

Яблучанский Н.И., Лысенко Н.В.

Остеопороз

тихая эпидемия



Medicus
Amicus

В помощь практическому врачу

Яблучанский Н.И., Лысенко Н.В.

Остеопороз

тихая эпидемия

В помощь практическому врачу

Харьков, 2011

Яблучанский Н.И., Лысенко Н.В.  Остеопороз. В помощь практическому врачу. – Харьков, 2011.

В книге подробно изложены сведения об остеопорозе – от определения, эпидемиологии, факторов риска, этиологии и основных механизмов до клиники, диагностики, лечения, прогнозирования, профилактики и медико-социальной экспертизы.

Для терапевтов, врачей общей практики, семейных врачей, ортопедов-травматологов, акушеров-гинекологов, перинатологов, врачей других специальностей, студентов медицинских факультетов вузов.

Содержание

Содержание	4
Безмолвная эпидемия	6
Определение и понимание остеопороза	8
На пути к остеопорозу как клинической проблеме	11
Эпидемиология остеопороза	12
Социальное и экономическое значение остеопороза	14
Скелет и кости скелета	17
Скелет	17
Кости скелета	21
Такие разные понятия	22
Тонкое строение и обмен костной ткани	23
Надкостница	24
Компактное вещество	24
Губчатое вещество	27
Костный мозг	27
Клеточные элементы	27
Межклеточное вещество	29
Минеральный обмен	32
Кальций	32
Фосфор	34
Кальций и фосфор	36
Магний	37
Роль витамина D в обмене костной ткани	37
Обновление костной ткани	38
Пути обновления костной ткани	38
Регуляция обновления костной ткани	39
Возрастная эволюция костной ткани	44
Природа и механизмы остеопороза	49
Причинные и рисковые факторы	49
Генетически обусловленные	50
Обусловленные гормональными нарушениями	51
Обусловленные образом жизни (включая стиль питания)	51
Обусловленные сопутствующими заболеваниями	52
Обусловленные длительным приемом отдельных видов лекарств	53
Отдельно рассматриваемые факторы риска переломов	53
Нарушения обмена костной ткани	54
Уменьшение массы костной ткани	64
Снижение прочностных свойств костной ткани	65
Нарушения обмена кальция и фосфора	66
Нарушения обмена витамина D	71
Другие обменные нарушения	72
Классификации остеопороза	74
Остеопороз в МКБ 10 (нарушения плотности и структуры кости)	74
Этиопатогенетическая классификация остеопороза	76

Классификация остеопороза по морфологическим и метаболическим критериям	77
Клиника остеопороза	81
Рекомендации рабочей группы ВОЗ по обследованию и лечению больных с остеопорозом	85
Диагностика остеопороза	87
Клинико-anamнестические данные	88
Рентгенографический и томографические методы	89
Денситометрические методы	93
Лабораторная и биохимическая диагностика	98
Антропометрия	102
Трепанобиопсия	102
Лечение и профилактика	104
Сотрудничество с пациентом и микроокружением	105
Просветительная работа	107
Модификация образа жизни	108
Контроль массы тела	113
Диета	119
Алкоголь	123
Курение	123
Сон	123
Психическая сфера	124
Организация специализированной помощи	124
Медикаментозная терапия	126
Лекарственные средства	126
Препараты с многоплановым действием на оба процесса костеобразования	127
Ингибиторы резорбции костной ткани (антирезорбенты)	132
Препараты, стимулирующие костеобразование	141
ADFR-терапия	142
Новые направления терапии	142
Особенности лекарственной терапии у детей	143
Общие замечания по лекарственной терапии остеопороза	144
Интервенционные методы лечения остеопоротических переломов	146
Пункционная спонгиопластика	146
Физические методы лечения	148
Прогноз	150
Санаторно-курортное лечение	151
Медико-социальная экспертиза и диспансеризация	152
Протокол предоставления медицинской помощи пациенту с остеопорозом	153
Клинический протокол предоставления медпомощи больным с остеопорозом	157
Представляем профильные национальные ассоциации	161
Знания и опыт	163
Литература:	165



Безмолвная эпидемия

Книга посвящена одной из наиболее серьезных эпидемий нынешнего века – остеопорозу.

Имеет эпидемия ярлык «безмолвной», так как остеопороз склонен протекать скрыто, без явной клинической симптоматики, исподволь, но верно разрушая «стержень», опору – скелет человеческого организма.

Обрушивается остеопороз на пациента, его родственников и эпидемия остеопороза на общество «букетом» физических, психологических, социальных, экономических, политических и этических проблем.

Манифестируется переломом, в сердце заболевшего он отзовется не только болью резко понизившегося качества жизни, ее физически явной «прикованностью к постели», очень конкретными финансовыми потерями на лечение и уход, но и весьма реальной опасностью,

при переломе шейки бедра, например, в почтенном возрасте, «прерванного полета».

Для общества эпидемия остеопороза означает реальные потери валового национального продукта на его диагностику и лечение, принимая во внимание масштабы эпидемии и высокую стоимость медицинских услуг.

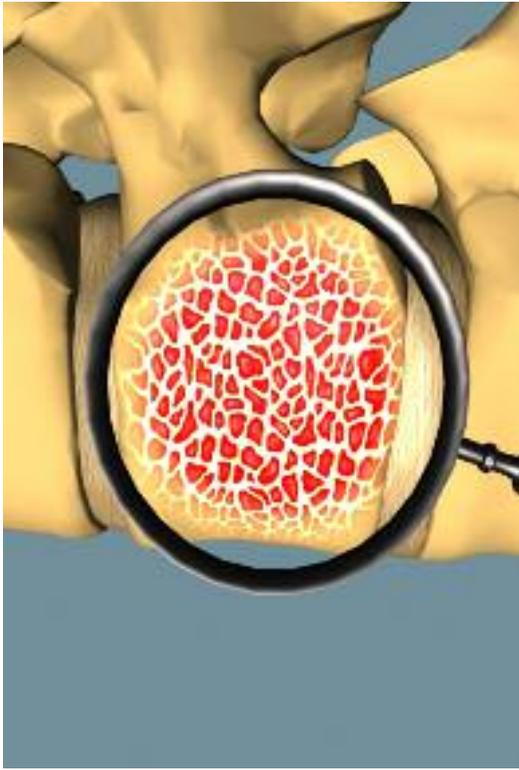
К остеопорозу, как к никакому другому заболеванию, применимо выражение «предупредить легче, чем лечить», и при нем, как ни при каком другом заболевании, исключительно велика миссия врача, когда от его своевременных и выверенных действий зависит судьба пациента в ближайшей и отдаленной перспективе.

Не будем испытывать терпение читателя и говорить здесь то, что далее систематически излагается в книге. Заметим только, что в ней мы старались максимально полно и одновременно максимально кратко изложить современный подход к остеопорозу, от определения и понимания до профилактики, медико-социальной экспертизы и санаторно-курортного лечения.

В книге мы опираемся на международные и отечественные рекомендации по диагностике и ведению остеопора, ключевые научные и практические публикации, опыт своих коллег и свой скромный опыт. Цитирования для облегчения чтения книги по ее тексту нет, но список использованных при ее написании литературных источников полный.

Мы старались и ждем ваших, коллеги, замечаний по улучшению книги с благодарностью по адресу mydoctor-life@gmail.com

Авторы



Определение и понимание остеопороза

ВОЗ (1993) определяет остеопороз как системное заболевание скелета, характеризующееся снижением плотности костной ткани и нарушением микроархитектоники кости с последующим повыше-

нием хрупкости костей и учащением риска переломов.

Это определение остеопороза на международном уровне сформулировано на Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis (1993).

Определение не является полным.

Международная Классификация Болезней (МКБ 10) относит остеопороз к «Болезням костно-мышечной системы и соединительной ткани», и в этом отношении определение четко позиционирует его как заболевание скелета. С другой стороны, остеопороз относят к метаболическим заболеваниям, и вот этого важного момента в определении нет.

Уже то, что остеопороз в клинике классифицируют на первичный и вторичный, дает основание по крайней мере сделать еще одно важное дополнение, расширив его от «системного заболевания скелета» до «системного заболевания и клинического синдрома при других заболеваниях».

Снижение плотности костной ткани, нарушение микроархитектоники и повышение хрупкости костей является результатом

нарушения баланса обмена костной ткани с преобладанием процессов рассасывания над процессами образования, в котором оба они (эти процесса) одинаково важны. Результатом этого является уменьшение прочности костной ткани, и одна и та же его степень может обеспечиваться разными соотношениями понижения плотности и хрупкости.

Остеопороз – хроническое прогрессирующее заболевание, помощь при нем не может быть краткосрочной, но требует многолетнего упорного, настойчивого сотрудничества пациента и врача – от модификации образа жизни до хорошо спланированного систематического медикаментозного лечения, и этот момент естественно также учесть в определении.

С учетом этих замечаний остеопороз может быть определен как хроническое системное прогрессирующее метаболическое заболевание скелета или клинический синдром при других заболеваниях, характеризующийся снижением плотности костной ткани, нарушением микроархитектоники и повышением хрупкости костей в силу нарушения баланса обмена костной ткани с преобладанием процессов рассасывания над процессами образования, понижением прочности кости и нарастающим риском переломов.

Существует также местный остеопороз, но он отличается по природе, механизмам, клинике и подходам к профилактике и лечению от системного и в настоящей книге не рассматривается.

История остеопороза берет свое начало в 1900 г., когда доктор Zudek доложил на очередном Конгрессе немецкого общества хирургов в Берлине о выявленных им рентгенологически вторичных изменениях в дистальных отделах верхней конечности с какой-то прозрачностью костного рисунка. Найденные изменения он, однако, неправильно интерпретировал как «острую трофоневротическую костную атрофию». Описанная рентгенологическая картина в последующем многократно под-

тверждалась, но процесс интерпретировался как хронический, прогрессирующий, с разрежением собственно костной ткани.

Переломы являются основным осложнением остеопороза.

Наиболее частые локализации переломов

- ❖ лучевая кость (перелом «в типичном месте» при падении на вытянутую руку)
- ❖ шейка бедра (самый тяжелый по последствиям - около половины пациентов после него становятся инвалидами и нуждаются в постороннем уходе)
- ❖ позвоночник (падение на спину, поднятие тяжестей).

Этими локализациями переломы, к сожалению, далеко не ограничиваются. Они могут затрагивать любую из трубчатых костей, тела позвонков, тазовые кости, др.

Наиболее подвержены риску развития остеопороза с переломами костей мужчины и женщины в преклонном возрасте; женщины в менопаузу и после гистерорезекции; пациенты, длительно лечащиеся глюкокортикостероидами (ГКС) – ГКС-индуцированный остеопороз как одно из наиболее характерных и потенциально тяжелых последствий гормонозависимости.

По эпидемиологической, научной, профилактической и клинической значимости ВОЗ ставит сегодня остеопороз на четвертое место после инфекционной, сердечно-сосудистой, опухолевой и эндокринной (сахарный диабет в первую очередь) патологии.



На пути к остеопорозу как клинической проблеме

1824 г. А. Соорер обратил внимание на хрупкость костей как причину старческого перелома бедра.

1873 г. Charcot и Vulpian описали изменения костной ткани, характерные для остеопороза.

1925 г. G. Pommer впервые описал клиническую картину остеопороза и дифференцировал ее от клиники остеомаляции.

1926 г. W. Alwens в учебнике внутренней медицины представил клиническую картину сенильного остеопороза.

1930 г. H. Gerth, 1931 г. G. Schmorl – первые патологоанатомические описания остеопороза.

1965 г. R.P. Heaney – первый анализ патогенетических механизмов остеопороза.

1984 г. F. Albright – как основоположник клинической остеологии сделал остеопороз заболеванием, известным клиницистам.

Остеопоротические изменения костей скелета найдены у североамериканских индейцев, живших 2500-2000 лет до нашей эры.

Люди с типичным остеопоротическим внешним видом отображены в картинах Древнего Китая и Греции.

Эпидемиология остеопороза



Остеопороз не щадит никого. Нет ни одной расы, ни одной национальности, ни одной страны, свободных от остеопороза.

Распространенность его неуклонно растет, одна из основных причиной чего – повзросление и постарение населения.

Значение принадлежит также ухудшению среды обитания, нездоровому образу жизни (низкая физическая активность, избыточная масса тела, др.), с которым связаны общее падение уровня здоровья, иммунные, метаболические и иные нарушения.

Более 80% женщин старше 50 лет и практически все женщины и мужчины старше 75 лет имеют остеопороз. И это еще одно из оснований для существования выражения «безмолвной эпидемии».

По самым ориентировочным подсчетам, только клинически манифестированным остеопорозом страдает не менее 10 миллионов американцев, 80 процентов из них – женщины.

Компрессионные переломы позвонков, переломы шейки бедра и дистального отдела лучевой кости наблюдаются у 40% женщин и 10% мужчин в возрасте от 50 лет и старше.

Только в США ежегодно диагностируется около 250 тыс. случаев переломов шейки бедра.

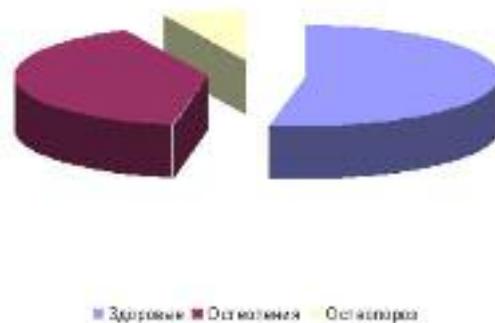
Риск развития остеопоротических переломов у взрослого

населения Украины оценивается на уровне 11 %, при этом практически у каждой женщины после 65 лет встречается хотя бы один перелом костей.

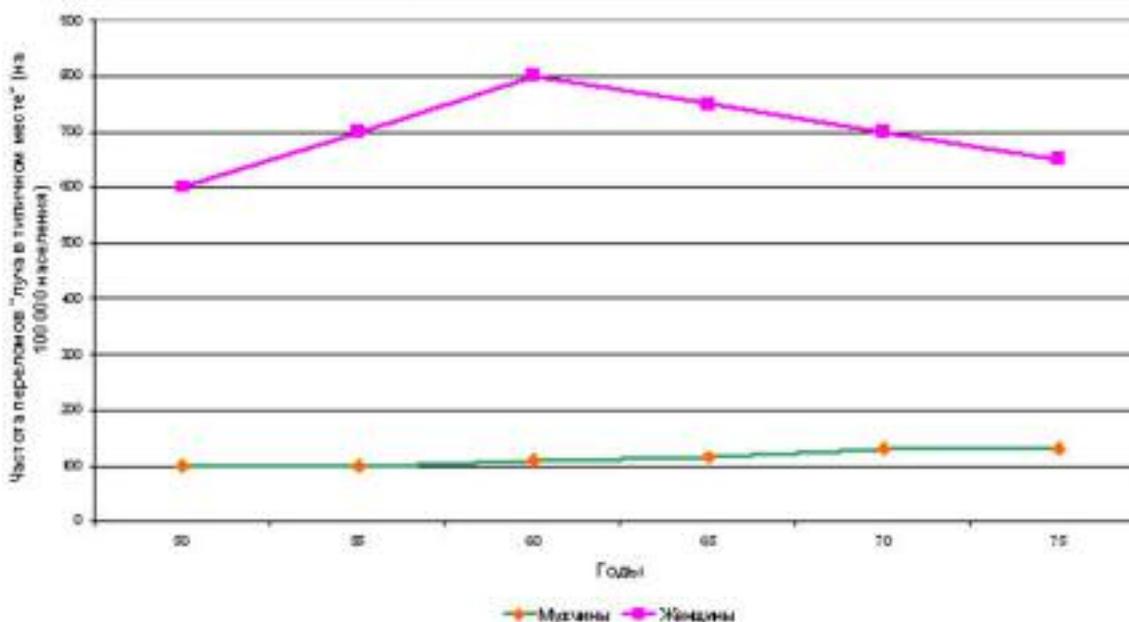
По расчетам демографов, если не будут приняты меры профилактики, частота остеопоротических переломов к 2050 году достигнет эпидемических масштабов.

В 1990 г. зарегистрированное число остеопоротических переломов в мире составило 1,70 млн, и при нынешних темпах развития остеопороза к 2050 г. оно ожидается на уровне 6,25 млн.

Частотные соотношения здоровых, с остеопенией и остеопорозом лиц в среднем по взрослой популяции (%)



Соотношение частот остеопоротических переломов у женщин и мужчин на примере перелома "луча в типичном месте"





Социальное и экономическое значение остеопороза

Остеопоротические переломы существенно влияют на уровень общей заболеваемости и смертность, являются тяжелым бременем для общества, семьи и, в первую очередь, самого пациента.

При переломе шейки бедра до половины пациентов утрачивает способность к самообслуживанию, что существенно снижает их качество жизни. До четверти таких пациентов умирает в течение первого года. Это снижает среднюю продолжительность жизни на 12-15%.

Риск преждевременной смерти у женщин в менопаузу вследствие остеопоротического перелома шейки бедра в четыре раза выше, чем от рака эндометрия.

Во многих странах Запада пациенты с переломом шейки бедра занимают больше госпитальных коек, чем с любым другим заболеванием.

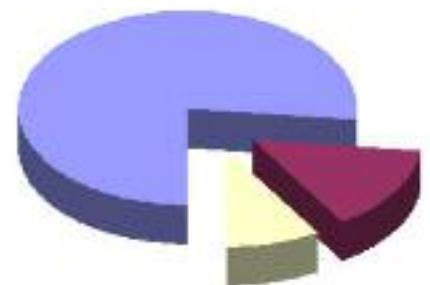
В дополнение к этому вторичный остеопороз, осложняющий многие соединительнотканые, эндокринные, опухолевые, желудочно-кишечные и почечные заболевания, бронхиальную астму, длительную иммобилизацию по разным причинам, долговременную терапию глюкокортикостероидами (ГКС), а также рядом других медикаментов, является серьезной многодисциплинарной медицинской проблемой, в которую вовлекаются если не все, то большинство клинических и связанных с ними специальностей.

Затраты, связанные с диагностикой (только исследование плотности костной ткани) остеопороза и лечением остеопоротических переломов (до протезирования суставов включительно), мало того что считаются астрономическими, но и неуклонно с каждым годом возрастают. Так, ожидается, что только в США к середине века и только в связи с перелом шейки бедра в сегодняшнем исчислении могут превысить четверть миллиарда долларов.

В этой связи исключительное значение приобретает своевременная и всеобъемлющая профилактика остеопороза, которая может и должна проводиться среди всего населения, а не только в группах повышенного риска. Будучи безопасной и недорогой, она позволяет предотвратить большую часть возможных переломов. Это означает существенное сокращение ожидаемых финансовых потерь на дорогостоящее лечение переломов, не говоря уже о сохраненных качестве и продолжительности жизни пациентов с остеопорозом, их участии в создании валового национального продукта.

Для Украины проблема остеопороза

Остеопороз в постсоветских странах требует неотложного вмешательства



■ Не диагностируется и не лечится ■ Диагностируется, но не лечится
■ И диагностируется, и лечится

имеет большую, чем для многих других стран актуальность еще и в связи с медико-биологическими последствиями Чернобыльской катастрофы. Дозообразующие радионуклиды на загрязненных территориях Sr-90 и Cs-137 депонируются в костной (99% Sr-90 и 8% Cs-137) и мышечной тканях (80% Cs-137), что является основой структурно-функциональных, в первую очередь остеопоротических, нарушений костной ткани и всего опорно-двигательного аппарата.

Остеопороз в фактах (National Osteoporosis Foundation, США)

- ❖ Ежегодно до 1/3 лиц в возрасте старше 65 лет подвергаются непроизвольному падению с высоким риском переломов
- ❖ 4/5 страдающих остеопорозом составляют женщины
- ❖ Каждая вторая женщина с остеопорозом после 50 лет будет иметь переломы
- ❖ Остеопороз является причиной более 1,5 млн переломов в год, 4/5 которых приходится на женщин и 1/5 на мужчин
- ❖ Предполагаемые прямые расходы (лечение в больнице и уход на дому) на остеопороз составляют только в США примерно 47 млн в год
- ❖ Частота переломов шейки бедра у женщин в (2-3) раза чаще, чем у мужчин
- ❖ Годичная смертность от переломов шейки бедра среди мужчин в 2 раза больше, чем среди женщин
- ❖ Риск переломов шейки бедра среди женщин равен суммарному риску рака грудной железы, матки и яичников
- ❖ Спустя 6 месяцев после перелома шейки бедра только 15% начинают ходить без поддержки



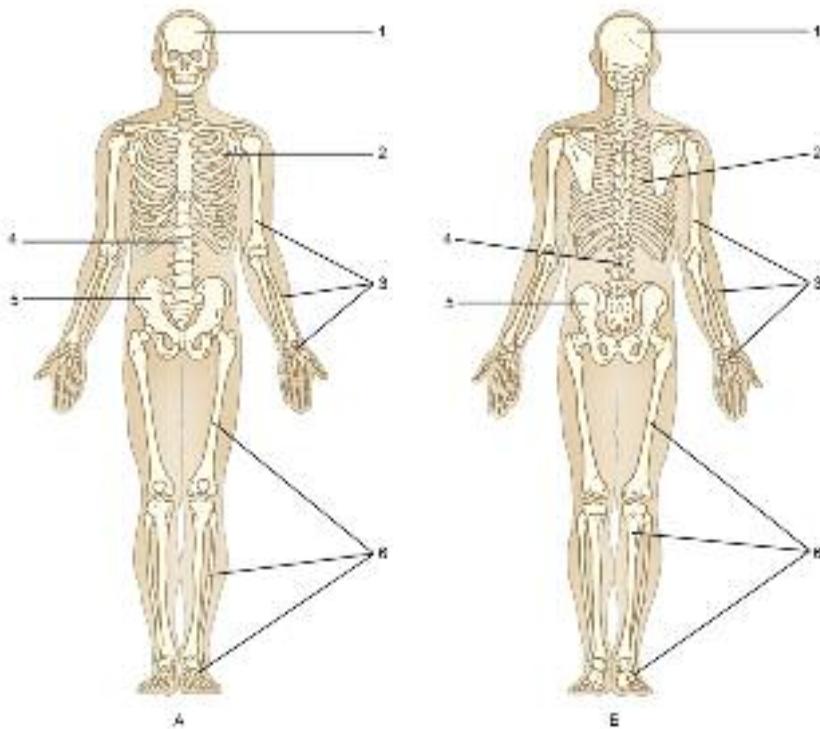
Скелет и кости скелета

Скелет

Скелет человека - пассивная часть его опорно-двигательного аппарата, образованная комплексом костей и их соединений. Скелет образуют кости черепа, позвоночника и грудной клетки (осевой скелет), верхних и нижних конечностей с плечевым и тазовым поясами (добавочный скелет).

Скелет взрослого человека состоит более чем из 200 костей и имеет массу у мужчин около 10 кг и у женщин - 7 кг. Кости скелета устроены так, чтобы максимально выполнять возложенные на них функции.

Подвижное соединение большинства костей друг с другом обеспечивается так называемым связочным аппаратом, что дает скелету гибкость и большое число степеней свободы движений. Со-



Скелет человека

А — вид впереди и Б — сзади

1 — череп

2 — грудная клетка

3 — скелет верхних конечностей

4 — позвоночный столб

5 — скелет нижних конечностей.

единения с ограниченной подвижностью называются полусуставами или симфизами, и прерывные (синовиальные) соединения — суставами.

Скелет в его образованиях помимо функции движения является опорой и защитой для органов и тканей. Кости скелета участвуют в минеральном обмене. Как резерв неорганических веществ, они важны для поддержания баланса

кальция в крови и других тканях. Костный мозг является поставщиком колониобразующих клеток для всей системы соединительной ткани, включая кроветворение, иммунитет, кости и соединения самого скелета, др.

Скелет формируется, растет и обновляется в течение всей жизни. К моменту рождения многие кости еще состоят из хрящевой ткани.

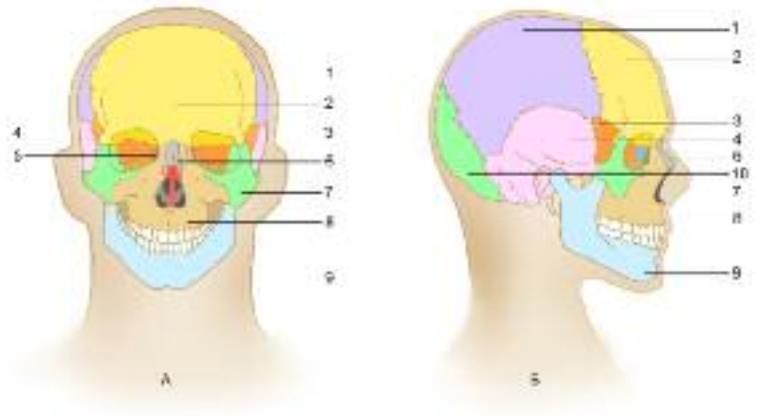
Череп. Различают мозговой и лицевой череп. Мозговой череп образован затылочной, лобной, клиновидной, решетчатой, двумя височными и двумя теменными костями. Лицевой череп образуют шесть парных костей (верхняя челюсть, нижняя носовая раковина, слезная, носовая, скуловая и небная кости) и три непарных (нижняя челюсть, подъязычная кость, сошник). Кости соединяются друг с другом при помощи швов и практически неподвижны. Нижняя челюсть соединяется с черепом суставом и обеспечивает акт жевания.

