирована с переломами. По мнению ряда авторов, значительное отставание костного возраста от паспортного (на 2 г. и более) следует расценивать как диагностический критерий наличия остеопении у ребенка.

Сложности в изучении проблемы ОП у детей связаны с отсутствием унифицированных подходов к диагностике, профилактике и лечению данной патологии в детском возрасте, недостаточной оснащенностью педиатрических учреждений соответствующим оборудованием с наработанными для него возрастными и региональными референтными стандартами. Существенным затруднением служит отсутствие единых и научно обоснованных критериев интерпретации результата денситометрического исследования у детей, аналогичных утвержденным и успешно применяемым у взрослых. Международное общество клинической денситометрии рекомендует определять снижение Z-критерия у детей на -2 и более SD в качестве «низкой костной массы/плотности для хронологического возраста» обследуемого ребенка. Интервал от -1 до -2 SD предложено считать низким значением нормы. В то же время многими ведущими исследователями стран СНГ и зарубежья продолжает использоваться подход, при котором к сниженной МПК относят Z-критерий, равный или ниже -1 SD.

Существует также точка зрения, согласно которой любая степень снижения МПК у детей требует врачебного внимания.

Современные денситометры учитывают пол, паспортный и костный возраст ребенка, массу тела, длину тела, стадию пубертата. В соответствии с этим денситометрическому исследованию предшествует антропометрия, оценка полового развития и костного возраста. Антропометрия и оценка полового развития проводятся по общепринятым в педиатрии методикам, данные заносятся в протокол денситометрического исследования.

Подходы к лечению остеопении/ОП у детей, в отличие от взрослых, исследованы и освещены недостаточно. Истоки кроются в отсутствии критериев диагностики, сложности определения того «порога» изменений в костной ткани, начиная с которого ребенок нуждается в лечении. Существенной проблемой является отсутствие исследований, основанных на принципах доказательной медицины, которые позволили бы применять в лечении детей обширный арсенал лекарственных средств, применяемый в терапии взрослых. Безопасность их в педиатрии не доказана, несмотря на успешный опыт использования в отдельных исследованиях у детей с особо тяжелой патологией, что не может служить основанием для их рутинного применения.

Лечение ОП у детей представляет собой трудную, до конца не решенную задачу. Для лечения ОП у детей широко применяют активные метаболиты витамина D в сочетании с препаратами кальция. В исследовании содержания Са в фактическом питании детей различных регионов Беларуси показано, что независимо от пола и региона проживания средний уровень поступления Са с пищей составляет около $\frac{1}{3}$ от суточной потребности. В другом исследовании фактического питания более 12 тыс. детей и взрослых внескольких областях Беларуси выявлено, что содержание Са в рационах питания большинства обследованных групп населения снижено, причем дети школьного возраста (и особенно — подростки) являются критической группой по его дефициту.

Назначение БФ в детской практике используется не так широко, чаще они используются при глюкокортикоидном ОП у детей, отношение к их применению неоднозначно. Применение гормональных препаратов (эстрогенов, СМЭР) в детском возрасте (при неэндокринных патологиях) неприемлемо из-за возможности обострения основного заболевания, опасения вмешательства в гормональный фон ребенка или подростка, используются в исключительных случаях (при гипогонадизме). В лечении ОП у детей не используются селективные ингибиторы эстрогеновых рецепторов, фториды, стронция ренелат, иприфлавон.

Классификация остеопороза у детей (M.L.Bianchi, 2007)

1. Первичный ОП:

- идиопатический ювенильный ОП;
- наследственные заболевания с вовлечением соединительной ткани (несовершенный остеогенез, синдром Ehler-Danlos, синдром Marfan, синдром Bruck, гомоцистинурия, синдром «остеопороз — псевдоглиома»).

