

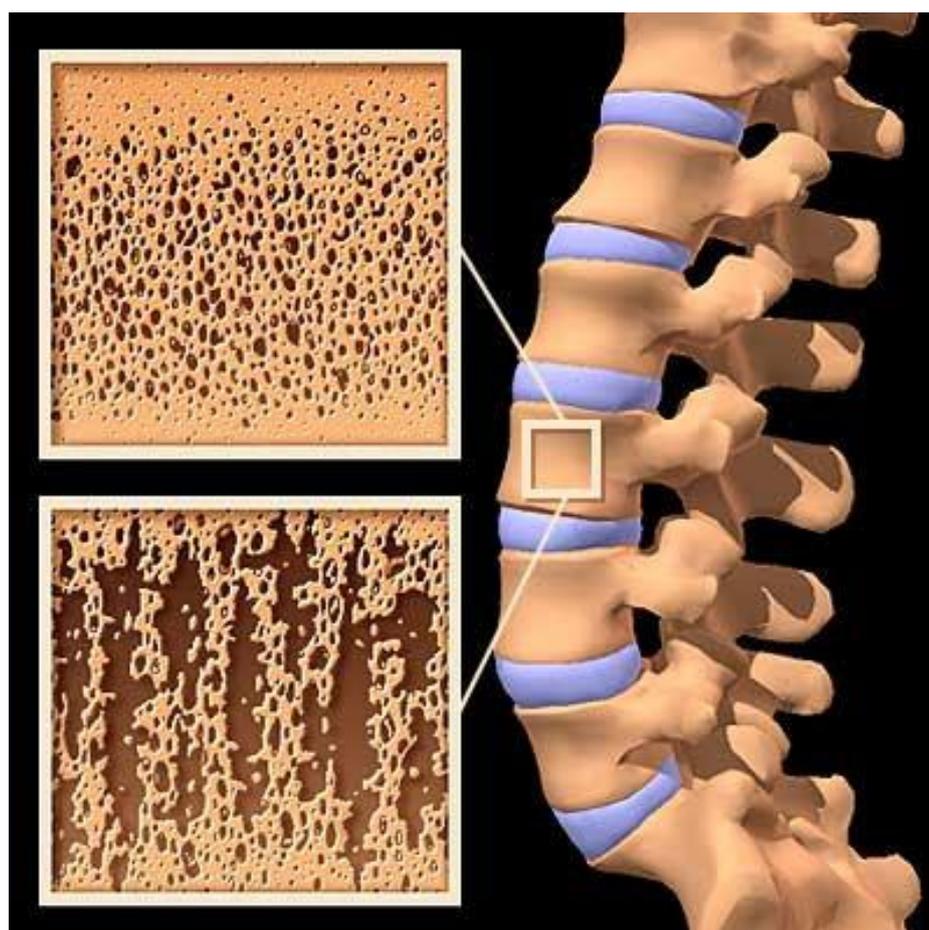
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

Г.Д.Панасюк, А.Е.Филюстин

ОСТЕОПОРОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Практическое пособие для врачей



Гомель, 2017

УДК 616.71-007.234-07-08(075.8)

Составители:

Г.Д. Панасюк, к.м.н., врач-эндокринолог ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»;
А.Е.Филюстин, врач рентгенолог, заведующий рентгеновским отделением ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Рецензенты:

А.М.Юрковский, доцент, к.м.н., заведующий курсом лучевой терапии и лучевой диагностики кафедры терапии №3.
И.И. Бурко, доцент, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, БелМАПО.
В.М. Дрозд, профессор, д.м.н., БелМАПО.

В пособии изложены рекомендации по диагностике, профилактике и лечению остеопороза, прогнозированию риска переломов на основе абсолютного риска заболевания лиц пожилого и старческого возраста. Пособие предназначено для врачей-общей практики, врачей-лучевой диагностики, эндокринологов, терапевтов, травматологов, стоматологов, ординаторов и интернов по вышеуказанным специальностям, а также студентов старших курсов.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» протокол №10 от 19.09.2017г.

УДК 616.71-007.234-07-08(075.8)

© Составители: Панасюк Г.Д.,
Филюстин А.Е.
© ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Перечень условных обозначений	4
Введение	5
1. МЕТОДОЛОГИЯ	7
2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ	9
2.1. Определение остеопороза	9
2.2. Коды по МКБ-10	9
2.3. Классификация	10
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТЕОПОРОЗА И ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ	12
4. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ	16
5. ФАКТОРЫ РИСКА	19
6. СКРИНИНГ	23
6.1. Определение порога вмешательства	26
7. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ	28
7.1. Возрастная трансформация костной ткани	30
7.2. Механизм развития остеопороза	32
8. ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА	36
8.1. Клиническое обследование при подозрении на остеопороз	36
8.2. Инструментальная диагностика остеопороза	40
8.3. Лабораторное обследование пациента с остеопорозом или с подозрением на остеопороз	61
8.4. Формулировка диагноза	71
8.5. Дифференциальная диагностика	71
8.6. Особенности диагностики остеопороза у мужчин	72
8.7. Диагностика глюкокортикоидного остеопороза	73
9. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ АНТИОСТЕОПОРОТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ	77
9.1. Показания для назначения антиостеопоротического лечения у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше	77
9.2. Показания для назначения антиостеопоротического лечения у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше, которым проводится или планируется длительная (3 мес и более) терапия пероральными ГК	78
9.3. Показания для назначения лечения у женщин в пременопаузе и мужчин моложе 50 лет, которым проводится или планируется длительная (3 месяца и более) терапия пероральными ГК	80
10. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ	81
10.1. Немедикаментозная терапия остеопороза	81
10.2. Лекарственная терапия пациентов с остеопорозом	82
10.3. Основные принципы лечения	96
10.4. Мониторинг состояния пациентов с остеопорозом	96

10.5. Показания к консультации специалистов	97
10.6. Показания к госпитализации пациента с остеопорозом	97
11. ПРОФИЛАКТИКА ОСТЕОПОРОЗА	98
11. ПРИЛОЖЕНИЯ:	101
Приложение 1. Перечень диагностических мероприятий в первичном звене здравоохранения	101
Приложение 2. Перечень лечебных мероприятий	103
12. СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	105

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	—	Всемирная Организация Здравоохранения
ГК	—	глюкокортикоиды
ДПД	—	дезоксипиридинолин
ДРА	—	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ИМТ	—	индекс масс тела
КУС	—	количественная ультразвуковая сонография
ККТ	—	количественная компьютерная томография
МПК	—	минеральная плотность костной ткани
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
МФО	—	Международный Фонд остеопороза
ОПП	—	оценка переломов позвонков
ПД	—	пиридинолин
РКИ	—	рандомизированное контролируемое исследование
СД	—	сахарный диабет
СО	—	стандартное отклонение
ESCEO	—	Европейское Общество Клинических и Экономических аспектов остеопороза и остеоартроза
IOF	—	Международный Фонд остеопороза
NOF	—	Национальный фонд по остеопорозу
NHANES	—	Национальное исследование состояния здоровья и питания

ВВЕДЕНИЕ

В практическом пособии представлен обзор Клинических рекомендаций по профилактике и лечению остеопороза, разработанных на основе Клинических рекомендаций Российской ассоциации по остеопорозу (2009; 2012) и клинических рекомендаций по глюкокортикоидному остеопорозу (ГК-остеопороз) Российской ассоциации по остеопорозу, Российского респираторного общества, Ассоциации ревматологов России (2013) и Клинических рекомендаций экспертным комитетом Национального фонда по остеопорозу (NOF).

В современном обществе значимость заболевания определяется его распространенностью среди населения, тяжестью течения и исхода, экономическими потерями пациента, семьи и общества в целом [1].

В настоящее время остеопороз является четвертой по распространенности причиной смерти людей – он уступает место только сердечно-сосудистым заболеваниям, онкологическим заболеваниям и сахарному диабету (СД) Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ, 1998) и представляет собой серьезную и растущую угрозу здоровья и благосостояния населения всего мира. Это связано, прежде всего, с ростом распространенности системного остеопороза как в странах Европы, так и в Америке, в связи с естественным повышением процента нетрудоспособных (пожилых) людей [2, 3]. Большой интерес к остеопорозу в настоящее время вызван, прежде всего, высокой распространенностью среди населения как самого заболевания, так и его последствий – переломов костей конечностей и позвоночника, являющихся причиной временной и стойкой нетрудоспособности (инвалидности), ограничения способности к движению, потери возможности самообслуживания и, в целом, ухудшения качества жизни, повышенной смертности, особенно лиц пожилого возраста.

Частота остеопороза повышается с возрастом, поэтому увеличение в последние десятилетия продолжительности жизни в развитых странах и,

соответственно, рост числа пожилых лиц (старше 60 лет – самая быстрорастущая группа населения особенно женщины), ведет к увеличению частоты остеопороза, делая его одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире. В возрасте старше 50 лет, 50% женщин и 20% мужчин имеют признаки пониженной плотности костной ткани.

В настоящее время остеопороз становится серьезной проблемой общественного здравоохранения и стоит на пересечении медицинской, социальной и экономической сферы.

Большие успехи клинической медицины за последние годы в области лечения остеопороза привели к разработке и широкому внедрению современных принципов диагностики и лечения данного заболевания. Причиной написания данного пособия послужило понимание актуальности и социальной значимости проблемы остеопороза в мире и в нашей стране, увеличение числа остеопоротических переломов, преждевременная инвалидизация и смертность вследствие переломов.

Пособие предназначено для врачей-общей практики, врачей-лучевой диагностики, терапевтов, ревматологов, эндокринологов, травматологов, гинекологов, стоматологов, физиотерапевтов и врачей других специальностей, занимающихся диагностикой и ведением пациентов с остеопорозом, ординаторов и интернов по вышеуказанным специальностям, а также студентов старших курсов.

Цель пособия: совершенствование диагностики в группах риска, профилактики и лечения заболеваний с позиций доказательной медицины.

Категория пациентов, к которым применимо данное пособие: пациенты с остеопорозом или имеющие факторы риска его развития.

1. МЕТОДОЛОГИЯ

Данное пособие основано на информационном поиске, проведенном за период времени, прошедший после завершения поиска в рамках предыдущих редакций (с апреля 2012 по февраль 2014г.). Для обеспечения полноты сбора информации поиск был проведен в Кокрановской электронной библиотеке (Cochrane Trial Registry) и в системе PubMed/MedLine. В поиск были включены только разрешенные на территории РБ препараты. Поиск был ограничен систематическими обзорами и мета-анализами. В случае обнаружения подобных публикаций проводилась критическая оценка качества и применимости данных систематического обзора (мета-анализа) к белорусским условиям. В случае применимости данных систематического обзора (мета-анализа) проводился дополнительный поиск отдельных качественных публикаций по данной теме, опубликованных позже даты окончания поиска в систематическом обзоре (мета-анализе). В случае неприменимости данных систематического обзора (мета-анализа) поиск отдельных публикаций проводился за весь период после даты окончания поиска в уже существующих рекомендациях.

Каждое доказательство, полученное в ходе адаптации существующих рекомендаций, или же в ходе самостоятельного дополнительного поиска, а также в ходе обсуждения существующей информации с экспертами в соответствующей области, ранжировалось по уровню доказательности в соответствии с нижеприведенной схемой.

Уровни доказательности, принятые при разработке данных рекомендаций

А	<ul style="list-style-type: none">• высококачественный мета-анализ, систематический обзор рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую популяцию;
В	<ul style="list-style-type: none">• высококачественный (++) обзор или систематический обзор когортных исследований или исследований случай-контроль или• высококачественное (++) когортное исследование или исследование случай контроль с очень низким уровнем систематической ошибки или• РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую белорусскую популяцию;
С	<ul style="list-style-type: none">• когортное исследование или исследование случай контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким уровнем систематической ошибки (+), результаты которого могут быть распространены на соответствующую белорусскую популяцию или• РКИ с очень низким или невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого не могут быть непосредственно распространены на соответствующую российскую популяцию;
D	<ul style="list-style-type: none">• описание серии случаев или• неконтролируемое исследование или• мнение экспертов.

В каждом разделе сформулированы ключевые положения, основанные на доступных в настоящее время доказательствах, и на их основании даны конкретные клинические рекомендации.

Приложение содержит классификацию и алгоритм диагностики остеопороза, информационный материал для пациентов, перечень диагностических мероприятий в первичном звене здравоохранения.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ

2.1. Определение остеопороза

Остеопороз – прогрессирующее системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением плотности костной ткани, в результате чего уменьшается количество костного вещества в единице объема, и нарушением ее качества (микроархитектоники), приводящее к хрупкости кости, которое проявляется переломами при незначительной травме [4].

Остеопения – умеренное снижение минеральной плотности костной ткани (МПК).

2.2. Коды по МКБ-10

M80 Остеопороз с патологическим переломом.

M80.0 Постменопаузальный 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.

При необходимости идентифицировать лекарственное средство используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

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.

Исключена: атрофия Зудека (M89.0).

М81.3 Постхирургический остеопороз, вызванный нарушением всасывания.

М81.4 Лекарственный остеопороз.

Для идентификации лекарственного средства используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

М81.5 Идиопатический остеопороз.

М81.6 Локализованный остеопороз [Лекена].

Исключена: атрофия Зудека (М89.0.).

М81.8 Другие остеопорозы. Старческий остеопороз.

М81.9 Остеопороз неуточненный.

М82 Остеопороз при болезнях, классифицированных в других рубриках.

М82.0 Остеопороз при множественном миеломатозе (С90.0+).

М82.1 Остеопороз при эндокринных нарушениях (Е00-Е34+).

М82.8 Остеопороз при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

85% случаев заболевания относятся к первичному остеопорозу, преимущественно постменопаузальному.

2.3. Классификация

В настоящее время используется классификация, принятая Президиумом Российской ассоциации по остеопорозу в 1997 г. [5].

А. Первичный остеопороз:

1. Постменопаузальный остеопороз (I тип).
2. Сенильный остеопороз (II тип).
3. Ювенильный остеопороз.
4. Идиопатический остеопороз.

Б. Вторичный остеопороз:

I. Заболевания эндокринной системы.

1. Эндогенный гиперкортицизм (болезнь или синдром Иценко- Кушинга).

2. Тиреотоксикоз.
3. Гипогонадизм.
4. Гиперпаратиреоз.
5. Сахарный диабет (инсулинозависимый).
6. Гипопитуитаризм, полигландулярная эндокринная недостаточность.

II. Ревматические заболевания.

1. Ревматоидный артрит.
2. Системная красная волчанка.
3. Анкилозирующий спондилоартрит.

III. Заболевания органов пищеварения:

1. Состояние после резекции желудка.
2. Мальабсорбция.
3. Хронические заболевания печени.

IV. Заболевания почек:

1. Хроническая почечная недостаточность.
2. Почечный канальцевый ацидоз.
3. Синдром Фанкони.

V. Заболевания крови:

1. Миеломная болезнь.
2. Талассемия.
3. Системный мастоцитоз.
4. Лейкозы и лимфомы.

VI. Другие заболевания и состояния:

1. Иммобилизация.
2. Овариэктомия.
3. Хронические обструктивные заболевания легких.
4. Алкоголизм.
5. Нервная анорексия.
6. Нарушения питания.
7. Трансплантация органов.

VII Генетические нарушения:

1. Несовершенный остеогенез.
2. Синдром Марфана.
3. Синдром Элерса-Данло (несовершенный десмогенез).
4. Гомоцистинурия и лизинурия.

VIII Медикаменты:

1. Кортикостероиды.
2. Антikonвульсанты.
3. Иммунодепрессанты.
4. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.
5. Антациды, содержащие алюминий.
6. Тиреоидные гормоны.

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТЕОПОРОЗА И ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ

По результатам эпидемиологических исследований, остеопорозом страдают около 75 миллионов населения таких стран, как США, Великобритания, Франция и Япония; нет ни одной расы, нации, этнической группы или страны, в которой бы не встречался остеопороз [6].

Популяционные исследования в Европе показали, что около 23% женщин в возрасте 50 лет и старше имеют остеопороз в соответствии с диагностическими критериями, разработанными ВОЗ [7]. В настоящее время в цивилизованных странах все чаще встречается сенильный остеопороз, который с почти одинаковой частотой развивается у мужчин и женщин после 70 лет, а также вторичный остеопороз, обусловленный различными заболеваниями или связанный с длительным приемом некоторых лекарственных препаратов [8].

Частота остеопороза в Германии у лиц старше 50 лет составляет не менее 14%: им страдают около 24% женщин и 6% мужчин в этом возрасте; общее число пациентов с остеопорозом в Германии приближается к 6,3 миллионам человек, при этом, ежегодно выявляется еще 885 тысяч новых случаев

остеопороза [9]. На основе данных обследования Национального состояния здоровья и питания III (NHANES III), NOF подсчитал, что более 9,9 миллионов американцев имеют остеопороз и 43,1 миллиона имеют низкую плотность костной ткани, распространенность остеопороза шейки бедра составила 18%, остеопении – 47,5% [10].

Российская ассоциация по остеопорозу прогнозирует пессимистичный сценарий развития заболевания: к 2020 году количество людей с остеопорозом, составит 68 миллионов в возрасте 50 лет и старше. Это связано с возрастанием доли лиц пенсионного возраста на 0,5% в год [11]. Согласно официальным данным Российской ассоциации по остеопорозу, в группе риска по остеопорозу и остеопоротическим переломам в РФ состоит 34 миллиона человек, т.е. примерно 24% населения страны. При этом около 14 миллионов жителей страны (10% населения) уже страдают этим заболеванием – 33,8% женщин и 26,9% мужчин старше 50 лет, 20 миллионов имеют остеопению – 43,3% женщин и 44,1% мужчин и еще у 9 миллионов пациентов диагностированы переломы, связанные с остеопорозом [8, 12]. В течение последующих 5 лет отмечено увеличение частоты остеопороза в этой же выборке – до 40% у женщин и до 35,5% у мужчин [10].

В Украине остеопорозом страдают около 2,5 миллионов женщин и 900 тысяч мужчин, причем ежегодно отмечается рост на 5%. Семь миллионов женщин в постменопаузе имеют остеопороз или остеопению, что составляет 28% от общего числа женщин [11]. Институтом эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, выявлено, что при СД 1-го типа нормальная костная ткань сохраняется только у 12% женщин, у 20% – имеет место остеопороз, у 68% – остеопения [13].

В Республике Беларусь к 70 годам – более половины женщин и около 20% мужчин имели выраженный остеопенический синдром или остеопороз. Предполагается, что в Беларуси остеопороз может быть выявлен у 30% людей старше 50 лет: у каждого 8-го мужчины после 60 лет (150 тысяч) и у каждой 5-

ой женщины после 55 лет (350-400 тысяч). Число людей с остеопенией составляет от 900 тысяч до 1 миллиона человек [11, 14].

В настоящее время наибольшее число переломов шейки бедра происходит в Северной Америке и Европе, однако демографические изменения в течение последних 50 лет приведут к тому, что значительно увеличится число лиц пожилого возраста в Азии, Южной Америке и Африке. Следовательно, можно ожидать смещения пика заболеваемости из развитых в развивающиеся страны. Ожидается, что вследствие увеличения населения земного шара и продолжительности жизни к 2050 году число таких переломов составит более 6 миллионов (до 75%) и будет происходить именно в развивающихся странах [15].

Остеопоротические переломы регистрируются у каждой третьей женщины в возрасте старше 50 лет и у каждого пятого мужчины [16, 17]. У женщин риск переломов от остеопороза в течение жизни составляет 40-50%, у мужчин – 13-22%. По прогнозу IOF ожидается увеличение числа пациентов с переломом шейки бедра среди мужчин на 310%, женщин – на 240% [18].

Риск переломов у европейской женщины составляет около 15%. У женщин негроидной расы риск переломов снижен на две трети, а у азиаток и латиноамериканок наполовину по сравнению с белыми [15].

У 50% женщин и 20% мужчин старше 50 лет уже имеются признаки пониженной плотности костной ткани. Распространенность остеопороза и частота переломов бедра тесно связаны с возрастом и увеличиваются почти в геометрической прогрессии: около 90% переломов бедра встречаются после 70 лет – у женщин в 65 лет (от 2% в 50 лет до 25% в 80 лет) и у мужчин в 75 лет. У мужчин 50 лет и старше риск в течение оставшейся жизни перенести остеопоротический перелом составляет 27%, что выше, чем риск рака предстательной железы (11,3%) [19]. Риск перелома для женщины в возрасте от 50 лет и старше превышает вероятный суммарный риск развития рака молочной железы, матки и яичников [26].

Риск для женщины в возрасте от 50 лет составляет 14-18% по сравнению с 3-6% для мужчин [21]; после 80 лет у женщины европейской расы риск

перелома увеличивается на 3% ежегодно. Считается, что 30% пожилых людей будут иметь перелом бедра в возрасте 90 лет [16, 22].

Ежегодно, в США, остеопороз осложняется двумя миллионами переломов, что вызывает более 432000 госпитализаций и почти 2,5 миллиона посещений клиник, а также около 180000 посещений на дому [1].

В другом исследовании из США подчеркивается, что с 2010 по 2030 год ожидается увеличение количества переломов проксимального отдела бедра у мужчин на 51,8% при прогнозируемом снижении их у женщин на 3,5%. Если доля мужчин среди пациентов с переломом проксимального отдела бедра в 2010 году составила 27,9%, то к 2030 году она возрастет до 37,8% [22].

Более 300000 пациентов с переломами ежегодно поступают в клиники Великобритании. Прогнозы показывают, что в Великобритании частота переломов шейки бедра увеличится с 91500 в 2015 году до 101000 в 2020 году. В 2012 году в Шотландии переломы имели место в 19,8 случаев на 1000 женщин и 8,4 на 1000 мужчин старше 50 лет [23, 24].

В 2010 году в китайской популяции у людей старше 50 лет зарегистрировано примерно 2,3 миллиона переломов. По прогнозам, эта цифра к 2050 году вырастет до 6 миллионов [25].

В 2013 году IOF опубликовал анализ эпидемиологии, последствий остеопороза и организации помощи пациентам с остеопорозом в Европейском Союзе. Было подсчитано, что в 2010 году остеопороз имели 5,5 миллионов мужчин, и почти 1,2 миллиона перенесли низкоэнергетические переломы [18-27].

Ежегодно в Беларуси происходит примерно 160 тысяч травм и переломов, причем 70% из них приходится на остеопоротические переломы. Особенно высок риск таких травм у пожилых людей: у женщин старше 50 лет он достигает 15%, а у мужчин – 6%. Инвалидами по причине травм области тазобедренного сустава и нижней конечности в 2008 году впервые признано 642 человека с 18 летнего возраста [28].

4. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Актуальность проблемы остеопороза с каждым годом возрастает в связи с увеличением числа лиц пожилого возраста, в частности женщин в постменопаузальном периоде. Ожидается, что вследствие увеличения населения земного шара и продолжительности жизни к 2050 г. число остеопоротических переломов составит более 6 миллионов.