Верхний отдел мозгового черепа образован теменными костями и чешуями лобной, затылочной и височных костей. Он называется сводом или крышей черепа. Кости свода черепа плоские. Нижний отдел мозгового черепа, образованный лобной, затылочной, клиновидной и височными костями, называется основанием черепа.

Позвоночный столб является основой скелета. Он обеспечивает осанку, является опорой для тканей и органов, принимает участие в формировании стенок грудной, брюшной и тазовой полостей.

Конструкция позвоночного столба обеспечивает ему гибкость и подвижность, способность выдерживать значительную физическую нагрузку, равную по величине в 18 раз более толстому бетонному столбу.

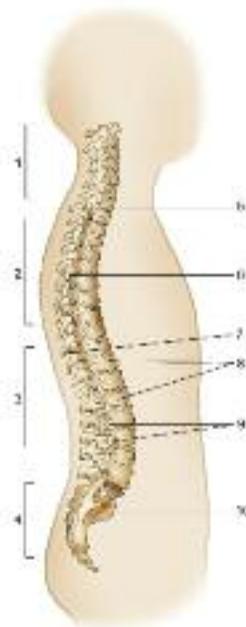
Позвоночный столб состоит из 33-34 позвонков и условно делится на шейный (7 позвонков), грудной (12 позвонков), поясничный (5 позвонков),



Кости черепа

А — вид спереди и Б — сбоку:

- 1 — теменная
- 2 — лобная
- 3 — клиновидная
- 4 — височная
- 5 — слезная
- 6 — носовая
- 7 — скуловая
- 8 — верхняя челюсть
- 9 — нижняя челюсть
- 10 — затылочная.



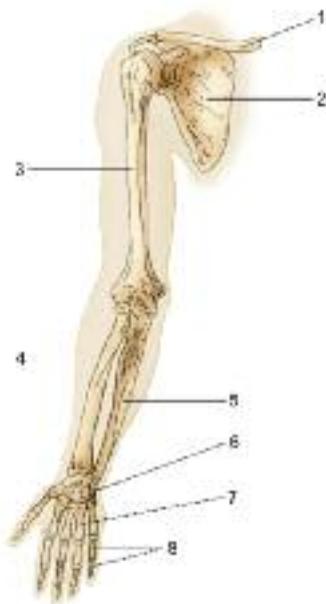
Позвоночный столб (вид сбоку)

- 1 — шейный лордоз
- 2 — грудной кифоз
- 3 — поясничный лордоз
- 4 — крестцовый кифоз
- 5 — выступающий позвонок
- 6 — позвоночный канал
- 7 — остистые отростки
- 8 — тело позвонка
- 9 — межпозвоночные отверстия
- 10 — крестцовый канал.



Позвоночный столб (вид спереди)

- 1 — шейные позвонки
- 2 — грудные позвонки
- 3 — поясничные позвонки
- 4 — крестцовые позвонки
- 5 — атлант
- 6 — поперечные отростки
- 7 — копчик.



Скелет верхней конечности

- 1 — ключица
- 2 — лопатка
- 3 — плечевая кость
- 4 — лучевая кость
- 5 — локтевая кость
- 6 — кости запястья
- 7 — пястные кости
- 8 — фаланги пальцев.



Грудина (вид спереди)

- 1 — яремная вырезка
- 2 — ключичная вырезка
- 3 — рукоятка
- 4 — реберные вырезки
- 5 — тело
- 6 — мечевидный отросток

крестцовый (5 позвонков) и копчиковый (4-5 позвонков) отделы. Он имеет 4 изгиба: шейный и поясничный (лордозы) обращены выпуклостью вперед, грудной и крестцовый (кифозы) - назад.

Каждый позвонок состоит из тела, дуги и отходящих от нее отростков. Между телом позвонка и дугой находится отверстие; при наложении позвонков друг на друга отверстия образуют позвоночный канал –местилище для спинного мозга.

Чем ниже в позвоночном столбе позвонки, тем они массивнее, позвонки крестцового отдела «слиты» в крестец.

Скелет верхних конечностей состоит из плечевого пояса и свободных конечностей рук. Плечевой пояс образован лопатками и ключицами. Ключица одним концом соединяется с грудиной и другим - с лопаткой. Скелет свободной конечности состоит из плеча, предплечья и кисти. Плечо образовано трубчатой плечевой костью, соединяющейся с лопаткой через плечевой сустав. Предплечье состоит из локтевой и лучевой трубчатых костей. Обе они вместе с плечевой костью образуют сложный локтевой сустав, а с костями запястья - лучезапястный сустав. Кисть состоит из восьми костей запястья, расположенных в два ряда, пяти косточек пястья, образующих ладонь, и четырнадцати фаланг пальцев. Большой палец имеет две фаланги, все остальные - по три.

Грудная клетка образована грудным отделом позвоночника, ребрами,

реберными хрящами и грудиной. Грудина является длинной губчатой костью плоской формы, замыкающей грудную клетку спереди. Ребра представляют собой также длинные губчатые кости плоской формы, изгибающиеся в двух плоскостях.

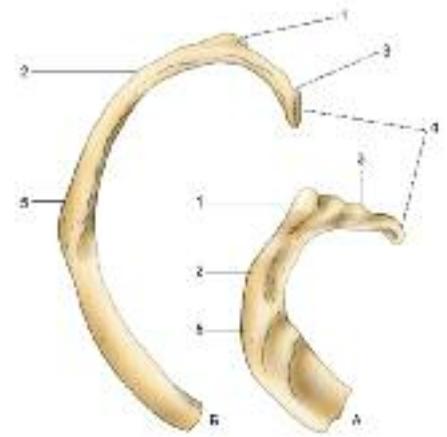
Скелет нижних конечностей образован скелетом тазового пояса и скелетом нижних конечностей. Скелет тазового пояса включает парные тазовые кости, состоящие из трех сросшихся подвздошной, седалищной и лобковой костей, и крестец.

Скелет нижних конечностей представлен длинной трубчатой бедренной костью, головка которой с углублением тазовой кости (вертлужной впадиной) образует тазобедренный сустав, большой и малой берцовыми костями, которые вместе с бедренной костью и надколенником образуют коленный сустав и с костями предплюсны голеностопный сустав, костями предплюсны, плюсны и фаланг пальцев.

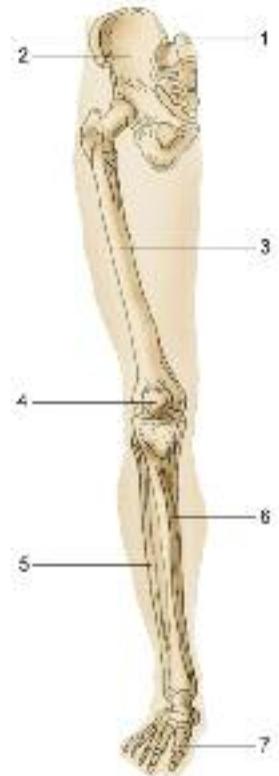
Кости скелета

Выделяют четыре типа костей: трубчатые, губчатые, плоские и смешанные.

Трубчатые кости имеют более или менее вытянутую среднюю цилиндрическую часть — диафиз (тело кости, состоит из компактного вещества, окружающего внутреннюю костно-



Ребра (вид сверху)
 А — I ребро; Б — II ребро:
 1 — бугорок
 2 — угол
 3 — шейка
 4 — головка
 5 — тело



Тазовая кость, крестец и скелет нижней конечности

- 1 — крестец
- 2 — тазовая кость
- 3 — берцовая кость
- 4 — надколенник
- 5 — малоберцовая кость
- 6 — большеберцовая кость
- 7 — кости стопы.

мозговую полость, где находится желтый костный мозг), ограничиваемую с обоих концов эпифизами, заполненными губчатым веществом, содержащим красный костный мозг. Между эпифизами и диафизом находятся метафизы (метаэпифизарные хрящевые пластинки роста), обеспечивающие рост трубчатых костей в длину.

Трубчатые кости делят условно на длинные и короткие. К длинным относят кости плеча, предплечья, бедра и голени, к коротким — фаланги пальцев, кости пястья и плюсны.

Губчатые кости, которые в соответствии с названием состоят из губчатого вещества, покрытого снаружи тонким слоем компактного вещества, также делят условно на длинные и короткие. К длинным костям относят ребра и грудину, к коротким — позвонки, кости запястья, предплюсны, сесамовидные кости сухожилий мышц. От трубчатых губчатые кости отличаются отсутствием костно-мозговой полости.

К плоским костям относят кости лопатки, тазовые кости, кости крыши черепа. По своему строению оно сходно с губчатыми и отличаются от них лишь формой.

Смешанные кости состоят из частей, различных по своим функциям, форме и происхождению. Они встречаются среди костей основания черепа.

Такие разные понятия

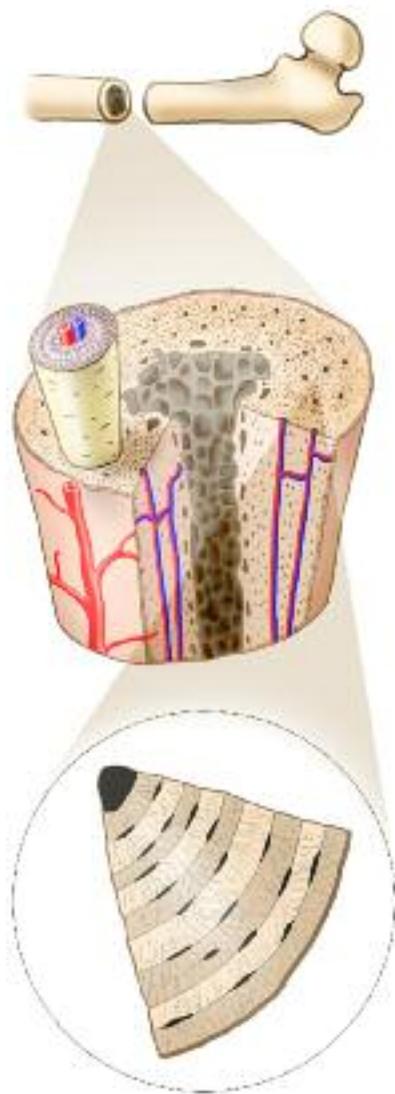
Кость и костная ткань являются разными понятиями. Кость как орган состоит из костной ткани, костного мозга, кровеносных сосудов, нервов. Другими словами, понятие костной ткани существенно уже понятия кости.

Тонкое строение и обмен костной ткани

Костная ткань имеет сложное строение и не менее сложный химический состав. В живом организме она состоит на 50% из воды, на 28% из органических веществ, в том числе 16% жира, также содержит 22% неорганических веществ, представленных соединениями кальция, фосфора, магния и других элементов. Сухая костная ткань на 1/3 состоит из органических веществ (оссеин) и на 2/3 из неорганических веществ. Соли кальция придают ей твердость, оссеин же обеспечивает эластичность.

Костная ткань представляет собой особую разновидность соединительной ткани, характерные признаки которой - твёрдое, пропитанное минеральными солями волокнистое межклеточное вещество с клеточными элементами звездчатой формы с многочисленными отростками. Ее основа - клейдающие волокна со спаивающим веществом, пропитанные минеральными солями и складывающиеся в пластинки из слоев продольных и поперечных волокон, в том числе включая упругие волокна (Шарпе).

По микроскопическому строению костная ткань либо ретикулофиброзная (грубоволокнистая, незрелая), либо пластинчатая (зрелая) с упорядоченным расположением волокнистых структур. Ретикулофиброзная не имеет строгой пространственной ориентации коллагеновых волокон межклеточного вещества. У взрослых она представлена главным образом в местах прикрепления сухожилий к костям и зарастающих швах костей черепа, а также местах зарращения кости при консолидации перелома. В полостях (лакунах) межклеточного вещества расположены уплощенные тела остеоцитов, в отходящих от которых анастомозирующих каналцах проходят отростки последних. Плотность расположения остеоцитов в ретикулофиброзной костной ткани выше, чем в пластинчатой костной ткани, при



Схематическое изображение тонкого строения трубчатой кости

этом они не ориентированы по отношению к ходу волокон.

В каждой кости выделяют надкостницу (периост), компактное вещество, губчатое вещество и костный мозг.

Надкостница

Надкостница (периост) покрывает всю наружную поверхность кости, кроме области сустава. Она пронизывается множеством тонких кровеносных сосудов и нервных волокон по костным каналцам, проникающим вглубь кости. Сосуды и нервы обеспечивают кровоснабжение и иннервацию кости. В надкостнице принято различать два слоя. Наружный слой состоит из плотных фиброзных волокон, и внутренний — из волокнистой и рыхлой соединительной ткани, в ней находятся костеобразующие клетки (остеобласты). По этим обстоятельствам внутренний слой надкостницы называется еще камбиальным, именно он обеспечивает рост кости в толщину, а также ее восстановление после переломов. Непосредственно под надкостницей находятся наружные (генеральные, общие) окружающие костные пластинки, охватывающие весь диафиз, и только за ними начинается слой остеонов.

Компактное вещество

Компактное вещество хорошо развито в костях, выполняющих функцию опоры и

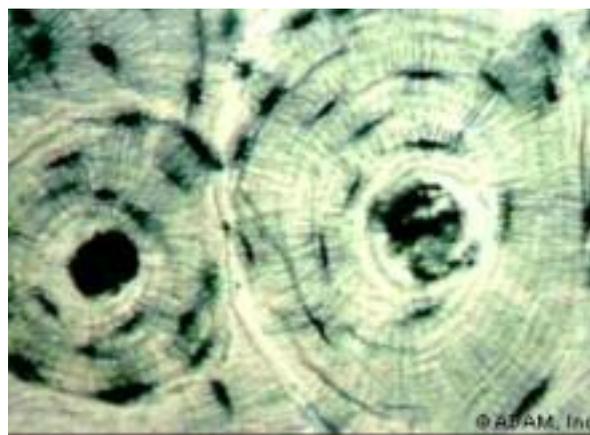
роль рычагов. Оно состоит из костных пластинок и плотным слоем покрывает периферию кости.

Каждая костная пластинка представляет собой совокупность однонаправленных плотно упакованных коллагеновых волокон, цементированных костным минералом. Волокна в соседних пластинках располагаются под определенным углом друг к другу таким образом, что вплетаются в прилегающие к ним пластинки. Благодаря этому, а еще высокой степени минерализации межклеточного вещества достигается высокая прочность костной ткани.

Часть костных пластинок образует структурную единицу кости — остеон, представляющий собой цилиндрическое образование из 20 и более концентрически расположенных слоев костных пластинок соответствующей формы, как бы вставленных друг в друга и окружающих центральные каналы. В них проходят безмиелиновые нервные волокна и кровеносные (артериальные и венозные) сосуды, а также осуществляется лимфатический отток. Все эти элементы как бы погружены в рыхлую волокнистую соединительную ткань, богатую остеогенными и периваскулярными клетками, остеобластами и макрофагами. Ближе к эпифизам в костномозговой канал могут вдаваться костные трабекулы.

Эти каналы двух типов.

Каналы первого типа ориентированы параллельно (в трубчатых костях вдоль длинного размера (центральный, Гаверсов канал)), каналы второго типа - прободающие (каналы Фолькмана) - перпендикулярно поверхности кости. Стенки центральных каналов и наружные поверхности кровеносных сосу-



Компактное вещество трубчатой кости на поперечном срезе



Проксимальный участок большеберцовой кости в продольном сечении в норме (слева) и при остеопорозе (справа)



Микроархитектоника губчатого вещества кости

дов одеты тонким слоем эндотелия, промежутки между которыми являются лимфатическими путями.

Промежутки между остеонами занимают вставочные пластинки. Остеоны и вставочные пластинки покрыты окружающими пластинками. Размещение остеонов в кости соответствует направлению напряжений, возникающих в них при механических нагрузках.

Параллельно ходу вставочных пластинок в них имеются слои маленьких звездообразных пустот, продолжающихся в многочисленные тонкие каналцы — «костные тельца», в которых находятся остециты - костные клетки, дающие отростки в каналцы. Канальцы костных телец соединяются между собой и с полостью Гаверсовых каналов внутренними полостями и надкостницей. Благодаря этому вся костная ткань оказывается пронизанной непрерывной системой наполненных клеточками и их отростками полостей и каналцев, по которым и проникают необходимые для жизни кости питательные вещества.

Слой компактного вещества толстый в диафизах и тонкий в эпифизах трубчатых костей, а также в губчатых и плоских костях.

Наружный слой компактного вещества образован наружными окружающими пластинками; внутренний, ограничивающий

костномозговую полость и покрытый эндостом, - внутренними окружающими пластинками. Остеоны и вставочные пластинки вместе и образуют компактное корковое вещество кости.

Губчатое вещество

Губчатое вещество состоит из костных перекладин (балок, трабекул), расположенных в определенных направлениях, по которым кость испытывает нагрузки в виде сжатия и растяжения. Оно располагается под компактным и имеет пористую структуру. По форме перекладины классифицируются на пластинчатые – ламеллярные и цилиндрические – тубулярные.

Губчатое вещество не имеет центральных каналов.

Губчатое вещество формирует эпифизы трубчатых костей, а также заполняет плоские, губчатые и смешанные кости.

Костный мозг

Различают желтый и красный костный мозг.

Желтый костный мозг расположен в костномозговой полости и представлен главным образом жировыми клетками.

Красный костный мозг расположен в губчатом веществе кости. Он, собственно, и является органом костеобразования и кроветворения.

Красный костный мозг состоит из ретикулярной ткани и интенсивно кровеноснабжается. В петлях ретикулярной ткани находятся также образующие и разрушающие кость клетки — остеобласты и остеокласты.

Клеточные элементы

Клеточные элементы костной ткани представлены *osteoblastами, osteocytes и osteoclastами*.

Osteoblastы имеют кубическую или призматическую форму и представляют собой активно синтезирующие и секретирующие клетки. Секреция синтезированных веществ осу-

ществляется всей поверхностью клеток.

Активные остеобласты формируют остеоидные пластинки вновь образующегося костного вещества путем отложения основного вещества (протеогликанов) и компонентов коллагеновых волокон с их последующей сборкой, которая осуществляется здесь же. В зоне формирования новой кости находится 300-400 остеобластов, за период в 8-9 дней синтезирующих слой остеоида (неминерализованного матрикса) толщиной в 12 мкм.

Остеобласты секретируют подавляющее большинство компонентов органического костного матрикса - коллаген I типа, щелочную фосфатазу, остеокальцин, костный сиалопротеин, остеопонтин, костные морфогенетические белки, трансформирующие факторы роста, тромбоспондин, остеонектин, коллагеназу и др.

После 10-дневного периода созревания наступает минерализация остеоида, в которой остеобластам принадлежит также ведущая роль. Процесс минерализации является кальцификацией – отложением аморфного фосфата кальция, подавляющая фракция которого находится в виде кристаллов гидроксипатитов, образующихся на коллагеновых волокнах костного матрикса.

Каждый десятый остеобласт после завершения формирования костного вещества оказывается замурованным в минерализованный матрикс. Здесь он превращается в остеоцит. Остальные остеобласты продолжают оставаться на поверхности кости, переходя в неактивное состояние и образуя барьер плоских клеток, покрывающих кость со стороны костномозгового канала и входящих в состав эндоста. Их называют также выстилающими клетками.

Срок активной жизни остеобластов составляет около 10-20 суток.

Остеоцит - зрелая костная клетка, главная функция которой

состоит в поддержании нужного уровня кальцификации ткани и целостности костного матрикса за счет участия в образовании белкового и полисахаридного компонентов межклеточного вещества, регуляции минерализации костной ткани, а также остеоцитарном остеоллизе и обеспечении ответа на механические стимулы.

Остеоциты имеют контактирующие между собой отростки длиной в 50-60 мкм при среднем размере их тела в 15-45 мкм, располагаясь, как уже отмечалось, в костных канальцах. Посредством отростков они контактируют также с выстилающими клетками и остеобластами. В дополнение к отмеченным функциям они обеспечивают внутрикостный транспорт питательных веществ, минералов и продуктов метаболизма, тем самым способствуя координации активности костных клеток.

Выстилающие клетки и остеоциты расположены так, что эффективно воспринимают любые изменения упругого напряжения костной ткани, трансформируя их в биохимические сигналы, управляющие процессами обновления костной ткани в соответствии с текущими задачами.

Остеокласт – зрелая костная клетка, главная функция которой состоит в резорбции костной ткани. Это специального типа крупные диаметром в 150 – 180 мкм многоядерные костные макрофаги. Они вырабатывают ферменты, эффективно растворяющие и разрушающие костное вещество. В зрелой кости 0,1-1% поверхности занимают лакуны, содержащие остеокласты (активная резорбция), 5-10% поверхности занимают пустые лакуны (неактивная резорбция).

Остеобласты и остеокласты в кооперации обеспечивают физиологическое обновление костных структур.

Межклеточное вещество

Межклеточное вещество, оно же костный матрикс, состоит из органической (25%), неорганической (50%) частей и воды (25%).

Органическая часть почти на 95% состоит из коллагена I типа и на 5% из других белков, а также протеогликанов.

Органические вещества костного матрикса синтезируются остеобластами и доставляются тканевой жидкостью.

Основные органические компоненты костного матрикса

- ❖ белки, осуществляющие адгезию клеток (фибронектин, тромбоспондин, остеопектин, костный сиалопротеин) и, через связывание с кальцием, минерализацию костной ткани;
- ❖ гликопротеины (щелочная фосфатаза, остеоонектин);
- ❖ протеогликаны (кислые полисахариды и гликозаминогликаны - хондроитинсульфат и гепарансульфат);
- ❖ гамма-карбоксилированные (gla) протеины (остеокальцин, gla-протеин матрикса (MGP));
- ❖ факторы роста (фактор роста фибробластов, трансформирующие факторы роста, костные морфогенетические белки) - цитокины, выделяемые клетками костной ткани и крови, осуществляющие местную регуляцию остеогенеза.

Коллагеновые волокна имеют пространственную ориентацию и придают кости пластинчатое строение. Они составляют 90% всех белков кости. Веретенообразные и пластинчатые кристаллы гидроксиапатита размещаются на коллагеновых волокнах и в их окрестностях, имея ту же ориентацию.

Идентифицировано 19 типов коллагеновых белков, которые различаются по аминокислотному составу, иммунологическим, хроматографическим свойствам, макромолекулярной организации, распределению в тканях и иным свойствам. В морфофункциональном отношении их делят на коллагены I, II, III, V типов, формирующих крупные фибриллы, коллагены IV, VI-XIX типов, образующих мелкие фибриллы и выстилающих базальные мембраны. Коллагены I и V типов называют еще пе-

рицеллюлярными, так как они откладываются вокруг клеток, где являются для последних опорными структурами. Подавляющим в костной ткани является коллаген I типа.

Молекула коллагена имеет относительную молекулярную массу около 300 кД и длину 280-300 нм. Она состоит из трех цепей, обвитых друг вокруг друга в спираль. Основные аминокислоты, входящие в коллаген, - пролин, оксипролин и глицин.

Остеобласты синтезируют и секретируют проколлаген, сборка же коллагена осуществляется во внеклеточном пространстве.

Основное вещество состоит из гликопротеинов и протеогликанов, представляющих собой высокоионизированные комплексы с выраженной ионсвязывающей способностью и играющих важную роль в кальцификации и фиксации кристаллов гидроксиапатита к коллагеновым волокнам.

Синтезируемые клетками костной ткани протеогликаны являются макромолекулами с молекулярной массой 70-80 кДа. Они состоят из стержневого белка, с которым ковалентно связаны цепи гликозаминогликанов – повторяющихся дисахаридных субъединиц (хондроитина, дерматана, кератана, гепарана). Выделяют несulfатированные (гиалуроновая кислота, хондроитин) и sulfатированные (гепарансulfат, дерматансulfат, кератансulfат) протеогликаны.

Неколлагеновые протеины представлены т-карбоксилированными белками - остеокальцином (костный и матричный Gla-протеин) и протеинами, содержащими остеопонтин и фибронектин.

Остеокальцин главным образом находится в костном матриксе. Он участвует в минерализации костной ткани и, возможно, имеет отношение к регуляции остеобластов. Его концентрация в крови считается маркером костного обмена, прежде всего, костеобразования.

Неорганическая часть сдержит в своем составе кальций

(35%) и фосфор (50%), образующие кристаллы гидроксиапатита, соединяющиеся с молекулами коллагена посредством неколлагеновых белков матрикса.

Гидроксиапатит – не единственное соединение кальция и фосфора в костной ткани. Она содержит также окта-, ди-, трикальцийфосфаты, аморфный фосфат кальция.

Кроме этого, в состав неорганического матрикса входят бикарбонаты, цитраты, фториды, соли Mg, K, Na и др.

Минеральный обмен

Образование кости — организованный во времени и пространстве процесс, при котором неорганические вещества откладываются в органический матрикс. Минеральная фаза этого процесса состоит, в первую очередь, из кальция и фосфора, скорость её образования в числе других факторов определяется концентрацией ионов этих минералов в плазме и внеклеточной жидкости.