2. Вторичный ОП:

- нервно-мышечные заболевания (церебральный паралич, мышечная дистрофия Duchenne, длительная иммобилизация);
- хронические заболевания (лейкемия, диффузные заболевания соединительной ткани, муковисцидоз, воспалительные заболевания кишечника, мальабсорбционные синдромы (целиакия), талассемия, первичный билиарный цирроз, нефропатии (нефротический синдром), нервная анорексия, трансплантация органов, ВИЧ-инфекция);

— эндокринные заболевания (задержка полового развития, гипогонадизм, синдром Turner, дефицит гормона роста, гипертироз, СД I типа, гиперпролактинемия, синдром Cushing);

— наследственные болезни обмена веществ (непереносимость белка, болезнанакопления гликогена, галактоземия, болезнь Gaucher);

— ятрогенные причины (применение ГКС, метотрексата, циклоспорина, гепарина, противосудорожных препаратов, лучевая терапия).

6.3. Остеопороз и атеросклероз: биологические связи и общие методы лечения

Клиническая взаимосвязь между кальцификацией сосудов и снижением плотности костной ткани становится все более очевидной, особенно у женщин. Хотя этот вопрос еще окончательно не разрешен, многочисленные исследования указывают на то, что эти два заболевания связаны не только общим возрастом возникновения, но имеют биологическую связь, что крайне важно для понимания механизмов развития, и, в будущем, методов лечения этих нарушений. Так, в исследовании Browner W. S. (1991 г.), в которое было включено 9704 женщины старше 65 лет, показано, что каждое снижение минеральной плотности проксимального участка лучевой кости на одно стандартное отклонение от нормы увеличивало риск преждевременной смерти в течение последующих двух лет на 40 %. Причем непосредственной причиной летального исхода был преимущественно инсульт. В наблюдениях Diamond S. (1997 г.) констатировано, что более чем у 70 % больных, перенесших перелом шейки бедра, диагностируется кардиоваскулярная патология. Подобные данные приведены и в исследованиях Uyama O. (2006 г), которые выявили высокую частоту смертей при сочетании сердечно-сосудистых заболеваний и переломов шейки бедра. По результатам обследования постменопаузальных женщин с применением метода электронно-лучевой компьютерной томографии, было выявлено, что снижение МПК в проксимальном отделе бедренной кости и позвоночнике ассоциируется с повышением содержания кальция в коронарных артериях. Было установлено также, что понижение МПК коррелирует с повышением уровня липидов, более тяжелым коронарным атеросклерозом и увеличением риска инсульта и инфаркта миокарда. Остеопоротические переломы позвоночника оказались независимым фактором риска летальности в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Установлено, что костная и сосудистая ткани имеют ряд общих морфологических и молекулярных свойств. Сосудистый кальцификат состоит из тех же компонентов, что и костная ткань, таких как соли кальция, фосфаты, связанные с гидроксипатитом, остеопонтин, костный морфогенный белок, матриксный Gla-белок, коллаген типа I, остеонектин, остеокальцин и др. Предполагается определенное сходство между механизмами развития ОП и атеросклероза, поскольку оба процесса связаны с вовлечением моноцитарных клеток, которые при атеросклерозе дифференцируются в сосудистой стенке в макрофагоподобные «пенистые» клетки, а при ОП — в ОК. Окисленные ЛПНП индуцируют

экспрессию клетками сосудистого эндотелия моноцитарного хемотаксического фактора и макрофагального хемотаксического фактора и макрофагального колонеестимулирующего фактора, которые в свою очередь являются индукторами дифференцировки ОК. Таким образом, окисленные ЛПНП потенциально могут стимулировать опосредованную ОК резорбцию костной ткани и развитие ОП. В развитии атеросклеротического поражения сосудов важную роль играет гиперпродукция провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-ФНО-альфа), которые в свою очередь индуцируют резорбцию костной ткани. У мышей, лишенных гена остеопротегерина (представитель суперсемейства рецепторов ФНО-альфа, ингибирующий активность лиганда остеопротегерина, индуцирующего костную резорбцию), развивается тяжелый ОП в сочетании с выраженной кальцификацией сосудов. Вероятно, существуют и другие механизмы, определяющие связь между остеопорозом и эктопической кальцификацией сосудов. Например, имеются данные о том, что повышение уровня гомоцистеина, с одной стороны, — это фактор риска атеросклероза, с другой — развитие гипергомоцистеинемии ассоциируется со снижением МПК. Наконец, одним из универсальных механизмов атеросклеротического поражения сосудов и ОП у женщин в постменопаузе является дефицит эстрогенов.