Известно, что клиническая значимость остеопороза определяется переломами. В итоге, долгие годы остеопороз протекает латентно, а самым страшным проявлением «молчаливого», т. е. вовремя не выявленного остеопороза, являются остеопоротические переломы. По данным ВОЗ, ежегодно в мире около 9 миллионов переломов приходится на остеопороз [29]. Подсчитано, что каждые три секунды в мире происходит один перелом, вызванный остеопорозом [16, 17].

Наиболее часто остеопороз проявляется компрессионными переломами позвонков, переломами дистального отдела предплечья (перелом Коллеса), проксимального отдела бедренной кости и проксимального отдела плечевой кости. Встречаются остеопоротические переломы таза, запястья и лодыжки. Однако, большинство переломов у пожилых людей обусловлены низкой костной массой, даже когда они возникают в результате незначительной травмы. На практике более 90% всех переломов вертельной и подвертельной области проксимального отдела бедренной кости происходят в результате падения. Новый перелом у взрослых старше 50 лет следует считать значимым событием для диагностики остеопороза. Исключениями являются пальцы рук, ног, кости лица и черепа, которые связаны с травмами, а не с прочностью костей.

Остеопоротические переломы имеют место у 30% женщин и 8% мужчин старше 50 лет. Около 75% пациентов, поступающих в отделения неотложной помощи, составляют пациенты с остеопоротическими переломами. Риск перелома в проксимальном отделе бедренной кости возрастает в 2 раза у пациентов, имевших в анамнезе перелом лучевой кости, в 2,5 раза – у пациентов

с переломом позвоночника в анамнезе и в 6 раз – у пациентов с переломом шейки бедра. У лиц с переломами позвоночника дальнейший риск переломов значительно увеличивается. Кроме того, переломы бедра в 2,5 раза повышают риск возникновения последующих переломов [5].

Каждую минуту в России по причине остеопороза происходит 7 переломов позвонков, 17 остеопоротических переломов конечностей, каждые пять минут – перелом шейки бедра. Ежегодно регистрируется 2 миллиона компрессионных переломов позвоночника у женщин и 1 миллион – у мужчин [20, 21].

Согласно данным ВОЗ, только 25% пациентов полностью восстанавливаются после перелома шейки бедра, 25% – умирают, а 50% людей в дальнейшем становятся инвалидами, нуждаясь в дорогостоящих реабилитационных мероприятиях. У пациентов, выживших после перелома бедра, снижается качество жизни, каждый третий утрачивает способность к самообслуживанию и нуждается в длительном постоянном уходе. Лишь 10% выживших пациентов возвращаются к тому образу жизни, который они вели до перелома, остальные же 90% остаются инвалидами на всю жизнь и зачастую больше не могут обходиться без посторонней помощи [20].

Остеопороз вызывает низкоэнергетические переломы. Так называют переломы, произошедшие при падении с высоты собственного роста или ниже [30]. Самым тяжелым низкоэнергетическим переломом является перелом проксимального отдела бедра, при этом третья часть всех переломов этой локализации в мире происходит у мужчин [31]. В 1930 году Г.И. Турнер очень точно и кратко сказал об этой патологии: «Переломы шейки бедренной кости относятся к числу катастроф, которые могут быстро подтолкнуть стрелку жизни к старческой беспомощности» [34].

Подсчитано, что к 2035 году число низкоэнергетических переломов и переломов проксимального отдела бедра увеличится до 177000 и 43700 случаев соответственно [16]. Низкоэнергетические переломы, переломы проксимального отдела и шейки бедра для мужчин более опасны, чем для женщин, т.к.

сопровождается в 2 раза большей смертностью и возникают в среднем на 7 лет раньше, чем у женщин, т.е. в еще относительно трудоспособном возрасте [20, 33].

Чаще всего первым остеопоротическим переломом является компрессионный перелом позвоночника у каждой четвертой женщины с остеопорозом, но во многих случаях он остается не диагностированным, поскольку 60% переломов данной локализации асимптомны. Переломы позвоночника зависят от возраста (средний возраст – 65 лет), однако еще более тесно связаны с постменопаузой. Этот вид переломов более распространен среди женщин, чем среди мужчин, и более характерен для женщин белой расы по сравнению с негроидной. Частота переломов среди азиаток варьирует в широких пределах, но в среднем находится посередине между белыми и негритянками. После компрессионных переломов позвоночника смертность в первый год после травмы достигает 45%. Остальные пациенты в 33% случаев остаются лежачими, 42% – значительно ограничены в возможности передвижения, только 9% – возвращаются к активной жизни [33, 34].

Расчеты показывают, что общее количество переломов увеличится к 2025 году на 34% и достигнет 1,6 миллионов случаев в год с соответствующими затратами 15,5 миллиардов евро [16]. Финансовые затраты на лечение остеопороза в России составляют 300 миллиардов рублей [20].

Средний койко-день для любых переломов составляет около 12,9 дней. Средняя стоимость операции остеосинтеза при переломе проксимального отдела бедра – 1,5-2 тысяч долларов США, эндопротезирования – 3-5 тысяч долларов США. Около 30% пациентов с переломом проксимального отдела бедра получают реабилитационные мероприятия. Средняя стоимость реабилитации после перелома проксимального бедра – 1000 долларов США. Для жителей Республики Беларусь лечение проводится бесплатно [12].

Сам по себе остеопороз не болит, но сломанные кости могут вызывать очень сильную боль, нарушать способность к самообслуживанию, а иногда могут приводить к смерти. Медицинская и социальная значимость проблемы

обусловлена еще тем, что и переломы бедра, и переломы позвонков сопровождаются повышенным риском смерти: 20% людей, перенесших перелом шейки бедра, умирают в течение первых 6 месяцев после перелома. Лечение, протезирование и реабилитация остеопоротических переломов требуют значительных материальных затрат.

5. ФАКТОРЫ РИСКА

Остеопороз является универсальным признаком старения организма. У людей одних и тех же возрастных групп, остеопоротический процесс развивается с различной интенсивностью, с разными клиническими проявлениями. При остеопорозе нет характерной, в том числе ранней, симптоматики, кроме уже развившихся переломов. В связи с этим знание и учет факторов риска приобретает особое значение для профилактики и диагностики заболевания. Необходимо целенаправленное выявление пациентов с факторами риска остеопороза и переломов для организации профилактики либо формирования групп риска с целью дальнейшего обследования для диагностики или исключения остеопороза [33].

Таблица 1. – Основные факторы риска остеопороза и переломов костей

Модифицируемые факторы риска	Немодифицируемые факторы риска
Системный прием пероральных ГК (≥ 5 мг/сутки преднизолона или эквивалентных ≥ 3 месяцев) (А) Табакокурение (А) Недостаточное потребление кальция (А) Дефицит витамина D (А) Злоупотребление алкоголем (А) Низкая физическая активность (В) Длительная иммобилизация (В)	Возраст старше 65 лет (А) Женский пол (А) Белая (европеоидная) раса (В) Предшествующие переломы (А) Низкая МПК (А) Склонность к падениям (А) Наследственность (семейный анамнез остеопороза) (А) Гипогонадизм у мужчин и женщин* (А) Снижение клиренса креатинина и/или клубочковой фильтрации (В) ИМТ $< 19 \text{ кг/м}^2$ и/или вес менее 57кг (А)

* низкий уровень тестостерона у мужчин с соответствующей симптоматикой и ранняя менопауза у женщин (ранее 45 лет).

Потеря костной ткани на фоне длительного приема глюкокортикоидов развивается очень рано: 3-5% костной ткани в течение 1-го года терапии и далее по 1% ежегодно [35].

Большинство переломов проксимального отдела бедра и дистального отдела предплечья возникают вследствие падений. Падения являются независимым фактором риска переломов. Предупреждение падений уменьшает число переломов (А) [36]. Основные факторы риска падений:

Таблица 2. – Факторы риска падений

Модифицируемые факторы риска	Немодифицируемые факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> • Низкая физическая активность (В) • Прием препаратов, вызывающих головокружение или нарушение баланса тела (С) 	<ul style="list-style-type: none"> • немощность (А) • нарушения зрения (В) • снижение клиренса креатинина (В) • нарушения сна (В)

Среди факторов, способствующих развитию остеопороза, большое внимание уделяется стрессу, гиподинамии, длительной иммобилизации, как мужчин, так и женщин с гипогонадизмом, ухудшению экологических условий, снижению качества продуктов питания, эндотоксинам, дефициту микроэлементов, эндокринным заболеваниям (СД 2 типа (А), синдром Кушинга (С), тиреотоксикоз (С), гиперпаратиреоз (С), гипогонадизм (С), инсулинозависимый СД (С), ожирение (С)); гематологическим (талассемия, гемофилия и др.); ревматологическим (ревматоидный артрит (А), системная красная волчанка (С), анкилозирующий спондилоартрит (С) и др. аутоиммунные заболевания); желудочно-кишечным (целиакия (А), воспалительные заболевания кишечника (НЯК, болезнь Крона) (С), мальабсорбция (С), хронические заболевания печени и др.); неврологическим заболеваниям (болезнь

Альцгеймера, эпилепсия, Паркинсона, рассеянный склероз, инсульт и др.) и другим состояниям и заболеваниям (хроническая почечная недостаточность (eGFR<60 ml/мин/1,73 м²), астма и др.). В рекомендациях NOF, 2013 года приведен перечень лекарственных средств, влияющих на развитие остеопороза: длительный прием антидепрессантов, антиконвульсантов, противосудорожных средств, ингибиторов ароматазы, химиотерапевтические средства в онкологии, Depo-Provera, Демедроксипрогестерона (в менопаузе, контрацепции), GnRH (гонадотропин-рилизинг гормон – у мужчин с раком простаты), ингибиторы протонной помпы (PPIs), селективные ингибиторы серотонина, Тамоксифен® (используется в менопаузе), тиазолидиндионы (TZDs) (например, Actos® и Avandia®), препараты лития, циклоспорин А, метотрексат, антациды, антикоагулянты (гепарин), барбитураты, тиреоидные гормоны (в избытке), препараты для парентерального питания.

Большое значение в развитии остеопороза имеют генетические заболевания (муковисцидоз, болезни накопления, синдром Марфана и др.). Установлено, что в Европе 16% популяции обладает генотипом ВВ, который обуславливает наследственный риск развития остеопороза. Это означает, что к 65 годам (на 11 лет раньше), у женщин с измененным генотипом приблизительно в 4 раза повышается риск остеопоротических переломов [37].

В то же время, есть неоднозначные данные литературы, что статины, β-блокаторы и нитраты могут ассоциироваться со снижением риска переломов [38], а при длительном лечении β-блокаторы (более 8 лет) увеличивают риск остеопороза и перелома (В) [34]. Другие состояния, сопровождающиеся потерей костной массы: злоупотребление алкоголем – употребление 3-х или больше порций алкоголя ежедневно (одна порция алкоголя эквивалентна 285 мл пива, 30 мл спирта и 120 мл вина) [25]; аналогично курению на костную ткань воздействует чрезмерное потребление кофе (более 5 чашек в день) и частое употребление газированных напитков [13]; употребление недостаточного количества продуктов, содержащих кальций и витамин D.

Некоторые новые проспективные или ретроспективные исследования указывают на повышенный риск переломов костей тазобедренного сустава у пациентов с СД. По данным этих исследований [12], относительный риск переломов костей тазобедренного сустава составил 6,9 у пациентов с СД 1-го типа и 1,8 у пациентов с СД 2-го типа. Повышенный риск переломов может быть связан с изменением кости или осложнениями СД, предрасполагающими к травме (например, ретинопатия, периферическая нейропатия). Риск перелома бедра увеличивается семикратно после госпитализации по поводу инсульта [39, 40].

В то же время, отмечается появление остеопороза у молодых людей в возрасте 25-30 лет. Причиной этого является малоподвижный образ жизни, особенности питания и т.д.

Определенную роль в «омоложение» остеопороза внесло широкое использование юными женщинами пероральных контрацептивов, влияющих на их гормональный фон [20]. Кроме того, было установлено, что частые беременности (заканчивающиеся родами – 3 и больше, а также продолжительное грудное вскармливание (более 6-9 месяцев)) – приводят к потере организмом женщины 3-6% костной массы тоже ведет к появлению раннего остеопороза [13].

Согласно последнему руководству по мужскому гипогонадизму Международного общества по изучению вопросов старения мужчин (ISSAM), у мужчин старшего возраста повышенный риск падений ассоциирован с низким уровнем тестостерона [41].

Всем женщинам в постменопаузе и мужчинам 50 лет и старше следует оценивать риск остеопороза. В общем, чем больше факторов риска, которые присутствуют, тем выше риск перелома. Сочетание нескольких факторов риска развития остеопороза у одного пациента имеет кумулятивный эффект: при увеличении их числа риск перелома возрастает. Сочетание у одного пациента нескольких факторов риска остеопороза и переломов резко увеличивает число переломов (А) [34, 36].

Наличие большего количества родинок на теле снижает риск развития остеопороза. У обладателей множества маленьких родимых пятен на коже по неизвестным пока причинам заметно замедлены процессы старения всего организма. Таким образом, риск развития у них остеопороза не снижается, а лишь несколько отодвигается во времени до более старшего возраста по сравнению со сверстниками [13].

6. СКРИНИНГ

Скрининг на остеопороз должен проводиться в группах риска остеопороза и переломов, в первую очередь, среди женщин в постменопаузе и мужчин в возрасте 50 лет и старше. Особое внимание следует обращать на людей, перенесших переломы при минимальной травме или без нее. Своевременная диагностика остеопороза и адекватное лечение позволят предотвратить у них «каскад» переломов, характерных для остеопороза.

В качестве скрининга наиболее целесообразен FRAX[®] – метод прогнозирования вероятности остеопоротических переломов на основе оценки индивидуальных клинических факторов риска.

ВОЗ разработала статистические модели, которые объединяют результаты измерений МПК и данные о клинических факторах риска перелома с целью вычисления риска будущего перелома [42, 43, 44].

FRAX[®][44] – это реализованный на web-сайте метод, разработанный сотрудничающим центром ВОЗ по метаболическим заболеваниям скелета (Университет Шеффилд, Великобритания), в основу которого положены модели оценки вероятности перелома у мужчин и женщин. Эти модели, созданные на основании исследований в популяционных когортах в Европе, Северной Америке, Азии и Австралии, были тщательно проверены в дополнительных популяционных когортах с объемом данных более 1 миллиона пациентов в год. Алгоритмы интегрируют хорошо проверенные клинические факторы риска, такие, как возраст, индекс массы тела, и некоторые дихотомические переменные

(например, перелом в анамнезе, курение, лечение глюкокортикоидами), как с учетом МПК, так и без нее. В моделях используется регрессия Пуассона для вычисления рисков смерти или перелома в зависимости от исходных данных, а конечный результат выводится в виде 10-летних вероятностей событий: основного остеопорозного перелома (бедр, позвонка, плеча или предплечья). Вероятность можно рассчитать для индексных стран Европы, классифицированных по различным уровням риска [45]. Эти модели более точно настроены для ряда стран, которые предоставили эпидемиологические данные по переломам. Если страна не представлена (из-за недостатка эпидемиологических данных), следует выбрать аналог. Основные области применения FRAX[®] включают выявление пациентов, нуждающихся в определении МПК и медикаментозном лечении (в ряде случаев для этого достаточно данных о клинических факторах риска). Работа над методикой FRAX[®] продолжается, и появление новых данных о многих клинических факторах риска позволит обогатить ее алгоритмы, что приведет только к увеличению надежности, точности и значимости прогностической оценки [42, 43, 44].

Включение дополнительных факторов риска в алгоритм оценки риска перелома также является целесообразным в случаях, когда определить МПК не представляется возможным (из-за отсутствия оборудования или высокой стоимости исследования), и помогает решить, нужно ли измерять МПК в тех ситуациях, когда ресурсы здравоохранения ограничены.

В клинических условиях можно легко получить данные о наличии факторов риска у пациента, ввести их в программу на web-сайте и получить оценку вероятности перелома бедра и других основных остеопоротических переломов (рис. 1). Кроме того, можно дополнительно ввести значение МПК бедра в виде T-критерия или как абсолютной величины.

Country : UK Name / ID : About the risk factors i

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
 Age: Date of birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture No Yes

6. Parent fractured hip No Yes

7. Current smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 more units per day No Yes

12. Femoral neck BMD

BMI
 The ten year probability of fracture (%)

without BMD

Major osteoporotic	
Hip fracture	

Рисунок 1. – Метод оценки риска остеопорозного перелома: электронная форма для ввода данных (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>)

Модель FRAX[®] является научно обоснованным инструментом оценки риска, одобрена ВОЗ и теперь интегрирована в большое число национальных руководств по остеопорозу по всему миру. Она способствует улучшить идентификацию пациентов с высоким риском переломов. IOF поддерживает сохранение и развитие FRAX[®] и способствует его использование во всем мире. Возможно также вычисление FRAX[®] с помощью специальных таблиц либо калькулятора [44].

Модель может быть использована для принятия решения о лечении пациентов, которые отвечают следующим трем условиям:

- мужчины 50 лет и старше и женщины в постменопаузе, начиная с 40 лет;
- пациенты с низкой плотностью костной ткани (остеопения);
- пациенты, не принимающие медикаментозного лечения остеопороза.

FRAX[®] можно подсчитывать как без учета данных двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, так и введя в соответствующую графу результаты двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) шейки бедра для людей в возрасте от 40 до 90 лет [46].

Скрининг всех женщин в постменопаузе с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии нецелесообразен. Вместе с тем, рекомендуется проводить ДРА всем женщинам старше 65 лет и мужчинам старше 70 лет, а также женщинам в постменопаузе моложе 65 лет или мужчинам между 50 и 70

годами при наличии у них клинических факторов риска. Для скрининга также могут использоваться аппараты ультразвукового исследования костной ткани (костная ультрасонометрия – КУС) [44].

6.1. Определение порога вмешательства

При отсутствии клинических проявлений остеопороза (низкоэнергетических или спонтанных переломов) и отсутствии критериев остеопороза (Т-критерий выше $-2,5\text{ CO}$) или невозможности проведения ДРА, но по оценке FRAX[®] – высоком риске возникновения перелома, рекомендуется ставить диагноз вероятного остеопороза (M81.8) и назначать антиостеопоротическое лечение. Дальнейшая тактика врача определяется на основании графика (рис. 2) порога вмешательства в зависимости от возраста пациента и 10-го абсолютного риска основных остеопоротических переломов. Если пересечение этих двух параметров пришлось на красную зону графика, то пациенту рекомендуется выставлять диагноз вероятного остеопороза (M 81.8), если в зеленую зону – то оценку риска перелома повторить через 1

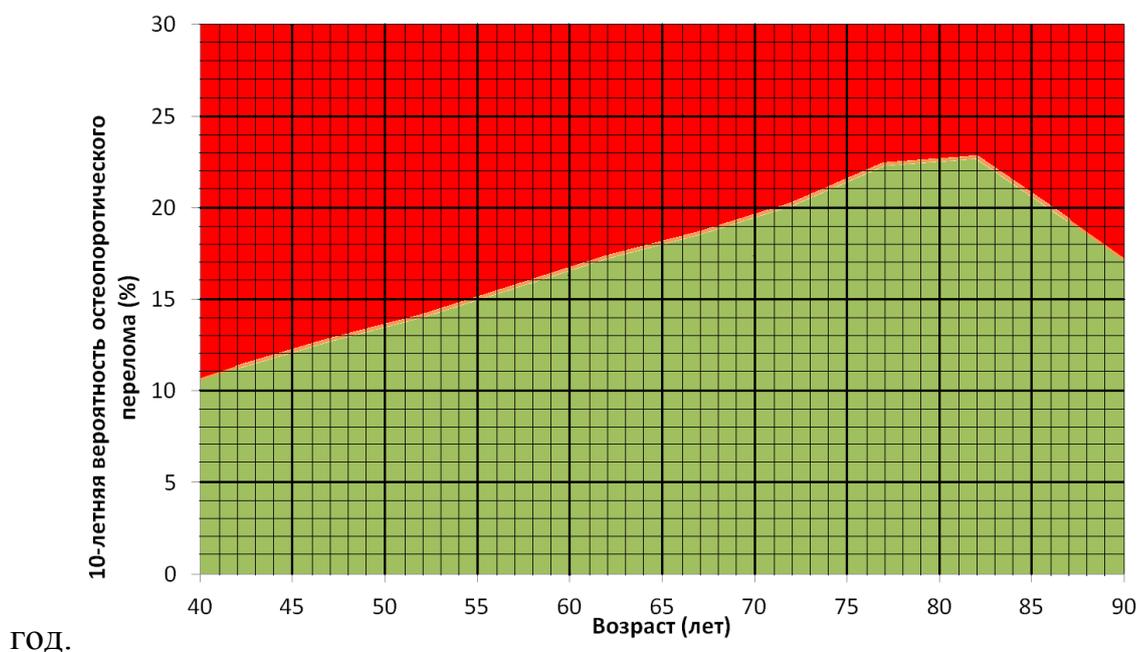


Рисунок 2. – Порог вмешательства на основании определения 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов

В настоящее время в клинические руководства различных стран вносятся изменения, включающие вероятностную оценку риска перелома с помощью модели FRAX[®] [47-51]. В рекомендациях Европейского общества клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартроза (ESCEO) указывается такая же тактика лечения и такие же пороги для определения МПК [52]. Тем не менее, одно из отличий рекомендаций ESCEO заключается в том, что МПК рекомендуется измерять у всех пациентов с вероятностью будущего перелома выше нижней границы порога для оценки МПК. Исходя из полученных в национальном обследовании в США NHANES III эталонных значений МПК шейки бедра у европеоидных женщин в возрасте 20-29 лет указанные T-критерии составили -2,7 СО и -1,8 СО соответственно [53]. При использовании этих данных пороги для назначения лечения, основанные на 10-летней вероятности будущих переломов, в высокой степени совпадали с порогом для вмешательства, разработанными для популяции Великобритании и стран Европы.

Таким образом, инструмент FRAX[®], включаемый в настоящее время в терапевтические рекомендации во многих странах мира, представляет собой обновляемое средство для разделения пациентов на категории в зависимости от потребности в измерении МПК и/или назначении медикаментозного лечения.

Применение FRAX позволяет начать лечение пациентам на этапе, когда показатели МПК находятся в пределах остеопенических значений и присутствуют дополнительные факторы риска. Хотя у таких пациентов риск переломов ниже, чем у пациентов с остеопорозом, все же большая доля переломов приходится именно на эту категорию, так как их пропорция в целом в популяции выше, чем пациентов с остеопорозом.