Кальций

В костях скелета кальций представлен фосфатами — $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (85%), карбонатами — CaCO_3 (10%) и солями органических кислот — лимонной и молочной (около 5%). Вне костей скелета кальций содержится во внеклеточной жидкости и практически отсутствует в клетках.

В фосфате кальция, кристаллическом минеральном соединении, близком к гидроксилапатиту - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, некоторая часть ионов Ca^{2+} замещена ионами Mg^{2+} и еще меньшая часть ионов OH^- — ионами фтора, повышающих прочность кости.

Минеральные компоненты костной ткани находятся в состоянии химического равновесия с ионами кальция и фосфата

сыворотки крови. Клетки костной ткани могут ускорять отложение или, напротив, растворение и вымывание минеральных компонентов при локальных изменениях рН, концентрации ионов Ca^{2+} , HPO_4^{2-} и хелатообразующих соединений.

В организме взрослого человека содержится 1-2 кг кальция, 98% которого входит в состав скелета, что равно примерно 2% массы тела (около 30 моль). В крови уровень кальция находится на уровне 9-11 мг/100 мл (2,2-2,8 ммоль/л), во внеклеточной жидкости — около 20 мг/100 мл.

Регуляция обмена кальция между вне- и внутриклеточной жидкостью осуществляется паратиреотропным гормоном, кальцитонином, а также 1,25-диоксихолекальциферолом.

Уменьшение концентрации ионов кальция влечет увеличение секреции паратиреоидного гормона. Реакцией на это остеокласты усиливают растворение содержащихся в костях минеральных соединений. При этом одновременно возрастает реабсорбция ионов Ca^{2+} в почечных канальцах и, в итоге, повышается уровень кальция в сыворотке крови.

При увеличении содержания ионов кальция, напротив, секретруется кальцитонин, снижающий концентрацию ионов Ca^{2+} за счет его отложения в результате деятельности остеобластов.

В регуляции этих процессов активное участие принимает витамин D. Он требуется для синтеза кальцийсвязывающих белков, контролирующих всасывание ионов Ca^{2+} в кишечнике и реабсорбцию - в почках.

Для нормального течения процессов кальцификации необходимо постоянное поступление витамина D в организм.

Тироксин и андрогены повышают и глюкокортикоиды – понижают содержание ионов Ca^{2+} в организме человека.

Кальций поступает в организм человека с пищей. Его потребление у женщин составляет 0,9 и у мужчин - 1,1 г/сут. При этом всасывается от 0,12 до 0,67 г/сут.

Кальций пищи всасывается в тонкой кишке по двум меха-

низмам: насыщаемому (чресклеточному) - регулируется витамином D и происходит в основном в начальном отделе тонкой кишки, и ненасыщаемому - пассивная диффузия из просвета кишки в кровь и лимфу.

Объем всасываемого кальция является функцией многих переменных, одна из наиболее важных среди которых – возраст. В первые дни после рождения усваивается почти весь получаемый кальций, и далее в период роста его усвоение остается высоким. В последующем оно снижается с максимумом скорости снижения к 60 годам.

Следующая, влияющая на всасывание кальция переменная, – рацион. Всасывание больше при употреблении высококалорийной белковой пищи и ниже – растительной.

Всасывание кальция замедляется при многих патологических состояниях, таких как тиреотоксикоз, болезни почек, кишечника, гастро- и энтероэктомия, др.

Фосфор

Во взрослом организме содержится около 670 г фосфора (1% массы тела), который используется на образование костной ткани и клеточный энергетический обмен.

Около 90% фосфора, подобно кальцию, также находится в скелете. Вместе с кальцием он составляет основу твердого вещества кости.

В костях фосфор представлен труднорастворимым фосфатом кальция (до 2/3) и растворимыми соединениями (до 1/3). Большая часть остального количества фосфора находится внутри клеток, и только 1% — во внеклеточной жидкости. Поэтому уровень фосфора в сыворотке крови не отражает его общее содержание в организме.

Всасывание 70-90% объема фосфора происходит в тонком кишечнике, откуда он поступает в печень, где участвует в процессе фосфорилирования, частично откладывается в виде ми-

неральных солей, переходящих затем в кровь и используемых костной и мышечной (синтез креатинфосфата) тканью.

Качество обмена фосфатов крови и костной ткани определяется качеством процессов окостенения, поддержания нормальной костной структуры в принципе.

Скелет является резервуаром неорганического фосфора: при снижении его содержания в плазме крови он поступает в нее из скелета и, наоборот, откладывается в скелете при повышении его концентрации в плазме.

Паратиреоидный гормон снижает уровень фосфора в сыворотке крови, угнетая реабсорбцию его в проксимальных и дистальных канальцах и усиливая выведение с мочой. Кальцитонин оказывает гипофосфатемическое действие, уменьшая реабсорбцию и усиливая экскрецию фосфатов.

Витамин D, усиливая всасывание фосфата в кишечнике, повышает его уровень в крови, чем способствует фиксации фосфорнокальциевых солей костной тканью.

Инсулин стимулирует поступление фосфата в клетки, чем снижает его содержание в сыворотке крови.

Гормон роста увеличивает реабсорбцию фосфатов, а вазопрессин — экскрецию.

Суточное потребление фосфора составляет около 0,6-2,8 г. Всасывается до 70% поступившего с пищей фосфора. Так как фосфор и кальций образуют плохо растворимые соединения, высокое одновременное содержание обоих минералов в пище ухудшает их всасывание.

При почечной недостаточности из-за снижения клубочковой фильтрации развивается гиперфосфатемия. Регуляторно снижается синтез кальцитриола и тормозится всасывание кальция в кишечнике.

Гиперфосфатемия как проявление тканевого катаболизма фосфора часто развивается при диабетическом кетоацидозе.

Гипофосфатемия развивается при дефиците витамина D,

синдроме мальабсорбции, гиперпаратиреозе, диабетическом кетоацидозе (фаза восстановления), почечной недостаточности, алкоголезе, гипомагниемии, др. состояниях.

Кальций и фосфор

Обмен кальция и фосфора тесно взаимосвязаны друг с другом. Считается, что оптимальным для усвоения с пищей является соотношение фосфора и кальция 1:1-1,5.

Гиперкальциемия, снижая секрецию паратиреоидного гормона, стимулирует реабсорбцию фосфатов, которые через соединение с кальцием приводят к его отложению в тканях и гипокальциемии.

Гипокальциемия стимулирует секрецию паратиреоидного гормона и увеличивает продукцию витамина D. В результате усиливается мобилизация из костей и поступление из кишечника кальция и фосфатов.

Избыток фосфатов экскретируется с мочой (фосфатурическое действие паратиреоидного гормона), при этом в почечных канальцах возрастает реабсорбция кальция, что нормализует его концентрацию в крови.

Гипофосфатемия сопровождается усилением секреции только витамина D, что снижает секрецию и, как результат, концентрацию паратиреоидного гормона в плазме крови.

Гипофосфатемия приводит также к стимуляции абсорбции фосфата и кальция в кишечнике.

Избыток кальция выводится с мочой, так как витамин D в сравнении с действием паратиреоидного гормона усиливает его реабсорбцию в незначительной мере.

В результате описанных явлений физиологическая концентрация фосфата в плазме крови восстанавливается независимо от концентрации кальция.

Магний

На магний костей приходится около 50% его содержания в организме человека. Гипомагниемия является одной из наиболее важных причин гипокальциемии. Причинами дефицита магния являются наследственно обусловленные нарушения всасывания, алкоголизм с недостаточным питанием, нарушения функции почек, лечение гентамицином, тобрамицином, амикацином, циклоспорином, неправильное парентеральное питание.

Роль витамина D в обмене костной ткани

Витамин D играет важную роль для организма в целом. Он, в отличие от других витаминов, поступает в него не только с пищей, но и образуется в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей.

Витамин D₃ - холекальциферол или витамин D₂ - эргокальциферол гидроксилируются в печени, образуя 25-гидроксивитамин D, содержание которого в крови составляет от 20 до 50 нг/мл. Последний не обладает никакой метаболической активностью и только после последующего гидроксилирования в почках под влиянием паратиреоидного гормона превращается в активную форму 1,25-дигидроксивитамин D₃ – кальцитриол. Именно последний участвует в обеспечении гомеостазиса кальция через его регуляцию в кишечнике и костях.

В кишечнике кальцитриол регулирует всасывание кальция и фосфора и в костях - минерализацию вновь образующейся костной ткани. Транспорт кальция через клетки кишечника является активным процессом, одновременно усиливается всасывание фосфора. В точках роста костей кальций вступает в связь с неорганическими фосфатами. Остеобласты используют фосфат кальция для новообразования костной ткани.

Помимо усиления всасывания фосфора кальцитриол тормо-

зит потерю фосфора и способствует усвоению магния как “партнера” кальция во всех биохимических реакциях.

Обновление костной ткани

Клетки, в кооперации осуществляющие обновление костной ткани, носят название базальной многоклеточной единицы.

Обновление начинается с резорбции остеокластами участка “старой” костной ткани. Этот процесс занимает около 2 недель и заканчивается образованием полости резорбции. Эту полость «атакуют» остеобласты, которые в течение 3 месяцев восстанавливают костный матрикс с последующей минерализацией.

Оба процесса - резорбция «старой» и образование на ее месте новой костной ткани в физиологических условиях синхронизированы и управляются друг другом через механизмы клеточного взаимодействия остеокластов и остеобластов.

Временной интервал в последовательных эпизодах ремоделирования костной ткани в одном и том же участке скелета составляет от 2 до 5 лет. Скорость обмена скелета в целом в год составляет порядка 10%.

Пути обновления костной ткани

Выделяют два пути обновления костной ткани – прямой и непрямой (развитие кости на месте хряща) остеогенез.

Путем прямого остеогенеза формируется костная ткань плоских костей. На месте будущей кости соединительнотканые клетки начинают плотно располагаться и интенсивно васкуляризируются, формируя остеогенный островок, где они дифференцируются в остеобласты и остециты.

Путем непрямого остеогенеза (перихондральное окостенение) развивается костная ткань трубчатых костей. На месте бу-

дущей кости формируется ее модель из гиалинового хряща с надхрящницей, замещение которой на костную начинается с диафиза. Малодифференцированные клетки в составе надхрящницы диафиза дифференцируются в остеобласты, синтезирующие и секретирующие межклеточное вещество костной ткани и образующие вокруг диафиза костную манжетку из ретикулофиброзной кости. Эта манжетка далее перестраивается в пластинчатую костную ткань.

У взрослого человека прямой остеогенез является основным в обновлении костной ткани, когда старые ткани резорбируются и на их месте формируются новые.

При повреждениях, нарушающих целостность костной ткани, например, переломах с расхождением и смещением костных обломков, остеопрогениторные клетки стромы дифференцируются в клетки с иными функциональными свойствами, чем у остеобластов, и заживление происходит через образование фиброзной ткани и хряща.

При правильной фиксации отломков и их малой подвижности заживление в месте перелома осуществляется преимущественно путем формирования новой кости без образования рубцовой ткани.

Восстановление костной ткани происходит в соответствии с линиями механических напряжений, испытываемых костью в биомеханике, транслирующихся в биологическую реакцию регенерации.

Касаясь восстановления (регенерации) костной ткани после повреждения, она уникальна в том отношении, что даже большие по протяженности дефекты могут быть восстановлены полностью.

Регуляция обновления костной ткани

Регуляция обновления костной ткани является составляющей

регуляции кальций-фосфорного обмена и имеет два уровня: системный и местный, оба из которых контролируются генетическими механизмами.

Системный уровень представлен гормонами и веществами с гормоноподобным действием. При этом предполагается, что гормоны способны стимулировать экспрессию остеобласт-специфических генов.

Наиболее важное значение имеют паратиреоидный гормон, половые гормоны, метаболиты витамина D, кальцитонин, глюкокортикоиды, инсулин, тиреоидные гормоны, ретиноиды.

Так, паратиреоидный гормон повышает активность цитратсинтетазы и тем обеспечивает декальцинацию матрикса, стимулирует синтез кальцитриола и через него всасывание кальция в кишечнике, усиливает реабсорбцию кальция в канальцах почек. Он может как замедлять, так и стимулировать синтез коллагена при образовании костной ткани, активировать в малых дозах и подавлять в больших концентрациях костеобразование. Основное влияние на костную ткань - стимуляция резорбции через активацию остеокластов и остеоцитов (остеоцитарный остеолизис). Для этого его действия необходимо присутствие остеобластов.

Регуляция уровня кальция и паратиреоидного гормона осуществляется по механизму обратной связи. Его синтез стимулируют снижение содержания магния в сыворотке крови, гистамин, кортизол, допамин, секретин.

Кальцитонин (гипокальциемический гормон), который вырабатывается парафолликулярными клетками щитовидной железы, снижает уровень кальция в крови, подавляет процессы обновления и функции остеокластов, а через них – процессы резорбции костной ткани.

Главной мишенью для кальцитонина является костная ткань. Его основной биологический эффект - торможение костной резорбции за счет первичного угнетения остеокластической

активности и уменьшения количества остеокластов. Под влиянием кальцитонина зрелые остеокласты теряют гофрированную каемку и начинают перемещаться от поверхности костной резорбции внутрь костной ткани. При этом сокращается продолжительность жизни остеокластов, уменьшается их число, поскольку ингибируется дифференцировка и процесс слияния мононуклеарных преостеокластов. Кальцитонин замедляет не только спонтанную костную резорбцию, но и остеолитический процесс, стимулированный паратиреоидным гормоном, витамином D и другими факторами.

Имеются данные о положительном влиянии кальцитонина на костеобразование, в том числе подавление распада коллагена. Он есть функциональный антагонист паратиреоидного гормона, притом что оба они прямо друг на друга не влияют.

Кальцитриол стимулирует активность остеокластов через остеобласты. Он играет важную роль в их образовании и дифференцировке из клеток-предшественников. Кальцитриол также способствует усилению всасывания кальция в кишечнике и его доставке к органам и тканям.

Что касается половых гормонов, их основное биологическое действие состоит в снижении скорости резорбции костной ткани через подавление остеокластогенеза. Рецепторы к эстрогенам имеют также остеобласты, остеоциты и гипертрофированные хондроциты. Половые гормоны ингибируют также образование остеобластами и стромальными клетками костного мозга противовоспалительного цитокина IL-6, что является необходимым условием профилактики остеопороза.

Дефицит эстрогенов при гипогонадизме у женщин репродуктивного возраста и в период менопаузы является решающим фактором в развитии остеопении. Такое же последствие имеет гипогонадизм у мужчин.

Дефициту андрогенов отводится определенная роль в раз-

витии сенильного остеопороза у мужчин.

Глюкокортикоиды оказывают резорбтивное действие на костную ткань через многосторонние механизмы.

Основные механизмы влияния глюкокортикоидов на костную ткань

- ❖ снижение всасывания кальция в кишечнике
- ❖ усиление потери кальция с мочой в связи с ухудшением реабсорбции
- ❖ снижение экспрессии рецепторов для витамина D
- ❖ усиление синтеза паратиреотропного гормона
- ❖ подавление синтеза половых гормонов
- ❖ подавление синтеза простагландина E2
- ❖ подавление синтеза коллагена и неколлагеновых белков
- ❖ снижение синтеза локальных факторов роста
- ❖ прямое ингибирование функциональной активности остеобластов и дифференцировки их предшественников остеобластов.

На остеобластах находятся цитоплазматические глюкокортикоидные рецепторы, опосредующие прямое действие глюкокортикоидов на кость.

Долговременный в высоких дозах (более 20 мг/сут) прием глюкокортикоидов является одной из частых причин прогрессирования и развития лекарственного остеопороза.

Тироксин, как и другие гормоны щитовидной железы, регулирует рост и развитие, в том числе это касается стимуляции остеобластической и остеокластической активности в трабекулярной и в кортикальной костной ткани. Влияние на костный обмен может быть как прямым, так и опосредованным.

Соматотропный гормон играет важнейшую роль в росте скелета у детей. Его прямые эффекты на костную ткань, однако, ограничены в силу малого числа рецепторов к нему. Что касается зрелого возраста, его эффекты в нем достигаются путем

увеличения доступности минералов и влиянием на пролиферацию остеобластов.

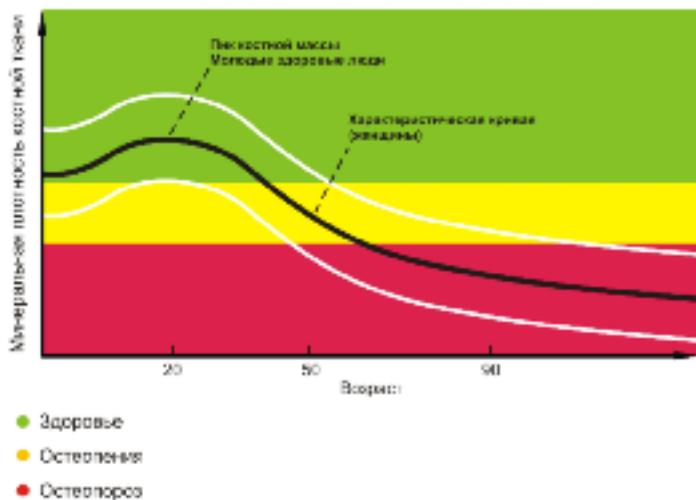
Инсулин, как системный гормон, имеет значение в физиологическом росте скелета, контролируя (стимулируя) синтез костного матрикса и образование хряща. Через активацию остеобластов он стимулирует синтез и минерализацию костного матрикса. При сахарном диабете эти явления подавляются в силу метаболических и гормональных нарушений, а также развития диабетической ангиопатии и полиневропатии.

Местный уровень обеспечивается посредством межклеточных контактов, факторов роста и дифференцировки, которыми являются различные цитокины. Большинство цитокинов (это, прежде всего, интерлейкины (ИЛ-1, 3, 6, 11), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМКГ), ФНО-а и ФНО-р) полифункциональные и вызывают разнообразные клеточные и межклеточные ответы.

В обновлении костной ткани важное значение отводится семейству инсулиноподобных ростовых факторов (ИРФ - ИРФ-1 и ИРФ-2), трансформирующему фактору роста р (ТФР-р), морфогенетическому белку (МГБ), эпидермальному фактору роста (ЭФР), трансформирующему фактору роста а (ТФР-а), фактору роста фибробластов (ФРФ), тромбоцитарному фактору роста (ТрФР). Ко многим из них имеются рецепторы на остеобластах.

Из простагландинов важная роль принадлежит простагландину Ед (ПГЕд), который регулирует костную резорбцию через стимуляцию репликации предшественников остеобластов и увеличение формирования активных остеокластов, а также под влиянием паратиреоидного гормона и глюкокортикостероидов.

Так, ключевая роль в формировании, дифференцировке и функционировании остеокластов принадлежит цитокинам семейства факторов некроза опухоли RANK, RANKL и OPG как молекулярным посредникам других медиаторов обновления



Кривая возрастной эволюции минеральной плотности костной ткани (зеленое – норма, желтое – остеопения, красное – остеопороз)

костной ткани.

RANK, рецептор-активатор ядерного фактора κB , экспрессируется на поверхности гемопоэтических клеток-предшественников остеокластов - рецепторов для RANKL. RANKL, лиганд рецептора-активатора ядерного фактора κB , экспрессируется на остеобластах и стромальных клетках, а также Т-лимфоцитах и др. клетках. Он связывается с RANK, находящимся на предшественниках

остеокластов, стимулируя дифференцировку и активность, а также ингибируя апоптоз остеокластов. OPG – остеопротегерин, растворимый «ложный» рецептор RANKL, конкурентно тормозит связывание RANKL с RANK, чем блокирует образование остеокластов и таким образом способствует повышению массы костной ткани.

Система RANKL/RANK/OPG, точнее, баланс между продукцией RANK и OPG занимает центральное место в регуляции резорбтивной активности остеокластов как первого необходимого звена в обмене костной ткани.

Возрастная эволюция костной ткани

В процессе жизнедеятельности кость постоянно обновляется с периодом в 30 лет. В физиологических условиях она “растет” в детском и юношеском возрасте с достижением пика костной массы к 17 годам. В первом периоде зрелого возраста наблюдается баланс в процессах, лежащих в основе обновления кост-

ной ткани, и ее масса устанавливается на относительно стабильном уровне. Спустя этот период, костная масса начинает снижаться примерно со скоростью 0,3-0,5% в год.

Одним из важных критериев состояния и возрастной эволюции костной ткани считается ее масса, которую принято оценивать по минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Считается, что костная масса возрастает в детском и юношеском возрасте, достигая своего пика в возрасте 17 лет, после чего снижается, сначала в виде тенденции, но с наступлением климакса более быстро. Точный возраст достижения пиковой костной массы оценивается в точках скелета, в которых оценивается и возрастная потеря костной массы.

Подростковый возраст критический в формировании костной ткани, так как 90-процентный пик костной массы достигается к 18 годам. Достаточное в этом возрасте употребление молока как основного источника кальция (Ca) закладывает фундамент состояния костной системы на все последующие годы жизни. Самоограничение употребления молока и его продуктов подростками негативно сказывается на развитии костной ткани и повышает риск остеопороза в старшем возрасте.

Pediatrics, September 2007; 120; e669-e677.

После наступления менопаузы (климакс) у женщин наблюдается значительное ускорение снижения костной массы, достигающее 2-5% в год, которое сохраняется на этом уровне до конца пожилого возраста. В общей сумме женщины теряют порядка 30-50% массы костной ткани. У мужчин эти потери начинаются несколько позже (с более поздним наступлением климакса) и составляют 15-30%.

Формирование костной ткани в процессе роста и развития человека происходит двумя способами: из соединительной ткани или из хрящевой ткани.

Первым способом развиваются кости свода и боковых отделов черепа, нижняя челюсть и ключица - так называемые покровные или облегающие кости. Вначале образуются островки костной ткани, которые затем сливаются между собой.

Остальные кости скелета, которых большинство, развиваются из хрящевой ткани, имеющей такую же форму, как будущая кость. Хрящевая ткань рассасывается и на ее месте образуется костная ткань. Процесс этот может идти как с поверхности хряща, от окружающей его оболочки – перихондрия, трансформирующегося далее в надкостницу, так и внутри него. Сформировавшаяся надкостница представляет собой тонкую прочную соединительнотканную пластинку, которая богата кровеносными и лимфатическими сосудами, нервами. Она состоит из двух слоев. Наружный слой надкостницы волокнистый, внутренний - ростковый, камбиальный (остеогенный, костеобразующий), прилежит непосредственно к костной ткани.

Надкостница является источником остеобластов, обеспечивающих отложение костной ткани на наружной поверхности, в то время как остеокласты эндоста разрушают и рассасывают кость, тем самым, расширяя костномозговую полость. Даже при отсутствии общего роста происходит постоянная перестройка костной ткани: старая костная ткань рассасывается и заменяется новой.

В трубчатых костях развитие костной ткани начинается в нескольких точках, отдельными точками окостенения обладают эпифизы и диафиз. Рост кости трубчатой кости в длину происходит, главным образом, в частях ещё не окостеневших (в трубчатых костях между эпифизами и диафизом), но отчасти и путём отложения новых частиц ткани между существующими («интуссусцепция»). Утолщение костей происходит путём отложения на поверхности кости новых слоев («аппозиция») благодаря деятельности остеобластов надкостницы, которая обладает хорошей способностью воспроизводить разрушенные и

удалённые части кости.

В результате одновременно протекающих процессов костеобразования и резорбции изменяются внутреннее строение, форма и величина кости. Выраженность этих изменений, влияющих на конструкцию кости, зависит от многих факторов: наследственности, условий внешней среды (физической нагрузки, характера выполняемой работы и т.д.), социальных факторов.

Перестройка костной ткани регулярно происходит в ответ на функциональные изменения, например, уплотнение и разрастание (остеофиты) ее в тех участках, где увеличивается давление за счет веса. Также она играет ведущую роль при восстановлении кости после травм и переломов, когда за первичным заживлением раны следует перестройка, которая постепенно восстанавливает исходную форму кости.

Возрастная инволюция всего опорно-двигательного аппарата, прежде всего костей, начинается уже с 40-летнего возраста. В последующем эти явления только нарастают, особенно ускоряясь при наступлении климакса, и более выражены у женщин в связи с особенностями женского организма.

В старческом возрасте практически у каждого развивается так называемый старческий остеопороз, физиологической базой которого по И.В. Давыдовскому служат возрастные изменения в белковом и минеральном обмене. Граница между возрастной физиологией и патологией здесь является весьма хрупкой, так как возникающие в связи с развивающимся остеопорозом переломы у пожилых, если речь касается шейки бедра, часто становятся для них фатальными.

Возрастная периодизация эволюции минерализации костной ткани

- ❖ от рождения до 25-30-летнего возраста – активное костеобразование с достижением пика костной массы

- ❖ 25-45 летний возраст - период поддержания пика костной массы (чем выше достигнутый пик костной массы, тем более человек защищен от хрупкости костей в последующей жизни)
- ❖ 45-70 летний возраст - менопаузальный и постменопаузальный периоды у женщин с преобладанием деструктивных процессов в костной ткани и возрастающим риском переломов:
 - быстрая фаза потери костной ткани - первые 5 лет менопаузы (ежегодная потеря минеральной плотности костной ткани в позвоночнике около 3%)
 - медленная фаза потери костной ткани - примерно с 55 лет (ежегодная потеря минеральной плотности костной ткани в позвоночнике 0,5-1,0% в зависимости от участка скелета)
- ❖ возраст старше 70 лет - повышенная хрупкость скелета (остеопороз связан с потерей минералов и ухудшением микроархитектоники костей).