В настоящее время активно изучается вопрос о том, обладают ли препараты группы статинов антиостеопоротической активностью. Данные противоречивы, однако в большинстве исследований отмечается снижение риска переломов бедра на фоне лечения статинами. Почти все исследования были ретроспективными, что несколько снижает значимость полученных результатов. Не всегда учитывался вклад ожирения, которое часто ассоциируется с гиперхолестеринемией, служащей основанием для назначения статинов. В то же время избыточная масса тела является протективным фактором в отношении развития остеопоротических переломов. Не ясна связь между длительностью лечения и дозой статинов, и снижением частоты переломов костей скелета. Основным механизмом действия статинов на костную ткань заключается в повышении продукции костного морфогенетического белка-2, что приводит к дифференцировке ОБ и формированию костной ткани. Также, в связи с важной ролью провоспалительных цитокинов в развитии ОП и атеросклероза определенное значение имеет противовоспалительное действие статинов.

Молекулярные механизмы действия статинов и наиболее мощных антиостеопоротических препаратов-аминобисфосфонатов имеют определенное сходство, поскольку обе группы препаратов влияют на разные этапы синтеза холестерина из ацетилкоэнзима А. Статины блокируют ранний этап, связанный с превращением ГМГ-КоА-редуктазы в мевалонат, а БФ-образование гегранилгеранил- и фарнесилпирофосфата, что в свою очередь приводит к подавлению фенилирования транспептидаз и апоптозу ОК. Следует отметить, что сами БФ обладают способностью снижать уровень липопротеиды низкой плотности и повышать уровень липопротеиды высокой плотности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Остеопороз / О. М. Лесняк [и др.]; под общ. ред. Л. И. Беневоленской. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 272 с.
2. Медикаментозное лечение остеопороза у взрослых: учеб.-метод. пособие / Э. В. Руденко [и др.]; под общ. ред. Э. В. Руденко. — Минск, 2011. — 40 с.
3. Генетические предикторы МПК: лекция/ А. П. Шепелькевич [и др.] // Здоровоохранение. — 2012. — № 6. — С. 29–36.
4. Романов, Г. Н. Минеральная плотность костной ткани у мужчин. Особенности формирования и прогнозирование факторов риска / Г. Н. Романов, Э. В. Руденко // Здоровоохранение. — 2007. — № 6. — С. 64–68.
5. Скрипникова, И. А. Новые возможности оценки риска переломов. Реабилитационный прогноз и реабилитационный потенциал пациентов с первичным остеопорозом / И. А. Скрипникова, Н. Д. Кислый // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2010. — № 4. — С. 41–44.
6. Трушина, А. С. Влияние бисфосфонатов на качество жизни женщин с постменопаузальным остеопорозом / А. С. Трушина, Э. В. Руденко // Рецепт. — 2010. — № 4. — С. 81–90.
7. Факторы риска развития остеопороза / Л. В. Янковская [и др.] // Здоровоохранение. — 2010. — № 9. — С. 32–35.
8. Шепелькевич, А. П. Патогенетические аспекты развития остеопатии при сахарном диабете 2 типа / А. П. Шепелькевич, Е. Г. Реунова // Лечебное дело. — 2010. — № 6. — С. 17–25.
9. Якушевская, О. В. Влияние медикаментозной терапии на костный метаболизм / О. В. Якушевская // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 1. — С. 84–88.
10. Сытый, В. П. Остеопороз: практич. пособие для врачей / В. П. Сытый. — Минск, 2004. — 96 с.
11. Авдей, Г. М. Остеопороз — актуальная проблема медицины / Г. М. Авдей // Здоровоохранение. — 2011. — № 4. — С. 65–70.
12. Бахшалиев, А. Б. Взаимосвязь ИБС и остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде, особенности диагностики и лечения / А. Б. Бахшалиев, С. Д. Новрузова, Г. М. Дадашова // Мед. новости. — 2011. — № 8. — С. 17–19.
13. Ахметов, А. С. Остеопороз и гиперкальциемия. Пути решения проблемы / А. С. Ахметов, Е. В. Доскина // Русский мед. журнал. — 2010. — № 23. — С. 1406–1409.
14. Романов, Г. Н. Вторичный остеопороз у мужчин с заболеваниями эндокринной системы / Г. Н. Романов // Здоровоохранение. — 2010. — № 3. — С. 61–64.
15. Мохорт, Т. В. Дополнительные влияния профилактики остеопороза препаратами кальция и витамина Д / Т. В. Мохорт // Рецепт. — 2010. — № 4. — С. 102–113.