В настоящее время продолжают исследования по определению качества костной ткани и оценке риска переломов с использованием методики TBS (Trabecular Bone Score) у различных категорий пациентов. В последние годы опубликовано много исследований, показывающих, что методика оценки микроархитектуры кости по шкале вариаций серых оттенков на изображениях,

получаемых при ДРА – сканировании, называемая TBS, позволяет не только прогнозировать остеопоротические переломы, но является более информативной, чем МПК и клинические факторы риска, и дает возможность проводить мониторинг состояния костной ткани в процессе лечения, а также контролировать эффективность лечения. Кроме того, TBS позволяет увидеть изменения на раннем этапе, когда уровень МПК еще остается в пределах нормы, например, при применении низких доз (менее 5 мг/сут) глюкокортикоидов. Исследования D. Hans (2010-2012 гг.) показали, что оценка показателя TBS и МПК позволяет выявить на 61% больше пациентов с риском переломов, чем только оценка МПК. В 2011 году D.1. Hans, A.L. Goertzen с соавтрами опубликовали данные по оценке возможностей применения алгоритма FRAX в сочетании с TBS поясничных позвонков у женщин в возрасте старше 50 лет во время проведения исходной ДРА, которые свидетельствуют, что такое сочетание позволяет улучшить прогнозирование 10-летнего риска переломов [54].

7. Анатомия и физиология костной ткани

Кость является одной из особых форм соединительной ткани, состоящей из коллагенового матрикса, который минерализован включениями кристаллов фосфата кальция. Такой состав ткани придает скелету прочность и силу, при этом сохраняя свойства эластичности. Существует два морфологических вида кости: кортикальная, или компактная, и губчатая. Кости выполняют ряд важных функций в организме: защита от повреждений, движение и создание депо кальция.

В костной ткани постоянно сосуществуют два взаимно противоположных процесса – остеогенез (образование костной ткани) и резорбция (разрушение) костной ткани. Кость – это живая ткань, достаточно прочная, чтобы выдерживать огромные нагрузки, но вместе с тем она должна быть и гибкой для того, чтобы абсорбировать удар и не сломаться.

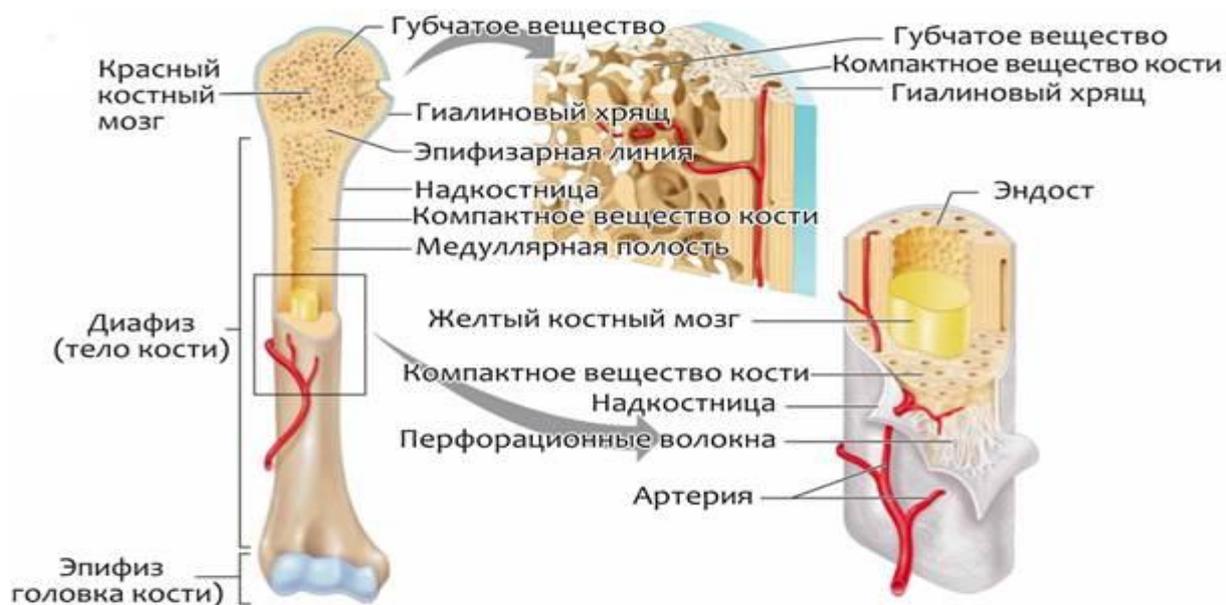


Рисунок 3. – Структура костной ткани

Кость представлена в двух основных формах: кортикальная кость, формирующая оболочку или наружный слой, и трабекулярная кость, также известная под названием «губчатая кость», образующая внутри кортикального слоя массу, похожую на соты. Трабекулярная кость обеспечивает структурную поддержку при нагрузке и позволяет кости быть гибкой. Кость человека представляет собой сложную сеть взаимно соединенных и перекрещивающихся костных балок, направление хода и прочность которых позволяют противодействовать механическим нагрузкам, действующим на кость в целом (вес кости и мышц, вес внутренних органов и внешних грузов, нагрузки из-за положения тела или действующего на него внешнего ускорения и т.д.). Характер нагрузок в течение жизни человека изменяется – меняется вес тела, нередко с возрастом меняется рост, меняется характер деятельности – все это заставляет кость приспосабливаться к новым условиям и сохранять устойчивость к действующим на нее силам. Костные балки разрушаются в одном месте и формируются в другом – этот процесс называется ремоделированием кости и протекает постоянно.

Около 10% костной ткани замещается ежегодно. Скелет состоит на 80% из компактной костной ткани и на 20% из губчатой. Метаболические процессы в

этих тканях протекают с разной скоростью. Скорость обменных процессов в губчатых костях в 4-9 раз выше, чем в кортикальных. Позвоночник, подвздошная кость, диафизы и эпифизы длинных трубчатых костей, пяточная кость и нижняя челюсть содержат большое количество трабекулярной (губчатой) ткани. Ремоделирование компактного и губчатого вещества рассматривается с позиции функционирования базисных многоклеточных единиц или костных ремоделирующих блоков. Блок костного ремоделирования формируется в локусе костной ткани и представляет собой группу согласованно функционирующих клеток. Эту группу образуют остеобласты, остеокласты, активные мезенхимальные клетки и микрососуды [55].

В течение всей жизни кость находится в состоянии постоянного ремоделирования [56]. Одна группа клеток – остеокласты – привлекается в участки микроповреждений с целью удаления старой кости (костная резорбция). Как только остеокласты выполнили свою задачу, на этом месте остеобластами (костеобразующими клетками) формируется новая кость. Этот процесс известен как цикл костного ремоделирования. Для того, чтобы костная масса оставалась постоянной, количество кости, резорбированной остеокластами, должно быть равно количеству кости, образованной остеобластами. По оценкам, ремоделированию подвергается от 2 до 10% костной массы в год [56].

7.1. Возрастная трансформация костной ткани

Остеопороз называют «педиатрическим заболеванием с гериатрическими последствиями» [56, 57]. На рост нашего скелета и поддержание костной массы в течение жизни оказывает влияние большое количество факторов. Пик костной массы, в значительной мере, определяется генетическими факторами, при участии питания, эндокринного статуса, физической активности и здоровья во время роста. Мужчины, и женщины достигают пика костной массы к возрасту 20-30 лет. До возраста 10-12 лет существенной разницы в костной массе между

мальчиками и девочками нет. Однако к началу пубертатного периода костная масса у мальчиков нарастает быстрее [16, 58].

Нарастание костной массы в детском возрасте находится под контролем гормонов: гормон роста/инсулин-подобный фактор роста 1 (IGF-I) [59, 60]. В Гетеборге было проведено исследование, целью которого было изучение возможного влияния андрогенов на размеры кортикальной кости – твердого наружного слоя кости – и противоположного действия эстрогенов [55, 60]. Измерялись уровни свободного тестостерона и эстрадиола, и сопоставлялись с размерами кортикальной кости. Полученные результаты подтвердили, что андрогены увеличивают, а эстрогены уменьшают размеры кортикальной кости. Следовательно, в течение пубертатного периода у мальчиков формируются более крупные кости, чем у девочек, и соответственно они набирают бóльшую массу кости. Размеры костей и толщина кортикального слоя – основные детерминанты прочности кости. Таким образом, у мужчин кости в основном имеют бóльший размер и бóльшую прочность, чем у женщин. В детском и юношеском возрасте процесс образования костной ткани значительно преобладает над ее резорбцией. Чем старше становится человек, тем больше разрушение кости начинает преобладать над ее образованием. Особенно усиливается процесс костной резорбции у женщин после наступления менопаузы. Именно поэтому остеопороз у женщин – это типичная и очень частая болезнь, возникающая в пожилом возрасте [58].

Процесс ремоделирования костной ткани – непрерывный. Цикл обновления длится 100-200 дней и повторяется раз в 2-3 года. После полного формирования скелета кости теряют 0,5-1% своей массы в каждый последующий год. Но в период менопаузы и при других неблагоприятных факторах после каждого цикла отмечается небольшое уменьшение плотности костей. При этом мужчины, начиная с 50 лет, могут терять костную ткань в среднем до 1,5% в год, а женщины, начиная с 35 лет – до 4%, с ускорением после менопаузы. Как правило, к 85 годам масса костной ткани может достигать 1/2 от той, которая была в молодости. При этом объем костей уменьшается

незначительно, но внутренняя структура костей становится менее плотной (более «ажурной»), что ведет к значительному снижению ее прочности и возникновению переломов [61].

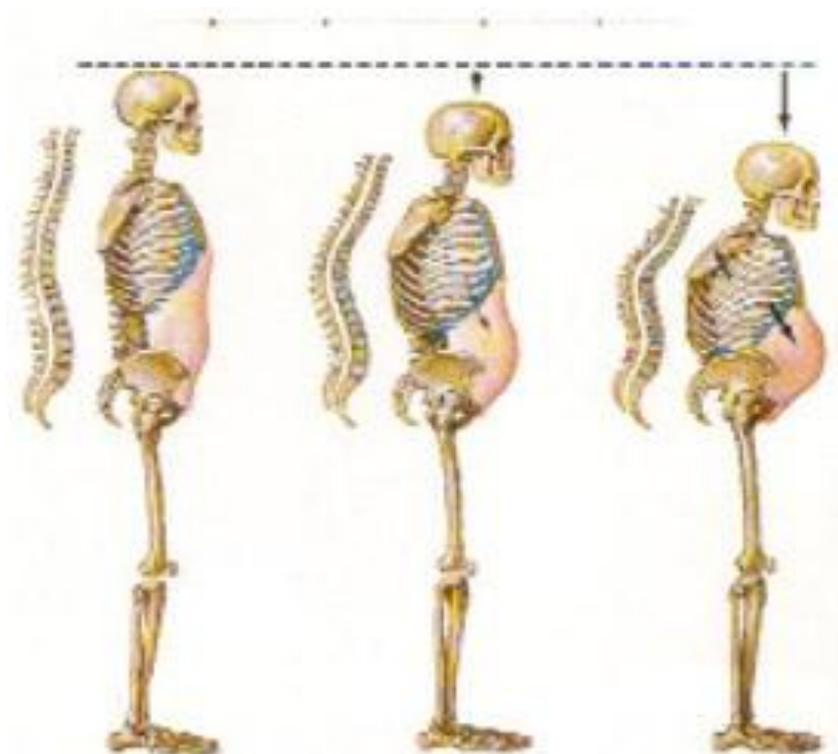


Рисунок 4. – Схема возрастной трансформации скелета человека

7.2. Механизм развития остеопороза

Масса костной ткани, имеющаяся у человека, представляет собой разницу между количеством костной ткани в период зрелости (так называемый пик костной массы) и возрастной потерей костной массы.

Патогенетические факторы, способствующие формированию остеопороза, либо нарушают формирование костной ткани во время роста, либо способствуют ускорению костной резорбции во взрослом периоде. Имеется значительный разброс индивидуальных показателей пика костной массы. Существенное значение имеет размер тела, однако очень важны и наследственные факторы. Степень физической активности и количество потребляемого кальция также влияют на формирование костной массы.

Во время роста отрицательное влияние на композицию кости могут оказать долгое вынужденное пребывание на постельном режиме, недостаток питания или неправильное питание, особенно связанное с низким потреблением кальция и/или белков. Кроме того, нарушить этот процесс могут некоторые детские болезни. При таких заболеваниях, как гиперкортицизм или недостаток гормона роста, неадекватное формирование костной массы можно связать с нарушением секреции одного гормона. В других случаях, например, при анорексии или аменорее причиной будет являться комбинация недостаточного питания и гормонального дисбаланса. К тому же к замедлению формирования кости могут приводить тяжелые заболевания, требующие лечения глюкокортикоидами, химиотерапии и/или облучения.

Во второй половине жизни основной причиной избыточной потери костной массы является гипогонадизм. После наступления менопаузы недостаток эстрогенов приводит к ускорению процессов костного метаболизма со смещением равновесия в сторону костной резорбции. Патогенетические механизмы, участвующие в этом процессе, включают повышенную продукцию цитокинов (некротизирующего фактора опухоли и интерлейкинов) тканью костного мозга, что стимулирует резорбцию кости остеокластами [62]. Имеющиеся данные свидетельствуют, что снижение прогестерона начинается с 40-45 лет, а прогестерона и эстрогенов – в 45-52 года (рис. 5). Кроме того, на 14-м Международном конгрессе по менопаузе, который состоялся в Мюнхене в 2014 году, отмечено, что возраст 27 лет рассматривается как критическая точка начала своевременного старения.



Рисунок 5. – Схема периодов гормональной активности женщины

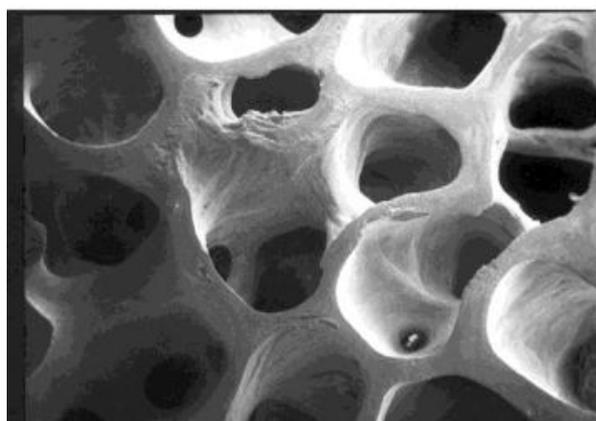
Приведенные данные свидетельствуют о возможности развития остеопороза еще в репродуктивном или перименопаузальном возрасте. Важнейшие изменения, происходящие в организме женщины в перименопаузе, связаны с гормональным дисбалансом. Универсальной гормональной характеристикой перименопаузального периода является повышение уровней гонадотропных гормонов и постепенное снижение уровня эстрогенов. Эти изменения начинаются в перименопаузе, а в дальнейшем процесс гибели ооцитов и атрезии примордиальных фолликулов ускоряется. В фолликулах уменьшается число слоев гранулезы и тека-клеток – основных источников эстрогенов. С наступлением менопаузы из-за выраженного дефицита половых гормонов процесс потери костной массы значительно ускоряется. После наступления менопаузы за год теряется около 2% костной массы [63]. При остеопорозе, обусловленном гипоестрогенией, поражаются губчатые кости (тела позвонков, дистальные отделы костей предплечья и т.д.). Сенильный остеопороз развивается в возрасте старше 70 лет и характеризуется преимущественным поражением трубчатых костей с учащением переломов шейки бедра [64].

Необходимо отметить, что даже в молодом возрасте ряд заболеваний, приводящих к нарушению менструальной функции, могут быть причиной развития остеопороза. А.А. Гависова и соавт. провели ретроспективный анализ женщин в возрасте от 20 до 40 лет с аменореей различного генеза. Авторами отмечено, что степень снижения МПК при аменорее различного генеза проявляется неодинаково [65, 66]. Анализ МПК пациенток до 30 лет и старше показал, что самая высокая частота остеопороза выявлена у пациенток моложе 30 лет с дисгенезией гонад – в 31,7% случаев ($p < 0,05$) и с гипогонадотропной аменореей – в 17,9% случаев, тогда как остеопения чаще встречалась у пациенток старше 30 лет, большую часть которых составили 45 (48,4%) пациенток с преждевременной недостаточностью функции яичников. До сих пор отсутствует единая точка зрения на возраст, с которого начинается естественный процесс потери костной массы. Многие придерживаются мнения, что костные

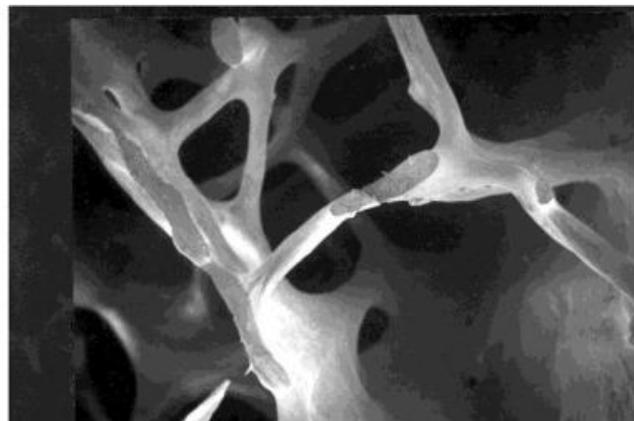
потери появляются уже после 30 лет, хотя ряд авторов полагают, что МПК меняется после 35 лет [66].

У пожилых мужчин потери костной массы скорее связаны с замедлением формирования кости, чем с ускорением костной резорбции, что, вероятно, можно объяснить снижением уровня андрогенов.

Усиление процессов резорбции костной ткани в сочетании с ослаблением процессов костеобразования являются основной причиной развития остеопороза (рис. 6). Остеопороз появляется тогда, когда старая костная ткань разрушается, а новая образуется в недостаточных количествах. Также причиной его появления может быть недостаточное поступление в кости солей кальция – в этом случае кость становится мягкой, перестает выполнять каркасную и опорную функции.



нормальная



с остеопорозом

Рисунок 6. – Микрофотографии кости [67]

Прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик: минеральной плотности и качества кости (архитектоника, обмен, накопление повреждений, минерализация) и достигается за счет богатой коллагеном органической межклеточной ткани, содержащей гидроксиапатит – кальциевую минеральную соль. Содержание минеральных солей зависит от плотности трабекул в кости и является индикатором способности кости выдерживать механическую нагрузку. Установлена взаимосвязь между МПК и ее способностью вызывать сопротивление воздействию на нее силам:

компрессионная прочность губчатой кости пропорциональна квадрату истинной плотности [68].

Таким образом, сравнительно небольшие изменения минеральной плотности ассоциируются со значительными изменениями прочности.

8. ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА

Диагностике остеопороза не уделяется должного внимания. Пока перелом не случится, пациент не ощущает себя больным. Остеопороз иногда называют «безмолвной эпидемией»: люди зачастую даже не подозревают, что у них произошли изменения в костной ткани, о своей болезни знают менее 1% страдающих остеопорозом, в то время как болеют им треть женщин после 50 лет.

Диагноз остеопороза основывается на количественной оценке МПК, которая является основным фактором, определяющим прочность кости, а клиническая значимость остеопороза кроется в возникающих переломах.

8.1. Клиническое обследование при подозрении на остеопороз

МПК считается одной из основных детерминант прочности кости. Определение МПК шейки бедра и позвоночника с помощью ДРА используют для диагностики остеопороза. Результат измерения МПК выражают в виде Т-критерия, который соответствует числу СО индивидуального значения МПК у пациента от среднего значения МПК у молодых здоровых лиц. Клинический диагноз остеопороза ставится в том случае, если у пациента Т-критерий не менее чем на 2,5 СО ниже среднего значения в популяции молодых взрослых [42]. Было показано, что Т-критерий $\leq -2,5$ позволяет точно определить риск перелома практически у каждой второй женщины в возрасте старше 50 лет, но риск переломов при остеопорозе также зависит от множества других факторов, помимо МПК. Известно, что у многих пациентов с установленным низким

риском перелома по данным измерения МПК в будущем возникают переломы. И наоборот, не у всех пациентов с T-критерием $\leq -2,5$ SD неизбежно возникают переломы [42].

Таким образом, пороговые уровни для назначения лечения, основанные только на оценке МПК, обладают низкой чувствительностью. Оценку будущего риска перелома можно улучшить, если учитывать и другие факторы риска [46].

NOF рекомендует комплексный подход к диагностике и лечению остеопороза.

Диагноз устанавливается:

- клинически, на основании типичного для остеопороза перелома, перенесенного в возрасте старше 50 лет при незначительной травме или спонтанного, при исключении других причин перелома (A);

- либо при проведении ДРА позвоночника и/или бедра (A).

Решение о начале лечения остеопороза может быть принято также на основании подсчета FRAX[®] при высокой 10-летней вероятности перелома (D).

Согласно рекомендациям рабочей группы ВОЗ, для женщин белой расы остеопорозом считается снижение костной плотности на 2,5 и более стандартных отклонений ниже пика костной массы у молодых лиц здоровой популяции. Вероятно, этот же показатель можно использовать и для диагностики остеопороза у мужчин (с коррекцией на более высокую массу тела). Предпочтительной областью обследования, особенно у пожилых людей, является шейка бедра, наиболее приемлемым методом – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Тем не менее возможно обследование и других частей скелета с использованием различных методик для оценки риска переломов или определения эффекта от проводимого лечения. Акцент на исследованиях шейки бедра, главным образом, определяется важным клиническим значением показателей плотности костной ткани в этой области для выявления риска переломов. Однако проспективные исследования показали, что снижение плотности костной ткани ведет к повышению риска переломов независимо от области исследования.

Каждое стандартное отклонение, свидетельствующее о снижении плотности костной ткани, увеличивает риск переломов примерно вдвое. Определение плотности костной массы для выявления риска переломов также приемлемо, как, например, измерение артериального давления для профилактики инфаркта. Было продемонстрировано, что проводить универсальные скрининговые исследования плотности костной ткани в популяции не оправдано с финансовой точки зрения, однако необходимо выполнение остеоденситометрии лицам с одним или более факторами риска. Менопауза является одним из таких факторов риска. Существует значительный разброс при произведении определений плотности костной массы вследствие разных технических характеристик используемых аппаратов, из-за различных показателей нормы, а также по причине разнообразия компьютерного обеспечения. Для диагностических целей должны использоваться усредненные T- и другие критерии в качестве универсальных показателей. Выработка четких диагностических допущений при обследовании различных анатомических частей скелета и для разнообразных денситометрических методик представляет обширную область дальнейших исследований [42, 69].

Международное общество по клинической Денситометрии опубликовало официальную позицию, что остеопороз может быть диагностирован у женщин в постменопаузе и у мужчин в возрасте 50 лет и старше, если T-критерий поясничного отдела позвоночника или шейки бедра составляет $-2,5$ СО или меньше [70].

Подходы к диагностике остеопороза у мужчин 50 лет и старше не отличаются от диагностики постменопаузального остеопороза. Однако у мужчин моложе 50 лет снижение костной массы ниже возрастной нормы устанавливается по Z-критерию (количество стандартных отклонений от возрастной нормы) при его значении $\leq -2,0$ СО. В целом, у мужчин моложе 50 лет при диагностике остеопороза нельзя основываться только на данных МПК, необходимо учитывать и клиническую картину заболевания.