Природа и механизмы остеопороза

Причинные и рисковые факторы

Причинных (этиологических) и рисковых факторов у остеопороза более чем достаточно, и границу между ними четко провести не удастся. На определенном этапе они определенно рисковые (факторы риска), но с некоторого момента часть из них становятся ключевыми в остеопорозе, причинными, этиологическими, запускают его механизмы.

До развития остеопороза присутствие этих факторов есть свидетельство высокой вероятности (опасности) его развития и побуждает врача и пациента к системным мероприятиям по его профилактике. С манифестацией остеопороза они уже рассматриваются как

причинно связанные с ним, и потому становятся одной из задач его лечения.

Многие из этих факторов характерны для других соматических заболеваний, что, в общем, отражает задействование в них общих механизмов. Но имеются и специфические факторы, связанные с самой природой остеопороза.

Классификация рисковых и причинных факторов остеопороза

- ❖ генетические
- ❖ гормональные
- ❖ обусловленные образом жизни (включая стиль питания)
- ❖ обусловленные сопутствующими заболеваниями
- ❖ обусловленные длительным приемом отдельных видов лекарств
- ❖ обусловленные комбинацией рисковых и причинных факторов

Генетически обусловленные

- 1) этническая принадлежность (европеоидная и монголоидная расы)
- 2) семейная агрегация (переломы шейки бедра и позвоночника в анамнезе у близких родственников)
- 3) наследственность (снижение костной массы при формировании неадекватно низкого пика костной массы в молодом и интенсивной потере в пожилом возрасте – до 60-80% молодых женщин) – допускается генетическая предрасположенность среди лиц любого возраста в 50% и более
- 4) пожилой и старческий возраст (доживание)
- 5) женский пол (у женщин потеря костной массы вдвое больше, чем у мужчин в соответствующих возрастных группах - риск заболеть остеопорозом для мужчины в три раза ниже, чем для женщин)

- 6) низкая масса тела (до 56 кг у белых и 50 кг у азиатских женщин, до 70 кг у мужчин)
- 7) низкий пик костной массы
- 8) хрупкое телосложение
- 9) большая осевая длина шейки бедра
- 10) отсутствие генерализованного остеоартроза.

Обусловленные гормональными нарушениями

- 1) гормональные нарушения (обмен костной ткани находится под гормональным контролем)
- 2) ранняя или хирургическая (удаление яичников) менопауза (одно из разновидностей гормональных нарушений и его последствий)
- 3) позднее начало менструаций
- 4) длительные периоды аменореи до наступления менопаузы (начало менструального цикла после 15 лет, первичная или вторичная аменорея увеличивают риск развития остеопороза)
- 5) бесплодие (первичное, вторичное).

Обусловленные образом жизни (включая стиль питания)

- 1) курение (более низкая плотность костной ткани, более высокий риск переломов проксимального отдела бедренной кости и позвонков)
- 2) злоупотребление алкоголем (замедление формирования новой кости, сопутствующие заболевания печени с метаболическими нарушениями, ухудшение координации движений и периферическая невропатия как факторы повышенного риска переломов)
- 3) злоупотребление кофе (вымывание кальция из костей кофеином)

- 4) низкая физическая активность, длительные периоды иммобилизации (инфаркт миокарда, инсульт, тяжелые инфекционные и др. заболевания), сидячий образ жизни (снижение стимулирующего влияния мышечной активности и механической нагрузки на рост костной массы)
- 5) избыточная физическая нагрузка (вымывание кальция из костной ткани)
- 6) непереносимость молочных продуктов (врожденная аномалия, связанная с дефицитом лактозы в организме человека)
- 7) низкое потребление кальция (алиментарные причины, заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождаемые снижением всасываемости кальция)
- 8) дефицит витамина D (алиментарные причины, гипоинсоляция (северные территории))
- 9) длительное парентеральное питание

Обусловленные сопутствующими заболеваниями

- эндокринные (первичный гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, сахарный диабет, синдром Кушинга, болезнь Аддисона, первичный гипогонадизм, гиперпролактинемия)
- крови (множественная миелома, системный мастоцитоз, лимфома, лейкоз, пернициозная анемия)
- воспалительные ревматические (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, полимиозит/дерматомиозит, системная красная волчанка)
- системы пищеварения (нарушение всасывания, вызванное желудочно-кишечными заболеваниями), болезнь Крона, хронические заболевания печени)
- легких

- нервной системы
- застойная сердечная недостаточность
- хроническая почечная недостаточность
- состояние после пересадки органов.

Обусловленные длительным приемом отдельных видов лекарств

- Глюкокортикоиды (>7,5 мг преднизолона более 6 мес)
- Тиреоидные гормоны (тироксин)
- Прямые, непрямые антикоагулянты
- Антиконвульсанты
- Препараты лития
- Средства химиотерапии
- Метатрексат
- Циклоспорин А
- Антибиотики тетрациклинового ряда
- Петлевые диуретики
- Противосудорожные препараты (фенитоин)
- Фосфат-связывающие антациды
- Агонисты и антагонисты гонадотропного и гонадотропин-рилизинг гормона.

Отдельно рассматриваемые факторы риска переломов

- 1) низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ) - снижение МПКТ на одно стандартное отклонение ниже физиологической нормы удваивает риск развития перелома
- 2) факторы, не зависящие от минеральной плотности костной ткани - атравматический перелом в анамнезе увеличивает риск новых переломов в 1,5-4 раза
- 3) наличие атравматических переломов у родственников

- 4) критически высокий рост - частота переломов у женщин выше 172 см в 2 раза больше, чем при росте ниже 160 см; у мужчин критически высокий рост - 183 см.

Нарушения обмена костной ткани

В соответствии с Рекомендациями рабочей группы ВОЗ по обследованию и лечению больных остеопорозом, этиологические и патогенетические факторы, лежащие в основе его развития и механизмах, либо нарушают формирование костной ткани во время роста, либо способствуют нарушениям ее обновления в силу десинхронизации процессов костеобразования и костеразрушения из-за преобладания вторых над первыми. Очевидно также, что проблемы с формированием костной ткани во время роста влекут за собой нарушения ее обновления и в зрелом возрасте.

В соответствии с гипотезой «фетального программирования», постулирующей, что одним из механизмов развития хронических заболеваний у взрослых являются нарушения внутриутробного развития, дети, родившиеся с малым весом к сроку гестации, становясь взрослыми, имеют повышенный риск развития не только кардиоваскулярных заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, но и остеопороза.

Pediatrics June 2007; 119; e1264-e1270.

Отрицательно влияющие на костеобразование факторы в период роста

- недостаток витамина D как вследствие проблем питания, так и низкой инсоляции
- неполноценное питание с недостаточным потреблением кальция и/или белков

- низкая физическая активность, особенно длительное вынужденное пребывание на постельном режиме (по поводу болезни)
- детские болезни и аномалии развития, прежде всего гиперкортицизм, недостаток гормона роста, нервная анорексия, аменорея, а также заболевания, требующие длительного приема глюкокортикоидов, химиопрепаратов либо лучевого облучения
- комбинация факторов.

Отрицательно влияющие на костеобразование факторы в зрелом возрасте

- гипогонадизм, когда с наступлением климакса или после операций на половых железах из-за недостатка эстрогенов в обновлении костной ткани процессы костеразрушения преобладают над процессами костеобразования
- неполноценное питание с недостаточным потреблением кальция и/или белков
- недостаток витамина D как вследствие проблем питания, так и низкой инсоляции
- перечисленные в факторах риска соматические заболевания, в первую очередь эндокринные: первичный гиперпаратиреоз, гипертиреоз и гиперкортицизм
- комбинация факторов.

И природа, и механизмы являются гетерогенными, далеко не исчерпываясь каким-либо одним этиологическим либо патогенетическим фактором.

Потеря костной массы при остеопорозе захватывает все слои кости, что естественно приводит как к уменьшению ее плотности с увеличением объема и числа костномозговых полостей, так и истончению коркового слоя. Из-за того, что костеобразование со стороны надкостницы замедляется, диаметр кости не уменьшается, а периостальная поверхность сохраняет гладкость. В губчатой кости трабекулы также истончаются и

уменьшаются в числе. Этот процесс не является равномерным. Так, в телах позвонков это происходит в первую очередь с горизонтально ориентированными трабекулами.

Процесс потери костной массы на определенном этапе достигает того (критического) уровня, когда она уже не может выдерживать обычные механические нагрузки, что и приводит к резкому падению прочности и развитию переломов.

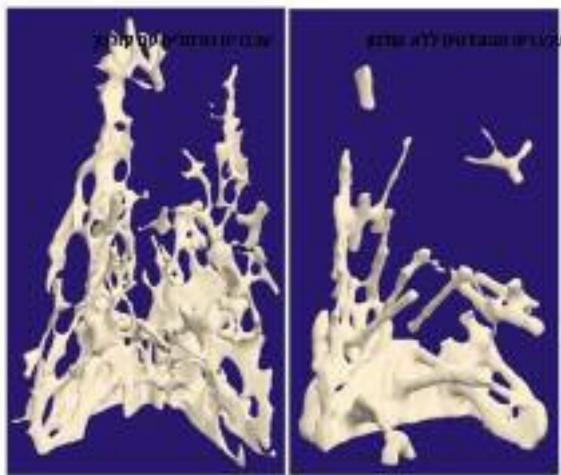
Структурные механизмы остеопороза не изучены досконально, и здесь много пищи для пытливого мозга.

Более-менее изучены явления, связанные с разрушением (резорбцией) костной ткани, тогда как, акцентируем, здесь имеет место десинхронизация в процессах костеобразования и костеразрушения. Только запаздывание и замедление одного костеобразования при, казалось бы, обычном темпе и объеме протекающих резорбтивных процессов уже будет приводить к

уменьшению и обеднению костной ткани с понижением ее массы.

Что касается костеразрушения, основной его формой считается остеокластическая. Так как остеокласты обычно обнаруживаются в резорбционных (эрозионных) лакунах, процесс еще получил название лакунарного остеолиза. Следует, однако, заметить, что в соответствии с современными представлениями остеокласты осуществляют только одну фазу обновления костной ткани - растворение минерального компонента матрикса.

Выделяют также остеоцитарный или периостеоцитарный остеолиз, который проявляется расширением остеоцитарных лакун и костных канальцев. Он имеет ме-



Влияние канибалоидов на тонкую структуру губчатого вещества костной ткани (слева – до и справа – после воздействия)

сто как в компактном, так и в губчатом веществе кости и связан с синтезом и секрецией остеоцитами протеолитических ферментов.

Существует гипотеза о неклеточном аутолизе, без присутствия остеокластов или других клеток, но в нее верится с трудом. Не могут же ферментные системы быть «манной небесной».

Andreas Zimmer и Meliha Karsak из the Bonn-based Life & Brain Center в Germany с коллегами из Israel, Великобритании и США открыли регуляторный механизм в потере костной ткани, связанный с химическими рецепторами с ранее неизвестной функций, который может стать основой нового лечения.

Каннабиноиды открыты в 1992 году и представляют собой жирные кислоты. Они связываются, активируя, с двумя типами рецепторов CB1 и CB2. Первый тип рецепторов найден в нервной системе и имеет отношение к психоактивным эффектам, второй – в иммунной системе. CB1-рецепторам принадлежит значение в устранении отрицательных эмоций и боли, связанных с прошлым опытом, а вот со снижением функционирования CB2-рецепторов, как оказалось, связано увеличение числа остеокластов, разрушающих костную ткань. Более поздние исследования показали, что эндоканнабиноиды регулируют рост кости. По результатам обследования 160 женщин с остеопорозом и 240 здоровых женщин ученые обнаружили специфический вариант гена CB2, более часто ассоциируемый с остеопорозом. Женщины с этой мутацией имеют в 3 раза больший риск развития остеопороза. На сегодня уже разработано новое синтетическое соединение, получившее шифр HU-308, которое способно активировать CB2-рецепторы и тем оказывать антиостеопоротическое действие.

www.reactivereports.com/51/51_3.html

Значение низкой физической активности как рискованного, при-

чинного и патогенетического фактора в развитии остеопороза подтверждают исследования так называемого иммобилизационного остеопороза, а также результаты наблюдения за изменениями костной ткани у космонавтов в длительных космических экспедициях. Для обновления кости важно, чтобы она не «бездельничала», как важно для здоровья в целом иметь высокую физическую форму.

Традиционно остеопоротические переломы у женщин описывали как постменопаузальный остеопороз без учета возраста и типа переломов. Остеопороз у мужчин называли сенильным или инволюционным. И только позднее стали говорить о сенильном и постменопаузальном остеопорозе у женщин после достижения ими 70-летнего возраста. Это произошло в 1983 г., когда были выделены два типа остеопороза: постменопаузальный или пресенильный (тип I) и сенильный или инволюционный (тип II). Тип I был связан с ускоренной потерей костной массы у женщин в течение 15-20 лет после прекращения менструаций и переломами костей с преимущественно трабекулярным строением, и тип II – со старческим возрастом и потерей костной массы в трабекулярной и кортикальной кости. В жизни определенно мы чаще все-таки встречаемся с неклассифицированным типом I+II, остеопороза, когда возрастная инволюция вносит свою лепту в постменопаузальный остеопороз.

Главная причина постменопаузального остеопороза связывается с дефицитом эстрогенов, и заместительная терапия ими действительно эффективна в отношении снижения темпов потери костной массы и снижения частоты переломов. Допускается, что дефицит эстрогенов ведет к уменьшению продукции кальцитонина, и, как результат, ускоряется и интенсифицируется деструкция костной ткани. Другой возможный механизм постменопаузального остеопороза связывают с изменением продукции $1,25(\text{OH})_2\text{O}_3$, так как дефицит эстрогенов снижает синтез активного метаболита витамина D и уменьшает аб-

сорбцию кальция в кишечнике. Имеются также данные, что эстрогены изменяют чувствительность костных клеток к паратиреоидному гормону, чем замедляют стимулированную им резорбцию и ингибируют коллагеназную активность макрофагов как предшественников остеокластов. Обсуждается также значение прогестинов. В связи со снижением синтеза эстрогенов и прогестерона остеобласты лишаются их стимулирующего действия, тогда как остеокласты продолжают функционировать в обычном темпе – налицо десинхронизация в костеобразующих и костеразрушающих процессах с причиной в замедлении и ослаблении костеобразования. В результате губчатое вещество кости начинает быстро «убывать». Так как губчатое вещество преобладает в центральных отделах скелета, именно здесь потеря костной массы оказывается большей и именно здесь риск переломов оказывается наиболее высоким.

Подобная картина имеет место и в старческом возрасте (сенильный остеопороз), когда просто уменьшаются количество и активность остеогенных клеток, без которых не может происходить образование костного матрикса. Основными причинами здесь считают снижение потребления кальция из-за нарушения его абсорбции в кишечнике и дефицита витамина D с развитием вторичного гиперпаратиреоза. Кроме того, снижение уровня гормона роста, как и системных и местных ростовых факторов, дополнительно понижает остеобластическую активность. Нельзя не учитывать и снижение физической активности в этом возрасте.

Наибольшее значение в развитии остеопороза в старческом возрасте имеет белковый дефицит, когда при обилии поступающего с пищей кальция нельзя добиться его задержки в костях и предотвратить прогрессирование остеопороза. Как указывает И.В. Давыдовский, остеопоротическая кость у пожилых не является просто «голодной» в отношении кальция, и остеопороз у них означает не потерю кальция или недостаток его от-

ложений, но потерю костного вещества как такового.

Атрофия охватывает компактное и губчатое вещество кости. Большие потери происходят именно в губчатом веществе, которое все на большем протяжении просто исчезает. Лучше сохраняются только те внутрикостные балки, на которые приходится наибольшая функциональная нагрузка. Гаверсовы каналы расширяются, компактное вещество истончается, и тогда кости, как, например, при остеопорозе лопаток или плоских костей черепа, образно характеризуют как бумажные или стекловидные.

Сенильный остеопороз охватывает весь скелет, но степень изменений в его разных отделах оказывается весьма разной.

Весьма характерно «расплющивание» позвонков, которые начинают сравнивать с позвонками рыб, челноками или клиньями. Расплющивание более выражено по передней поверхности позвонков, испытывающих более всего осевые физические нагрузки.

Позвоночник деформируется – развиваются грудной кифоз и поясничный лордоз. С его искривлением и уплощением, подобными изменениями стопы рост уменьшается. У мужчин уменьшение роста достигает 10 см, у женщин - 15 см и более.

Сенильный остеопороз не жалует никакие кости - черепа, плечевого и тазового поясов, ребра, др.

Ювенильный остеопороз характеризуется генерализованной остеопенией из-за системного отрицательного кальциевого баланса. Большое значение в его развитии придается дефициту $1,25(\text{ОН})_2\text{O}_3$ и снижению секреции кальцитонина. Этот вид остеопороза является обратимым.

Что касается идиопатического остеопороза (женщины в возрасте 20-50 лет и мужчины в возрасте 25-60) – мужчины заболевают в 2 раза чаще женщин, в качестве его возможных причинных факторов обсуждают гипо- или гипергонадотропный гипогонадизм с минимальными клиническими проявлениями,

низкую пиковую костную массу, др. факторы.

При гормональном дисбалансе с вовлечением кальцитонина, паратиреоидного гормона и метаболитов витамина D возможна преждевременная минерализация зон роста и прекращение роста кости в длину, равно как возможен противоположный процесс с формированием гигантизма.

При экзогенном гиперкортицизме (терапевтическое использование глюкокортикоидов) остеопороз развивается у 20-40% пациентов, при эндогенном (синдром, болезнь Иценко-Кушинга) - у 50-95%. Для него всего характерно поражение костей осевого скелета (тел позвонков, ребер, костей таза и свода черепа, головки бедренной кости). В детском возрасте отмечается задержка роста. Глюкокортикоиды сами подавляют функции остеобластов, но также ингибируют стимулирующий эффект простагландинов и ростовых факторов, а также и усиливают ингибирующее действие паратиреоидного гормона. Они также замедляют абсорбцию кальция в кишечнике и реабсорбцию в почках, нарушают его баланс с транзиторной гипокальциемией. Придается также значение снижению половой (гипогонадотропный гипогонадизм) и соматотропной функции гипофиза. Развивающийся при использовании экзогенных глюкокортикоидов вторичный гиперпаратиреоидизм приводит к ускорению резорбции костной ткани без ее компенсаторного роста.

С гипертиреозом связано повышение уровня костного обмена. Увеличение резорбции костной ткани веден к гиперкальциемии, которая имеет место у 50% больных тиреотоксикозом, тогда как уровни паратиреоидного гормона и 1,25(OH) снижаются. Падает также кишечная абсорбция кальция. Наблюдаемое усиление костеобразования не компенсирует резко ускоряющейся костной резорбции и костная масса начинает уменьшаться. Эти явления у женщин особенно усиливаются в менопаузу.

При гипотиреозе также происходит нарушение кальциевого метаболизма со снижением его уровня в крови и усилением выделения с мочой, повышается уровень тиреотропного гормона. В результате процессы костного обновления замедляются.

Первичный гиперпаратиреоз в своих основных проявлениях имеет прогрессирующую остеопению и патологические переломы костей. Изменения в первую очередь наступают в трубчатых костях, позже присоединяются деформации скелета. Развивается так называемая “утиная” походка. Переломы могут возникать спонтанно. Ключевая роль в костных нарушениях принадлежит избыточной секреции паратиреоидного гормона с активацией костного метаболизма и преобладанием в нем деструктивных процессов над костеобразовательными.

Влияние соматотропного гормона на метаболизм костной ткани не ограничивается препубертатным периодом. Большинство случаев его недостаточности во взрослом возрасте связывают с гипофизарными или окологипофизарными опухолями. При недостаточности гормона минеральная плотность костной ткани (МПКТ) снижается, что служит причиной остеопоротических переломов костей.

Развитие остеопороза при сахарном диабете продолжает оставаться темой дискуссий, однако известно, что пациенты с сахарным диабетом I типа и абсолютной инсулиновой недостаточностью более подвержены остеопорозу, чем с сахарным диабетом II типа. Развитию остеопороза при сахарном диабете способствуют нарушения в минерализации костной ткани, преобладание резорбтивных процессов в костной ткани, обусловленный сниженной секрецией инсулина недостаток активных метаболитов витамина D с вытекающими последствиями. Нарушения зрения способствуют росту частоты падений, провоцируя возникновение переломов.

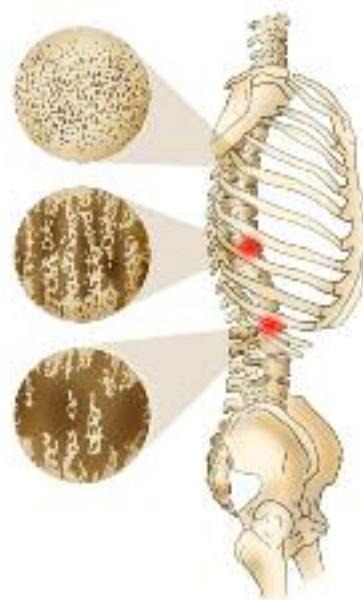
Свой вклад в развитие и прогрессирование остеопороза вносят заболевания желудочно-кишечного тракта, которому при-

надлежит ключевая роль в абсорбции продуктов питания, в том числе имеющих отношение к минеральному обмену и развитию костной ткани в целом. При любых заболеваниях желудка, кишечника, печени, поджелудочной железы нарушаются всасывание и обмен витамина D и его метаболитов, равно как и имеет место мальабсорбция кальция.

Остеопороз часто сопровождает ревматические заболевания. При ревматоидном артрите развивается периартикулярный и генерализованный остеопороз. Первый является одним из наиболее ранних его признаков и связывается с синтезом провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке. Второй развивается в более позднем периоде и рассматривается как следствие хронического ревматоидного воспаления и снижения физической активности больных. При анкилозирующем спондилоартрите (болезни Бехтерева) в позвоночнике и проксимальных отделах бедра, но не в костях запястья, наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани, которое с развитием заболевания в позвонках может уменьшаться, но в проксимальных отделах бедра усиливается. В развитии остеопороза при ревматических заболеваниях значение помимо хронического воспаления принадлежит также использованию глюкокортикоидов, которые даже в малых дозах показывают такое действие.

При специфических патологических процессах (опухолевых, включая опухолевые заболевания крови, специфическом (гранулематозном) воспалении, др.) разрушение костной ткани обеспечивается и другими, в том числе воспалительными, клетками.

Так, в воспалительном процессе при ревматоидном артрите



Позвоночный столб, сверху вниз в выносах структура тел позвонков в норме, при остеопении и остеопорозе



16 Проксимальный отдел бедренной кости слева направо в норме, при остеопорозе без перелома и с переломом



Тонкое строение губчатого вещества трубчатой кости при остеопорозе

и прогрессировании остеопороза имеются общие механизмы, которые состоят в дисбалансе образования воспалительных и противовоспалительных цитокинов. Такие цитокины, как интерлейкины ИЛ-6, ИЛ-1, фактор некроза опухолей (ФНО-альфа), ИЛ-11 и другие, не просто являются важными локальными медиаторами, но принимают активное участие в обеспечении хронического воспаления при ревматоидном артрите.

Интенсивность метаболизма в трабекулярной кости в 8 раз больше, чем в кортикальной кости, и остеопороз намного ранее проявляется здесь. Остеопоротические переломы происходят наиболее часто также именно здесь.

Уменьшение массы костной ткани

Уменьшение массы костной ткани при остеопорозе сегодня рассматривается как следствие формирования неадекватно низкого ее пика в молодом возрасте и интенсивной потери в последующем.

Уменьшение массы костной ткани не сопровождается существенным снижением соотношений объемов ее

минеральной и органической составляющих, как и каким-либо нарушением их структуры. При остеопорозе происходит истончение кортикального слоя кости и истончение, а также уменьшение числа трабекул губчатой кости при нормальных размерах остеоидных слоёв.

Любые изменения в скоростях костеобразования и костеразрушения с относительным преобладанием вторых процессов над первыми вызывает уменьшение объема костной ткани.

Скорость костеобразования считается нормальной при постменопаузальной остеопорозе и сниженной – при сенильном. В отдельных случаях она может повышаться, однако это имеет место на фоне преобладающих по скорости процессах рассасывания костной ткани.

Остается открытым вопрос о роли цитокинов в патогенезе остеопороза, так как они регулируют процессы обновления костной ткани в целом, а не только ее разрушение. Также не установлена роль глюкокортикостероидов в этом явлении, при том обстоятельстве, что их обмен прямо связан с климаксом и постарением в целом.

Доказана роль в патогенезе остеопороза тучных клеток, в том числе касательно одного из их секретов – гепарина.

Значение в уменьшении костной массы при остеопорозе принадлежит всей совокупности рискованных и этиопатогенетических факторов.

Снижение прочностных свойств костной ткани

Уменьшение массы костной ткани приводит к повышению ее хрупкости и понижению прочности, что имеет следствием деформации и высокую вероятность переломов костей.