16. *Белая, Ж. Е.* Дженерики в терапии постменопаузального остеопороза / Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская // Русский мед. журнал. — 2010. — № 23. — С. 1419–1422.

17. *Раткевич, И. М.* Остеопороз и атеросклероз: клеточно-молекулярные механизмы взаимодействия: обзор / И. М. Раткевич // Медицина. — 2010. — № 2. — С. 27–33.

18. *Сукало, А. В.* Остеопения и остеопороз в детском возрасте (причины, диагностика, принципы лечения и профилактика) / А. В. Сукало, А. В. Солнцева, А. Г. Михно // Медицинский журнал. — 2011. — № 4. — С. 15–21.

19. *Улащик, В. С.* Остеопороз и физические методы лечения: лекция / В. С. Улащик, Н. Ф. Сорока // Здравоохранение. — 2011. — № 3. — С. 29–37.

20. Остеопороз — от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века / И. И. Дедов [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2011. — № 1. — С. 35–45.

21. *Эйдлина, Е. М.* Алгоритм лучевой диагностики постменопаузального остеопороза позвоночника / Е. М. Эйдлина, Г. В. Дьячкова, А. В. Ковалева // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 1. — С. 37–40.

22. *Карлович, Н. В.* Остеопороз: особенности развития и диагностики у пациентов с хронической болезнью почек: обзор / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт // Медицинские новости. — 2008. — № 4. — С. 23–28.

23. *Кузнецова, И. В.* Остеопороз у молодых женщин со стойким дефицитом эстрогенов: обзор / И. В. Кузнецова, Ю. Б. Успенская // Российский вестник акушерства и гинекологии. — 2009. — № 3. — С. 41–46.

24. *Хамерман, Д.* Остеопороз и атеросклероз: биологические связи и возникающие общие методы лечения / Д. Хамерман // Русский медицинский журнал. — 2008. — № 9. — С. 625–632.

25. *Сорока, Н. Ф.* Остеопороз — чума XXI века / Н. Ф. Сорока // Здравоохранение. — 2007. — № 5. — С. 3.

26. *Кабак, С. Л.* Макроскопическое и микроскопическое строение костей, ремоделирование костной ткани / С. Л. Кабак, А. А. Артишевский // Здравоохранение. — 2007. — № 5. — С. 4–10.

27. *Шепелькевич, А. П.* Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз: особенности диагностики и лечения на современном этапе / А. П. Шепелькевич, Ю. В. Пекун, Н. А. Васильева // Мед. новости. — 2007. — № 7. — С. 32–37.

28. *Довгало, В. С.* Вторичный остеопороз при синдроме гиперпролактинемии / В. С. Довгало, Т. В. Мохорт // Медицина. — 2012. — № 3. — С. 9–13.

29. *Карпова, И. С.* Распространенность общих факторов риска ишемической болезни сердца и остеопороза у женщин в постменопаузе / И. С. Карпова, Э. В. Руденко // Леч. дело. — 2012. — № 5 (27). — С. 30–35.

30. *Шепелькевич, А. П.* Новый этап в лечении остеопороза: возможность восстановления баланса костного метаболизма в пользу костеобразования / А. П. Шепелькевич, Э. В. Забаровская // Мед. новости. — 2007. — № 9. — С. 30–36.

Учебное издание

Ярошенко Ольга Альфредовна
Мистюкевич Ирена Ивановна
Малаева Екатерина Геннадьевна и др.

ОСТЕОПОРОЗ

Учебно-методическое пособие
для студентов 5 и 6 курсов всех факультетов медицинских вузов,
врачей терапевтов, ревматологов, эндокринологов,
травматологов и хирургов

Редактор *Т. М. Кожемякина*
Компьютерная верстка *А. М. Терехова*

Подписано в печать 19.12.2014.
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 5,8. Уч.-изд. л. 6,36. Тираж 170 экз. Заказ № 437.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.