При остеопорозе нет характерной ранней клинической симптоматики. Единственным клиническим проявлением являются его осложнения – остеопоротические переломы. Соответственно боли появляются только при клинически манифестном остеопорозе с переломами костей периферического скелета и/или позвонков.

Первичное обследование пациента направлено на выявление факторов риска остеопороза, клинических признаков переломов костей, перенесенных при минимальной травме или спонтанных, в том числе позвонков, а также возможных причин вторичного остеопороза.

Клинические проявления остеопоротических компрессионных переломов позвонков

- хроническая или впервые возникшая боль в спине;
- потеря роста на 2 см и более за 1-3 года или на 4 см и более по сравнению с возрастом в 25 лет (отражает снижение высоты позвонков при компрессии);
- расстояние между затылком и стеной при измерении роста составляет более 5 см (отражает грудной кифоз);
- расстояние между нижними ребрами и крылом подвздошной кости составляет ширину 2-х пальцев и менее (отражает укорочение позвоночного столба из-за компрессий позвонков) [70].

Боль в спине является неспецифическим признаком, поэтому заподозрить остеопоротический компрессионный перелом позвонка можно, если есть сочетание ее хотя бы с одним из следующих признаков (В):

- дебют боли в возрасте старше 50 лет;
- указание на падение с высоты собственного роста или подъем тяжести;
- связь с травмой;
- предшествующие переломы;
- возраст старше 55 лет;
- длительный прием ГК.

Оценка риска падений

Проводится у всех людей старше 65 лет. Риск падений определяется с помощью теста «Встань и иди»: встать со стула, пройти 3 метра и вернуться обратно (В). Время выполнения теста более 10 секунд свидетельствует о повышенном риске падений. Кроме того, косвенными свидетельствами повышения риска падений являются следующие (D):

- невозможность пройти без остановки 100 метров;
- невозможность подняться со стула без опоры на руки;
- частые падения в анамнезе.

Мониторинг пациентов

Повысить приверженность лечению можно с помощью мониторинга терапии с оценкой эффективности проводимого лечения методом ДРА через 1-3 года от начала приема препаратов, но не чаще чем раз в год, желательно на одном и том же аппарате. Более частое проведение ДРА оправдано в определенных клинических ситуациях. Интервал между повторным назначением ДРА может быть больше для пациентов без основных факторов риска и у которых начальный T-критерий в норме. Стабилизация или увеличение МПК рассматривается как хороший эффект терапии. Потеря МПК или возникновение нового перелома могут свидетельствовать о плохой приверженности пациента рекомендованному лечению. При мониторинге терапии, отсутствии эффекта – показано исследование биохимических маркеров костного метаболизма [71].

8.2. Инструментальная диагностика остеопороза

В диагностике остеопороза ведущее место занимают лучевые методы исследования. Ключевой вопрос диагностики – установление плотности костной массы (ее количества в единице объема) и ее способности противостоять

внешним и внутренним факторам повреждения. Для этого изучается ее микро- и макроархитектоника, а также упругость (эластичность) костной ткани.

В настоящее время для диагностики остеопороза используются преимущественно неинвазивные методы, которые легко выполнимы, безопасны и могут повторяться неоднократно у одного и того же пациента. К неинвазивным способам костной денситометрии относятся:

- двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия;
- количественная ультразвуковая денситометрия;
- количественная компьютерная томография;
- метод ядерного магнитного резонанса.

Рентгенологический метод лучше других позволяет качественно и количественно оценить изменения, проявляющиеся уменьшением количества костного вещества. Абсорбция рентгеновских лучей костью зависит от энергии квантов, массы вещества и его плотности. Основное значение при исследовании костей имеет количество соединений кальция со сравнительно высоким атомным номером. Для количественной оценки плотности костной ткани используются приборы, измеряющие уровень поглощения рентгеновских лучей костным веществом (костная денситометрия). Установлена связь между величиной поглощения энергии ионизирующего излучения и плотностью ткани. В единице минерализованного костного объема содержание кальция является постоянным, и поэтому при полной минерализации кости современные денситометры позволяют оценивать массу костей скелета. В специально разработанных денситометрических методиках определяется проекционная минеральная плотность (в г/см^2). Содержание минеральных веществ в кости связано с ее прочностью сильнее других параметров. Его вклад в прочность *in vitro* составляет 70-80% [72]. Некоторые авторы, однако, полагают, что прочность кости не зависит от количества минеральных солей, содержащихся в ней, а определяется состоянием белковой матрицы, старением белка [73]. Денситометрические методики не лишены недостатков. Во-первых, известно, что остеопороз является заболеванием белкового матрикса кости, а содержание

минералов изменяется вторично. Во-вторых, эти методики определяют лишь проекционную минеральную плотность и, таким образом, точность существенно зависит от толщины кости. Кроме того, костная ткань неоднородна, увеличение с возрастом содержания жира в костном мозге снижает коэффициент поглощения в области измерения и, следовательно, показатель МПК, что, в свою очередь, ведет к ухудшению точности [74].

Обычные рентгенологические методы диагностики позволяют выявлять остеопороз только при уменьшении плотности костной ткани на 30% и более. Более чувствительны количественная компьютерная томография (ККТ) и абсорбционные методы оценки МПК, которые позволяют констатировать потерю костной плотности на 1-2%.

Рентгенологическое обследование

Рентгенография. Обзорная и прицельная рентгенография до сих пор является одним из наиболее доступных рентгенологических методов в диагностике остеопороза. Прямая рентгенография используется для количественной и качественной морфометрии скелета с целью диагностики остеопороза и его осложнений. Метод позволяет оценить анатомические особенности и различные повреждения костей, а также структуру костной ткани. Другой чрезвычайно важной задачей рентгенографии при остеопорозе является дифференциальная диагностика [75]. При анализе боковых спондилограмм грудного и поясничного отделов измеряют передние, средние и задние размеры (высоту) тел позвонков, вычисляют соотношения этих величин между собой и с размером заднего отдела позвонка в норме. Хотя деформации позвонков обычно означают наличие выраженного остеопороза, высказывается мнение, что возможна, и достаточно ранняя диагностика этого заболевания по минимальным деформационным изменениям [76]. Выполняются рентгенограммы трубчатых костей – чаще пястных, иногда лучевой. Оценивается ширина кортикального слоя, рассчитывается кортикальный индекс (ширина кортикального слоя, деленная на диаметр кости). Этот метод не чувствителен к изменению состояния

трабекулярных структур. Однако, традиционное рентгенологическое исследование не является средством ранней диагностики остеопороза, так как визуальное снижение костной плотности можно определить при ее снижении не менее чем на 25-30%, т.е. выявляются только поздние признаки остеопороза [76].

Стандартное рентгенологическое исследование следует проводить для диагностики переломов костей периферического скелета и позвонков (D). Показаниями для направления на рентгенографию позвоночника являются клинические проявления остеопоротических переломов позвонков. Рентгенография костей не может использоваться для диагностики первичного остеопороза за исключением случаев, когда выявляются типичные для остеопороза деформации тел позвонков (D). При наличии остеопороза деформаций позвонков подтверждение диагноза остеопороза с помощью ДРА не обязательно, поскольку пациент с переломами позвонков должен рассматриваться как кандидат на лечение независимо от показателей МПК (D). В отсутствие переломов позвонков рентгенография не может быть использована для диагностики или исключения остеопороза в связи с низкой чувствительностью рентгенологического метода. При выявлении на рентгенограммах остеопенического синдрома или «выраженного остеопороза» следует проводить денситометрическое исследование.

Чаще всего остеопению и остеопороз при помощи обычных рентгеновских снимков обнаруживают при наличии переломов костей или деформации позвоночника. На этой стадии уже потеряно более трети костной массы. Повлиять же на процесс можно тогда, когда речь идет о потерях до 5%. Поэтому для раннего выявления остеопороза существуют более точные способы.

С целью исключения остеопоротических переломов позвонков в клинических рекомендациях определены показания для рентгенографии позвоночника («знаки угрозы») [76].

К ним относятся снижение роста более чем на 2 см за 1-3 года наблюдения или на 4 см по сравнению с ростом в 25 лет, выраженный кифоз грудного отдела

позвоночника или боль в спине в сочетании хотя бы с одним из следующих признаков:

- дебют боли в возрасте старше 50 лет;
- установленный остеопороз;
- указание на падение с высоты собственного роста или подъем тяжести у пациента с вероятностным остеопорозом;
- связь с предшествующей травмой;
- возраст старше 55 лет;
- длительный прием ГК.

Количественная компьютерная томография. Количественная компьютерная томография (ККТ) дает возможность получать трехмерное изображение и производить прямое определение плотности, а также выполнять пространственное разделение сигналов от трабекулярной и кортикальной костей [74]. Для ККТ используется специальный калибровочный фантом; вследствие трехмерного характера методики, определяется объемная минеральная плотность (в мг/см³) – отдельно трабекулярного и кортикального вещества [74]. Главной частью этих исследований является оценка трабекулярной структуры, или архитектоники. Высокая разрешающая способность позволяет рассчитывать стандартные гистоморфометрические параметры – объем трабекулярного вещества, число и ширину трабекул, пространство между ними [77].

Ультразвуковые методы. Количественная ультразвуковая сонография основана на взаимодействии звуковых (то есть механических) волн с костной тканью, близкой по своим свойствам к твердому телу, и в силу своей природы должно оценивать механические свойства кости. Методики КУС являются параметрическими, результаты исследований представляются в виде количественной информации, связанной со свойствами кости: ее массой и структурой [78]. Внедрение в клиническую практику ультразвуковых аппаратов

позволяет оценить механические свойства костной ткани. Прочность и упругость создают гиперэхогенную структуру изображения [78].

В большинстве приборов определяется скорость ультразвука в костной ткани (в м/с), отражающая ее плотность. Анализ минерального состава костей с помощью ультразвука позволяет выявить участки сниженной плотности [79].

Скорость прохождения ультразвука является важной характеристикой биологических тканей и более объективно характеризует процесс распространения акустических волн по сравнению, например, с коэффициентом затухания. Скорость ультразвука и его затухание коррелируют между собой с коэффициентом 0,7, что предполагает воздействие на них разных свойств кости [78, 79]. Если определяются оба параметра, то с помощью программного обеспечения в некоторых приборах они комбинируются в совокупный показатель (например, «жесткость»), что упрощает интерпретацию для клиницистов. Это делается и для достижения лучшей воспроизводимости, при этом, однако, может страдать диагностическая чувствительность методики [78].

Наиболее часто исследуемые кости: пяточная, большеберцовая, фаланги пальцев.

Применяется исследование и других костей, находящихся близко к поверхности тела: пястных, плюсневых, костей предплечья. Метод имеет ряд существенных недостатков, ограничивающих возможность его применения в практических условиях. Хотя для оценки результатов используются уже упоминавшиеся T- и Z-критерии, не установлено значение T-критерия, которое следует считать «пороговым»; за редким исключением исследуются только периферические кости; многие аппараты пропускают ультразвуковые волны только по кортикальному слою. Тем не менее, это исследование дает информацию не только о содержании минералов, но и о других свойствах кости, определяющих ее «качество» (прочность) [80, 81].

Точность, воспроизводимость, чувствительность КУС ниже, чем ДРА. Основная область применения КУС в настоящее время – это скрининговые исследования для выявления лиц с вероятностью костной патологии с

обязательной последующей верификацией на аксилном денситометре. КУС рекомендуют проходить раз в 5 лет для раннего выявления проблемы: женщинам старше 45 лет и мужчинам старше 50 [78, 81]. Результаты КУС не могут служить основанием для назначения лечения остеопороза или для контроля эффективности лечения, что представлено на рисунке 7.

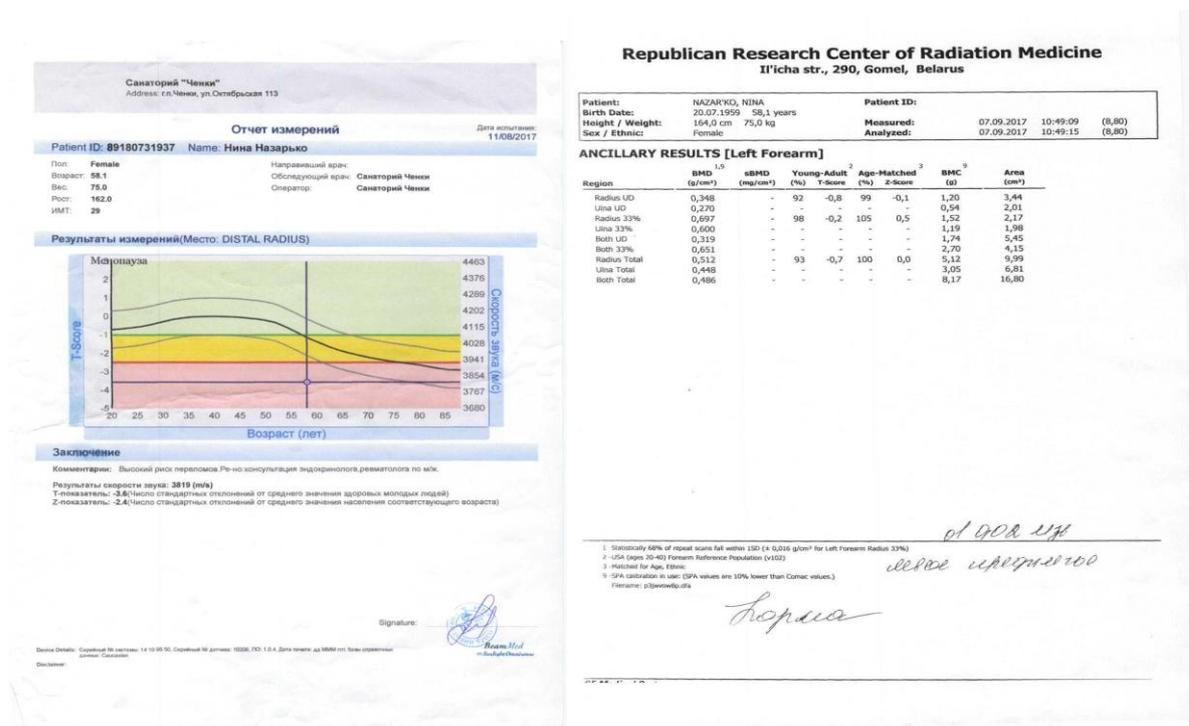


Рисунок 7. – Сравнение точности КУС и ДРА дистального отдела предплечья у одного пациента

В очередной раз подчеркивается, что ультразвуковое исследование костной ткани не может применяться ни для диагностики остеопороза, ни для мониторинга эффективности лечения. Костная сонометрия используется только для скрининга.

Метод ядерного магнитного резонанса (МРТ) в диагностике остеопороза применяется сравнительно редко, хотя его возможности визуализировать мягкие ткани, в частности костный мозг и костные трабекулы, хорошо известны, и подтверждены многолетней практикой. Непопулярность МРТ объясняется в основном высокой стоимостью исследования и наличием альтернативных, более дешевых и доступных методов изучения остеопороза. В единичных

публикациях, представляющих главным образом научный интерес, иллюстрируются возможности метода в изучении трабекулярной структуры кости, особенно при использовании магнитно-резонансных томографов высокого разрешения [82].

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Основным инструментальным методом диагностики остеопороза является денситометрия – измерение МПК – методом ДРА (А), что в настоящее время является «золотым стандартом» [83, 84].

Критерии диагностики остеопороза ВОЗ (Т-критерий) применимы только для ДРА при исследовании позвоночника и проксимального отдела бедренной кости («центральная» или «аксиальная» ДРА). При невозможности проведения аксиальной денситометрии для постановки диагноза можно использовать периферическую ДРА на уровне дистальной трети костей предплечья. Т-критерий показывает, на какое количество стандартных отклонений МПК у исследуемого выше или ниже среднего показателя пиковой костной массы молодых здоровых женщин [84].

Денситометрия позволяет проводить количественное определение показателей костной плотности в различных участках скелета, выраженные в граммах на 1 см² площади исследованного участка кости. ДРА – наиболее чувствительный метод выявления остеопороза, но она не подходит для немедленной оценки адекватности лечения, т.к. улавливает изменения в плотности костной ткани только через год и более [84].

Т-критерий говорит об отклонениях от показателя пиковой плотности кости взрослого человека, а Z-критерий – об отклонении от нормы для данного возраста. В норме Т-критерий равен 1. Остеопения диагностируется при Т-критерии от -1 до -2,5, меньшая минеральная плотность квалифицируется как остеопороз. Если в анамнезе пациента имеется перелом при Т-критерии меньше -2,5, то остеопороз называют тяжелым. Уменьшение МПК на единицу удваивает риск перелома. Норма для показателя Z-критерий также равна 1.

Дополнительные обследования назначают при значительных отклонениях Z-критерия в большую либо меньшую стороны. Если измерения проводят на нескольких участках, то внимание обращают на худшие и средние показатели [84].

Потеря костной массы затрагивает весь скелет человека, хотя и неравномерно. МПК определяют в местах, где переломы встречаются чаще всего. Это:

- поясничные позвонки;
- шейка бедра;
- дистальная область предплечья.

Обследование не опасно для здоровья, поскольку интенсивность облучения значительно меньше, чем при обычном рентгеновском обследовании. Единственным противопоказанием может быть беременность.

К двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии не требуется особая подготовка. Накануне лучше не принимать препараты кальция. Врачу сообщают о недавних обследованиях с применением бария. После сканирования выбранного участка пациент получает снимки и заключение [84].

Метод ДРА имеет некоторые ограничения, которые компенсируются дополнительными исследованиями.

Таблица 3. – Критерии ВОЗ по интерпретации результатов ДРА денситометрии у женщин в пери- и постменопаузе и у мужчин старше 50 лет (А)

Норма	показатели T-критерия от + 2.5 до – 1 стандартных отклонений от пиковой костной массы
Остеопения	показатели T-критерия от - 1 до - 2.5 стандартных отклонений
Остеопороз	показатели T-критерия – 2.5 стандартных отклонений и ниже
Тяжелый остеопороз	показатели T-критерия – 2.5 стандартных отклонений и ниже с наличием в анамнезе одного и более переломов

**Рекомендации Международного общества клинической
денситометрии 2007 г.**

***Показания для проведения оценки минеральной плотности костей
(МПК) при первичном обследовании (А) [84]***

- женщины в возрасте 65 лет и старше;
- женщины в постменопаузе в возрасте до 65 лет с факторами риска переломов;
 - женщины в период менопаузы с клиническими факторами риска переломов (низкая масса тела, использование препаратов группы высокого риска переломов);
 - женщины, прекращающие эстрогенотерапию;
 - мужчины в возрасте 70 лет и старше;
 - мужчины моложе 70 лет с клиническими факторами риска переломов;
 - лица, перенесшие остеопоротические переломы (переломы при низком уровне травмы);
 - лица с заболеваниями или состояниями, ассоциирующимися с низкой костной массой или костными потерями;
 - лица, принимающие медикаментозные препараты, ассоциирующиеся со снижением костной массы или костными потерями.
 - всем пациентам, кому назначена антиостеопеническая терапия (для оценки эффективности лечения).

Для оценки МПК чаще всего выполняют исследование проксимального отдела бедра и поясничного отдела позвоночника. Костную массу оценивают по содержанию минералов на единицу площади кости, а также в процентном отношении к нормативным показателям у людей соответствующего пола и возраста и к пиковой костной массе. Наряду с абсолютными показателями плотности кости в результатах денситометрии автоматически вычисляются T- и Z- критерии в процентах и величинах стандартного отклонения. T- критерий

представляет собой количество стандартных отклонений от среднего значения МПК здоровых лиц в возрасте 20-40 лет, а Z- критерий оценивается в сравнении со средними значениями, нормативными для данного возраста и пола [85].

Рекомендации по использованию референсной базы данных для T-критериев

- Необходимо использовать унифицированную (без учета расовой принадлежности) женскую и мужскую нормативные базы данных для женщин и мужчин всех этнических групп.
- База данных Национального обзорного исследования по здоровью и питанию III (NHANES III) может использоваться при оценке T-критерия проксимальных отделов бедренных костей.

Категория «остеопения» используется для изучения эпидемиологических и клинических исследований, но когда применяется к отдельным пациентам должна сочетаться с клинической информацией, чтобы принимать решения о лечении.

Клиническое обследование при подозрении на остеопороз

Диагноз остеопороза может устанавливаться женщинам в постменопаузе и мужчинам в возрасте 50 лет и старше, если показатели T-критерия в поясничных позвонках, общей показатель для проксимальных отделов бедренных костей или в области шейки бедра, составляют $-2,5$ или менее.

- Точки измерения МПК:
 - стандартно всем пациентам необходимо определять показатели МПК в переднезадней проекции поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделах бедренных костей;
 - определение показателей МПК предплечья должно проводиться в следующих случаях:

- если нельзя определить или правильно интерпретировать показатели в поясничных позвонках и проксимальных отделах бедренных костей;

- при гиперпаратиреозе;

- у пациентов с выраженным ожирением (превышение нагрузки на стол, хотя допустимый предел для аппарата Prodigy составляет 160 кг).

– Необходимо использовать:

- оценку МПК по поясничным позвонкам L_I-L_{IV} в переднезадней-проекции;

- все доступные позвонки и исключить из области исследования позвонки с изменениями структуры или артефактами.

Если нельзя оценить четыре позвонка, то нужно оценить три позвонка; и если невозможно оценить три позвонка, нужно оценить два позвонка;

– диагноз по МПК не должен основываться только на данных измерения одного позвонка;

– если для оценки доступен только один поясничный позвонок, диагноз должен основываться на данных измерения в других точках скелета.

Анатомически аномальные позвонки должны исключаться из анализа:

– если они действительно аномальные и/или различия показателей МПК между позвонками составляют более одного стандартного отклонения между спорным и соседними позвонками.

Исследование позвоночника в латеральной проекции не должно использоваться для оценки МПК, но имеет значение для мониторинга лечения.

➤ **Области интереса в проксимальных отделах бедренных костей**

- Для анализа необходимо использовать шейку бедра или весь проксимальный отдел бедренной кости, выбирая наименьший показатель T-критерия для постановки диагноза.

- Показатели МПК могут быть определены в любой из бедренных костей.

- На сегодняшний день не подтверждена возможность использования среднего значения МПК по двум тазобедренным суставам для постановки диагноза.

- Средний показатель МПК бедренных костей может использоваться для мониторинга, при этом, наиболее предпочтительными для оценки являются весь проксимальный отдел бедренных костей (Total Hip).

➤ **Предплечье**

- Т-критерий не должен использоваться для диагностики остеопороза при измерениях МПК в периферических участках скелета (за исключением программы «дистальная треть предплечья»).

- Периферические измерения необходимы для оценки риска переломов и не должны использоваться для мониторинга лечения остеопороза.

- Денситометрия дистальной трети предплечья не может быть использована в качестве самостоятельного норматива диагностической категории потери МПК.