В причинах снижения прочности костной ткани помимо простого уменьшения ее массы лежат генетические мутации, которые нарушают образование играющих для ее принципиаль-

ное значение некоторых типов коллагена, и/или предопределяют нарушения эстрогеновых рецепторов и лептинов (гормонов головного мозга), с которыми связывают низкую массу тела и ожирение.

Снижение прочности костной ткани с увеличением риска переломов достоверно растет с возрастом, повышаясь у женщины европейской расы после 80 лет на 3 % ежегодно.

Независимо от возраста у европейских женщин постменопаузального возраста риск переломов в три раза выше, чем у пожилых мужчин, составляя в среднем около 15%. У женщин негроидной расы он на 75%, а азиаток и латиноамериканок – на 50% ниже, чем у белых.

Среди женщин белой расы средний возраст, при котором наибольшая частота переломов шейки бедра, составляет 80 лет.

Возраст, в котором наиболее высока вероятность переломов позвоночника, составляет около 65 лет, причем он более тесно связан с постменопаузой, чем возраст, в котором наиболее часто происходят переломы шейки бедра.

Переломы позвоночника также чаще распространены среди женщин, чем мужчин, и более часто встречаются среди представителей белой расы.

Частота переломов запястья и других костей периферического скелета (не считая бедра) возрастает в климаксе, и вероятность их спустя 15 лет после менопаузы оказывается возросшей в 10 раз, после чего стабилизируется.

С возрастом частота переломов костей на излом резко падает и, например, в старческом возрасте возрастает не только в связи с травмой, нередко незначительной, но и просто спонтанной физической нагрузкой на кость.

Нарушения обмена кальция и фосфора

Фосфор и кальций являются основными минералами в кост-

ной ткани, благодаря которым кость обладает необходимыми вязкоупругими свойствами, жесткостью и прочностью, позволяющими ей выдерживать значительные динамические и статические нагрузки. При их дефиците эти свойства кости снижаются и возникает высокая опасность деформаций и переломов.

Особенно опасным считается нарушение обмена кальция и фосфора у детей и подростков, когда происходит формирование необходимой костной массы, закладываются основы и потом достигается так называемая пиковая костная масса, определяющая прочность кости на многие годы предстоящей жизни.

При недостатке кальция в этом возрасте образуются кости с тонким кортикальным слоем, меньшим числом и более тонкими трабекулами. Одновременно с этим усиливается эндостально-трабекулярная резорбция, нарушается баланс в процессах костеобразования и костеразрушения с преобладанием вторых над первыми. При этом становится невозможной реализация генетической программы по развитию костной ткани.

Существует обратная зависимость между содержанием кальция и фосфора в сыворотке крови. Одновременно высокое их содержание наблюдается при гиперпаратиреозе, а низкое - при рахите. При высоком содержании фосфора в пище в желудочно-кишечном тракте образуется невсасывающийся трехосновной фосфорнокислый кальций. Однако и при недостатке фосфатов всасывание кальция также может снижаться. Другими словами, речь идет об оптимальных для всасывания минералов соотношениях кальций/фосфор.

Повышение содержания кальция в сыворотке крови (гиперкальциемия) может быть связано с его избыточным поступлением во внеклеточную жидкость из подвергающейся резорбции костной ткани, а не только в связи с пищей или со снижением почечной реабсорбции.

Наиболее частой причиной гиперкальциемии (90% случаев)

выступают первичный гиперпаратиреоз и злокачественные новообразования.

К редким причинам гиперкальциемии относят гранулематозные заболевания (включая саркоидоз), гипервитаминоз D, тиреотоксикоз, длительное использование тиазидных диуретиков и препаратов лития. Она может быть также связана с молочно-щелочным синдромом, длительной обездвиженностью, наследственной гипокальциурической гиперкальциемией, почечной недостаточностью и др. состояниями.

При длительной гиперкальциемии, особенно на фоне нормального или повышенного уровня фосфатов в сыворотке, фосфат кальция откладывается в стенке кровеносных сосудов, соединительной ткани вокруг суставов, слизистой желудка, роговице глаз, паренхиме почек.

Важной причиной снижения общей концентрации кальция в сыворотке является гипоальбуминемия. Она наблюдается при гипопаратиреозе, резистентности к паратиреоидному гормону (псевдогипопаратиреозе), авитаминозе D, почечной недостаточности, выраженной гипомагниемии, гипермагниемии, острым панкреатите, некрозе скелетных мышц (рабдомиолизе), распаде опухолей, многократном переливании цитратной крови.

Гиперкальциурия является результатом повышенного потребления кальция с пищей, передозировки витамина D, канальцевых расстройств, повышенного распада костной ткани. Гипокальциурия, напротив, наблюдается при гипопаратиреозе, гиповитаминозе D, гипокальциемии, снижении клубочковой фильтрации.

При снижении уровня кальция в крови он усиленно высвобождается из костей, как его естественного хранилища. Высвобождение происходит под действием паратгормона.

Любые причины, вызывающие нарушение всасывания кальция и витамина D в желудочно-кишечном тракте, как и ускорение их выведения из организма, могут вызывать остеопороз.

В нарушениях обмена кальция в организме помимо дефицита витамина D большое значение принадлежит также снижению поступления витаминов А, Е, С, а также полиненасыщенных жирных кислот.

Остеопороз сопровождается усилением свободнорадикальных процессов, что имеет следствием нарушение транспортных механизмов переноса ионов кальция с нарушением кальцификации костного матрикса, торможением биосинтеза белков, нуклеиновых кислот и другими явлениями, в итоге усиливающими деминерализацию костной ткани.

Наиболее часто остеопороз связан с инволюцией организма. У женщин она начинается с климаксом и обусловлена нарушением гормональной регуляции обмена кальция. В результате возникают патологические переломы, в первую очередь лучевой кости и тел позвонков, а затем и головки бедренной кости.

У женщин в возрасте до 45 лет потери кальция в подавляющем большинстве случаев связаны с беременностью, кормлением грудью, гиперкортицизмом, длительным приемом глюкокортикоидных гормонов. Остеопороз у беременных, который развивается во второй половине беременности, связан с его повышенным расходом на развитие скелета ребенка, когда внешний кальций недопоступает по тем или иным причинам. Остеопороз усугубляется в период грудного вскармливания, так как много кальция уходит с молоком.

У мужчин 40-55 лет важную роль в потере кальция и развитии остеопороза играют алкоголизм, недостаток андрогенов, и также длительная глюкокортикоидная терапия.

Механизмы развития остеопороза при длительной глюкокортикоидной терапии весьма сложны. Ключевым в них является прямое подавляющее действие глюкокортикоидов на остеобласты с уменьшением костеобразования. Однако при этом также снижается всасывание кальция в кишечнике и его обратный захват в почечных канальцах. Как результат, насту-

пает отрицательный баланс кальция с транзиторной гипокальциемией, стимулированной секрецией паратиреоидного гормона и усилением резорбции костной ткани.

Во всех этих и иных, перечисленных в этиологических и рискованных факторах состояниях происходит резкое торможение всасывания кальция в кишечнике. Для компенсации дефицита кальция в крови околотитовидные железы в избыточном количестве синтезируют и секретируют паратгормон и, как результат, развиваются деструктивные процессы в костях.

Фосфаты, кроме того, что являются структурными элементами костной ткани, участвуют в переносе энергии в виде макроэргических связей АТФ, АДФ, креатинфосфата, гуанинфосфата и др. С нарушением обмена фосфора обнаруживаются его изменения в крови.

Гиперфосфатемия наблюдается при почечной недостаточности, гипопаратиреозе, псевдогипопаратиреозе, рабдомиолизе, распаде опухолей, метаболическом и респираторном ацидозе.

Гипофосфатемия является следствием злоупотребления алкоголем, наблюдается при респираторном алкалозе, нарушении всасывания в кишечнике, приеме препаратов, связывающих фосфат, возобновлении приема пищи после голодания, передании, тяжелых ожогах, лечении диабетического кетоацидоза.

Умеренная гипофосфатемия не сопровождается существенными последствиями, но тяжелая подавляет гидроксилирование 25-гидроксикальциферола в почках, нарушает функции эритроцитов, лейкоцитов крови, приводит к снижению содержания макроэргических соединений, что проявляется мышечной слабостью. Хроническая гипофосфатемия приводит к рахиту и остеомалации, за которыми следует как тень остеопороз.

Нарушения обмена витамина D

Нарушение обмена витамина D в детском возрасте приводит к развитию рахита и дефекту минерализации костного матрикса (остеомалации) у взрослых.

Большинство пищевых продуктов содержат слишком мало экзогенного витамина D, чтобы предотвратить рахит у растущих детей или остеомалацию у взрослых, проживающих в городах умеренного климата.

В отсутствие экзогенного поступления витамин D должен образовываться эндогенно при воздействии ультрафиолетового света на предшественник 7-дегидрохолестерин в коже. Многие факторы уменьшают его образование из предшественника, такие как усиленная меланиновая пигментация, гиперкератоз, защита от солнца, одежда, короткий солнечный день, малый угол падения солнечных лучей, а также такое атмосферное явление, как смог, препятствующее прохождению ультрафиолетовых лучей.

Дефицит витамина D, вызванный нарушением его всасывания в кишечнике и эндогенного образования в коже, порождает нарушение всасывания кальция.

Снижение уровня кальция и уменьшение уровня активного метаболита витамина D - 1,25-дигидроксиолекальциферола в плазме крови в свою очередь вызывает пролиферацию клеток парашитовидных желез с усилением секреции паратиреоидного гормона (ПТГ).

Развивающийся в силу отмеченных причин вторичный гиперпаратиреоз усиливает остеокластическую резорбцию кости с нарушением процессов ремоделирования и минерализации костной ткани, снижением ее плотности и изменением костной архитектуры.

Это в свою очередь приводит к развитию остеопороза и повышению риска переломов.

Уменьшение продукции активного метаболита витамина D ведет также к нарушению нормального функционирования нервно-мышечного аппарата, так как проведение импульсов с двигательных нервов на поперечно-полосатую мускулатуру и ее сократимость являются кальций-зависимыми процессами.

Рецепторы к витамину D или VDR—рецепторы присутствуют в мембране мышечных клеток, где они регулируют транспорт кальция и фосфата, а также в ядре клеток, где они участвуют в производстве энергии для сокращения мышцы.

Дефицит активного метаболита D вносит свой вклад в нарушение двигательной активности, координации движений и, как следствие, повышает риск падений, прежде всего, у пожилых пациентов.

Остеомаляция может возникать и у пациентов, длительно находящихся на парентеральном питании. У некоторых из них имеется гипопаратиреоз, но это не может служить причиной остеомаляции. Уровень 25-гидроксихолекальциферола в сыворотке крови у них нормальный, хотя содержание 1,25-дигидроксихолекальциферола иногда снижено. В плазме, моче и костях у них обнаруживается повышенное количества алюминия, который в генезе остеомаляции может играть ту же роль, что и при хроническом гемодиализе у больных с почечной недостаточностью.

Другие обменные нарушения

Другие обменные нарушения костной ткани могут быть связаны с дефицитом микроэлементов и некоторых витаминов.

Важную роль в формировании и обмене костной ткани играют несколько микроэлементов.

Так, бор влияет на метаболизм кости, взаимодействуя с витамином D, кальцием, магнием и, возможно, с фосфором. Ванадий участвует в построении костей и зубов.

Основная роль кремния сводится к участию в химических реакциях по скреплению волокнистых тканей организма - коллагена и эластина - вместе, придавая им силу и упругость. Он также принимает участие в кальцификации костной ткани.

Магний служит структурным компонентом костей и зубов. Его дефицит часто вызывает снижение уровня кальция крови.

Марганец принимает участие в построении костей и соединительной ткани.

Фтор вместе с кальцием и фосфором обеспечивает твердость костей и зубов.

При недостатке витамина А рост скелета нарушается раньше, чем рост мягких тканей. Так, после остановки роста костей позвоночника может продолжаться рост спинного мозга, что приводит к сдавливанию нервных корешков при их выходе из спинного мозга и к нарушению функционирования иннервируемых ими органов и тканей.

У детей, получавших избыточные количества этого витамина, наблюдается деформация костей. Вероятно, эти явления обусловлены деполимеризацией и гидролизом хондроитинсульфата, входящего в состав хряща.

Аскорбиновая кислота (витамин С) также имеет значение для нормального развития скелета. При ее недостатке остеобласты не в состоянии синтезировать нормальный коллаген, что приводит к нарушению обызвествления кости.

Дефицит витамина Е нарушает нормальный метаболизм витамина D в печени, где активируются его предшествующие формы. Действие витамина D в основном направлено на обеспечение целостности кости.

Дефицит витамина Е также может привести к снижению уровня магния в костной ткани.

Витамин К участвует в кальцификации костной ткани, действуя в качестве кофактора фермента карбоксилазы.



Классификации остеопороза

Остеопороз в МКБ 10 (нарушения плотности и структуры кости)

(M80-M85)

M80 Остеопороз с патологическим переломом

Включено: остеопоротическое разрушение и заклинивание позвонка

Исключено:

клиновидная деформация позвонка БДУ (M48.5)

патологический перелом БДУ (M84.4)

разрушение позвонка БДУ (M48.5)

M80.0 Постменопаузный остеопороз с патологическим переломом

M80.1 Остеопороз с патологическим переломом после удаления яичников

M80.2 Остеопороз с патологическим переломом, вызванный обездвиженностью

M80.3 Постхирургический остеопороз с патологическим переломом, вызванный нарушением всасывания в кишечнике

M80.4 Лекарственный остеопороз с патологическим переломом

M80.5 Идиопатический остеопороз с патологическим переломом

M80.8 Другой остеопороз с патологическим переломом

M80.9 Остеопороз с патологическим переломом неуточненный

M81 Остеопороз без патологического перелома

Исключено: остеопороз с патологическим переломом (M80.-)

M81.0 Постменопаузный остеопороз

M81.1 Остеопороз после удаления яичников

M81.2 Остеопороз, вызванный обездвиженностью

Исключено: атрофия Зудека (M89.0)

M81.3 Постхирургический остеопороз, вызванный нарушением всасывания

M81.4 Лекарственный остеопороз

M81.5 Идиопатический остеопороз

M81.6 Локализованный остеопороз [Лекена]

Исключено: атрофия Зудека (M89.0)

M81.8 Другие остеопорозы

M81.9 Остеопороз неуточненный

M82 Остеопороз при болезнях, классифицированных в других рубриках

M82.0 Остеопороз при множественном миеломатозе (C90.0+)

M82.1 Остеопороз при эндокринных нарушениях (E00-E34+)

M82.8 Остеопороз при других болезнях, классифицированных в других рубриках

Этиопатогенетическая классификация остеопороза (Ассоциация ревматологов Украины, Всеукраинская ассоциация остеопороза, 2004)

По распространенности

- Системный
- Локальный

По этиологии

Первичный

- постменопаузальный (I типа)
- сенильный (II типа)
- идиопатический:
 - ювенильный
 - у взрослых

Вторичный

- заболевания эндокринной системы (болезнь и синдром Иценко-Кушинга - эндогенный гиперкортицизм, тиреотоксикоз, гипогонадизм, гиперпаратиреоз, сахарный диабет, гипопитуитаризм)
- ревматические заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Бехтерева)
- заболевания органов пищеварения (мальабсорбция, хронические заболевания печени, резецированные участки кишечника)
- заболевания почек (хроническая почечная недостаточность, синдром Фанкони)
- заболевания крови (миеломная болезнь, талассемии, системный мастоцитоз, лейкозы, лимфомы)
- другие заболевания и состояния (иммобилизация, овариэктомия, алкоголизм, хронические обструктивные заболевания легких, нервная анорексия, нарушение питания, трансплантация органов и др.)

- генетические нарушения (несовершенный остеогенез, синдром Марфана, синдром Эндерса-Данлоса, гомоцистинурия и лизинурия и др.)
- медикаменты (кортикостероиды, иммунодепрессанты, антиконвульсанты, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, алюминийсодержащие антациды, тиреоидные гормоны).

Классификация остеопороза по морфологическим и метаболическим критериям

По локализации

- трабекулярный
- кортикальный
- смешанный

По характеру процесса

- пятнистый (пегий)
- равномерный

По интенсивности метаболических процессов в костной ткани

- с высокой интенсивностью
- с нормальной интенсивностью
- с низкой интенсивностью

Комментарии

В структуре остеопороза первичный наиболее распространен за счет постменопаузального и сенильного. На них приходится до 85% первичного остеопороза.

Остеопороз I типа находят у сравнительно небольшой части женщин в постменопаузу (51—65 лет). Характеризуется ускоренной и непропорциональной быстрой потерей трабекулярных костей в сравнении с потерей кортикальных, что связывают с развивающимся в этом периоде дефицитом половых гормонов (эстрогенов). Наиболее частые осложнения остеопороза у женщин этой группы - переломы тел позвонков и дистальных отделов лучевой кости. Наблюдаемое снижение функции околощитовидных желез расценивается как компенсаторная реакция на усиление резорбции костной ткани.

До 55 лет риску переломов подвержены около 6% женщин и 2% мужчин. У женщин после 55 лет риск переломов прогрессивно увеличивается и составляет: в 55-59 лет 29%; в 60-64 года 41%; в 65-69 лет 56%; в 70 лет и более –77%.

остеопороз II типа обнаруживают у большого числа женщин и мужчин старше 75 лет. Чаще всего возникают переломы шейки бедра, проксимальных отделов большой берцовой кости и костей таза. Эти участки скелета представлены как кортикальной (плотной), так и трабекулярной костной тканью. У таких больных уровень паратиреоидного гормона в крови выше, хотя содержание 1,25-дигидроксиголекальциферола (активного метаболита витамина D) чаще ниже, чем у здоровых лиц соответствующего возраста.

У мужчин риск переломов в возрасте 65-69 лет достигает 9% и после 70 лет - 11%.

Идиопатический остеопороз встречается у детей и лиц молодого возраста обоего пола с нормальной функцией половых желез.

Ювенильный остеопороз является достаточно редким, начинается обычно в возрасте между 8 и 14 годами и характеризуется острым появлением костных болей и компрессионных переломов позвонков после минимальных травм. В редких случаях приводит к нарушению осанки по типу кифоза и кифосколиоза, требующих консервативного (длительное ношение жестких корсетов), а нередко и оперативного ортопедического лечения. В большинстве случаев самопроизвольно исчезает. Спонтанное выздоровление наблюдается через 4—5 лет.

Диагноз идиопатического остеопороза у молодых мужчин или женщин в пременопаузе означает, что идентифицировать какой-либо этиологический фактор установить не удалось. У некоторых молодых женщин начало болезни и ухудшение состояния скелета можно связать с беременностью, что отражает транзиторную недостаточность таких гомеостатических механизмов, как повышение уровня 1,25-дигидроксиголекальциферола (активного метаболита витамина D) в крови, защищающих скелет матери от воздействий со стороны плода. Лечение эстрогенами не дает эффекта. Потери кальция и фосфора, вероятно, превышают физиологическую норму. Считается, что женщинам с остеопорозом не следует разрешать кормить детей грудью, так как с молоком дополнительно теряется существенное количество кальция.

У некоторых больных с идиопатическим остеопорозом содержание щелочной фосфатазы в сыворотке крови снижено, хотя не настолько, чтобы удовлетворять диагностическим критериям гипофосфатемии.

У других больных нарушения напоминают легкие формы незавершенного остеогенеза, хотя такие признаки, как семейный анамнез, голубые склеры и глухота, отсутствуют. Течение заболевания варьирует; переломы обычно рецидивируют, но прогрессирующее ухудшение наблюдается не у всех. У некоторых остеопороз протекает вполне доброкачественно.

Все формы вторичного остеопороза можно условно сгруппировать в следующие две группы:

остеопороз, связанный с основным заболеванием
остеопороз, возникающий вследствие лечения.
Возможное уточнение первичного остеопороза

1. Идиопатический ювенильный (препубертатный, причина не ясна, исчезает самостоятельно)
2. Идиопатический взрослых (женщины в предменопаузе, мужчины до 75 лет, причины не уточняются)
3. Инволютивный
 - 3.1. Постменопаузальный (постменструальный, тип 1, ведущая причина - прекращение секреции эстрогенов)
 - 3.2. Сенильный (старческий, тип 2, одинаковая частота у обоих полов в возрасте старше 75 лет, инволюция костной ткани)
4. Смешанный (комбинация 1 и 2 типов, наиболее распространен).

Уточнение представляет интерес прежде всего потому, что подчеркивает условность выделения типов 1, 2 инволютивного остеопороза и нацеливает на реальное сочетание обеих причин в его развитии и манифестации в зрелом возрасте.



Клиника остеопороза

Так как остеопороз развивается исподволь и долгое время протекает бессимптомно, если нет настороженности врача, до развития переломов он может быть диагностирован случайно.

Не только пациенты, но и многие врачи смешивают остеопороз с артритом. Хотя остеопороз нередко развивается одновременно с артритом, это разные заболевания.

При том обстоятельстве, что остеопороз является генерализованным поражением костной системы, его основные клинические проявления связаны с переломами названных тел позвонков, а также костей запястий, лучевых, бедренных, плечевых и больших берцовых костей в зависимости от его клинических форм заболевания (остеопороз I или II типа).

Коварность остеопороза как раз и состоит в том, что пациент, не подозревая, «уверенно идет к своим первым» переломам. Наиболее часто они происходят на уровне тел позвонков, сопровождаясь болью и заставляя его

обратиться к врачу. То, что можно и нужно было предупредить, теперь приходится лечить.

Следует обратить специальное внимание, что единичные переломы позвонков могут не иметь клинических проявлений, и острая и хроническая боль в спине появляется, когда они становятся множественными.

Как правило, компрессии подвергаются передние части тел позвонков, что вызывает их клиновидную деформацию. Как результат, изменяется осанка и уменьшается рост (в течение нескольких лет более чем на 5 см). Это особенно характерно для переломов в средней части грудного отдела позвоночника, которые могут не сопровождаться болями, но приводить к дорсальному кифозу и усилению шейного лордоза («горб аристократки»).

Уменьшение роста связано также с характерной позой больных, увеличивающей существующую кривизну позвоночника. У женщин с остеопорозом часто развивается и сколиоз, что в конечном итоге приводит к прогрессирующему ограничению подвижности позвоночника.

Наиболее характерные симптомы переломов тел позвонков — боль в спине и деформация позвоночника. Боль обусловлена обычно компрессионными переломами позвонков преимущественно в нижнем грудном и верхнем поясничном отделах (ThXII и LI). Она возникает, как правило, остро и часто иррадирует в переднем направлении по обеим сторонам живота. Такие приступы болей нередко возникают после быстрых поворотов тела, вставания или прыжковых движений, которые как будто не выходят за рамки обычной двигательной активности. Даже легкие движения, такие как повороты тела или натуживание, могут усиливать боль.

В некоторых случаях болевые приступы вообще не удается связать с травмой, они приобретают хронический характер вследствие перенапряжения мышц спины и связочного аппарата

позвоночника при изменениях его статики (гиперкифоз грудного и гиперлордоз поясничного отделов).

В большинстве случаев боль наименее выражена утром, после отдыха, особенно в положении лежа, и может усиливаться в течение дня после физического напряжения или поднятия тяжестей.

Иррадиация болей в одну из нижних конечностей наблюдается редко, а симптомы сдавления спинного мозга или его корешков развиваются лишь как исключение (в отличие от травматических переломов у лиц молодого и среднего возраста).

Острые болевые приступы могут сопровождаться также вздутием живота и кишечной непроходимостью, связанной, по видимому, с забрюшинным кровоизлиянием, хотя непроходимость иногда обусловлена применением наркотиков в период острых болей.

Через несколько дней - неделю приступы боли обычно прекращаются, и через 4—6 недель пациент вполне может ходить и вернуться к своей обычной нормальной активности.

На фоне минимальных острых болей у многих пациентов сохраняются ноющие глубокие и тупые неприятные ощущения в области перелома, возникающие при физических усилиях или быстром изменении позы.

Пациенту бывает трудно садиться в кровати, и он встает путем сложных поворотов, придерживаясь за окружающие предметы.

У большинства в периоды между переломами тел позвонков боли исчезают или резко уменьшаются. У других вообще не бывает острых болей, но при вставании или быстрых движениях неприятные ощущения в спине усиливаются. При объективном обследовании пациента участки над отростками пораженных позвонков или реберными дугами обычно болезненны.

Нередко наблюдаются ухудшение аппетита и явная мышечная слабость, что связано, вероятно, с опасением рецидива боли.

Хотя при остеопорозе эпизоды компрессии тел позвонков повторяются, а деформация позвоночника и уменьшение роста прогрессируют, его течение у конкретного пациента непредсказуемо, и интервалы между переломами могут достигать нескольких лет.

Физикальные признаки остеопороза

- ❖ снижение роста (размах рук более чем на 3 см, превышает длину тела)
- ❖ болезненность при пальпации и поколачивании позвоночника, напряжение длинных мышц спины
- ❖ сутулая осанка («поза просителя»), развитие кифоза при деформации тел позвонков, и усиление поясничного лордоза
- ❖ уменьшение расстояния между нижними ребрами и гребнем подвздошной кости за счет уменьшения длины позвоночника
- ❖ появление мелких кожных складок по бокам живота.

Генерализованные боли в других костях при остеопорозе встречаются редко.