- Как область дополнительного измерения, ее можно рекомендовать для ранней диагностики остеопороза в первую очередь у пациенток в стадии остеопении, а также при нормальных показателях в пожилом возрасте.

- При исследовании правого и левого предплечья рекомендуется оценивать изменения по худшему (не обязательно предплечью не доминантной руки) показателю, так как цифровые значения МПК с обеих сторон сопоставимы.

- При пороговом критерии $< -2,5$ СО измерение МПК предплечья позволяет получить дополнительную информацию к данным денситометрии осевого скелета у пациенток в возрасте старше 65 лет при нормальной денситограмме, при остеопении в постменопаузе и в пожилом возрасте.

- Денситометрия ультрадистального отдела предплечья целесообразна у пациенток в постменопаузальном периоде и пожилом возрасте в стадии остеопении, перенесших низкотравматичный перелом в типичном месте

(перелом Коллеса) для установления патогенеза перелома и признания (или непризнания) перелома остеопоротическим, и для оценки риска осложнения – перелома Коллеса предплечья другой руки [86].

Использование термина «остеопения»

Термин «остеопения» сохраняется, но более предпочтительными считаются термины «низкая костная масса» или «низкая костная плотность». У людей с низкой костной массой или низкой костной плотностью не обязательно высокий риск переломов.

Оценка по МПК у женщин в период постменопаузы и у мужчин в возрасте 50 лет и старше

- • Предпочтительнее использовать T-критерии.
- • Для диагностики используют денситометрическую классификацию ВОЗ.

Оценка МПК у женщин до наступления менопаузы и у мужчин моложе 50 лет

- • Предпочтительнее использовать Z-критерии, а не T-критерии.
- • Z-критерий $-2,0$ или менее оценивается как «ниже ожидаемых показателей для возраста» и Z-критерий выше $-2,0$ оценивают, как «в пределах ожидаемых показателей для возрастной группы».
- • Диагноз остеопороза не может устанавливаться у мужчин моложе 50 лет на основании только данных МПК;
- • Диагностические критерии остеопороза ВОЗ могут использоваться у женщин в период пременопаузы.

Референсная база Z-критериев

- • Z-критерии должны быть специфичными для конкретной популяции, если существуют адекватные референсные базы данных. Для оценки с использованием Z-критериев используют этническую принадлежность, которую называет пациент.

Оценка переломов позвонков

- • «Оценка переломов позвонков» (ОПП) – термин для обозначения денситометрической визуализации позвоночника с целью ОПП.

Показания для оценки переломов позвонков

Проведение оценки переломов позвонков целесообразно, когда результаты исследования могут повлиять на тактику клинического ведения пациента.

Исследование показано женщинам в постменопаузе с низкой костной массой (остеопенией) в соответствии с критериями МПК в сочетании с одним из следующих факторов:

- возраст равный 70 годам или старше;
- снижение роста более 4 см по сравнению с молодым возрастом;
- снижение роста более 2 см в течение последних 1-2 лет;
- наличие в анамнезе перелома позвонка (не зафиксированного ранее).

Два и более из следующих факторов:

- возраст от 60 до 69 лет;
- наличие в анамнезе внепозвоночного перелома;
- снижение роста от 2 до 4 см по сравнению с молодым возрастом;
- хронические системные заболевания, ассоциирующиеся с повышенным риском переломов позвонков (например, средней тяжести или тяжелое течение хронических обструктивных заболеваний верхних дыхательных путей и легких, серопозитивный ревматоидный артрит, болезнь Крона).

Мужчины с низкой костной массой (остеопенией) в соответствии с критериями МПК в сочетании с одним из следующих факторов:

- возраст 80 лет или старше;
- снижение роста более чем на 6 см по сравнению с молодым возрастом;
- снижение роста более чем на 3 см в течение последних 1-2 лет;
- наличие в анамнезе перелома позвонка (не зафиксированного ранее).

Два и более из следующих факторов:

- возраст от 70 до 79 лет;
- наличие в анамнезе внепозвоночного перелома;
- снижение роста от 3 до 6 см по сравнению с молодым возрастом;
- на фармакологической терапии для снижения уровня андрогенов или послеорхэктомии;
- хронические системные заболевания, ассоциирующиеся с повышенным риском переломов позвонков (например, средней тяжести или тяжелое течение хронических обструктивных заболеваний верхних дыхательных путей и легких, серопозитивный ревматоидный артрит, болезнь Крона);
- женщины или мужчины на длительной терапии ГК (в эквивалентной дозе по 5 мг или более преднизолона в день в течение 3 месяцев или более);
- женщины в фазе постменопаузы или мужчины с остеопорозом по критериям МПК в случае, если выявление одного или двух переломов позвонков повлияет на клиническое ведение пациента.

Методы выявления и описания переломов позвонков при остеопоротических переломах

Методология, которая используется для выявления переломов позвонков, должна быть аналогична стандартным радиологическим подходам и должна быть представлена в заключении.

- Диагноз перелома позвонка должен основываться на визуальной оценке и включать описание степени выраженности. Выполнение только морфометрии не рекомендовано, так как этого недостаточно для установления диагноза.
- Визуальный полуколичественный метод оценки по критериям Г. Дженанта представляет собой современную клиническую технологию выбора для диагностики переломов позвонков при остеопоротических переломах.
- Выраженность деформаций может быть подтверждена измерением морфометрических параметров, если в этом есть необходимость.

Показания для последующего проведения ОПП с использованием других методов лучевой диагностики.

Решение о проведении дополнительной визуализации должно основываться на общей клинической картине каждого конкретного пациента, включая результаты ОПП.

Показания для последующих лучевых исследований включают:

- две или более деформации (степень I) легкой степени без наличия умеренных или выраженных (степень II или III) деформаций;
- образования в позвонках доброкачественного характера;
- деформации позвонков у пациента с онкологическим заболеванием;
- сомнительные случаи деформаций позвонков;
- не выявляемые позвонки между T_{VII}-L_{IV};
- склеротические или литические изменения, или изменения, которые не являются характерными для остеопороза.

Оценка состояния здоровья у детей. Предопределение риска переломов и определение остеопороза.

- При определении риска переломов, необходимо выявлять детей в группах риска клинически значимых переломов, таких как переломы длинных костей нижних конечностей, компрессионные переломы позвонков или два или более перелома длинных костей верхних конечностей.
- Диагноз остеопороз у детей не должен устанавливаться на основании только денситометрических критериев.
- Диагноз остеопороз у детей требует наличия переломов в анамнезе и низких показателей костной массы, или костной плотности.

Наличие переломов в анамнезе означает наличие одного или более факторов из приведенных ниже:

- переломы длинных костей нижних конечностей;
- компрессионные переломы тел позвонков;
- два или более перелома длинных костей верхних конечностей;
- низкая костная масса, или костная плотность, определяется как Z-критерий равный -2,0 или менее.

Оценка МПК у детей с заболеваниями, которые могут повлиять на состояние скелета:

- определение МПК является составной частью оценки костного здоровья у пациентов с повышенным риском переломов;
- терапия не должна назначаться только на основании данных определения МПК;

Когда это технически возможно, всем пациентам рекомендовано проведение денситометрии поясничного отдела позвоночника и всего тела ниже головы и определение МПК:

- до начала терапии, оказывающей влияние на костную систему;
- для мониторинга эффектов терапии, оказывающей влияние на костную систему, в сочетании с другими клиническими исследованиями;
- у пациентов с первичными заболеваниями костей или возможными вторичными костными заболеваниями (например, вследствие хронических воспалительных заболеваний, эндокринных нарушений, наличие в анамнезе рака в детском возрасте или перед трансплантацией (не почки), при клиническом обследовании пациента необходимо проведение оценки позвоночника, костной массы при исследовании всего тела и МПК;
- у пациентов с талассемией, проводится определение МПК в позвоночнике и костной массы при исследовании всего тела при переломе или при достижении возраста 10 лет, в зависимости от того, что наступит раньше;

- у детей с хронической иммобилизацией (например, при церебральных парезах) при развитии перелома необходимы проведение определения МПК в позвоночнике, и оценка показателей МПК и костной массы при исследовании всего тела;

- нет необходимости проведения исследования, если у ребенка имеются контрактуры, которые препятствуют безопасной и правильной укладке ребенка перед исследованием;

- минимальный временной интервал для повторного определения МПК при мониторинге эффектов терапии, или при оценке влияния заболевания на костную массу, составляет 6 месяцев.

Некоторые аспекты интерпретации ДРА и заключения у детей

ДРА является наиболее предпочтительным методом оценки костной массы и МПК на площадь.

- Исследования поясничного отдела позвоночника в переднезадней проекции и всего тела являются наиболее точными и воспроизводимыми для проведения измерений МПК и костной массы.

- Оценки мягких тканей в сочетании со сканированием всего тела могут быть полезны у пациентов с хроническими заболеваниями или состояниями, которые связаны с недостаточным питанием (такие как нервная анорексия, воспалительные заболевания кишечника), или с мышечным и скелетным дефицитом (такие как идиопатический ювенильный остеопороз).

- Бедренная кость (включая общий показатель для бедренной кости и проксимальный отдел бедра), не является надежным методом оценки у растущих детей вследствие значительной вариабельности скелетного развития и отсутствия воспроизводимых областей интереса.

- У детей с задержкой роста результаты исследований МПК в поясничных позвонках и всего тела должны анализироваться с учетом абсолютного роста или костного возраста, или сравниваться с

соответствующими педиатрическими базами данных, включающими специфические для возраста, пола и роста Z-критерии.

- Референсная база данных должна включать выборку здоровой популяции, достаточно большую для того, чтобы охарактеризовать нормальную вариабельность характеристик костной ткани с учетом пола, возраста и расовой (этнической) принадлежности.

Терминология

- T-критерии не используются в денситометрических заключениях у детей.

- Термин «остеопения» не используется в педиатрических заключениях у детей.

- Термин «остеопороз» не используется в педиатрических заключениях у детей без случаев переломов в анамнезе.

- Термины «низкая костная масса» или «низкая костная плотность» для детского возраста являются наиболее предпочтительными, когда Z-критерий меньше или равен -2,0.

Лучевая нагрузка при денситометрии

Действие ионизирующего излучения носит сложный характер. Эффект облучения во многом зависит от величины поглощенной дозы, ее мощности, вида излучения и объема облучения органов и тканей. Поглощение энергии ионизирующего излучения является первичным процессом, дающим начало последовательности физико-химических преобразований в облученной ткани, приводящей к наблюдаемому радиационному эффекту. Для того чтобы оценить величину радиационного эффекта, необходимо понимание, о величине какой дозы идет речь.

1. Поглощенная доза – основная дозиметрическая величина. Она равна отношению средней энергии, переданной ионизирующим излучением веществу

в элементарном объеме, к массе вещества в этом объеме. Единица измерения поглощенной дозы – грей (Гр).

2. Для оценки возможного ущерба здоровью человека в условиях хронического облучения в области радиационной безопасности введено понятие эквивалентной дозы. Эквивалентная доза – произведение поглощенной дозы, созданной облучением, и усредненной по анализируемому органу или по всему организму, на весовой множитель. Единица измерения эквивалентной дозы – зиверт (Зв).

(Для денситометрии и количественной рентгенографии, в том числе весовой, множитель равен 1.)

3. Влияние облучения носит неравномерный характер. Для оценки ущерба здоровью человека за счет различного характера влияния облучения на разные органы (в условиях равномерного облучения всего тела) введено понятие эффективной эквивалентной дозы, применяемое при оценке возможных стохастических эффектов. Эффективная доза – это сумма взвешенных эквивалентных доз во всех органах и тканях: единица измерения эффективной эквивалентной дозы – зиверт (Зв).

Метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, используемой в денситометрии, позволяет существенно сократить лучевую нагрузку на пациента и врача по сравнению с количественной рентгенографией. Это связано с особенностью коллимации луча излучения (карандашный луч, веерный, комбинированный), мощностью излучения и особенностью сканирования. Как правило, информация о лучевой нагрузке на организм в результате проведения денситометрических исследований, является важной для врача и пациента.

➤ **Оценка риска переломов**

- Необходимо проводить различия между диагностической классификацией и использованием МКТ для оценки факторов риска.

- Для оценки риска переломов можно использовать любую хорошо зарекомендовавшую себя технологию, включающую измерение в более чем одной точке, если это позволит повысить оценку риска.

8.3 Лабораторные исследования

При всех заболеваниях скелета происходят нарушения процессов ремоделирования кости, что сопровождается возникновением отклонений в уровне биохимических маркеров. Для этих патологических состояний, кроме остеопороза и сенильного остеопороза, характерно ускорение ремоделирования с усилением процессов резорбции кости. Формирование кости при этом может быть или снижено, или нормально, или даже повышено, но степень усиления формирования всегда меньше, чем степень усиления резорбции. Иными словами, происходит нарушение нормального соотношения между процессами резорбции и формирования кости.

Лабораторное обследование пациента с остеопорозом или с подозрением на остеопороз

Цель лабораторного обследования – проведение дифференциальной диагностики с другими заболеваниями скелета и выявление противопоказаний для назначения медикаментозного лечения (D).

Причины потери костной массы, как и сам остеопороз, не очевидны. Для их выявления потребуется провести:

- биохимический анализ крови;
- и генетические исследования. Первый необходим для:
 - *проведения профилактических мероприятий в случаях с метаболическими нарушениями ремоделирования и резорбции костной ткани;*
 - *прогнозирования скорости потери костной массы;*
 - *оценки эффективности терапевтических методов.*

Лабораторные показатели, исследуемые при остеопорозе:

- общий клинический анализ крови;
- кальций и фосфор сыворотки крови;
- клиренс креатинина;
- щелочная фосфатаза;
- тестостерон у мужчин;
- общий белок и фракции электрофорезом у пациентов с переломом

позвонка.

Изменения этих показателей не характерны для остеопороза. При отклонениях от нормы необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями.

При наличии возможности желательно исследовать уровень 25(ОН)D₃ в сыворотке крови для исключения дефицита витамина D. В последнее время обсуждается проблема субклинического дефицита витамина D в различных европейских странах.

Уровень витамина D может изменяться в зависимости от:

- возраста – у пожилых людей чаще наблюдается снижение уровня);
- сезона – выше в конце лета, ниже зимой;
- характера принимаемой пищи;
- этнической и географической популяции.

Норма:

- 30-100 нг/мл – физиологическая норма;
- 10-30 нг/мл – недостаток;
- 0-10 нг/мл – дефицит;
- более 100 нг/мл – возможная токсичность (пациенты с гипопаратиреозом, получающие физиологические дозы витамина D, могут иметь значительно повышенные концентрации 25 (ОН)D – порядка 1250 нг/мл) [87].

При мониторинговании терапии, отсутствии эффекта показано исследование маркеров костного метаболизма.

Определение **биохимических маркеров** метаболизма костной ткани позволяет [88]:

- оценить состояние кости;
- установить скорость обменных процессов в костной ткани и темпы спонтанной потери костной массы;
- прогнозировать риск переломов при постменопаузальном остеопорозе;
- предсказать риск развития переломов независимо от плотности костной ткани у нелеченых пациентов;
- прогнозировать скорость потери костной массы у нелеченых пациентов;
- проводить мониторинг лечения остеопороза антирезорбционными препаратами (через 3-6 месяцев лечения);
- помогает определить продолжительность «перерыва» в лечение и когда снова возобновить лечение (данные весьма ограничены, но исследования ведутся).

Практика показывает, что 50% пациентов не выдерживают и прерывают лечение в течение 1 года (побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, нежелание соблюдать режим, отсутствие немедленного улучшения от лечения). Определение костных маркеров помогает увеличить длительность терапии (на 25% по сравнению с пациентами без мониторинга). Биохимические маркеры костного ремоделирования лучше всего брать в утреннее время, натощак.

Различают биохимические маркеры формирования и резорбции кости, характеризующие функции остеобластов и остеокластов.

Таблица 4. –Биохимические маркеры костного метаболизма кости, характеризующие функции остеобластов и остеокластов [89]

Образование	Резорбция
Сыворотка:	Плазма:
остеокальцин (OC)	устойчивая к тартрату кислая фосфатаза (TRACP)
общая и специфическая костная щелочная фосфатаза (ALP, BSAP)	Пиридинолин и дезоксипиридинолин
карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена I типа (PINP)	продукты деградации коллагена I типа – N- и C-телопептиды NTX, CTX)
	Моча:
	пиридинолин и дезоксипиридинолин, (PYR, DPYR)
	продукты деградации коллагена I типа – N- и C-телопептиды (NTX, CTX)
	кальций и гидроксипролин
	гликозиды гидроксизина
	спиралевидные участки α -цепи коллагена I типа

Маркеры резорбции кости

Поскольку для большинства заболеваний скелета характерно ускорение ремоделирования с усилением резорбции, для контроля лечения используют, главным образом, маркеры резорбции кости. Биохимические маркеры резорбции кости – это в основном различные фрагменты коллагена I типа, а также неколлагеновые белки (сиалопротеин и костная кислая фосфатаза), попадающие в кровоток из зоны резорбции костного матрикса. Эти маркеры определяются в моче и/или в сыворотке крови. Основными биохимическими показателями, используемыми в клинической практике в качестве критерия резорбции костной ткани, служат гидроксипролин мочи (гидроксипролин присутствует также в коже и других тканях, его определение относительно неспецифично),

пиридиновые сшивки коллагена и продукты деградации коллагена I типа – N- и C-телопептиды [89].

Продукты деградации коллагена I типа – C-телопептиды (S-CTX, CrossLaps™) – β CrossLaps™ и α CrossLaps™

Во время обновления костной ткани коллаген I типа, который составляет более 90% органического матрикса и синтезируется непосредственно в костях, деградирует, а небольшие пептидные фрагменты попадают в кровь или выделяются почками. Продукты деградации коллагена можно определять как в моче, так и в сыворотке.

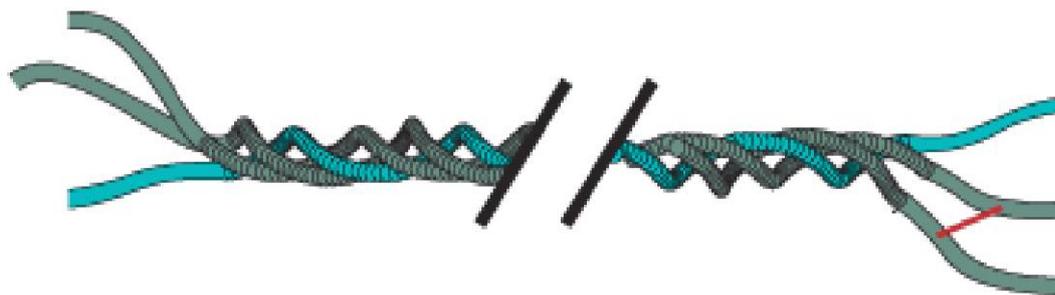


Рисунок 8. – Структура коллагена I типа, и локализация CrossLaps эпитопа

- Динамическое определение уровня C-телопептидов имеет важное значение для мониторинга резорбции кости при проведении антирезорбционной терапии у женщин в период менопаузы и у пациентов с остеопенией и болезнью Педжета, а также для прогнозирования восстановления минеральной плотности кости у женщин, прошедших курс антирезорбционной терапии.
- Измерение β CrossLaps в сыворотке крови или моче позволяет оценить темпы деградации относительно старой кости, а α CrossLaps – темпы деградации недавно сформированной кости.
- В период менопаузы уровни маркеров резорбции CrossLaps увеличиваются в сыворотке почти в 2 раза.

- CrossLaps позволяет быстро оценить эффективность всех видов терапии остеопороза уже через 3 месяца после начала лечения (наблюдается снижение уровня CrossLaps).
- Увеличение концентрации CrossLaps на 2 СО от нормы ассоциируется с двухкратным увеличением риска переломов шейки бедра. Более того, женщины с низким значением минеральной плотности кости шейки бедра (>-2,5 СО от среднего уровня лиц молодого возраста) и повышением уровня CrossLaps имеют более высокий риск переломов шейки бедра, чем женщины с одним из факторов риска [89].

Пиридинолин (ПИД) и дезоксипиридинолин (ДПИД)

В костном коллагене присутствуют поперечные связи между отдельными молекулами коллагена, которые играют большую роль в его стабилизации и представлены в виде ПИД и ДПИД. Поперечные связи формируются экстрацеллюлярно после отложения молекул коллагена в матрикс. В результате резорбции, осуществляемой остеокластами, при разрушении коллагена возможен выход ПИД и ДПИД из кости в сосудистое русло. Наиболее специфичным для костей является ДПИД, поскольку он содержится преимущественно в коллагене I типа костной ткани и в небольшом количестве в дентине, аорте и связках. Соотношение ПИД:ДПИД соответствует 4:1.

Уровень **дезоксипиридинолина (ДПИД)** в моче у женщин несколько выше, чем у мужчин, и повышается с возрастом. У женщин в период менопаузы экскреция ДПИД с мочой в 2-3 раза выше, чем у женщин детородного возраста, причем экскреция не зависит от диеты и физической активности. Как у женщин, так и у мужчин экскреция **пиридинолин (ПИД)** и ДПИД увеличивается при первичном гиперпаратирозе (примерно в 3 раза), гипертирозе (примерно в 5 раз), болезни Педжета (в 12 раз).

- Менее значимо, но тем не менее достоверно, экскреция ДПИД увеличивается при остеопорозе, остеоартритах и ревматоидном артрите. Экскреция во всех случаях снижается при успешном лечении [89].

Тартрат – резистентная кислая фосфатаза

Тартрат – резистентная кислая фосфатаза (TRACP) – фермент, секретируемый остеокластами и попадающий в повышенном количестве в кровоток при увеличении количества и возрастании активности остеокластов.

Исследование этого маркера особенно полезно при мониторинге лечения препаратами, подавляющими резорбцию костной ткани (бисфосфонатами, эстрогенами и другими) при остеопорозе, болезни Педжета и онкологических заболеваний с метастазами в кость [89].

Маркеры формирования кости

Биохимические маркеры формирования кости являются продуктами остеобластов. Они измеряются в сыворотке крови. К основным маркерами формирования костной ткани относятся остеокальцин и костный изофермент щелочной фосфатазы [89].

Остеокальцин (костный глутаминовый белок – BGP) – небольшой витамин К-зависимый неколлагеновый белок, присутствующий в костной и зубной тканях. Остеокальцин синтезируется остеобластами и включается во внеклеточное пространство кости. Но часть синтезированного остеокальцина попадает в кровоток, где и может быть проанализирована. Высокий уровень паратгормона в крови оказывает ингибирующее действие на активность остеобластов, продуцирующих остеокальцин, и снижает его содержание в костной ткани и крови.

Измерение сывороточного остеокальцина:

- позволяет определить риск развития остеопороза у женщин;
- позволяет проводить мониторинг костного метаболизма во время менопаузы и после нее, во время гормональной заместительной терапии и терапии антагонистами гонадотропин рилизинг гормона;
- позволяет мониторируют пациентов, получающих ГК. При этом состоянии содержание остеокальцина в крови значительно снижено [89].