Наиболее грозным и серьезным осложнением остеопороза является перелом проксимального отдела бедренной кости, с которым связаны высокий риск преждевременной смерти, инвалидизация и значительные финансовые издержки на лечение и жизнь. Они значительно больше, чем при других остеопоротических переломах вместе взятых.

При стероидном остеопорозе часто возникают множественные переломы ребер.

Можно выделить 2 формы клинической манифестации остеопороза: медленную и острую.

При медленном начале пациенты жалуются на возникающую время от времени тупую боль в спине, особенно при чередовании покоя и движения. Со временем боль становится все продолжительнее и усиливается. Исчезает только в поло-

жении лежа. Многие пациенты испытывают определенную чувствительность к сотрясениям и жалуются на боль «во всех костях». Причиной медленного начала остеопороза в большинстве случаев является ползучая деформация тел позвонков. Несмотря на медленное начало, далее могут возникать острые болевые атаки.

Острое начало обычно связано со свежим компрессионным переломом позвонка и возникает как бы на фоне полного здоровья. Подняв тяжесть или оступившись на лестнице, пациент вдруг ощущает острую интенсивную боль в поражённом отделе позвоночника, часто опоясывающего характера с развитием псевдорадикулярных иррадиирующих болей в грудной клетке, области живота или бедре. Ошибочно могут диагностироваться инфаркт миокарда, плеврит, острые заболевания органов брюшной полости. Примечательно, что на электрокардиограмме могут выявляться признаки рефлекторно нарушенного кровоснабжения. Кашель, чихание, натуживание при дефекации или попытка встать усиливают боль. Сильная боль может развиваться в течение одного-двух дней и не связана с травмой.

Рекомендации рабочей группы ВОЗ по обследованию и лечению больных с остеопорозом

Обследование лиц с подозрением на остеопороз должно обязательно включать в себя определение плотности костной ткани. После подтверждения остеопороза или после начала лечения необходимо использовать и другие показатели костного обмена. Для пациентов с подтвержденным остеопорозом также обязательно должно быть проведено общеклиническое обследование.

Показания для определения минеральной плотности костной ткани

- ❖ рентгенографические признаки остеопении и/или деформации тел позвонков
- ❖ снижение роста, кифоз грудного отдела позвоночника
- ❖ переломы в анамнезе при незначительной травме (например, падении с высоты собственного роста)
- ❖ длительная терапия глюкокортикостероидами; гипогонадизм у лиц обоих полов (возможно, это относится ко всем женщинам в постменопаузе)
- ❖ хронические заболевания, сопровождающиеся развитием остеопороза (например, гиперпаратиреоз или гипертиреоз)
- ❖ переломы шейки бедра у ближайших родственников
- ❖ низкий индекс массы тела ($< 19 \text{ кг/м}^2$)
- ❖ низкое потребление кальция.

Природа, а потому и клиника вторичного остеопороза весьма разнообразны и во многом определяются самим заболеванием. Знание их облегчает диагностику, особенно это касается первичного и вторичного остеопороза. Считаем поэтому необходимым обратить внимание только на несколько важных моментов, которые нельзя упускать. Потеря костной массы и переломы часто связаны с развитием остеомалации и злокачественных новообразований. Диффузный остеопороз (с патологическими переломами и без) часто встречается у пациентов с множественной миеломой, о которой могут свидетельствовать сильные боли в костях, увеличение СОЭ и протеинурия Бенс-Джонса. Переломы позвоночника при остеопорозе следует дифференцировать от деформации позвоночника, вызванной другими заболеваниями, такими как сколиоз, остеоартроз и болезнь Шейермана–Мау.



Диагностика остеопороза

Диагностика остеопороза основывается на использовании совокупности клинических, инструментальных и лабораторно-биохимических методов.

Так как остеопороз, с одной стороны, не является исключительным патологическим процессом и, с другой – осложняет многие другие патологические состояния, диагностические процедуры при нем не исчерпываются целевыми методами.

Это хорошо демонстрируют приводимые перечни методов диагностики и диагностических процедур при остеопорозе. Число диагностических процедур существенным образом превышает число методов диагностики.

Методы диагностики остеопороза

- ❖ Клинико-anamnестический (интервьюирование, объективный осмотр, физикальное исследование)
- ❖ Лучевая диагностика
 - рентгенографический и томографические методы
 - денситометрические методы
- ❖ Лабораторно-биохимические методы
- ❖ Антропометрия
- ❖ Трепанобиопсия.

Диагностические процедуры при остеопорозе

Обязательные

- ❖ Анамнез и физический осмотр

- ❖ Анализ крови (лейкоциты, СОЭ, уровень кальция, альбумина, фосфатов, щелочной фосфатазы в сыворотке, печеночных трансаминаз, белка сыворотки, электрофорез)
 - ❖ Анализ мочи
 - ❖ Рентгенография поясничного и грудного отдела позвоночника
 - ❖ Определение МПКТ (любым стандартизованным методом, предпочтительней DXA)
 - ❖ Тестостерон и гонадотропин (у мужчин)
- Дополнительные
- ❖ Маркеры метаболизма костной ткани в сыворотке крови и моче
 - ❖ Паратиреоидный гормон, 25-ОНD, тиреотропный гормон в сыворотке крови
 - ❖ Маркеры злокачественных новообразований
 - ❖ Гонадотропины и свободный кортизол в моче
 - ❖ Стернальная пункция
 - ❖ Биопсия крестцово-подвздошной кости после двойной маркировки тетрациклином для гистоморфометрии и анализа костного мозга.

Клинико-anamнестические данные

Так как остеопороз является медленно развивающимся заболеванием с длительным латентным периодом и часто бессимптомным течением до развития первых переломов, главное в работе врача с пациентом - своевременно заподозрить если не опасность развития, то сам остеопороз, выявить и объективизировать его признаки и максимально рано начать необходимые медицинские вмешательства.

В интервьюировании и физикальном обследовании пациента необходимо акцентироваться на всем множестве связанных с остеопорозом факторов, в том числе на факторах риска, возможных причинных факторах и патологических изменениях, с

которыми он часто ассоциируется.

Врач в своей работе с пациентом не должен никогда упускать из поля зрения возможный остеопороз, если только для этого у последнего имеются упомянутые связанные с ним факторы.

Рентгенографический и томографические методы

Обычное рентгеновское исследование не является средством ранней диагностики остеопороза, так как позволяет выявить снижение плотности костной ткани при ее уменьшении на 25% и более.

Рентгеновские признаки диффузного остеопороза

- ❖ крупнопятнистый рисунок костей
- ❖ расширение костномозгового канала
- ❖ истощение кортикального слоя
- ❖ подчеркнутость краев кортикального слоя вокруг всей кости
- ❖ повышение прозрачности кости.

При пятнистом остеопорозе на фоне обычной или обедненной структурной сети выступают густо размещенные более темные дефекты округлой и/или неправильной многоугольной формы со смазанными контурами. Кортикальный слой кости при этом обычно не истончен, но его внутренние слои могут быть разрыхлены или даже превращены в ткань губчатого типа.

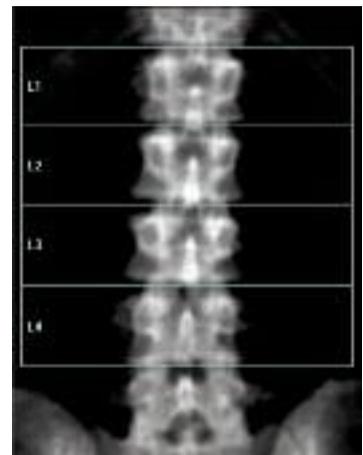
При равномерном остеопорозе рисунок кости приобретает равномерно прозрачный вид без оча-



21 Клиновидная деформация тел позвонков при остеопорозе (рентгенограмма в боковой проекции)



Остеопороз с деформацией позвоночника (рентгенограмма в боковой проекции)



Остеопороз позвоночника (рентгенограмма в прямой проекции)



Остеопороз кисти (рентгенограмма в прямой проекции)



Остеопороз костей предплечья (рентгенограмма в прямой проекции)

говых просветлений. Губчатое вещество состоит из редких тонких трабекул, слабо задерживающих рентгеновские лучи. При резко выраженном остеопорозе линейные тени костных пластинок могут не обнаруживаться. Кость приобретает стекловидный характер, так как области расположения губчатого вещества вследствие замещения жировой тканью представляются на снимке в виде гомогенной тени, не отличающейся от окружающих кость мягких тканей. Кортикальный слой на всем протяжении истончен, но его тень на более прозрачном фоне обладает большей контрастностью (по Keler – как бы подрисованной карандашом). Она может также терять гомогенность, показывая при этом продольную слоистость, больше со стороны костномозговой полости.

Пятнистый остеопороз – более ранняя, а равномерный – более поздняя фаза развития остеопороза, хотя может и изначально развиваться как равномерный. Важно заметить, что при остеопорозе размеры кости в отличие от костной атрофии сохраняются.

Наиболее ранние и сильные изменения при остеопорозе на рентгенограмме определяются в губчатой ткани. Ранее всего истончаются и исчезают трабекулы, несущие меньшую функциональную нагрузку.

Объективизации рентгеновской диагностики способствует сравнительный анализ костной архитектоники на симметричных костях, желательно одновременно снятых на

одну пленку, или, по крайней мере, при одних параметрах на разных пленках.

Рентгеновскими признаками остеопороза считается архитектоника и особая прозрачность костного рисунка. В соответствии с рентгеновскими критериями выделяют пенистый и равномерный остеопороз.

На рентгенограммах грудного и поясничного отделов позвоночника в боковых проекциях измеряют передние, средние и задние размеры (высоту) тел позвонков, вычисляют их соотношения между собой и с размером заднего отдела позвонка в норме. Несмотря на то, что деформации позвонков считается критерием выраженного остеопороза, существует точка зрения, что возможна и ранняя его диагностика по их минимальным деформациям.

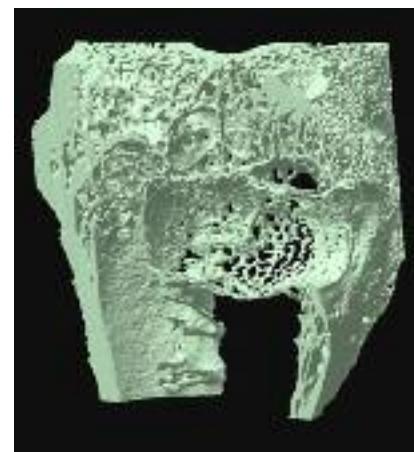
В диагностике остеопороза позвоночника рентгеновские снимки выполняются в двух проекциях. В первую очередь рентгенографии подвергаются нижнегрудной и поясничные отделы, где остеопороз развивается ранее всего.

Рентгеновские признаки остеопороза позвонков

- ❖ прогрессирующая прозрачность центра тел позвонков
- ❖ усиление вертикальной трабекулярной исчерченности в связи с потерей горизонтальных трабекул
- ❖ уменьшение высоты тел позвонков и появление двояковогнутых «рыбьих позвонков» при компрессионном переломе



Остеопороз дистального отдела бедренной кости (рентгенограмма в боковой проекции)



Сканограмма губчатого вещества кости при остеопорозе

- ❖ изменение вида межпозвонковых дисков (вид двояковыпуклых линз)
- ❖ возможная клиновидная деформация тел позвонков (снижение высоты передней или, реже, задней части позвонков).

Что касается рентгенограмм трубчатых костей, обычно пястных и лучевой, в диагностических целях измеряют ширину кортикального слоя с расчетом кортикального индекса – отношения его ширины к диаметру кости. Важно, однако, заметить, что этот метод не чувствителен к изменению состояния трабекулярных структур кости.

С появлением других методов диагностики и контроля остеопороза рентгенография не утратила своего значения, и в разных методах, от рутинного рентгеновского исследования до современных компьютерных томографических методов с трехмерной реконструкцией, широко используется в клинической практике. Она по-прежнему поставляет врачу бесценную информацию о геометрии и архитектонике костной ткани при остеопорозе с патологическими переломами и без патологических переломов в классификации ВОЗ, только теперь в виртуальной реальности.

Современные компьютерные томографические методы позволяют получить трехмерную реконструкцию кортикальной и губчатой кости и произвести их измерения, включая костную плотность. Использование специального калибровочного фантома дает возможность при использовании этих методов оценить объёмную минеральную плотность (мг/см³) отдельно для трабекулярного и кортикального костного вещества, другие важные количественные показатели состояния костной ткани.

Появились также компьютерные томографы высокого разрешения (в микронах), позволяющие рассчитывать такие показатели строения костной ткани, как объём, число и ширину трабекул и пространств между ними, а также качество соеди-

нения трабекул в единую сеть, распределение минералов в костной ткани, определяющие состояние кости в целом, в том числе и ее прочность.

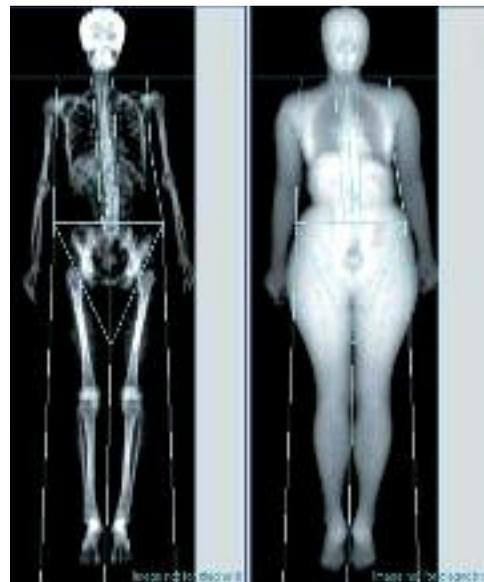
Говоря о томографических методах, мы имеем в виду компьютерную рентгеновскую, ядерно-магнитную и иные современные виды томографии.

Денситометрические методы

Костная денситометрия сегодня – один из рутинных методов диагностики и контроля при ведении пациентов с нарушениями костной минерализации, в том числе с остеопорозом.

Она берет свое начало с 80-х годов прошлого века, когда были разработаны денситометры, позволяющие количественно оценить потери костной ткани на ранних стадиях остеопороза с точностью до 2-5%. Повсеместное внедрение костной денситометрии стало реакцией на неспособность простой рентгенографии оценить количественно точно минеральную плотность костной ткани, которая выявляет ее нарушения только тогда, когда потеря минералов составит более 40%.

Костная денситометрия сегодня один из развитых точных инструментов оценки свойств костной ткани с весьма широким арсеналом инструментов: морфометрия позвоночника, радиограмметрия, радиометрическая фотонденситометрия и абсорбциометрия, одно- и двухфотонная абсорбциометрия, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА).



Тотальный остеопороз (компьютерная рентгеновская томография)

При том обстоятельстве, что последняя считается одной из наилучших в прогнозировании риска остеопоротических переломов и контроле терапии, в обычной врачебной практике широко используется также более доступная ультразвуковая денситометрия костной ткани.

Лучевые методы костной денситометрии основаны на измерении потерь интенсивности пропущенного через измеряемый участок кости пучка лучей.

Денситометрические показатели минерального состава костной ткани

- ❖ минеральное содержание костной ткани (МСКТ) в граммах минерала
- ❖ минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в граммах на квадратный сантиметр ее площади.

Двухэнергетические костные денситометры позволяют не только измерить плотность костной ткани в любом участке скелета, но и определить минеральное наполнение всего скелета (“total body”), всей жировой и мышечной ткани.

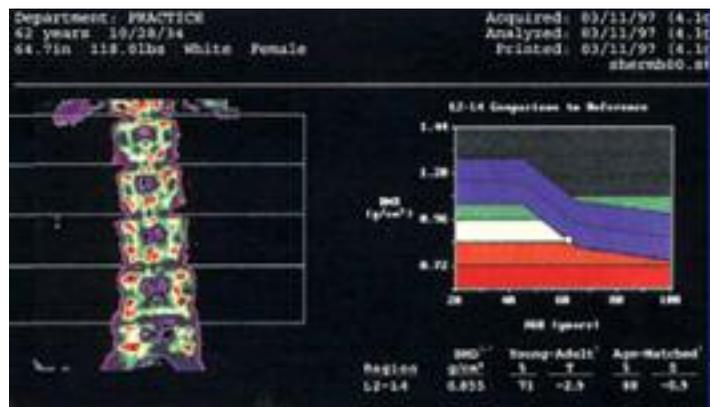
Стандартно рентгеновская абсорбциометрия выполняется в проксимальных отделах бедренных костей и поясничном отделе позвоночника. Исследование костей предплечья используется в клинической практике, но не является общепризнанным и не считается достаточным для постановки диагноза. Так как у отдельных лиц минерализация бедренных костей и поясничного отдела позвоночника может быть изолированно высокой, их оценку все-таки желательно проводить на базе определения минерального наполнения всего скелета.

Ультразвуковая костная денситометрия благодаря особенностям ультразвука позволяет оценивать эластичность и жесткость кости. При этом между определяемым этим методом индексом жесткости и минеральной плотности костной ткани существует тесная зависимость. Достоинства метода состоят в

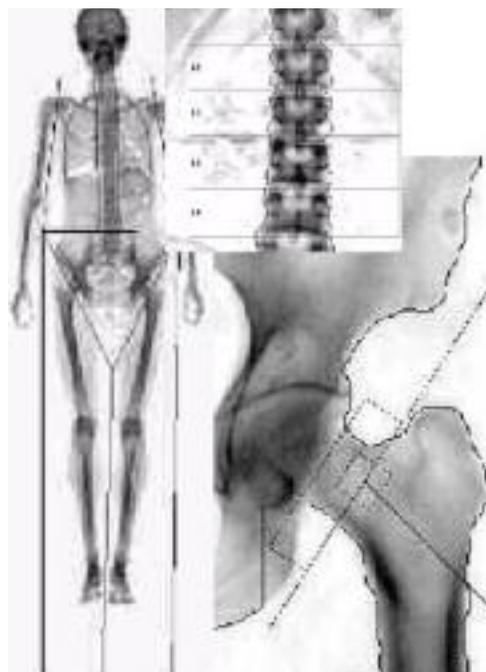
возможности осуществления скрининговых программ, высокой скорости исследования, отсутствии лучевых нагрузок, большой точности и хорошей воспроизводимости. В ультразвуковой денситометрии наиболее часто исследуют пяточную и большеберцовую кости, а также фаланги пальцев, реже – пястные и плюсневые кости, а также кости предплечья.

Радиоизотопные методы широко использовались ранее и сегодня больше представляют исторический интерес. Использовались радиоизотопы гадолиния (^{153}Gd) и йода (^{125}I), сегодня обычно используют соединения фосфата технеция $^{99\text{m}}\text{Tc}$. При остеопорозе накопление радионуклида в костях снижается.

Для стандартизации результатов оценки минерализации костной ткани разными методами были предложены так называемые T- и Z-критерии. T-критерий определяется как число стандартных отклонений минеральной плотности костной ткани взрослой женщины (любого возраста) от ее среднего уровня у молодых женщин (пик костной массы), Z-критерий – у женщин того же возраста.



Компьютерная томография позвоночного столба в диагностике остеопороза, на графике отмечена минеральная плотность костной ткани



Компьютерная рентгеновская томография костей скелета в диагностике остеопороза

**Денситометрические критерии остеопороза
(по Т-критерию минеральной плотности костной ткани (МПКТ))**

Диапазон Т-индекс	Заключение	Риск переломов
до -1	Нормальная МПКТ	Уровень 1: низкий риск
-1,0 - -2,5	Остеопения	Уровень 2: умеренный риск
Менее -2,5 без предшествующих переломов	Остеопороз	Уровень 3: высокий риск
Менее -2,5 с предшествующими переломами	Тяжелый остеопороз	Уровень 4: очень высокий риск

Т-критерии минеральной плотности костной ткани и остеопороза (ВОЗ) нормальная минеральная плотность костной ткани (не более одного стандартного отклонения (SD) от среднего уровня пика костной массы у молодых женщин (Т-критерий от 0 до -1)

- ❖ низкая минеральная плотность костной ткани или остеопения (плотность костной ткани от -1.0 до -2.5 SD средней пика костной массы у молодых женщин (Т-критерий между -1 и -2.5)
- ❖ остеопороз (плотность костной ткани ниже - 2.5 SD от среднего уровня пика костной массы у молодых женщин (Т-критерий ниже -2.5).

Недостатки денситометрии

- ❖ остеопороз состоит в поражении всей костной ткани, ее органического матрикса, а не в одном вымывании минералов
- ❖ метод оценивает проекционную минеральную плотность, а значит, его точность зависит от толщины измеряемой кости
- ❖ костная ткань неоднородна, перестраивается с возрастом, при болезнях, что изменяет поглощение лучей в области измерения и снижает точность результатов.

Среди всего множества денситометрических методов «золотым стандартом» в диагностике остеопороза считается двух-

энергетическая рентгеновская абсорбциометрия, позволяющая исследовать осевой скелет, обладающая хорошими чувствительностью и специфичностью, высокой точностью и воспроизводимостью, низкой дозой облучения, быстротой исследования и, что не менее важно, приемлемой стоимостью.

Так как вклад минеральной плотности в общую прочность костной ткани не превышает 70%, немаловажное значение в развитии остеопоротических переломов играют и многие другие факторы. К ним относят нарушение качества (микроархитектоника, микротравмы, дефекты минерализации) костной ткани, а также “нескелетные” факторы, например случайные потери равновесия.

Именно поэтому диагностика остеопороза требует использования широкого спектра методов, в том числе лабораторно-биохимических. Ожидается, что в ближайшем будущем в числе последних практическое значение приобретет определение таких маркеров разрушения костной ткани, как дезоксипиридинол, С- и N-телопептиды проколлагена типа I и др.

Показания для определения минеральной плотности костной ткани

- ❖ снижение роста, кифоз грудного отдела позвоночника
- ❖ переломы в анамнезе при незначительной травме (например, падении с высоты собственного роста)
- ❖ длительная терапия глюкокортикостероидами
- ❖ гипогонадизм у лиц обоих полов (возможно, это относится ко всем женщинам в постменопаузе)
- ❖ хронические заболевания, сопровождающиеся развитием остеопороза (например, гиперпаратиреоз или гипертиреоз)
- ❖ переломы шейки бедра у ближайших родственников
- ❖ низкий индекс массы тела ($< 19 \text{ кг/м}^2$)
- ❖ низкое потребление кальция.

Лабораторная и биохимическая диагностика

Лабораторная и биохимическая диагностика остеопороза успешно развивается.

Имеющие длительную историю использования такие показатели, как уровень щелочной фосфатазы, содержание гидроксипролина или кальция в моче, имеют ограниченную ценность.

В этой связи постоянно разрабатываются и внедряются новые, обладающие большой чувствительностью и специфичностью методы, гораздо лучше отражающие метаболизм костной ткани.

Лабораторные и биохимические методы не позволяют диагностировать первичный остеопороз. Но их использование оказывается важным в его дифференцировке со сходными рентгенологическими изменениями костей (остеомалация, метастазы в скелет, плазмоцитомы, гиперпаратиреоз (диагностика исключения)), определении природы вторичного остеопороза, а также, что особенно важно, оценке активности остеопоротического процесса и эффективности проводимого лечения.

Методы лабораторной и биохимической диагностики остеопороза сегодня стали доступны практически любому врачу благодаря появлению в стране сети сертифицированных клинических лабораторий.

Лабораторные и биохимические методы диагностики нарушений метаболизма костной ткани

- ❖ кальций-фосфорный обмен и кальций-регулирующие гормоны
- ❖ маркеры костного метаболизма
- ❖ маркеры метаболизма в костной ткани.

Методы оценки кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов

- ❖ определение содержания кальция и фосфора в крови

- ❖ оценка суточной экскреции кальция и фосфора с мочой
- ❖ оценка экскреции кальция с мочой натошак по отношению к концентрации креатинина
- ❖ определение уровней паратгормона, кальцитонина и активных метаболитов витамина Д в крови.

Кальций циркулирует в крови в трех фракциях: ионизированной (50%), связанной с белками (40%) и в виде соединений цитратов и фосфатов (10%). Физиологическим нормативом общего кальция считается уровень 2,25-2,75 ммоль/л. При гипопротеинемии его уровень в крови снижается, а гиперпротеинемии — возрастает. Определение фракций кальция рутинными методами не проводится. Желательно определение фракции ионизированного кальция.

Биохимические маркеры костного метаболизма направлены на оценку остеобластической (костеобразование) и остеокла-

Нормативы для тест систем «Enzymun N-MID-остеокальцин»

Пациенты	Концентрация N-MID-остеокальцина
Женщины в пременопаузе	31,2
Женщины в постменопаузе, без гормонзаместительной терапии	41,3
Мужчины старше 50 лет	26,3

стической (костеразрушение) функций.

К показателям костеобразования относят щелочную фосфатазу и ее костный изофермент - остеокальцин, проколлаген I, суммарный гидроксипролин (моча, сыворотка крови). Наиболее информативным считается определение уровня остеокальцина крови.

К показателям костеразрушения (резорбции костной ткани) относят определение в крови тартратрезистентной кислой фосфатазы, в моче натошак - оксипролина, коллагеновых перекрестных групп (cross-links) пиридинолина и деоксипиридино-

лина, N-концевого телопептида, уровни которых в моче при остеопорозе возрастают. “Золотым стандартом” здесь считается оценка уровней пиридинолина и деоксипиридинолина.