Костный изофермент щелочной фосфатазы (ВАР)

Описано две изоформы щелочной фосфатазы – костная (ВАР) и печеночная. У здорового взрослого человека костный и печеночный изоферменты присутствуют в сыворотке крови примерно в равных количествах. Однако в растущем организме – у детей – уровень ВАР достигает 90% от уровня общей щелочной фосфатазы. При метаболических заболеваниях костей общая активность щелочной фосфатазы коррелирует с уровнем формирования костной ткани. Умеренное нарастание активности щелочной фосфатазы у пожилых пациентов может отражать нарушение минерализации или быть связанным с воздействием некоторых лекарственных препаратов, увеличивающих образование печеночных изоферментов. Специфичность ВАР приближают ее к идеальным маркерам активности остеобластов [89].

Количественное определение ВАР

- дает информацию о костном ремоделировании у пациентов с остеопорозом;
- а также об изменениях активности заболевания под влиянием антирезорбтивной терапии.

Таким образом, 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. По изменениям маркеров костной ткани в сыворотке и моче удастся оценить эффективность лечения [89].

Прогностическая значимость тест-систем:

- 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 остеопорозом, у которых уровень маркеров костного метаболизма превышает норму более чем в 3 раза, предположительно, имеют другую метаболическую костную патологию, включая злокачественную;
- нормальными являются референсные значения, определенные для здоровых пременопаузальных женщин в возрасте 30-45 лет.

Наиболее информативными для исследования остеопороза являются маркеры костной резорбции (коллаген 1 типа С-телопептид (СТХ) сыворотки), которые следует определять до начала терапии, а затем через 3 или 6 месяцев. Маркеры образования костей (остеокальцин и N-терминальный пропептидпроколлагена 1 типа (PINP)) до начала терапии и 6 месяцев спустя. В случае эквивокальных (неоднозначных) изменений костных маркеров необходимо провести третье измерение спустя 3 месяца.

Антирезорбтивное лечение с помощью таких веществ, как кальцитонин, эстроген, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов и бисфосфонаты, вызывает значительное сокращение костных маркеров, которые возвращаются в диапазон предклимактерического периода в течение 3-6 месяцев для маркеров резорбции и в течение 6-9 месяцев для маркеров образования. Сокращение

маркеров обновления костной ткани, наблюдаемое при применении алендроната или эстрогена, зависит от дозы и связано с долгосрочным (2-3 года) повышением МПК в позвоночнике и тазобедренном суставе [90].

Во время лечения с помощью терипаратида, P1NP сыворотки повышается в 2-3 раза в течение 1-3 месяцев, это изменение связано с последующим повышением МПК [91, 92]. Не имеется данных, связывающих изменение в обновлении костной ткани, вызванное терипаратидом, с последующим снижением риска переломов. Изменения в маркерах обновления костной ткани при применении стронция ранелата являются незначительными и, маловероятно, что они будут клинически полезными для контроля лечения [93].

Таким образом, динамическое определение биохимических маркеров костного обмена уже через 3-6 месяцев после начала лечения антирезорбтивными препаратами может иметь очень большое значение для оценки эффективности проводимой терапии.

Генетические исследования при остеопорозе

Сегодня подобные исследования имеют скорее академическое значение, нежели прикладное. Выяснение молекулярно-генетических причин остеопороза – процедура дорогая и выполняется только в специальных лабораториях. В ходе анализа выясняют, какие мутации генов повлекли за собой болезнь, связанную с нарушением метаболизма костной ткани. Иногда не сами мутации являются причиной сбоев. Они лишь служат маркерами определенных наследственных процессов.

Для ученых представляют интерес следующие полиморфизмы в генах:

Coll1a1 – ген коллагена 1-го типа альфа-1 (полиморфизм приводит к ухудшению механических свойств коллагена);

VDR3 – ген рецептора витамина D₃ (аллельные гены говорят об отсутствии предрасположенности к остеопорозу (bb), умеренной предрасположенности (bB) и высокой предрасположенности (BB)) [89].

8.4. Формулировка диагноза

При формулировке диагноза остеопороза следует учитывать следующие его характеристики.

I. Форма:

- Остеопороз первичный (постменопаузальный, сенильный, идиопатический).
- Остеопороз вторичный (с указанием возможной причины).

II. Наличие или отсутствие переломов костей (их локализация). При указании в анамнезе на переломы костей при минимальной травме диагностируется тяжелая форма заболевания.

III. Динамика заболевания:

- Положительная динамика – прирост МПК более чем на 3% за год при отсутствии новых переломов.
- Стабилизация – нет новых переломов костей, динамика МПК \pm 2% за год.
- Прогрессирование – новые переломы и/или снижение МПК более чем на 3% за год.

Пример: Постменопаузальный остеопороз, тяжелая форма с компрессионным переломом Th10 позвонка, переломом лучевой кости, прогрессирующее течение. МКБ 10: M80.0

8.5. Дифференциальная диагностика

Проводят с заболеваниями с похожими клиническими проявлениями:

- остеомалация;
- миеломная болезнь;
- метастазы в кости;
- болезнь Педжета;
- почечная остеодистрофия;

- гипофосфатазия;
- синдром Фанкони.

8.6. Особенности диагностики остеопороза у мужчин

Примерно в 30-60% случаев остеопороз у мужчин имеет вторичную природу. Поэтому у мужчин диагноз первичного (идиопатического) остеопороза выставляется только при исключении других причин заболевания.

Факторы риска переломов у мужчин

Основные факторы риска остеопороза и переломов костей у мужчин и женщин идентичны (см. выше) (А). Особую роль у мужчин играет первичный или вторичный гипогонадизм (А), лечение аналогами гонадотропин-релизинг-гормона, применяемыми для лечения опухоли предстательной железы (А), а также хроническая обструктивная болезнь легких из-за высокой распространенности у них курения (В).

Клинические проявления у мужчин

Клинические проявления остеопороза у мужчин и женщин схожи.

Инструментальная и лабораторная диагностика у мужчин

Подходы к диагностике остеопороза у мужчин 50 лет и старше не отличаются от диагностики постменопаузального остеопороза (D). Однако у мужчин моложе 50 лет снижение костной массы ниже возрастной нормы устанавливается по Z-критерию (количество стандартных отклонений от возрастной нормы) при его значении $\leq -2,0$ (А). В целом, у мужчин моложе 50

лет при диагностике остеопороза нельзя основываться только на данных МПК, необходимо учитывать и клиническую картину заболевания.

Подходы к рентгенологическому исследованию при остеопорозу у мужчин такие же, как у женщин. Деформации позвонков, выявленные по рентгенографии позвоночника, у мужчин могут быть результатом как остеопороза, так и травмы или тяжелых физических нагрузок.

У мужчин с подозрением на остеопороз проводятся те же анализы, что и у женщин. Дополнительно исследуется уровень тестостерона в крови для исключения гипогонадизма (С).

8.7. Диагностика глюкокортикоидного остеопороза

Глюкокортикоиды эффективны в лечении различных воспалительных заболеваний и широко используются во многих областях медицины. Пациенты любого возраста и пола, длительно (более 3 месяцев) принимающие системные ГК, относятся к группе высокого риска остеопороза и переломов (А). Риск переломов резко увеличивается после начала терапии системными ГК и также резко снижается после ее прекращения, однако остается выше популяционного (А). Не существует безопасной дозы системных ГК, с увеличением суточной дозы риск перелома увеличивается (А). Наиболее высок риск переломов тел позвонков, которые развиваются, как правило, бессимптомно (А).

Для предупреждения ГК остеопороза необходимо использование минимальных эффективных терапевтических доз ГК (А). По безопасности глюкокортикоиды, применяемые местно (в ингаляциях, внутрисуставно, на кожу), значительно превышают системные глюкокортикоиды (В). Для оценки вероятности перелома у пациента, принимающего системные ГК, помимо денситометрии рекомендуется использовать способ FRAX (D).

8.7.1. Клиническая оценка пациента, принимающего ГК

При сборе анамнеза у пациента, принимающего пероральные ГК, дополнительно к стандартному опросу следует обратить особое внимание на возраст пациента, суточную дозу ГК и длительность их приема, наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе, основные факторы риска переломов и падений (D).

Оценка риска падений

У пациентов, принимающих длительно пероральные ГК, развивается ГК миопатия, которая может приводить к падениям и развитию переломов. Проводятся те же тесты, что и при постменопаузальном остеопорозе.

Дополнительные методы исследования у пациентов, принимающих глюкокортикоиды

Денситометрия

Денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра является основным методом измерения МПК у пациентов, принимающих ГК (A). При возможности денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра должна проводиться всем пациентам, которым планируется или уже проводится длительная терапия ГК (D).

Интерпретация результатов ДРА денситометрии у лиц, получающих ГК

Для диагностики снижения МПК в зависимости от возраста пациента используются T- или Z- критерии. При этом ГК остеопороз диагностируется при лучших показателях МПК, чем постменопаузальный остеопороз или остеопороз у мужчин, а именно:

- Т-критерий $\leq -1,5$ СО у мужчин 50 лет и старше и у женщин в постменопаузе;
- Z-критерий $\leq -2,0$ СО (у детей, женщин в пременопаузе и мужчин моложе 50 лет).

Рентгенологическое обследование

Показания для направления на рентгенографию позвоночника – подозрение на компрессионные переломы позвонков.

Лабораторное обследование

Рутинная лабораторная оценка у пациентов, принимающих пероральные ГК, не отличается от таковой при других формах остеопороза.

Основания для диагностики остеопороза и назначения лечения у пациентов, принимающих системные глюкокортикоиды (любой из нижеперечисленных) (А):

- наличие в анамнезе низкоэнергетического перелома;
- возраст 70 лет и старше;
- Т-критерий $\leq -1,5$ СО (у мужчин 50 лет и старше и у женщин в постменопаузе) или Z-критерий ≤ -2 СО (у детей, женщин в пременопаузе и мужчин моложе 50 лет).

Особенности подсчета FRAX у пациентов, принимающих системные ГК

При расчете индивидуального 10-летнего абсолютного риска переломов у мужчин 50 лет и старше и у женщин в постменопаузе в модели FRAX[®] в графе «Глюкокортикоиды» надо выбирать «да», если пациент длительно (3 месяца и более) принимает или принимал пероральные ГК в любой дозе. FRAX[®] учитывает средние дозы ГК ($\geq 2,5$ - $< 7,5$ мг/сут) и может недооценивать риск переломов у пациентов, принимающих более высокие дозы и, наоборот, переоценивать риск переломов у пациентов, принимающих лечение меньшими

дозами. Для расчета риска перелома в зависимости от дозы ГК у женщин в постменопаузе и мужчин в возрасте ≥ 50 лет необходимо использовать поправочный коэффициент.

Поправочные коэффициенты к вычисленному значению 10-летней вероятности остеопоротических переломов по FRAХ в зависимости от дозы системных глюкокортикоидов

Доза	В эквиваленте к преднизолону (мг/сут)	Усредненная поправка для всех возрастов
Перелом проксимального отдела бедра		
Низкая	$< 2,5$	0,65
Средняя	$\geq 2,5 - < 7,5$	Без поправки
Высокая	$\geq 7,5$	1,20
Основные остеопоротические переломы		
Низкая	$< 2,5$	0,8
Средняя	$\geq 2,5 - < 7,5$	Без поправки
Высокая	$\geq 7,5$	1,15

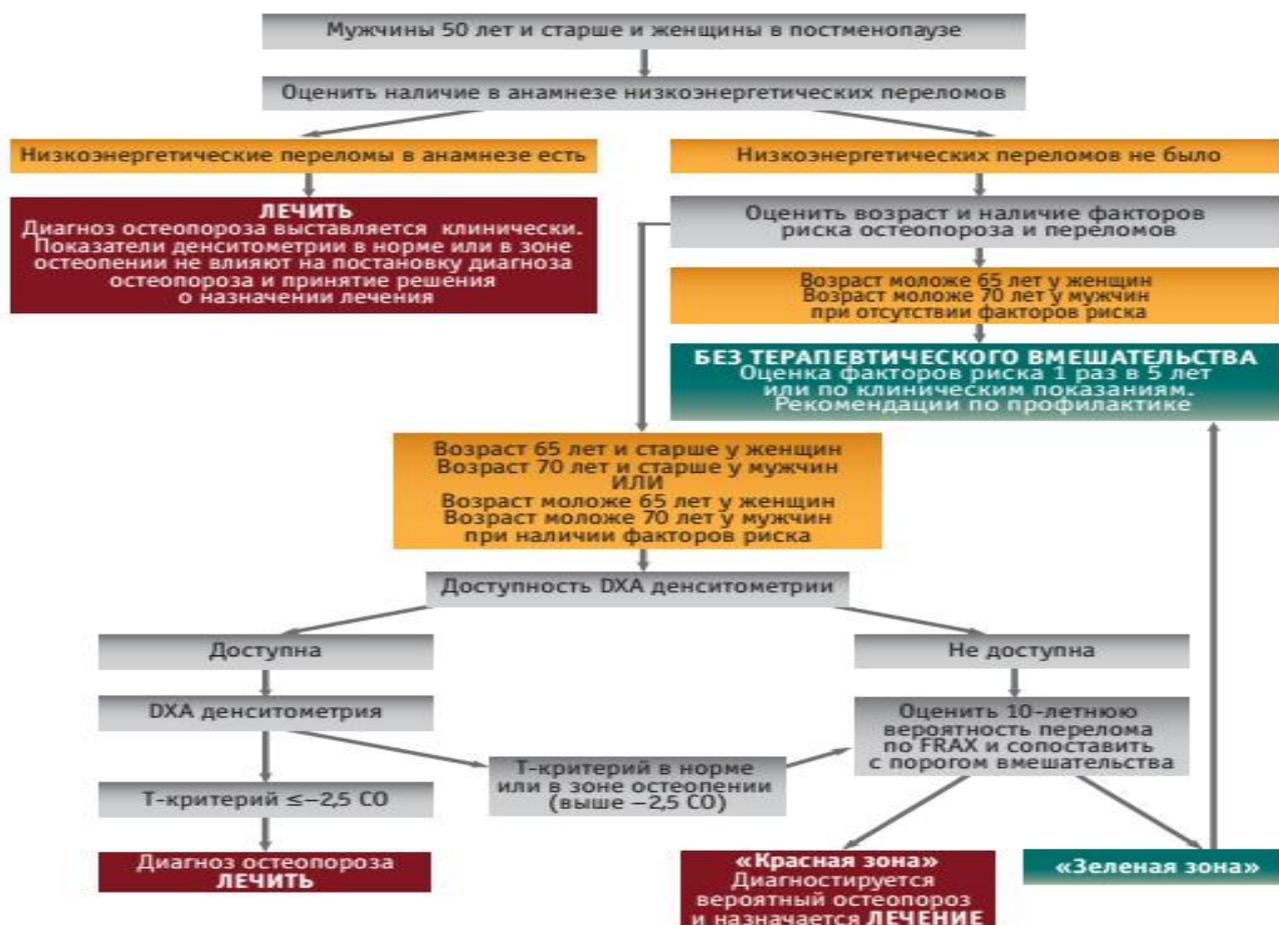
9. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИОСТЕОПОРОТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

9.1. Показания для назначения антиостеопоротического лечения у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше

- диагностика остеопороза по критериям ВОЗ при ДРА денситометрии (А);
- наличие перелома при минимальной травме или спонтанного (за исключением переломов костей пальцев или черепа, нехарактерных для остеопороза) при исключении других возможных причин перелома (А);
- на основании подсчета 10-го абсолютного риска (вероятности) основных остеопоротических переломов с помощью FRAX® (D).

Алгоритм ведения пациентов этой возрастной группы представлен ниже.

Алгоритм оказания помощи больным с остеопорозом и в группах риска



9.2. Показания для антиостеопоротического лечения у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше, которым проводится или планируется длительная (3 месяца и более) терапия пероральными ГК

Показанием для назначения является любой из следующих критериев:

- возраст 70 лет и старше (A);
- низкоэнергетические переломы в анамнезе или на фоне приема ГК (A);
- высокие дозы ГК ($\geq 7,5$ мг/сут) (D);
- при измерении МПК Т-критерий $\leq -1,5$ стандартных отклонений (B).

При отсутствии вышеперечисленных критериев назначения терапии необходимо оценить риск основных переломов с помощью FRAX[®]. Если 10-летний риск основных остеопоротических переломов превышает порог вмешательства, пациенту показано антиостеопоротическое лечение.

Алгоритм ведения женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше, которым проводится или планируется терапия пероральными глюкокортикоидами в течение 3 месяцев и более



9.3. Показание для антиостеопоротического лечения у женщин в менопаузе и мужчин моложе 50 лет, которым проводится или планируется длительная (3 месяца и более) терапия пероральными ГК

Показанием для назначения является наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе или на фоне приема ГК (А).

При отсутствии низкоэнергетических переломов, но наличии низкой МПК (Z-критерий ≤ -2 SD), решение о назначении лечения остеопороза принимается только при учете всех факторов риска и на основе тщательного рассмотрения всей клинической ситуации (D).

Алгоритм ведения женщин детородного возраста и мужчин <50 лет, которым проводится или планируется терапия пероральными ГК

в течение 3 месяцев и более



10. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

10.1. Немедикаментозная терапия остеопороза

- Является обязательной частью лечения остеопороза (D).
- Ходьба и физические упражнения (упражнения с нагрузкой весом тела, силовые упражнения и тренировка равновесия) (B).
- Прыжки и бег противопоказаны (D).
- Коррекция питания (продукты, богатые кальцием) (D).
- Отказ от курения и злоупотребления алкоголем (D).
- Образовательные программы («Школа здоровья для пациентов с остеопорозом») (B).
- Ношение жестких и полужестких корсетов для снижения выраженности болевого синдрома после перелома позвонка (A). Длительное ношение корсета может привести к слабости мышц спины и, как следствие, к плохим отдаленным результатам (D).
- Постоянное ношение протекторов бедра пациентами, имеющими высокий риск развития перелома проксимального отдела бедра и имеющими факторы риска падений (B).
- У пациентов с остеопоротическим переломом позвонка и хронической болью в спине возможно применение кифопластики и вертебропластики для уменьшения болевого синдрома, коррекции осанки и уменьшения риска последующих переломов (C).
- Мануальная терапия при остеопорозе позвоночника противопоказана в связи с высоким риском переломов позвонков (D).
- При высоком риске падений – мероприятия, направленные на снижение риска падений (D):
 - ✓ лечение сопутствующих заболеваний;
 - ✓ коррекция зрения;

- ✓ коррекция принимаемых медикаментов;
- ✓ оценка и изменение домашней обстановки (сделать ее более безопасной);
- ✓ обучение правильному стереотипу движений;
- ✓ пользование тростью;
- ✓ устойчивая обувь на низком каблуке;
- ✓ физические упражнения на координацию и тренировку равновесия.

10.2. Лекарственная терапия пациентов с остеопорозом

Ведение женщин с остеопорозом

Главная цель лечения остеопороза – снизить риск низкоэнергетических переломов (при минимальной травме или спонтанных), поэтому в терапии остеопороза могут использоваться только препараты, клиническая эффективность которых в отношении снижения риска переломов доказана в длительных многоцентровых клинических испытаниях. Дженерические (воспроизведенные) препараты должны продемонстрировать биоэквивалентность оригинальному препарату.

«Золотым стандартом» лечения остеопороза признаны азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ризедронат, ибандронат, золедроновая кислота), деносумаб, терипаратид и стронция ранелат (А). Выбор препарата зависит от конкретной клинической ситуации (тяжесть остеопороза, наличие противопоказаний к конкретному препарату), а при назначении бисфосфонатов – также и от предпочтительного пути введения (перорально или внутривенно).

Азотсодержащие бисфосфонаты (антирезорбтивные средства)

Бисфосфонаты представляют собой синтетические аналоги природных пирофосфатов (неорганическая соль кальция), которые являются основой костного матрикса и подавляют разрушение костного вещества. Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к

минерализованной костной ткани, но точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. Доказано лишь, что они соединяются с гидроксиапатитными отрезками костей, уменьшают их изгиб и понижают уровень оксипролина и щелочной фосфатазы в системном кровотоке. Они подавляют деятельность остеобластов, которые замедляют резорбцию тканей костей. Отдельные виды бисфосфонатов могут блокировать процесс выработки мевалоната, основного вещества который необходим для формирования остеобластов, а также понижают уровень геранилдифосфата, участвующего в образовании остеокластов. Кроме этого, данные соединения оказывают противоопухолевое и анальгезирующее действие [94].



Золедроновая кислота (антирезорбтивный потенциал – более 10000) (Золедронат, Акласта, Зомета, Золексикс, Резорба) относится к третьему

поколению бисфосфонатов и селективно воздействует на костную ткань, ингибирует деятельность остеокластов, которые вызывают лизис костей. Главная особенность золедроната в том, что он подавляет резорбцию костного вещества и одновременно не проявляет нежелательного воздействия на образование и процесс минерализации костной ткани, на ее механические свойства. Еще одно важное свойство данного препарата – ярко выраженный противоопухолевый эффект. Золедроновая кислота подавляет также пролиферацию клеток эндотелия человека.

Препарат выпускают в форме лиофилизата для инфузий; 1 флакон содержит 4 мг золедроновой кислоты, доза рассчитана на однократное введение.

Назначают в виде медленных в/в инфузий в течение 5-15 минут. Длительность и кратность применения препарата определяются врачом индивидуально. Кратность введения – каждые 3-4 недели, в качестве растворителей нельзя использовать растворы, содержащие Ca^{2+} , в частности раствор Рингера. Схема лечения зависит от тяжести заболевания, но для того,

чтобы терапевтический эффект от первой дозы был максимальным, вторую систему можно ставить только через неделю.

Ибандроновая кислота (антирезорбтивный потенциал –1000-10000) (в виде ибандроната натрия моногидрата 168,80 мг) является действующим веществом лекарственных средств Бондронат, Бонвива, Бонива. Это– препараты третьего поколения. Ибандроновая кислота не оказывает вредного воздействия на образование клеток костей, при этом эффективно снижает их разрушение. Примерно 40-50% препарата, циркулирующего в крови, хорошо проникает в костную ткань и накапливается в ней. Период полувыведения варьирует от 10 до 72 часов. Специфическое действие ибандроната на костную ткань основано на его сродстве к гидроксиапатиту, который составляет минеральную основу костной матрицы. Ибандроновая кислота снижает резорбцию костной ткани, но не оказывает прямого влияния на формирование кости, подавляет активность остеокластов, не влияя при этом на их количество.

Ибандронатовая кислота применяется наиболее успешно при лечении и профилактике остеопороза у женщин, вступивших в сложный период постменопаузы. Мужчинам принимать данный препарат не рекомендуется. Ибандронатовую кислоту используют также при патологическом повышении в крови уровня кальция (гиперкальциемии).