Диагностическую ценность также имеет измерение уровня эстрадиола у женщин и тестостерона у мужчин.

Активность щелочной фосфатазы стандартно определяется биохимическими методами по скорости ферментативного гидролиза p-нитрофенилфосфата как маркера образования кости. К недостаткам относятся низкие чувствительность и специфичность у пациентов с остеопорозом.

S-телопептиды коллагена I типа (S-CTX). Является одним из продуктов деградации коллагена типа I, на который приходится более 90% органического матрикса кости. Определяется как в моче, так и в сыворотке крови с использованием тест-систем. Используется в контроле эффективности лечения.

Количественное определение остеокальцина. Остеокальцин является основным неколлагеновым протеином костного матрикса и продуцируется остеобластами под контролем витаминов K и ДЗ (D3). После выхода из остеобластов он не только ассимилируется костным матриксом, но и секретируется в кровоток. Поэтому уровень сывороточного или плазменного остеокальцина отражает метаболизм костной ткани при различных заболеваниях, прежде всего остеопорозе. Количественное определение N-MID-остеокальцина проводится *in vitro* в сыворотке и плазме крови человека с использованием тест-системы. Оно рекомендуется для контроля эффективности антирезорбтивной терапии пациентов с остеопорозом. По методу «Elecsys N-MID-остеокальцина» рекомендуются нормативы для тест-систем «Enzygnon N-MID-остеокальцин», рассчитанные относительно 95-й перцентили в нг/мл и представленные в таблице.

Тест рекомендуется проводить до начала, через 3 или 6 месяцев терапии. Интерпретация:

- превышение пременопаузного уровня на 2 стандартных отклонения связывают с примерно двукратным увеличением риска переломов;
- при превышении уровня маркеров костного метаболизма более чем в 3 раза следует думать о другой, но не остеопоротической природе процесса, в том числе опухолевой.

Количественное определение дезоксипиридинолина. Дезоксипиридинолин является одним из специфичных маркеров резорбции костной ткани. Он преимущественно содержится в коллагене I типа костной ткани и в небольшом количестве в дентине, аорте и связках. Все ткани, кроме костной, характеризуются медленным обменом коллагена I типа, и их вклад в экскрецию дезоксипиридинолина с мочой ничтожен. Для определения дезоксипиридинолина используется проба утренней порции мочи. Уровень пиридинолинов в моче у женщин выше, чем у мужчин, и с возрастом повышается. Его экскреция с мочой в менопаузу в 2 - 3 раза выше, чем в детородном возрасте, и не зависит от диеты, физической активности и функции почек. Экскреция дезоксипиридинолина увеличивается при остеопорозе и при успешном лечении снижается. Контроль эффективности лечения обычно проводится спустя 2-3 месяца от его начала.

Количественное определение общего PINP (общего аминоктермального пропептида проколлагена I типа) в сыворотке и плазме крови человека. Рекомендуется использовать в качестве истинного маркера формирования кости как специфический индикатор запасов коллагена I типа для выявления остеопороза у женщин в постменопаузе и во всех остальных случаях патологии костной системы.

Остеопротегерин (OPG) известен как ингибирующий или связывающий остеокласты фактор, является ключевым в ингибировании дифференцировки и активации остеокластов и при

количественном определении отражает деструктивные процессы в костной ткани.

sRANKL (растворимый лиганд RANK) известен как остеопротегеринлиганд, играющий ключевую роль в молекулярной регуляции ремоделирования костной ткани через стимуляцию процессов созревания остеокластов. Усиление его экспрессии приводит к усилению резорбции и потере массы костной ткани. По изменениям концентрации *sRANKL* в сыворотке крови можно контролировать эффективность лечения остеопороза.

Сегодня лабораторные и биохимические исследования проводятся централизованно с использованием компьютеризированных систем, обеспечивающих высокую точность и воспроизводимость результатов.

Антропометрия

Остеопороз у взрослых лиц можно заподозрить путем текущего измерения длины позвоночника и ее сравнения со значениями, установленными при более ранних измерениях. У здоровых в зрелом и старческом возрасте длина позвоночника с возрастом уменьшается в год до 3 мм, при остеопорозе скорость укорочения позвоночника в год больше и может достигать 10 мм и более.

Трепанобиопсия

Проводится биопсия гребня подвздошной кости с последующим морфологическим анализом состояния костной ткани. Используется в целях дифференциальной диагностики остеопороза, наиболее часто с опухолевыми процессами.

Признаками остеопороза считаются снижение объемной плотности губчатого вещества, разрежение и истончение тра-

бекул, спонгиозация и истончение кортикального слоя костной ткани.

**Скрининговый тест для оценки риска остеопороза
(опросник Консультативного совета по остеопорозу
Европейского союза**

для пациента)

1. Не было ли у ваших родителей переломов шейки бедра, развивавшихся после незначительной травмы или падения?
2. Были ли у вас переломы костей, развивавшиеся после незначительной травмы или падения?
3. Принимали ли вы кортикостероиды в таблетках (преднизолон и т.п.) в течение более 3 мес?
4. Уменьшился ли ваш рост более чем на 3 см?
5. Злоупотребляете ли вы алкоголем?
6. Выкуриваете ли вы более 20 сигарет в день?
7. Страдаете ли вы частыми поносами (связанными с такими заболеваниями, как целиакия и болезнь Крона)?

Дополнительные вопросы для женщин

8. Развилась ли у вас менопауза в возрасте менее 45 лет?
9. Прекратились ли у вас менструации более 12 мес назад (исключая беременность)?

Дополнительные вопросы для мужчин

10. Страдали ли вы от импотенции, снижения либидо или других проблем, связанных с низкими уровнями тестостерона?

При ответе “да” на любой из вопросов у опрашиваемого может быть повышен риск развития остеопороза, и ему следует обратиться к врачу, который решит вопрос о целесообразности дополнительных исследований.



Лечение и профилактика

Цель и задачи

Основная цель лечения остеопороза определяется как достижение наилучшего клинического результата с максимально возможным повышением качества и удлинением продолжительности жизни пациента.

Задачи

- ❖ профилактика остеопороза
- ❖ профилактика прогрессирования остеопороза
- ❖ модификация физической активности пациента
- ❖ устранение или облегчение проявлений (симптомов) остеопороза
- ❖ замедление структурных (функциональных и морфологических) изменений в опорно-двигательном аппарате и заинтересованных системах
- ❖ улучшение клинических результатов
- ❖ снижение риска, числа переломов и смертности
- ❖ улучшение прогноза с продлением жизни
- ❖ повышение качества жизни пациента
- ❖ уменьшение финансовых потерь за счет профилактического лечения.

Пути достижения цели и задач

- ❖ нормализация показателей костного метаболизма
- ❖ замедление или прекращение потери массы костной ткани, желательно ее прирост на фоне лечения

- ❖ предотвращение развития переломов костей
- ❖ уменьшение или исчезновение болевого синдрома, улучшение общего состояния пациента
- ❖ расширение двигательной активности, максимально возможное восстановление трудоспособности и улучшение качества жизни пациента.

Сотрудничество с пациентом и микроокружением

Достижение цели и задач лечения пациента с остеопорозом невозможно при неустановленном или недостаточном контакте со всем микроокружением, без создания вокруг него доброжелательной конструктивной ауры.

Необходимо, чтобы врач всесторонне обсуждал с пациентом при каждом визите состояние и изменения в состоянии его здоровья; вместе с пациентом планировал вмешательства, вплоть до выбора конкретных лекарственных препаратов и схем их назначения с учетом всего комплекса фармакотерапевтических, экономических и иных факторов, включая хирургические методы лечения.

В лечебный процесс вовлекается все микроокружение, иначе рекомендации могут оказаться простым добрым пожеланием. Так, в семье могут продолжать готовить продукты без учета требований противоостеопоротической диеты.

Следует оказывать помощь пациенту и его микроокружению в доступе к информации по особенностям его состояния и существующим на настоящем этапе развития клиники подходам и методам лечения. Желательно предоставлять пациенту обучающий материал.

Важно оказывать содействие пациенту в выборе режима физических нагрузок, организовывать его физическую активность, осуществлять психологическое консультирование, проводить совместно с другими специалистами школы для лиц с остеопорозом.

Важным является консультирование по правам пациента на получение медико–социальной помощи, включая выплату пенсий, пособий и льгот, получение различных видов помощи, правовая помощь.

Нуждающимся должно быть обеспечено социальное обслуживание на дому, трудовое обучение и трудовая занятость, помощь в реадaptации в семье и обществе с адекватными стереотипами поведения.

Пациент является собственником своего здоровья, как бы оно ни оценивалось и какие бы перспективы его изменений ни были. Он равноправный партнер в лечебном процессе и рассчитывает не на директивные указания, но коллегиальное принятие решений с врачом по каждому своему шагу.

Рекомендации по сотрудничеству с пациентом

- ❖ прислушиваться к пациенту, учитывать его точку зрения и убеждения
- ❖ предоставлять пациенту исчерпывающую информацию о его болезни, подходах к лечению, рекомендованному выбору лекарственных препаратов и их побочных эффектах
- ❖ объяснять пациенту, какие цели преследует каждое предпринимаемое вмешательство и какой эффект оно может оказывать на проявления остеопороза, качество и продолжительность его жизни
- ❖ подавать советы конкретно, четко, понятным пациенту языком, уточняя, понял ли он их
- ❖ повторять поданную пациенту информацию с использованием других слов и их комбинаций
- ❖ обеспечивать пациента письменной информацией
- ❖ подавать достаточные сведения по уходу микроокружению и специалистам, которые будут работать с пациентом.

Просветительная работа

В «Рекомендациях рабочей группы ВОЗ по обследованию и лечению больных с остеопорозом» определены основные направления просветительной работы среди врачей, пациентов и населения по данной проблеме, т.к., по их утверждению, до сих пор встречается игнорирование важности проблемы остеопороза.

Целью широкой программы всех участников борьбы с остеопорозом должно быть пополнение знаний о физиологии кости и остеопорозе, формирование активного отношения к мероприятиям по устранению факторов риска развития остеопороз, получение ими сведений о возможностях первичной и вторичной профилактики этого заболевания, а также лечения манифестированного остеопороза.

Использование наглядных методов обучения и применение индивидуальных последовательных занятий может способствовать заинтересованности пациента в проведении дальнейшего лечения.

Примерная тематика занятий образовательных программ и школ для пациентов с остеопорозом

- ❖ общие представления об остеопорозе
- ❖ клинические проявления остеопороза и самоконтроль своего состояния
- ❖ модификация образа жизни (диета, физические нагрузки, социальная и иная активность)
- ❖ медикаментозная терапия остеопороза.

Распространение и внедрение рекомендаций по профилактике и лечению остеопороза требует дополнительных затрат и предполагает определенные изменения организации медицинской помощи. Например, может потребоваться создание специальных подразделений, занимающихся проблемой остеопороза.

роза, налаживание связей между учреждениями, оказывающими первичную и специализированную помощь, полное или частичное возмещение затрат на диагностические исследования и лечебные вмешательства. При планировании затрат необходимо использовать фармакоэкономические данные.

Конечной целью разработки рекомендаций является улучшение результатов лечения остеопороза, поэтому целесообразно периодически оценивать, насколько их внедрение отражается на ведении больных в клинической практике.

Модификация образа жизни

Первичный остеопороз является одним из немногих заболеваний, развитие которого можно реально предотвратить своевременной диагностикой остеопении (небольшого снижения плотности костной массы – см. критерии остеопении и остеопороза по минеральной плотности костной ткани (МПКТ)) и началом систематических мероприятий по профилактике дальнейшей потери костной массы и возможному развитию патологических переломов. Профилактика первичного остеопороза в числе других важных мероприятий предусматривает обязательное систематическое долговременное использование препаратов кальция и витамина D.

Выделяют первичную и вторичную профилактику остеопороза. Ключевая роль принадлежит первичной профилактике. Часто, однако, из-за недостаточной настороженности врача ему приходится начинать работу с пациентом со вторичной профилактики.

Первичная профилактика остеопороза направлена на физиологическое развитие и поддержание прочности скелета в разные периоды жизни, в особенности в период интенсивного роста и формирования пика костной массы, при беременности и кормлении грудью, в период климакса, в случаях длительной иммобилизации.

Вторичная профилактика ориентирована на предупреждение переломов при развившемся остеопорозе. Показаниями для нее являются имеющиеся у пациента достоверные факторы риска. Ее универсальным средством является назначение препаратов кальция и витамина D.

В «Рекомендациях рабочей группы ВОЗ по обследованию и лечению больных с остеопорозом» даны общие рекомендации для населения по профилактике остеопороза.

Рекомендации населению по профилактике остеопороза

- ❖ поддержание активного образа жизни с достаточным пребыванием на солнце, особенно пожилых жителей северных стран
- ❖ избегание курения и злоупотребления алкоголем
- ❖ поддержание содержания кальция в ежедневном пищевом рационе на уровне, рекомендованном для данного региона
- ❖ поддержание индекса массы тела на уровне не менее 19 кг/м².

Более расширенные рекомендации по профилактике остеопороза представлены в «Отчете Консультативного совета по остеопорозу Европейского союза», в которых обращается внимание на то, что снижение плотности костей начинается после 30-летнего возраста и ускоряется у женщин после наступления менопаузы; что в развитии переломов важная роль принадлежит не только повышению ломкости костей, но и падениям. В соответствии с этими рекомендациями стратегия профилактики остеопороза должна быть направлена, в первую очередь, на обеспечение оптимального роста костной ткани, а не только на борьбу с самими факторами риска остеопороза, а также на профилактику падений.

К мерам, улучшающим “костное здоровье”, относят адекватное питание (прежде всего, увеличение потребления кальция

и витамина D), повышение физической активности, прекращение курения и ограничение потребления алкоголя. Эти меры не только оказывают положительное влияние на состояние костей, но и дают многочисленные другие благоприятные эффекты, в частности, способствуют снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Подходы к профилактике остеопороза имеют определенные особенности в различных группах пациентов. Для детей и подростков основное значение принадлежит адекватному питанию и физическим нагрузкам, обеспечивающим нормальное формирование костной ткани.

В зрелом возрасте проводится профилактика снижения костной массы. Помимо диеты и физической активности в ней важную роль играет борьба с факторами риска, в частности курением и злоупотреблением алкоголем. Регулярные физические упражнения способствуют достижению более высокой костной массы и препятствуют ее возрастному снижению, а также благоприятно влияют на общее состояние здоровья пациентов, улучшая нейромышечную функцию, координацию движений и снижая риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Изменение образа жизни пациентов с диагностированным остеопорозом представляет собой процесс приобретения новых полезных привычек. К ним относятся увеличение физической активности, отказ от курения, регулярные прогулки на свежем воздухе в солнечную погоду, диета с большим содержанием молочных продуктов низкой жирности (в них больше кальция), что помогает сохранить нормальной костную ткань долгие годы.

Чтобы не упустить время, пациентам с факторами риска остеопороза необходимо получить консультации ревматолога, эндокринолога, гинеколога или терапевта и пройти профилактическое денситометрическое обследование с целью определения плотности кости.

Принципы профилактики системного остеопороза

- ❖ обеспечение достижения максимально возможного пика костной массы в период созревания и формирования скелета с адекватным повышением прочности,
- ❖ предотвращение или снижение отрицательного влияния экзогенных и эндогенных факторов на строение и прочность костной ткани,
- ❖ предотвращение потери костной массы и (по возможности) повышение плотности костной ткани.

Принципы профилактики постменопаузального остеопороза

- ❖ соблюдение сбалансированной диеты с адекватным содержанием кальция (особенно в пре- и пубертатном периодах) и витамина D в любом возрасте, особенно старческом,
- ❖ физические упражнения с весовой нагрузкой на скелет, обеспечивающие укрепление мышечной системы и улучшение координации движений (в пре- и постпубертатном периодах для накопления костной массы, пожилым и старческим – для профилактики ее потери),
- ❖ отказ от курения (у курящих женщин раньше наступает менопауза, быстрее катаболизируются экзогенные эстрогены, чаще наступают остеопоротические переломы),
- ❖ заместительная гормональная терапия (ЗГТ) эстрогенами и их комбинацией с прогестагенами на фоне употребления препаратов кальция и витамина D у пациенток с высоким риском развития остеопороза и его осложнений.

Меры первичной профилактики

- ❖ контроль за адекватным потреблением кальция и витамина D с детского возраста,

- ❖ достаточное потребление кальция женщинами в период беременности и кормления грудью,
- ❖ активный образ жизни с регулярными дозированными физическими упражнениями под контролем врача,
- ❖ максимальное снижение факторов риска остеопороза.

Так как, несмотря на существование эффективных методов профилактики и лечения остеопороза, частота переломов остается высокой и, по-видимому, продолжит свой рост, необходимы мероприятия, направленные на уменьшение частоты падений пациентов.

Рекомендации и мероприятия по уменьшению числа падений пациентов:

- ❖ избегать падений при нарушениях походки и головокружениях
- ❖ проявлять осторожность при ходьбе в период приема влияющих на концентрацию внимания и равновесие препаратов (снотворные, седативные, др.)
- ❖ держать свободными, не загромождать коридоры, проходы и лестницы
- ❖ закреплять провода
- ❖ использовать нескользкие коврики и поручни в ваннах
- ❖ использовать поручни вдоль лестниц
- ❖ носить устойчивую обувь на низком каблуке.

Существуют отдельные рекомендации для пациентов, перенесших компрессионные переломы позвонков или другие переломы. Это особенно касается переломов шейки бедра, часто развивающихся у ослабленных пациентов пожилого и старческого возраста и могущих приводить к их полной инвалидизации.

Пациенты с острой болью часто нуждаются в госпитализа-

ции с постельным режимом, положением максимального комфорта, местным обогревом, адекватным обезболиванием и профилактикой запоров. Постельный режим показан на период от нескольких дней до 2 недель, но иммобилизация не должна быть длительной, так как способствует ускорению костной резорбции и прогрессированию остеопороза.

Не показаны вытяжение или гипсовые корсеты. Как только позволит состояние, пациент должен пытаться встать, вначале медленно, с помощью палки или костылей. Во время ходьбы не рекомендуется слишком переутомляться. Для уменьшения болевых ощущений рекомендуется использовать разного рода бандажи, однако их эффективность в плане профилактики дальнейшего искривления спины не доказана. Обеспечить удержание позы и комфорт может хорошо подогнанный корсет.

При хронической боли в позвоночнике мышцы и межпозвоночные суставы подвергаются избыточной нагрузке из-за вертебральных деформаций. При этом часто возникает боль и в боковых частях грудной клетки. Она обусловлена давлением ребер на гребни подвздошных костей вследствие укорочения туловища.

Показаны физические упражнения, корригирующие нарушения позы и повышающие мышечный тонус.

Пациентам следует избегать быстрых болезненных движений, таких как прыжки, а также научиться поднимать и переносить вещи с минимальным напряжением спины.

После заживления перелома для профилактики дальнейших потерь костной массы необходимо выполнение программы лечения остеопороза под наблюдением врача.

Контроль массы тела

Рекомендуется абсолютно всем, лицам с риском развития остеопороза и манифестировавшим остеопорозом в первую очередь.

Массу тела целесообразно измерять еженедельно или ежемесячно в одно время, лучше всего утром после туалета. Желательно пользоваться электронными (напольными) весами с функцией расчета индекса массы тела (ИМТ). Индекс массы тела определяется как частное от деления веса в кг на рост в метрах квадратных.

Физиологическим уровнем индекса массы тела для взрослых принят диапазон в 22-25 кг/м².

Низкий индекс массы тела (менее 20кг/м²) является доказанным независимым фактором риска остеопороза и переломов, на что делается особый акцент в международных и национальных рекомендациях по его профилактике и лечению.

В первичную профилактику остеопороза в этой связи у таких лиц предлагается включать консультирование по нормализации массы тела, в чем особенное значение придается рекомендациям по сбалансированной диете с достаточным содержанием молочных продуктов. От себя добавим, что рекомендации по диете должны дополняться и рекомендациями по физической активности, с которой не в меньшей мере связано улучшение обменных процессов в костной ткани с ее уплотнением и повышением прочности.

С другой стороны, избыточная масса тела также является свидетельством серьезных обменных нарушений в организме, где и костная ткань не исключение. С избыточной массой тела также связан повышенный риск развития переломов. И не только в связи с большей осевой нагрузкой на скелет, но и нарушениями равновесия, связанными с большими кинетическими нагрузками на опорно-двигательный аппарат.

Общим правилом, и остеопороз не исключение, считается, что во всех случаях избыточной массы тела (индекс массы тела более 25 кг/м²) требуется повышение физической активности (в возможных пределах, что детально обсуждается ниже) с ограничением калорийности принимаемой пищи. Ограниче-

ние калорийности пищи у лиц с риском развития остеопороза и остеопорозом предполагает сбалансированное питание. В пищевых продуктах при этом должно быть достаточное содержание усвояемого кальция. Индекс массы тела в пределах 25-30 кг/м² расценивается как избыточная масса тела, более 30 кг/м² – как ожирение.

У женщин с избыточной массой тела потери костной массы значительно ниже, чем с нормальной, а тем более низкой, что связывают с более высоким уровнем эстрогенов в плазме. Но это не означает, что для них не важен здоровый образ жизни, так как при избыточной массе тела подстерегают сердечно-сосудистые и соматические заболевания, с которыми снижается качество жизни и сокращается ее продолжительность.

Что касается остеопороза, мы должны говорить не о контроле массы тела, но контроле массы тела и массы костной ткани, достижении гармонии в этих двух важнейших характеристиках здоровья.

Физическая активность

Постоянная физическая активность показана каждому, в любом возрасте, и начинать ее никогда не поздно. Лицам с высоким риском остеопороза и остеопорозом она показана в первую очередь.

Адекватная физическая нагрузка в молодом возрасте приводит к более высокой минеральной плотности и упрочнению кости, в зрелом возрасте сохраняет их, а в пожилом, при условии адекватного потребления кальция и витамина D, замедляет скорость возрастной потери костной массы.

Физические упражнения должны занимать не менее 30 мин и проводиться не менее 5 раз в неделю.

Лучшими упражнениями по сохранению плотности и прочности костной ткани считаются ходьба, аэробика, гимнастика,

безопасные формы танца.

Важно помнить и нацеливать пациента, что физические упражнения поддерживают здоровье в целом и состояние костей в частности до тех пор, пока пациент ими занимается.

Упражнения, при которых есть опасность переломов (прыжки, наклоны вперед, вращение позвоночника, резкие движения, др.) пациентам с остеопорозом не рекомендуются.

Рекомендации пациентам с остеопорозом по сохранению физической активности и профилактике новых переломов (обязательные после перенесенного компрессионного перелома тел позвонков)

1. Рекомендации по уборке квартиры

Используйте инструменты с длинной ручкой и насадкой, чтобы уменьшить наклоны. Например, используйте пылесос с длинной ручкой и замените короткую ручку щетки на длинную, которая удобнее и полезнее для здоровья.

2. Рекомендации по надеванию обуви

Обувь надевайте, не сгибаясь в спине, а сев на стул и установив ногу на подставку. Если для обувания требуется ложка, используйте ложку с длинной ручкой.

3. Рекомендации по работе на кухне

Рабочие поверхности на кухне должны быть на такой высоте, когда сковородки и тарелки с горячей пищей можно передвигать, не поднимая, без нагрузки на позвоночник. Не несите кастрюлю, наполненную водой, к плите, а поставьте пустую кастрюлю на конфорку и наполните ее водой из небольшого сосуда. Прежде чем выливать из кастрюли лишнюю воду в конце варки, предварительно выньте из нее часть овощей и отчерпните часть воды. Наливая чай, ставьте чашки, чайник и заварочный чайник рядом с плитой, чтобы не нести его полным через всю кухню.

4. Рекомендации по работе в саду

Правильно формируйте грядки. Приподнятые грядки и газон уменьшают наклоны, узкие - уменьшают напряжение при работе. Сажайте растения, не требующие большого внимания и ухода. Делайте большую часть работы в саду в положении сидя, с частыми перерывами для отдыха. Используйте двухколесные тачки: они оказывают меньшее напряжение на спину, чем одноколесные.

5. Рекомендации по принятию ванны или душа

Прикрепите на бока ванны поручни. Чтобы легче садиться и вставать, поперек ванны положите доску. Сидя на доске, легче переместить ноги из ванны наружу. Мочалка или губка с длинной ручкой облегчают мытье.

6. Техника поднятия предметов

Существуют правила, выполнение которых при поднятии каких-либо предметов позволяет снизить нагрузку на суставы и позвоночник:

- предварительно проверьте вес предмета, попытавшись поднять его край одним пальцем, и если он слишком тяжелый, не поднимайте его
- при поднятии предмета на высоту ниже плеч всегда пытайтесь сохранить изгибы позвоночника - лучше согнуть ноги в коленях, чем наклоняться от пояса
- при поднятии предметов на высоту выше плеч прогните позвоночник в области поясницы и, по возможности, избегайте необходимости поднимать предметы выше плеч
- при поднятии какого-либо предмета на высоту выше пояса лучше разбить процесс на два этапа: сначала присесть и поднять предмет на стул или табуретку, затем встать, немного согнуть ноги в коленях и поднять его на требуемую высоту
- не поворачивайте позвоночник при поднятии предметов - пройдите от места поднятия до нужного

- места, либо поставьте одну ступню по направлению к месту, откуда берете предмет, а другую - по направлению к месту, куда его перемещаете, и просто перераспределите вес тела с одной ноги на другую
- собираясь за покупками, возьмите с собой две сумки и старайтесь равномерно распределить между ними вес покупок; несите по одной сумке в каждой руке, и нагрузка на конечности будет распределена равномерно
 - по возможности толкайте или тащите предметы, чтобы избежать необходимости их поднятия.