Препарат (таблетки 2,5 мг; таблетки, покрытые оболочкой 150 мг; шприц-тюбик содержит раствор для в/в введения 3 мг) очень удобен при длительном использовании, т.к. для достижения терапевтического эффекта принимают внутрь всего 1 таблетку один раз в месяц (желательно в один и тот же день каждого месяца), за 60 минут до первого в данный день приема пищи, жидкости (кроме простой воды) или других лекарственных средств и пищевых добавок. Таблетки нельзя жевать или рассасывать из-за возможного изъязвления верхних отделов желудочно-кишечного тракта. После приема лекарств на основе ибандроната нужно в течение 1 часа находиться в вертикальном положении. Не допустим их прием на ночь. Лечение постменопаузного остеопороза в течение 3 лет препаратом Бонвива способствовало сокращению риска развития переломов

позвонок на 62%. Препарат отличается чрезвычайно удобной пролонгированной формой действия, достаточно принять 1 таблетку один раз в месяц или сделать одну инъекцию раз в три месяца. Внутривенные инъекции разрешено делать только в условиях стационара. Нужно следить, чтобы активное вещество, при в/в не попало в артерию и прилегающие ткани.

Алендроновая кислота (антирезорбтивный потенциал – 100-1000) (Алендронат, Фосамакс, Теванат, Остерепар, Фороза, Стронгос, Аленталь) (таблетки – 70 мг) – это средство из второго поколения бисфосфонатов, является негормональным ингибитором резорбции костей. Стимулирует остеогенез, восстанавливает



положительный баланс между резорбцией и восстановлением кости, прогрессивно увеличивает минеральную плотность костей, регулирует фосфорно-кальцевый обмен, способствует формированию нормальной костной ткани с нормальной гистологической структурой. При применении препарата снижается риск развития компрессионных переломов позвоночника и шейки бедренной кости.

Следует помнить, что при употреблении пищи, кофе или апельсинового сока совместно с препаратом, на 60% снижается биодоступность. При применении могут возникать побочные эффекты со стороны пищеварительной системы: боль в животе, дисфагия, изжога, эзофагит, язва или эрозия пищевода, гастралгия, диспепсия, метеоризм, запоры или диарея, а также тошнота, миалгия, головная боль и раздражительность.

Комбинированные средства, в состав которых входит **алендроновая кислота**: Фосаванс (действующие вещества – Алендроновая кислота + Колекальциферол), Тевабон (действующие вещества – Алендроновая кислота + Альфакальцидол), Осталон Кальций-Д (действующие вещества – Алендроновая кислота + Колекальциферол + Кальция карбонат).

Binosto® (алендронат натрия) FDA одобрило препарат Binosto® (алендронат натрия) предназначенный для лечения остеопороза в период постменопаузы у женщин и для повышения костной массы у мужчин.

Препарат Binosto – это новый виток в терапии остеопороза, он может решить проблему пациентов, которые испытывают трудности в приеме таблеток. Препарат легко растворяется в воде, что существенно облегчает прием лекарственного средства.

Binostopредставляет собой легкорастворимые при комнатной температуре в воде таблетки, содержащие 70 мг алендроната.

Ризедронат (антирезорбтивный потенциал – 1000-10000) (Ризендрос, Актонель, Ризартева) – ингибитор костной резорбции, выпускается в таблетках по 0,005 (5 мг). Ризедронат связывается с гидроксиапатитом на клеточном уровне и подавляет функцию остеокластов, снижает костную резорбцию.

Принимают 1 таблетку в сутки, время достижения максимального терапевтического эффекта – 3 месяца, продолжительность терапевтического действия – 16 месяцев. Применяют для лечения и профилактики остеопороза.

Бисфосфонаты– продаются только по рецепту, т. к. являются сильнодействующими веществами [95, 96].

- У женщин в постменопаузе азотсодержащие бисфосфонаты повышают МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, а также снижают риск переломов позвонков (А).

- У женщин в постменопаузе алендронат, золедроновая кислота и ризедронат снижают риск переломов бедра, а алендронат – и переломов предплечья (А).

- Золедроновая кислота, назначенная после перелома проксимального отдела бедра, снижает частоту всех новых клинических переломов и риск летальных исходов независимо от их причины (А).

- Азотсодержащие бисфосфонаты назначаются в течение 3-5 лет, однако женщины с высоким риском переломов позвонков могут продолжить лечение свыше 5 лет с учетом противопоказаний (В).

Последний отчет экспертов FDA говорит о том, что длительный прием бисфосфонатов, в частности, алендроновой кислоты, ризедроновой кислоты и золендроновой кислоты, провоцирует серьезные побочные эффекты: истончить кости и повысить риск атипичных переломов бедренной кости, рака пищевода и некроза челюсти [97].

В ходе ретроспективного когортного исследования было установлено, что, прием бисфосфонатов может провоцировать выработку медиаторов воспаления, что и обуславливает развитие увеита (воспаление сосудистой оболочки глаза) и склерита (воспалительное заболевание склеры) [98].

Деносумаб

Компании «Амджен» и «ГлаксоСмитКляйн», 2012 г. объявили о выводе на российский рынок инновационного препарата Пролиа®/PROLIA® (деносумаб), предназначенного для лечения постменопаузального остеопороза у женщин с повышенным риском переломов костей. Препарат зарегистрирован в более чем 50 странах, в том числе в США и странах ЕС.

Деносумаб (Пролиа, Эксджива) – корректор метаболизма костной и хрящевой ткани. Новый препарат для лечения остеопороза представляет собой человеческое моноклональное антитело (TNFSF11), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа-В и препятствующее активации единственного рецептора RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Лиганд RANK представляет собой белок, присутствующий в организме в виде мембранно-связанной и растворимой формах. Играет важную роль в метаболизме костной ткани, активирует остеокласты. RANKL является основным медиатором метаболического пути, который необходим для формирования, функционирования и выживания остеокластов, ответственных за резорбцию кости. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK

ингибирует образование, активацию и продолжительность существования остеокластов

В постменопаузальном периоде дефицит эстрогенов повышает секрецию лиганда RANK, стимулирующего, в свою очередь, активность остеокластов – клеток, разрушающих костную ткань. В результате этого снижается минеральная плотность костей. Уникальное действие деносумаба заключается в имитации естественного механизма защиты кости: связываясь с лигандом RANK, препарат снижает образование и активность остеокластов т.е. снижает скорость разрушения костной ткани увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

Препарат более чем за три года исследования привел к увеличению минеральной плотности костной ткани и устойчивому снижению уровня маркеров ремоделирования костной ткани. Результаты открытого расширенного исследования продемонстрировали, что у женщин с остеопорозом в период постменопаузы, получавших Prolia в течение до 6 лет, наблюдался прирост 15,2% в поясничном отделе позвоночника и 7,55% – в проксимальном отделе бедренной кости по сравнению с исходным уровнем. Деносумаб позволяет значительно снизить вероятность новых позвоночных, внепозвоночных переломов и переломов шейки бедра.

Раствор для п/к (подкожного) введения прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета, практически свободный от видимых включений.

Рекомендуемая доза препарата Пролиа – одна п/к инъекция (60 мг) каждые 6 месяцев в область бедра, плеча или абдоминальную область. В течение курса лечения рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция в дозе не менее 500 мг и витамин D 400 МЕ.

Результаты проведенных исследований показали, что 77% пациентов с остеопорозом предпочитают подкожное введение препарата один раз в 6 месяцев еженедельному однократному приему таблеток.

Министерство здравоохранения Канады и фармацевтическая компания Amgen сообщают о возможном риске атипичных переломов бедренной кости,

связанных с применением лекарственного средства деносумаб (denosumab), которое реализуется в Канаде под торговым названием Пролиа (Prolia). Атипичные переломы могут возникать даже при отсутствии сильного физического воздействия на кость и в отдельных случаях появляются на обеих ногах. Риск атипичного перелома очень низкий и составляет приблизительно 1 случай на 10 тысяч пациентов. Несмотря на это врачи должны информировать пациентов, принимающих препарат Пролиа (деносумаб), о возможном риске развития данного побочного эффекта. Пациенты должны обязательно сообщать лечащему врачу о появлении новой или необычной боли в районе бедра, тазовой или паховой области, так как такие проявления могут быть симптомами атипичного перелома [99].

- Деносумаб увеличивает МПК позвонков, проксимальных отделов бедренной кости и дистального отдела предплечья, уменьшает риск переломов тел позвонков, бедра и других периферических переломов у женщин с ПМ остеопорозом. Продолжительность лечения до 6 лет (А).

Терипаратид (костный анаболик)

19 ноября 2013 года в рамках V Российского конгресса по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета фармацевтическая компания EliLilly объявила о выходе на российский рынок препарата Форстео (терипаратид) для лечения тяжелого остеопороза. Форстео является первым и единственным препаратом, способствующим формированию новой костной ткани, а не торможению костной резорбции. На сегодняшний день терипаратид широко используется во всем мире, а в 2012 году он был назначен миллионному пациенту.

Препарат анаболического действия Форстео представляет собой рекомбинантный активный фрагмент эндогенного человеческого паратироидного гормона (ПТГ1-34), который способствует формированию кости, влияя непосредственно на остеобласты, что по механизму действия принципиально отличает его от других средств, применяемых для лечения

остеопороза. Биологическое действие ПТГ осуществляется за счет связывания со специфическими ПТГ-рецепторами на поверхности клеток. Терипаратид связывается с теми же рецепторами и оказывает такое же действие на кости и почки, как и ПТГ. При прерывистом (периодическом) использовании преобладает анаболический эффект, что приводит к повышению костной массы на величину до 13% через 2 года (в т.ч. в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной кости и бедренной кости). Этот прирост больше, чем при использовании бисфосфонатов. Эффективность терипаратида по снижению частоты переломов схожа с таковой у бисфосфонатов. После лечения постменопаузального остеопороза у женщин (диагностированного по минеральной плотности кости) ежедневными инъекциями 20 мкг паратиroidного гормона риск вертебральных и невертебральных переломов уменьшался на 65% и 53% соответственно. По данным клинического исследования, у пациентов со стероидным остеопорозом после 18 месяцев применения Форстео уровень МПК увеличился в поясничном отделе позвоночника на 7,2%, бедренной кости – на 3,6% и шейки бедренной кости – на 3,7%.

Форстео выпускается в предзаполненных шприц-ручках, предназначенных для введения подкожных инъекций в область живота или бедра в дозе 20 мкг – 1 раз/сут. Максимальная продолжительность лечения – 18 мес.

Экспертным советом, в состав которого вошли члены президиума Российской ассоциации по остеопорозу, назначение терипаратида было рекомендовано в рамках зарегистрированных показаний у следующих групп пациентов [100]:

- Терипаратид увеличивает МПК позвоночника и проксимальных отделов бедренной кости, уменьшает риск переломов тел позвонков и периферических костей у женщин с постменопаузальным остеопорозом (А).

Продолжительность лечения 18 месяцев (А);

- Применение терипаратида в рамках зарегистрированных показаний рекомендовано у следующих групп пациентов (D):

✓ в качестве терапии первой линии у пациентов с тяжелым остеопорозом (один и более переломов тел позвонков или перелом проксимального отдела бедра, многочисленные повторные переломы костей скелета (A);

✓ у пациентов с неэффективностью предшествующей антиостеопоротической терапии (новые переломы, возникшие на фоне лечения и/или продолжающееся снижение МПК) (D);

✓ у пациентов с непереносимостью других препаратов для лечения ОП или при наличии противопоказаний для их назначения (D);

✓ у пациентов, длительно принимавших глюкокортикоиды (D).

• Использование бисфосфонатов (алендроната) после лечения терипаратидом (последовательная схема терапии) приводит к достоверному дальнейшему увеличению минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузе (B).

Стронция ранелат (препарат с двойным механизмом действия)

Стронция ранелат (Бивалос) является новым антиостеопоротическим препаратом с уникальным двойным механизмом действия. Бивалос одновременно повышает формирование и уменьшает резорбцию кости, что приводит к восстановлению физиологического баланса ремоделирования костной ткани, и к улучшению костной структуры, увеличению костной массы и прочности кости.

Бивалос воздействует и на остеокласты, подавляя их репликацию, дифференцировку, активность, усиливая апоптоз клеток, и на остеобласты, но при этом стимулирует репликацию, дифференцировку и активность, увеличивая продолжительность жизни клеток. Стронция ранелат – первый антиостеопоротический препарат, который, снижая активность резорбции кости и одновременно стимулирует остеосинтез, улучшает микроархитектуру кости на

кортикальном и трабекулярном уровнях, а также увеличивает прочность кости и ее устойчивость к переломам.

Гистоморфометрические исследования образцов костной ткани, полученные через 5 лет лечения Бивалосом, подтвердили положительное влияние Бивалоса на микроархитектуру костной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом.

Проведенные клинические исследования III фазы SOTI и TROPOS убедительно показали эффективность и преимущества стронция ранелата в лечении постменопаузального остеопороза. Бивалос снижает риск развития переломов позвонков на 49% к концу 1 года лечения и на 43% риск развития переломов шейки бедра (в группе пациенток повышенного риска, старше 74 лет) через 5 лет терапии, эффективность остается достоверной в течение всех пяти лет наблюдения

Препарат выпускается в саше по 2 г порошка, в упаковке – по 7, 14, 28, 56, 84 или 100 саше с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Бивалос принимают внутрь в виде суспензии. Рекомендуемая доза составляет 2 г (содержимое одного саше) в сутки перед сном. Применяют в течение длительного времени. Применение ранелата стронция в дозе 2,0 г/сутки в течение 5 лет позволило решить главную задачу – снижение риска как вертебральных, так и всех невертебральных переломов.

- Стронция ранелат увеличивает МПК позвонков и проксимальных отделов бедренной кости и уменьшает риск переломов тел позвонков и периферических переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом (A).

Продолжительность лечения от 3 до 8 лет (A).

- Применение стронция ранелата в рамках зарегистрированных показаний рекомендовано у следующих групп пациентов (D):

- лечение тяжелых форм остеопороза у пациентов, у которых имеются противопоказания или непереносимость других препаратов, зарегистрированных для лечения остеопороза (D);

➤ у пациентов с отсутствием ишемической болезни сердца (в связи с риском развития тромбозомболических осложнений), неконтролируемой артериальной гипертензии, заболеваний периферических артерий и цереброваскулярных заболеваний.

Дозировки и способы введения препаратов для лечения остеопороза

Препараты	Дозировка	Режим и способ введения	Формы остеопороза, при которых используется
Бисфосфонаты			
Алендронат	табл. 70 мг	Внутрь один раз в неделю*	Постменопаузальный; остеопороз у мужчин; Глюкокортикоидный;
Ризедронат	табл. 35 мг	Внутрь один раз в неделю*	Постменопаузальный; Глюкокортикоидный;
Золедроновая кислота	флакон 5 мг/100мл	Внутривенно один раз в год	Постменопаузальный; Остеопорозу мужчин; Глюкокортикоидный профилактика новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости
Ибандронат	табл. 150 мг	Внутрь один раз в месяц	Постменопаузальный
	3мг/3мл в шприце	Внутривенно один раз в 3 месяца	Постменопаузальный
Деносуаб			
Деносуаб	60 мг в шприце	Подкожно раз в 6 мес.	Постменопаузальный
Терипаратид			
Терипаратид	2,4мл (1мл - 250мкг) в шприц-ручке (1 доза -20мкг)	Подкожно раз в день	Тяжелый постменопаузальный; Тяжелый остеопороз у мужчин
Стронция ранелат			
Стронция ранелат	Порошок 2 г/саше	Внутрь раз в день	Тяжелый постменопаузальный; Тяжелый остеопороз у мужчин

➤ **Примечание:** * - для предупреждения побочных эффектов и лучшего всасывания обязательно соблюдать рекомендованный способ приема пероральных бисфосфонатов: утром натощак за 40-60 минут до еды, запить полным стаканом воды, после приема 40-60 минут не принимать горизонтальное положение.

Лечение остеопороза у мужчин

Препаратами первого выбора лечения остеопороза у мужчин являются бисфосфонаты (алендронат, золедроновая кислота) и терипаратид. Препарат второго выбора у мужчин с повышенным риском переломов – стронция ранелат.

- Алендронат у мужчин увеличивает МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра и снижает риск переломов позвонков (А).
- Золедроновая кислота у мужчин увеличивает МПК позвонков и проксимальных отделов бедренной кости и снижает риск переломов позвонков (А).
- Золедроновая кислота, назначенная после перелома проксимального отдела бедра у мужчин, снижает частоту всех новых клинических переломов и риск летальных исходов независимо от их причины (А).
- Терипаратид увеличивает МПК позвоночника и бедренной кости у мужчин с ОП и снижает риск развития переломов тел позвонков (В).
- Стронция ранелат у мужчин увеличивает МПК позвонков и проксимальных отделов бедренной кости (А).

Основные принципы лечения и ведения пациентов с остеопорозом у мужчин не отличается от таковых у женщин с остеопорозом.

Лечение пациентов с ГК остеопорозом

Общие рекомендации по ведению пациентов, принимающих пероральные ГК

- Использование минимальных эффективных доз ГК (D).

- Рассмотреть возможность других способов введения ГК (D).

У женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше, принимающих пероральные ГК, лечение антиостеопоротическими препаратами проводится как с целью профилактики развития, и так и с целью лечения уже имеющегося остеопороза и должно начинаться одновременно с назначением ГК на длительный срок (3 месяца и более) (A).

- Препаратами первого выбора являются алендронат (A), ризедронат (A), золедроновая кислота (A).
- Препаратом второго выбора является альфакальцидол и кальцитриол (B).
- При отмене глюкокортикоидной терапии возможно прекращение лечения противоостеопоротическими препаратами (D).
- Если длительная терапия ГК продолжается, лечение остеопороза тоже должно быть продолжено (D).

Лечение глюкокортикоидного остеопороза у молодых мужчин (<50 лет) и женщин в пременопаузе (детородного возраста)

- Данные об эффективности фармакологического лечения для этой возрастной группы ограничены, особенно по снижению риска переломов (D).
- Противоостеопоротическая терапия может быть назначена в определенных случаях, особенно при наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе (D.)
- Бисфосфонаты проникают через плаценту и могут вызвать нежелательное воздействие на кости развивающегося плода, поэтому их следует использовать с осторожностью у пациенток детородного возраста. Пациентка должна быть предупреждена о возможном нежелательном эффекте на плод и

информирована о необходимости длительного приема контрацептивных препаратов (D).

10.3. Основные принципы лечения остеопороза

- Лечение остеопороза должно проводиться в рекомендованном режиме не менее 3-5 лет (A).
- Лечение одновременно двумя препаратами патогенетического действия не проводится (B).
- Монотерапия препаратами кальция и витамина D не проводится (A).
- Лечение любым препаратом патогенетического действия должно сопровождаться назначением адекватных доз кальция (1000-1500 мг в сутки с учетом продуктов питания) (A) и витамина D (800-2000 МЕ в сутки) (A).
- Для достижения эффективности лечения важна приверженность пациента рекомендованному лечению, как по продолжительности, так и по правильности приема препарата (C).

10.4. Мониторинг состояния пациентов с остеопорозом

- Оценка эффективности проводимого патогенетического лечения остеопороза проводится с помощью аксиальной ДРА денситометрии через 1-3 года от начала терапии, но не чаще чем раз в год (D).
- Для динамической оценки рекомендуется использовать ДРА аппарат одного и того же производителя (B).
- Периферическая ДРА денситометрия не может использоваться для мониторинга эффективности лечения (D).
- Лечение эффективно, если МПК увеличилась или осталась на прежнем уровне (D).

- Продолжающаяся потеря костной массы по денситометрии или новый перелом кости могут свидетельствовать о плохой приверженности пациента рекомендованному лечению (D).

- Проведение рентгеноморфометрии позвоночника при подозрении на новые переломы позвонков (D).

- Измерение уровней маркеров костного обмена возможно уже через 3 месяца лечения с целью прогноза эффективности лечения. Изменение уровня маркеров на 30% и больше (снижение при антирезорбтивной терапии и увеличение при лечении терипаратидом) прогнозирует хорошую эффективность лечения (A).

10.5. Показания к консультации специалистов

- Подозрение на вторичный остеопороз (см. классификацию) или другую костную патологию.

- Трудности в подборе патогенетической терапии при сопутствующей патологии.

- Для проведения ДРА денситометрии (если это требуется по местным условиям).

10.6. Показания к госпитализации пациентов с остеопорозом

- остеопоротические переломы, требующие оперативного лечения (D).

11. ПРОФИЛАКТИКА ОСТЕОПОРОЗА

- С целью профилактики остеопороза рекомендуются адекватный прием кальция с пищей, и достаточное поступление витамина D (А);

Возрастные нормы кальция		
Возраст	Пол	(mg/d)
0-6 мес	М + Ж	200
6-12 мес	М + Ж	260
1-3 лет	М + Ж	700
4-8 лет	М + Ж	1,000
9-18 лет	М + Ж	1,300
19-50 лет	М + Ж	1,000
51-70 лет	М	1,000
51-70 лет	Ж	1,200
71+ лет	М + Ж	1,200



Рисунок 9. – Продукты, содержащие кальций

- Людям с риском остеопороза или доказанным дефицитом витамина D должны назначаться добавки витамина D 800 МЕ в сутки. При недостаточном

потреблении кальция с пищей необходимы также добавки кальция. Продолжительность приема кальция и витамина D зависит от того, сохраняется ли риск либо дефицит (D);

- Активный образ жизни, физические упражнения и отказ от вредных привычек (D).
- Женщинам моложе 60 лет в постменопаузе с целью профилактики остеопороза дополнительно к вышеперечисленному может назначаться заместительная гормональная терапия женскими половыми гормонами независимо от наличия климактерических симптомов при условии низкого риска сердечно-сосудистых осложнений. Вопрос о назначении и длительности заместительная гормональная терапия решается гинекологом индивидуально для каждой пациентки с учетом противопоказаний и возможного риска осложнений (D).
- С целью профилактики ПМ остеопороза у пациенток с остеопенией может применяться золедроновая кислота (B).

Как исследовать состояние костей у растущего ребенка [101]

В 2014 г. Международное общество клинической денситометрии опубликовало официальную пересмотренную позицию по формулировке заключений денситометрии у детей. Основные рекомендации включали следующее:

Для измерения у детей МПК являются ДРА поясничного отдела позвоночника и всего тела, исключая голову. Другие отделы также могут быть полезны в зависимости от клинической ситуации. Важно, что проксимальный отдел бедра не является рекомендованным местом денситометрии у растущих детей из-за вариабельности скелетного развития.

Педиатрические модели остеопороза, вызванного недостаточным питанием

Кроме проблем, вызываемых нервной анорексией, отрицательное влияние на развитие скелета имеет большое количество болезней детей, развившихся в

результате нарушений питания. Они включают: воспалительные заболевания кишечника, муковисцидоз, целиакия.

У детей с воспалительными заболеваниями кишечника нарушается костный метаболизм и отмечается замедление линейного роста. Изучение биомаркеров показало, что и костеобразование, и костная резорбция снижены на 30-50% по сравнению с нормой. Уже на момент диагностики у детей с хроническим воспалительным заболеванием кишечника, особенно с болезнью Крона, отмечается задержка роста.

Большая доля детей с муковисцидозом имеет низкую МПК. В 2011 г. Европейское общество муковисцидоза опубликовало современные рекомендации по диагностике, профилактике и лечению патологии костей у пациентов муковисцидозом. Последний анализ показал, что у людей с целиакией переломы встречаются практически в два раза чаще, чем у людей без этого заболевания. Рекомендуется проводить исследование МПК у детей через год после диагностики целиакии в случае, если они не придерживаются строгой безглютеновой диеты. Безглютеновая диета является ведущим способом лечения потери костной ткани.

Таким образом, наиболее эффективноденситометрическое исследование, которое в последнее время широко используют для определения минеральной плотности костной ткани. Мониторинговые измерения плотности костной ткани необходимы для контроля над проводимым лечением.

Биохимические показатели костного метаболизма также можно использовать в качестве предикторов переломов и при оценке эффективности проводимого лечения.

В крупнейших научно-исследовательских центрах мира ведутся исследования по совершенствованию диагностики и лечения остеопороза и снижения затрат, связанных с этой проблемой. Затраты на обследование лиц пожилого возраста значительно меньше, чем на неоправданное и весьма дорогостоящее лечение.

12. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Перечень диагностических мероприятий в первичном звене здравоохранения

11.1.1.1. Клинические методы обследования		
1	Изучение жалоб и анамнеза	Цели: 1) выявление факторов риска остеопороза; 2) выявление факторов риска падений; 3) выявление клинических признаков переломов костей, в том числе, переломов позвонков.
2	Стандартное клиническое обследование	Цели: 1) Выявление клинических признаков переломов костей, в том числе, переломов позвонков; 2) выявление возможных причин вторичного остеопороза 3) оценка риска падений.
3	Консультации специалистов	В сложных случаях пациент может направляться на консультацию к специалисту, занимающемуся остеопорозом. Это может быть городской или областной (республиканский) центр (специализированный прием) по остеопорозу, а также ревматолог или эндокринолог.
2. Лабораторные методы исследования		
1	Общий клинический анализ крови	При постановке диагноза.
2	Кальций и фосфор сыворотки крови, общая щелочная фосфатаза	При постановке диагноза и перед началом патогенетической терапии, контроль 1 раз в год.
3	Клиренс креатинина	Перед началом патогенетической терапии, а также у всех лиц старше 65 лет для оценки риска падения.
3. Инструментальные методы исследования		

1	Рентгенография грудного или поясничного отдела позвоночника	У пациентов с болью в спине, снижением роста на 2 см и более за 1-3 года наблюдения и на 4 см в сравнении с ростом в 25 лет для выявления остеопоротических переломов позвонков.
2	Денситометрия	<ol style="list-style-type: none"> 1. У всех женщин старше 65 лет, у всех мужчин старше 70 лет; 2. у женщин в постменопаузе моложе 65 лет и у мужчин моложе 70 лет при наличии у них факторов риска остеопороза; 3) в динамике для оценки эффективности патогенетического лечения остеопороза.

Перечень лечебных мероприятий

1. Немедикаментозная терапия		
1.1	Рекомендации по физической активности	Занятия лечебной физкультурой и ходьба должны рекомендоваться всем пациентам. При этом при каждом последующем визите должна поддерживаться мотивация пациенток к выполнению этих рекомендаций.
1.2.	Образовательные программы	Образовательные программы по остеопорозу рекомендованы всем пациентам с целью повышения приверженности лечению.
1.3	Профилактика падений	Рекомендации пациенту по предупреждению падений являются важной составной частью лечения остеопороза.
1.4.	Ношение протекторов бедра пациентами с высоким риском перелома шейки бедра	Постоянное ношение протекторов бедра следует предлагать пациентам, имеющим высокий риск развития перелома шейки бедра и имеющим факторы риска падений.
1.5	Ношение корсета пациентами с переломами позвонков	У пациентов с переломами позвонков жесткие и полужесткие корсеты снижают выраженность болевого синдрома.
1.6	Лечение и предупреждение запора	Натуживание при запоре способствует усилению болевого синдрома при остеопоротических переломах позвонков.
2. Медикаментозная терапия		
2.1	Симптоматическая терапия	У пациентов с болью в спине, вызванной остеопоротическими переломами позвонков, используются простые анальгетики, НПВП, миорелаксанты.
2.2	Патогенетическая	Используется монотерапия одним из

	терапия	<p>следующих препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> - препараты первого выбора: <ul style="list-style-type: none"> • бисфосфонаты; • деносумаб; • терипаратид; - препарат второй линии: <ul style="list-style-type: none"> • альфакальцидол; • стронция ранелат.
2.3.	Препараты кальция и витамина D	Являются обязательным дополнительным компонентом любой схемы лечения остеопороза.

13. Литература

1. Беневоленская, Л.И. Остеопороз – актуальная проблема медицины / Л.И. Беневоленская // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 4-7.
2. Рожинская, Л.Я. Диагностика и лечение остеопороза / Л.Я. Рожинская // Клиническая геронтология. – 2007. – Том 13, № 2. – С. 37-46.
3. Mulligan, R., Sobel, S. Osteoporosis: diagnostic testing, interpretation, and correlations with oral health-implications for dentistry / R. Mulligan, S. Sobel // Dent. Clin. North Am. – 2005. – Vol. 49, № 2. – P. 463-84.
4. Consensus Development Conference Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis // The American Journal of Medicine. – 1993. – Vol. 94, № 6. – P. 646-50.
5. Беневоленская, Л.И., Лесняк, О.М. Остеопороз / Л.И. Беневоленская, О.М. Лесняк // Клинические рекомендации, 2009. – 272 с.
6. Luz Villa, M., Nelson, L. Race, ethnicity, and osteoporosis / M. Luz Villa, L. Nelson // In: Marcus R., Feldman D., Kelsey J., eds. – Osteoporosis, San Diego: Academic Press, 1996. – 435-448 p.
7. Силман А. Европейское исследование остеопороза позвоночника. // Тезисы лекций и докладов I Российского симпозиума по остеопорозу. – М., 1995. – с. 56–58.
8. Руководство по остеопорозу / под ред. Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ, 2003. – 524 с.
9. The epidemiology of osteoporosis-Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data / P. Hadji [et al.] // Dtsch. Arztebl. Int. – 2013. – Vol. 110. – № 4. – P. 52-57.
10. The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature / T. Willson. [et al.] // J. Clin. Epidemiol. – 2015. – № 7. – P. 65–76.
12. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии [Электронный ресурс] – 2011. – Режим доступа:

- http://osteoporosis.belmapo.by/downloads/2011/global_problem_osteoporoz.pdf. – Дата доступа: 01.09.2017.
12. Лесняк, О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации / О.М. Лесняк // Профилактическая медицина. – 2011. – № 2. – С. 7-10.
13. Остеопороз: интегральный взгляд на проблему [Электронный ресурс] – 2003. – Режим доступа: <https://www.health-ua.org/faq/travmatologiya-i-ortopediya/966.html>. – Дата доступа: 01.09.2017.
14. Руденко Э.В. Остеопороз: диагностика, лечение и профилактика / Э.В. Руденко // – Минск : Бел. Навука, 2001. – 153 с
15. Генант Гарри К. Рекомендации рабочей группы ВОЗ по обследованию и лечению больных с остеопорозом / Гарри К. Генант // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – № 4. – С. 2-6.
16. Остеопороз у мужчин [Электронный ресурс] – 2014. – Режим доступа: <http://share.iofbonehealth.org/WOD/2014/thematic-report/WOD14-Report-RU.pdf>. – Дата доступа: 11.08.2017.
17. Здоровье скелета проблемы и пути решения [Электронный ресурс] – 2016. – Режим доступа: <http://share.iofbonehealth.org/WOD/2016/thematic-report/WOD16-report-WEB-RU.pdf>. – Дата доступа: 12.08.2017.
18. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) / E. Hernlund [et al.] // Arch. Osteoporos. – 2013. – Vol. 11, № 8. – P.136.
19. Merrill, R.M., Weed, D.L., Feuer, E.J. The lifetime risk of developing prostate cancer in white and black men / R.M. Merrill, D.L. Weed, E.J. Feuer // Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. – 1997. – Vol.6, № 10 – P. 763-768
20. [Электронный ресурс] – 2014. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/37673> – Дата доступа: 11.08.2017.

21. Lesnyak, O. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model / O. Lesnyak [et al.] // Arch. Osteoporos. – 2012. – Vol. 7, № 1-2. – P. 67-73.
22. Stevens, J.A., Rudd, R.A. The impact of decreasing US hip fracture rates on future hip fracture estimates / J.A. Stevens, R.A. Rudd // Osteoporos Int. – 2013. – Vol. 24, № 10. – P. 2725-2728.
23. British Orthopaedic Association. The care of patients with fragility fracture. British Orthopaedic Association, 2007.
24. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. Short clinical guideline – CG146 [Электронный ресурс] – 2012. – Режим доступа: www.nice.org.uk/guidance/cg146/evidence/full-guideline-186818365. – Дата доступа: 15.08.2017.
25. Здоровое питание – здоровые кости [Электронный ресурс] – 2015. – Режим доступа: <http://worldosteoporosisday.org/sites/default/files/WOD15-Report-RU.pdf>. – Дата доступа: 10.08.2017.
26. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports / A. Svedbom [et al.] // Arch. Osteoporos. – 2013. – 8:137.
27. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe / J.A. Kanis [et al.] // Arch. Osteoporos. – 2013. – 8:144.
28. Здравоохранение в Республике Беларусь: официальный статистический сборник за 2008г. – Минск: ГУ РНМБ, 2009. – 203 с.
29. Johnell, O., Kanis, J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures / O. Johnell, J.A. Kanis // Osteoporos Int. – 2006. – Vol. 17, № 12. – P. 1726-1733
30. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention / J.A. Eisman [et al.] // Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. – 2012. – Vol. 27. – P. 2039-2046.

31. Gullberg, B., Johnell, O., Kanis, J.A. World-wide projections for hip fracture / B. Gullberg, O. Johnell, J.A. Kanis // *Osteoporos Int.* – 1997. – Vol. 7, № 5. – P. 407-413.
32. Андреева, Т.М., Огрызко, Е.В., Попова, М.М. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, состояние травматолого-ортопедической помощи населению России в 2007 году: Справочник. – М., 2008. – 74 с.
33. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк. Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 64 с.
34. Остеопороз (клинические рекомендации) [Электронный ресурс] – 2016. – Режим доступа: <http://rheumo.com/revmatoidnyj-artrit/osteoporoz-klinicheskie-rekomendatsii>. – Дата доступа: 12.08.2017.
35. Zofková, I. Drug induced osteoporosis / I. Zofková // *Vnitr. Lek.* – 2013. – Vol. 59, № 1. – P. 59-72.
36. Risk factors for fracture in nonosteoporotic men and women / N.D. Nguyen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. metab.* – 2007. – Vol. 92, № 3. – P. 955-962.
37. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с.
38. Okazaki, R. Fracture risk associated with drugs other than glucocorticoids / R. Okazaki // *Clin. Calcium.* – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 357-365.
39. Остеопороз и низкоэнергетические переломы шейки бедра как осложнение различных эндокринных заболеваний [Электронный ресурс] – 2013. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36892>. – Дата доступа: 08.08.2017.
40. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds / J.A. Kanis [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2001. – Vol. 12, № 12. – P. 989-995.
41. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in men – a suggested update / B. Lunenfeld [et al.] // *Aging Male.* – 2013. – Vol. 16, № 4. – P. 143-150.
42. Kanis, J.A. On behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical Report.

- Sheffield, UK: World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield [Электронный ресурс] – 2007. – Режим доступа: http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/WHO_Technical_Report-2007.pdf. – Дата доступа: 10.08.2017.
43. Assessment of fracture risk / J.A. Kanis [et al.] // Osteoporos int. – 2005. – Vol. 16, № 6. – 581-589.
44. FRAX – новый инструмент для оценки риска перелома: применение в клинической практике и пороговые уровни для вмешательства / Дж. А. Канис [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 2. – С. 37-44.
45. International variations in hip fracture probability: implications for risk assessment / J.A. Kanis [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2002. – Vol. 17, № 7 – P. 1237-1244.
46. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture [Электронный ресурс] – 2017. – Режим доступа: www.nice.org.uk/guidance/cg146/resources/osteoporosis-assessing-the-risk-of-fragility-fracture-35109574194373. – Дата доступа: 12.08.2017.
47. Hip fracture in women without osteoporosis / S.A. Wainwright [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, № 5. – P. 2787-2793.
48. Current understanding of osteoporosis according to the position of the World Health Organization (WHO) and International Osteoporosis Foundation / E. Gzerwinski [et al.] // Orthop. Traumatol. Rehabil. – 2007. – Vol. 9. – P. 337-356.
49. Ten-year fracture probability in Hong Kong Southern Chinese according to age and BMD femoral neck T-scores / S.W. Tsang [et al.] // Osteoporos Int. – 2009. – Vol. 20, № 11. – P. 1939-1945.
50. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women / K. Lippuner [et al.] // Osteoporos int. – 2009. – Vol. 20, № 7. – P. 1131-1140.
51. Kurth, A.A., Pfeilschifter, J. [Diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis and osteoporosis in men. German Guidelines Update 2006]. – Orthopade. – 2007. – Vol. 36, № 7. – P. 683-690.

52. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / Kanis, J.A. [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2013. – Vol.24, № 1. – P. 23-57.
53. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults / A.C. Locker [et al.] // *Osteoporos Int.* – 1998. – Vol. 8, № 5. – P. 468-489.
54. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study.
55. Шишкова, В. Переломы и остеопороз после инсульта: время думать о защите / В. Шишкова // *Врач.* – 2013. – № 3. – С. 5-10.
56. Office of the Surgeon General. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. In US Department of Health and Human Services (ed) Washington, 2004.
57. Hightower, L. Osteoporosis: pediatric disease with geriatric consequences. *Orthopaedic nursing* / L. Hightower // National Association of Orthopaedic Nurses. – 2000. – Vol. 19, № 5. – P. 59-62.
58. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis / J.P. Bonjour [et al.] // *Salud Publica Mex.* – 2009. – Vol. 51. – Suppl. 1:S5-17.
59. Growth hormone is positively associated with surrogate markers of bone turnover during puberty / M. Russell [et al.] // *Clinical endocrinology.* – 2011. – Vol. 75, № 4. – P. 482-488.
60. Free testosterone is a positive, whereas free estradiol is a negative, predictor of cortical bone size in young Swedish men: the GOOD study / M. Lorentzon [et al.] // *American Society for Bone and Mineral Research.* – 2005. – Vol. 20, № 8. – P. 1334-1341.
61. Статистика по заболеванию остеопорозом [Электронный ресурс] – 2015. – Режим доступа: <http://xn--d1acalbwwfjufmd5o.xn--p1ai/statistika-po-osteoporozu>. – Дата доступа: 04.09.2017.<http://денситометрия.рф/osteopeniya-ili-osteoporoz>

62. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом / под ред. проф. О.М. Лесняк. Российская ассоциация по остеопорозу. – Ярославль: Литера, 2012. – 24 с.
63. Доброхотова, Ю.Э. Менопаузальный синдром. Учеб.-метод. пособие. М., 2005. – С. 9-12.
64. Лесняк, О.М., Торопцова, Н.В., Евстигнеева, Л.П. Остеопороз. Профилактика и амбулаторное ведение пациентов / Лесняк, О.М., Торопцова, Н.В., Евстигнеева, Л.П. // Методические рекомендации. – М., 2013. – 44 с.
65. Гависова, А.А., Бурдули, А.Г., Ольховская, М.А. Остеопороз у молодых женщин / А.А. Гависова, А.Г. Бурдули, М.А. Ольховская // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – № 2. – С. 12-14.
66. Лесняк О.М., Баранова И.А., Торопцова Н.В. Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин старше 18 лет. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу, Российского респираторного общества и Ассоциации ревматологов России. – Ярославль: Литера, 2013. – 48 с.
67. A simple method for correlative light and scanning electron microscopy of human iliac crest bone biopsies: qualitative observations in normal and osteoporotic subjects / D.W. Dempster [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 1986. – Vol. 1, № 1. – P. 15-21.
68. Мирина, Е.Ю. Остеопороз. Принципы диагностики и лечения. РМЖ. – 2012. – № 13. – С. 638.
69. Kanis, J.A., Gluer, C.C. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation / J.A. Kanis, C.C. Gluer // Osteoporos Int. – 2000. – Vol. 11, № 3. – P. 192-202.
70. Executive summary of the International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry / J.T. Schousboe [et al.] // J. Clin. Densitom. – 2013. – Vol. 16, № 4. – P. 455-66.

71. Дыдыкина, И.С, Дыдыкина, П.С., Муравьев, Ю.В. «Остеопороз. Диагностика, профилактика, лечение» – 10 лет на службе охраны здоровья людей Практическая медицина. – 2015 г., май. / Том 2. – с. 100-104.
72. Smith, J., Shoukri, K. Diagnosis of osteoporosis / J. Smith, K. Shoukri // Clin. Cornerstone. – 2000. – Vol. 2, № 6. – P. 22-33.
73. Поляков, В.А., Чемянов, Г.Г. Искусственная синтетическая костная ткань. – Москва: Издательство Российской медицинской академии последипломного образования, 1996. – 70 с.
74. Власова, И.С. Компьютерная томография в диагностике остеопороза // И.С. Власова / Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 2. – С. 13-15.
75. Поворознюк, В.В., Григорьева, Н.В. Менопауза и костно-мышечная система. – Киев, 2004. – 512 с.
76. Белосельский, Н.Н. Рентгеновская морфометрия позвоночника в диагностике остеопороза // Н.Н. Белосельский / Остеопороз и остеопатии. – 2000. – № 1. – С. 23-26.
77. Haidekker, M.A., Andresen, R., Werner, H.J. Relationship between structural parameters, bone mineral density and fracture load in lumbar vertebrae, based on high-resolution computed tomography, quantitative computed tomography and compression tests // M.A. Haidekker, R. Andresen, H.J. Werner / Osteoporos. Int. – 1999. – Vol. 9, № 5. – P. 433-440.
78. Gluer, C.C. Роль количественной ультразвуковой денситометрии в диагностике остеопороза / С.С. Gluer // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – № 3. – С. 33-39.
79. The effect of in vitro fluoride ion treatment on the ultrasonic properties of cortical bone / W.R. Walsh [et al.] // Ann. of Biomedical Engineering. – 1994. – Vol. 22, № 4. – P. 404-415.
80. Genant H. K., Guglielmi G., Jergas M. (eds.). Bone Densitometry and Osteoporosis. – Springer, 1998. – 604 p.

81. Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual energy x-ray absorptiometry and independently of bone mineral density / A.M. Schott [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 1995. – Vol. 10, № 2. – P. 243-249.
82. Баранова, О.В., Малевич, Э.Е. Современные возможности лучевых методов диагностики остеопороза / О.В. Баранова, Э.Е. Малевич // Медицинские новости. – 2009. – №10. – С. 12-16.
83. Чернова, Т.О., Игнатков, В.Я. Методы денситометрических исследований // Т.О. Чернова, В.Я. Игнатков / Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 71-77.
84. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry [Электронный ресурс] – 2007. – Режим доступа: <http://www.iscd.org/official-positions/official-positions>. – Дата доступа: 20.08.2017.
85. Гависова, А.А., Твердикова, М.А., Якушевская, О.В. Остеопороз: современный взгляд на проблему / А.А. Гависова, М.А. Твердикова, О.В. Якушевская // РМЖ. – 2012. – № 21. – С. 1110.
86. Рубин, М.П. Перспективно ли измерение минеральной плотности костей предплечья в дополнение к денситометрии центрального скелета для своевременной диагностики постменопаузального и сенильного остеопороза / М.П. Рубин // [Остеопороз и остеопатии](#). – 2009. – № 2. – С. 36-42.
87. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D / M.J. Gómez de Tejada Romero [et al.] // Rev. Osteoporos Metab. Miner. – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 53-64.
88. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups / J. Burch [et al.] // Health Technol. Assess. – 2014. – Vol. 18, № 11. – P. 1-180.
89. Маркеры метаболизма костной ткани [Электронный ресурс] – 2012. – Режим доступа: www.biochemmack.ru

90. Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the early postmenopausal intervention cohort study / P. Ravn [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84, № 7. – P. 2363-8.
91. Short-term changes in bone turnover markers and bone mineral density response to parathyroid hormone in postmenopausal women with osteoporosis / D.C. Bauer [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91, № 4. – P. 1370-5.
92. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis / P. Chen [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2005. – Vol. 20, № 6. – P. 962-970.
93. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment / R. Prince [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2005. – Vol. 20, № 9. – P. 1507-13.
94. Бисфосфонаты (препараты): описание, инструкция, отзывы. Бисфосфонаты в лечении остеопороза [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://fb.ru/article/180430/bisfosfonaty-i-preparaty-opisanie-instruktsiya-otzyvy-bisfosfonaty-v-lechenii-osteoporoza>. – Дата доступа: 14.08.2017.
95. Влияние антиостеопоротических средств на качество костной ткани: обзор литературы и результаты собственных исследований [Электронный ресурс] – 2013. – Режим доступа: <http://www.rheumatology.kiev.ua/article/5972/vliyanie-antiosteoporoticheskix-sredstv-na-kachestvo-kostnoj-tkani-obzor-literatury-i-rezultaty-sobstvennyx-issledovanij>. – Дата доступа: 01.09.2017.
96. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы). Роль альфакальцидола в лечении остеопороза [Электронный ресурс] – 2017. – Режим доступа: www.rmj.ru/articles/endokrinologiya. – Дата доступа: 01.09.2017.
97. FDA призывает врачей пересмотреть назначения женщинам препаратов против остеопороза [Электронный ресурс] – 2012. – Режим доступа: <http://clinical-pharmacy.ru/digest/farmakonadzor/1878-fda-prizyvaet-vrachej-peresmotret-naznacheniya-zhenschinam-preparatov-protiv-osteoporoza.html>. – Дата доступа: 02.09.2017.

98. Клиническая фармация. Пероральные ингибиторы костной резорбции - бисфосфонаты повышают риск развития воспалительных заболеваний глаза [Электронный ресурс] – 2012. – Режим доступа: <http://clinical-pharmacy.ru/digest/farmakonadzor/1830-peroralnye-ingibitory-kostnoy-rezorbcii-bisfosfonaty-povyshayut-risk-razvitiya-vospalitelnyh-zabolevaniy-glaza.html>. – Дата доступа: 02.09.2017.
99. Алендроновая кислота [Электронный ресурс] – 2013. – Режим доступа: https://www.vidal.by/poisk_preparatov/alendronic-acid.html
- 100 [Электронный ресурс] – 2014. – Режим доступа: <http://www.webapteka.ru>
101. [Электронный ресурс] – 2013. – Режим доступа: <https://www.iofbonehealth.org/articles-and-position-papers>