Необходимо обратить особое внимание на значение дозированных физических нагрузок и активную тренировку мышц, повышающих устойчивость и улучшающих кровоснабжение позвоночника, восстанавливающих “баллонную” функцию живота, препятствуя дальнейшему уменьшению костной массы.

Примеры гимнастических упражнений

- ❖ Одна нога согнута в колене, другая отведена назад, руки на поясе. Полуприседания как можно ниже 4 раза. Поменять положение ног.
- ❖ Локти согнуты, руки на уровне плеч, разводить руки и плечи назад, сводя лопатки.
- ❖ Стоя, руки перед собой в замке. Поднять руки перед собой вверх, прогнуться, отставляя ногу назад на носок. Руки опустить через стороны вниз.
- ❖ «Велосипед» двумя ногами.
- ❖ «Горизонтальные ножницы» (скрещивание выпрямленных ног).
- ❖ Лежа на спине, ноги согнуты в коленях, приподнять таз, удержать положение 5-7 сек (держат живот втянутым), принять исходное положение.
- ❖ Лежа на боку, отводить прямую правую ногу под углом 30-45°, удерживая 5 – 7 сек. Повторить на другом боку.

- ❖ Лежа на левом боку, правая нога отведена назад, переместить ее вперед, описывая полукруг, затем переместить назад (также через описания полукруга). Повторить на другом боку.
- ❖ Попеременно поднимать то левую, то правую прямую ногу, удерживая 5 – 7 сек.
- ❖ Лежа на животе (руки вдоль туловища) отрывать плечевой пояс от пола, удерживая 5- 7 сек.
- ❖ Поднимание головы, плечевого пояса и двух выпрямленных ног, руки поднимаются вперед (лодочка) или разводятся в стороны (ласточка).
- ❖ Стоя на четвереньках, поднимать попеременно противоположные ногу и руку, удерживать 5-7 сек. Повторить, поменяв положение руки и ноги.
- ❖ Руки в опоре сзади. Приподнять таз как можно выше, удержать 5-7 сек. Опустить.

Рекомендации по потреблению кальция здоровыми лицами

Возрастной и физиологический периоды	Рекомендуемое потребление кальция, мг/сут
Новорожденные и дети до 6 мес.	400
6 мес. -5 лет	600
6-10 лет	800-1200
Подростки и молодые взрослые (от 11 до 24 лет)	1200-1500
Женщины 25-50 лет	1000
Беременные и лактирующие женщины	1200-1500
Женщины в постменопаузе	1500
Женщины в постменопаузе, получающие заместительную терапию эстрогенами	1000
Мужчины 25-65 лет	1000
Мужчины и женщины старше 65 лет	1500

Диета

Основной целью диеты пациента с остеопорозом является обеспечение достаточного поступления с пищей кальция и витамина D.

Для женщин после менопаузы и мужчин старше 50 лет суточное содержание кальция в пище должно быть не менее 1200мг (до 1500 мг).

В более молодом возрасте ежедневная потребность в кальции составляет 1000 мг.

Формула расчета рекомендуемого суточного потребления кальция

Суточное потребление кальция (мг) = содержание кальция в молочных продуктах (мг) + 350 мг

Основными поставщиками кальция являются молоко (0,5 литра - 600мг кальция), сыр, яйца, рыба.

Для улучшения всасывания кальция может быть назначен витамин D, к которому у пожилых пациентов надо подходить с осторожностью из-за возможности ускорения развития атеросклероза.

Пища должна содержать также достаточное количество фтора (творог, сыр, грецкие орехи, рыба, яйца, говяжья печень). Рекомендуемое соотношение “кальций - фтор” в пище - 1:1,5 - 2. Близким к нему оказывается соотношение в твороге - 1:1,6. В ржаном хлебе оно составляет 1:8 и говядине - 1:8,5.

Систематический прием кальция эффективен в профилактике остеопороза пожилых.

Arch Intern Med. 2006;166:869-875.

Увеличение приема фосфатов (фосфатосодержащие сорта колбас и мяса, лимонад, кока-кола) в сочетании с недостаточным приемом кальция может иметь последствием развитие вторичного гиперпаратиреозидизма, который в свою очередь приводит к остеопорозу.

Для нивелирования неблагоприятного соотношения в поступлении кальция и фосфора рекомендуется употребление хлеба с сыром, молочных каш, мясных и рыбных блюд с овощными гарнирами.

Рекомендуется сократить потребление кофе, алкоголя, воз-

держатся от курения, которые способствуют выведению из организма кальция.

Избыток в пище натрия также может потенцировать остеопороз, так как гипернатриемия сопровождается увеличением выделения кальция с мочой.

Положительно влияют на всасываемость кальция ионизация его солей, прием в растворимых формах, включение в пищевой рацион лактозы, лактата (кисломолочные продукты) и животного белка.

Отрицательно влияют на всасываемость кальция некоторые пищевые волокна, оксалаты, фосфаты, алкоголь, кофеин, избыток жиров и продукты липолиза, образующие с ним нерастворимые соединения.

Так как сам кальций усваивается с трудом, важно, чтобы в пищевых продуктах содержался витамин D, был достаточным уровень жиров, солей магния и фосфора.

В молодом возрасте необходимое количество витамина D обеспечивается за счет его синтеза, с возрастом эти ресурсы, однако, исчерпываются, особенно в пожилом и старческом возрасте. Дополнительное введение витамина D нормализует его содержание в организме и способствует всасыванию кальция.

Если в пище повышено содержание фосфора, всасывание кальция нарушается из-за образования в желудочно-кишечном тракте трехосновного фосфорнокислого кальция, не переходящего в растворимое состояние и не всасывающегося. Всасывание кальция тормозится при повышенном поступлении с пищей магния и калия, конкурирующих с ним за желчные кислоты.

Важное значение для всасывания кальция имеет жировой компонент пищи. Больше всего его всасывается при соотношении 1 г жира - 10 мг кальция. Отклонение соотношения в любую сторону снижает всасывание кальция организмом. При

Содержание кальция в продуктах питания (на 100 г продукта)

Продукт питания	Кальций (мг)
Молоко, кисломолочные продукты	120
Мороженое	100
Простой йогурт	200
Фруктовый йогурт	136
Твердый сыр (Чеддер, Эддам и т.п.)	750
Швейцарский сыр	850
Мягкий сыр (типа Бри)	260
Белый шоколад	280
Молочный шоколад	220
Белый хлеб	170
Черный хлеб	100
Сардины в масле (с костями)	500
Консервированный лосось (с костями)	85
Шпинат (жареный)	145
Печеные бобы	55
Халва	670
Миндаль	230
Концентрированный апельсиновый сок (без сахара)	35
Апельсин 1 средний	70
Рис (приготовленный)	230
Яйцо 1 среднее	55

чрезмерном употреблении жира не достает желчных кислот для перевода солей кальция в растворимое состояние и значительная его часть выводится с калом. Ежедневно около 300 мг кальция «теряется» со стулом и мочой.

Не меньшее значение принадлежит белкам пищевых продуктов. Существует гипотеза, в соответствии с которой избыточное употребление белковой пищи вызывает потерю кальция с известными последствиями - деминерализацией костной ткани и повышением риска переломов. На каждые «лишние» 50 г белка в пище с мочой выводится дополнительно 60 мг кальция.

При высоком употреблении солей натрия усиливается выделение не только кальция и фосфора, но и оксипролина.

Кофе и чай из-за теофиллина и кофеина почти на половину сокращают превращение витамина D в его метаболически активный ингредиент, чем также обуславливают снижение вса-

сывания кальция.

Остеопороз часто сочетается с атеросклерозом, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, и в таких случаях требуются ограничения по употреблению поваренной соли, животных жиров, рафинированных сахаров.

Рекомендации по питанию для пациентов с остеопорозом

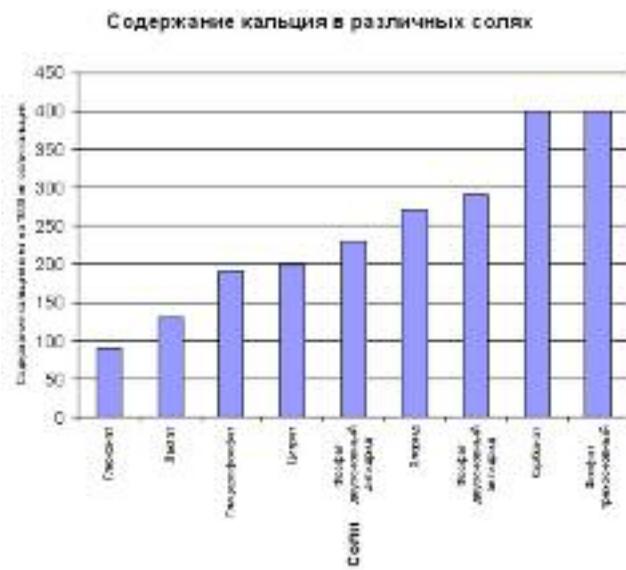
1. Увеличить употребление продуктов, богатых кальцием и витамином Д (брокколи, листовые овощи, орехи, лосось, сардины, камбала, овес, соевые бобы, тофу, зародыши пшеницы, молочные продукты, сухофрукты).
2. Включать в рацион лук, чеснок, яйца (если уровень холестерина не очень высокий), содержащие серу, необходимую для улучшения состояния костей.
3. Употреблять в достаточном количестве пищевые продукты, богатые магнием, фосфором, кремнием, бором, цинком, марганцем, медью, витаминами С, Д, Е, К
4. Ограничить употребление газированных напитков, ревеня, цитрусовых, помидоров, белков животного происхождения, алкоголя, соли, сахара, дрожжевых продуктов (замедляют всасывание кальция).

Алкоголь

Здоровый образ жизни предполагает возможность употребления алкоголя в расчете на этанол до 20 мл/сут. Эти же ограничения рекомендуются пациентам с остеопорозом. Следует обращать внимание пациента, что употребление пива связано также с перегрузкой объемом жидкости. Необходимо помнить, что алкоголь является доказанным фактором риска развития остеопороз.

Курение

Пациентам с остеопорозом рекомендован полный отказ от курения.



Сон

Полноценный сон является важным условием поддержания физического и психического здоровья. Следует рекомендовать последний прием пищи за 1,5-2,0 часа до сна, ограничение жидкости и отказ от кофе и чая за 3,0-4,0 часа до сна.

Психическая сфера

Необходимо способствовать формированию адекватных личностных установок пациента в восприятии и овладении остеопорозом. Рекомендуйте аутогенную тренировку, используйте арсенал других психотерапевтических вмешательств.

Шаги по профилактике остеопороза

- ❖ Как можно более раннее начало профилактики (пиковая масса тела достигается уже к 20 годам)
- ❖ Сбалансированная диета с богатым содержанием кальция и витамина D
- ❖ Упражнения по поддержанию равновесия и устойчивости тела
- ❖ Здоровый образ жизни с отказом от курения и неумеренного приема алкоголя
- ❖ Обучение профессионалами здравоохранения по вопросам поддержания здоровья кости
- ❖ Оценка минеральной плотности костной ткани и в необходимых случаях прием лекарственных препаратов.

Организация специализированной помощи

Организация специализированной медицинской помощи подробно изложена в «Рекомендациях рабочей группы ВОЗ по обследованию и лечению больных с остеопорозом».

Она предполагает четкую структуру, эффективные направления работы, достаточное финансирование, контроль над осу-

ществляемыми мероприятиями.

Интегрированный метод оказания помощи больным с остеопорозом обеспечивается разделением функций поликлинического звена и специализированных учреждений.

Разработка стратегии по оказанию помощи пациентам с остеопорозом, в том числе относительно своевременного привлечения специалистов из этой области, осуществляется на районном уровне местными силами.

Конкретные действия по организации специализированной медицинской помощи пациентам с остеопорозом должны начинаться под контролем сформированной для этих целей группы высококвалифицированных и опытных специалистов, на которую возлагаются в числе иных функции планирования и координирования работы местных групп. Эта группа специалистов также несет ответственность за создание эффективной и доступной программы борьбы с остеопорозом.

Международные рекомендации по профилактике и лечению остеопороза обязательно адаптируются и перерабатываются национальными специалистами с учетом особенностей местной популяции и организации здравоохранения.

Кроме структуры обеспечения специализированной помощи населению должны создаваться системы контроля по правильному и адекватному использованию диагностического оборудования и качеству диагностики.

Основные принципы профилактики и лечения

- ❖ Патогенетический – направлен на нормализацию процессов костного ремоделирования.
- ❖ Симптоматический - диета, сбалансированная по солям кальция, фосфора, белку; прием препаратов солей кальция; дозированные физические нагрузки, лечебная физкультура, при выраженном остеопорозе – ортопедическое лечение; обезболивающие средства и миорелаксанты.

- ❖ Этиологический - лечение основного заболевания при вторичном остеопорозе и/или коррекция либо отмена вызывающих остеопороз препаратов.

Медикаментозная терапия

Современная медикаментозная терапия остеопороза построена на принципах доказательной медицины, когда в ведении пациента приоритет отдается лекарственным средствам с доказанной эффективностью в рандомизированных многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях с достаточной продолжительностью. Этими же или подобными им исследованиями обычно доказываются и рекомендуемые дозы и схемы использования лекарственных препаратов.

Рекомендации по медикаментозной терапии формируются специальными комиссиями международных и национальных обществ остеопороза, представленными видными специалистами в этой области.

Современные рекомендации являются не директивным, но именно рекомендательным документом. Они представляют врачу в обобщенном виде самые последние достижения в диагностике и терапии остеопороза, но право выбора стратегии и тактики ведения пациента полностью остается за врачом коллегиально с самим пациентом.

Механическая модуляция пролиферации и дифференцировки стволовых клеток является уникальной терапевтической целью в регенерации и восстановлении тканей и может способствовать профилактике ожирения и остеопороза.

J Bone Miner Res. 2008 Aug 20.

Лекарственные средства

Три группы лекарственных средств терапии остеопороза

1. Препараты с многоплановым действием на оба процесса костеобразования
2. Препараты, ингибирующие резорбцию кости (антирезорбенты)
3. Препараты, стимулирующие костеобразование.

Препараты с многоплановым действием на оба процесса костеобразования

Препараты кальция, витамина и метаболитов витамина D необходимы как средства первичной профилактики и комплексного лечения (вторичной профилактики) остеопороза.

Международными и национальными рекомендациями основное внимание отводится адекватному потреблению кальция, витамина D и/или его метаболитов на протяжении всей жизни, в первую очередь с продуктами питания. Но когда низкая абсорбция кальция в кишечнике и его низкое содержание в пище приводят к повышению риска переломов, его рекомендуют принимать как лекарственный препарат. То же касается и витамина D, субклинический дефицит которого широко распространен не только у пациентов пожилого и старческого возраста (более 60 лет), но и почти у половины - зрелого (до 60 лет), особенно в зимнее время года. Считается, что у половины пациентов пожилого и старческого возраста снижается образование эндогенного витамина D в коже и его потребление с пищей.

Активные аналоги (метаболиты) витамина D3 кальцитриол и альфакальцидол увеличивают костеобразование за счет стимуляции образования и активности остеобластов и снижения потери костной массы у пациентов ревматическими заболеваниями с уменьшением риска переломов при лечении системными глюкокортикоидами. Терапия аленд-

ронатом в сравнении с альфакальцидолом более эффективна за счет повышения минеральной плотности кости.

N Engl J Med. August 17, 2006;355:675-84.

Примечательно, что прием только витамина D или его метаболитов без кальция, как и кальция без них, не оказывает столь положительного влияния на структуру и минеральную плотность костной ткани (МПКТ), а также риск переломов, как их комбинированное употребление.

Терапевтические эффекты фиксированной лекарственной формы кальция и витамина D

- ❖ достоверное повышение минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника и снижение потери кальция в шейке бедра
- ❖ уменьшение числа случаев деформации позвонков
- ❖ отсутствие гиперкальциемических и гиперкальциурических реакций
- ❖ хорошая переносимость
- ❖ эффективность у всех женщин в постменопаузе при выраженной недостаточности обоих препаратов.

Потребление 800 МЕ витамина D и 1200 мг элементарного кальция в сутки рекомендуется всем лицам в возрасте старше 60 лет. Молоко не обеспечивает приема необходимого количества витамина D (основной его поставщик в пище), где его содержание составляет 100 МЕ на 250 мл молока. Поэтому всем лицам указанного возраста рекомендуется дополнительный прием препаратов кальция и витамина D в дозе не менее 400–800 МЕ витамина D и 1000–1200 мг элементарного кальция в зависимости от особенностей питания.

Витамин D в виде холекальциферола в относительно высокой дозе 700-800 МЕ в день уменьшает риск первого остеопорозного перелома.

JAMA 2005;293:2257-64.

Необходимо также иметь в виду, что лечение всех форм остеопороза с использованием целевых антиостеопоротических препаратов проводится на фоне назначения оптимальных доз кальция и витамина D как базовой терапии. Так, их прием рассматривается как минимально необходимая терапия у всех пациентов, которым проводится длительная глюкокортикоидная терапия.

Рекомендации по применению кальция и витамина D в лечении остеопороза (Эксперты Американского национального фонда по изучению остеопороза)

1. Лечение препаратами кальция экономически эффективно даже у женщин с нормальными показателями минеральной плотности костной ткани
2. На фоне лечения препаратами кальция риск возникновения переломов снижается не менее чем на 10%
3. У больных с дефицитом витамина D лечение препаратами кальция и витамином D снижает риск развития переломов костей скелета на 30%
4. Адекватное потребление кальция (с пищей и/или добавлением препаратов кальция) следует рекомендовать всем женщинам, независимо от приема других антиостеопоротических препаратов.

Активные метаболиты витамина D (кальцитриол и альфакальцидол) нормализуют гомеостаз кальция, что влечет за собой снижение уровня паратиреоидного гормона. Они регулируют активное всасывание поступающего с пищей кальция и его реабсорбцию почками, которые почти полностью зависят от уровня паратиреоидного гормона. Но хотя предварительные результаты свидетельствуют об их эффективности в отношении снижения риска переломов костей скелета, эти результаты были получены на относительно небольших группах больных и требуют дальнейшего подтверждения.

Группы препаратов витамина D

1. Нативные витамины - эргокальциферол и холекальциферол
2. Структурные аналоги витамина D – тахистин, дигидротахистерол
3. Активные метаболиты витамина D - альфакальцидол

Рекомендуемые дозы и продолжительность использования кальция и витамина D3 в фиксированной лекарственной форме для профилактики и лечения остеопороза

- ❖ употребление в адекватных дозах на протяжении всей жизни
- ❖ достижение клинического эффекта на уровне приверженности лечению не менее 75%
- ❖ прием во всех случаях при остеопении и остеопорозе
- ❖ постоянный прием для лиц в возрасте более 65 лет, при дефиците кальция и по показаниям для лиц молодого возраста и старше 50 лет
- ❖ наиболее эффективна комбинация 1000-1200 мг кальция (по 500-600 мг 2 раза в день) и витамина D (700-800 МЕ /сутки).

Предложения по максимизации усвоения кальция

- ❖ Употреблять препараты кальция во время или тотчас после еды
- ❖ Употреблять препараты кальция с достаточным количеством воды
- ❖ Употреблять в один прием не более 500 мг кальция.

Достаточный прием витамина D важнее для обмена кальция и профилактики остеопороза, чем самого кальция. Дополнительный прием витамина D рекомендуется всем жителям северных стран.

JAMA 2005;294:2336-41

Так как рак грудной железы, особенно в случаях терапии ингибиторами ароматазы, часто осложняется остеопорозом, все пациенты с высоким риском (остеопороза) должны получать кальций и витамин D, а в необходимых случаях и бифосфонаты.

J Oncol Pharm Pract. 2008 Sep;14(3):139-45.

Флавоновые соединения (иприфлафон, остеохин) Подавляют повышенную активность остеокластов за счет ингибирующего действия на клетки-предшественники и регулируют их активность. Ингибируют резорбцию кости, стимулируют процессы биосинтеза белков в кости и процессы минерализации. Оказывают быстрый анальгезирующий эффект. Стимулируют выработку эндогенного кальцитонина, уменьшая за счет этого резорбцию кости.

Назначаются длительно, по 200 мг 3 раза в день после еды, в сочетании с препаратами кальция. Фармакологическое действие позволяет предотвращать потерю костной ткани и увеличивать массу кости.

Показывают высокую эффективность в комбинации с эстрогенами и кальцитонином. При этом иприфлафон следует давать непрерывно, а кальцитонин вводить периодически внутримышечно (50 МЕ в сутки, курсами). Конъюгированный эстроген в дозе 0,15 и 0,30 мг в сутки. При совместном применении иприфлавона и субтерапевтических доз конъюгированного эстрогена значительно снижается прогрессирование остеопороза. Лечебный эффект проявляется у 80% больных через 1-2 месяца. Курс лечения этими препаратами длительный, целесообразно проводить контрольное измерение минеральной плотности костной ткани через 3 и 6 месяцев. Длительность непрерывного приема не должна превышать один год. При необходимости более длительного лечения препараты назначаются прерывистыми курсами по два месяца, с одно-двухмесячными перерывами.

По сравнению с препаратами кальцитонина, активных мета-

болитов витамина D и фтористого натрия клинический эффект флавоновых соединений развивается более медленно. Но они лучше переносятся пациентами и более удобны в применении, так как кальцитонин эффективен преимущественно в инъекционной форме, а применение активных метаболитов витамина D требует частого контроля уровня кальция и фосфора в крови. Последние два препарата имеют относительные противопоказания к применению при мочекаменной болезни.

Оссеино-гидроксиапатитный комплекс способен как ингибировать резорбцию кости, так и стимулировать костеобразование. Он содержит два компонента натурального происхождения: органический - оссеин, содержащий коллаген и неколлагеновые белки, и неорганический - гидроксиапатит, содержащий кальций и фосфор в физиологическом соотношении 2:1. Двойное действие на костную ткань обусловлено активацией остеобластов и торможением активности остеокластов. Практически не имеет противопоказаний и может использоваться для коррекции дефицита кальция у беременных и кормящих женщин.

Может применяться в комбинации с эстрогенами, кальцитонином, препаратами фтора и кальция, бифосфонатами, витамином D.

Ингибиторы резорбции костной ткани (антирезорбенты)

Эстрогены являются средствами заместительной гормональной терапии (ЗГТ), остеопротекторный эффект которой тем выше, чем раньше после менопаузы начато их применение. Важным принципом профилактики постменопаузального остеопороза является их назначение на фоне приема препаратов кальция и активных метаболитов витамина D.

Заместительную гормональную терапию (ЗГТ) следует проводить с профилактической целью как можно ранее, еще до развития остеопороза. При развившемся остеопорозе она только

блокирует процессы резорбции кости, но не восстанавливает ее архитектуру. Необходимо помнить, что при заместительной гормональной терапии (ЗГТ) риск переломов снижается только спустя 6–7 лет от ее начала и с прекращением быстро исчезает.

При принятии решения на проведение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) необходимо иметь в виду повышенный риск возникновения злокачественных новообразований молочной железы и яичников, а также возможность других побочных эффектов (менструальноподобные реакции и кровомазания, мастодиния, тромбоэмболические осложнения и др.).

Нельзя забывать и о возможной сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, репродуктивной систем и желчного пузыря, где также есть опасность побочных эффектов этой терапии.

Селективные модуляторы эстрогенной активности (СТЭАР). Представителем этой группы препаратов является тиболон, являющийся синтетическим стероидом со слабым эстрогенным, прогестагенным и андрогенным действием. Препарат активно предупреждает потерю костной ткани в постменопаузе.

Подобно эстрогенам, уменьшает интенсивность резорбции костной ткани, и выраженность климактерических симптомов без стимуляции клеток эндометрия и молочной железы.

Препарат не тотально замещает эстрогенодефицит, но обладает тканеспецифическим действием; метаболиты его обладают различной биологической активностью, способностью связываться со стероидными рецепторами и локальным специфическим метаболизмом в тканях.

Более двадцати лет используется в Европе для профилактики и лечения симптомов, связанных с менопаузой.

Включение в схему адъювантной терапии рака грудной железы ингибитора ароматазы позволяет повысить выживаемость и уменьшить частоту побочных эффектов

тамоксифена, но увеличивает опасность развития остеопороза.

Lancet, Feb 17, 2007; 369: 559-70.

Селективные эстроген-рецепторные модуляторы (СЭРМ) являются агонистами эстрогенных рецепторов в отношении костной ткани, липидного спектра крови и их антагонистами в отношении молочной железы и матки.

Селективные эстроген-рецепторные модуляторы (СЭРМ) взаимодействуют с эстрогеновыми рецепторами, однако оказывают на них различное влияние в зависимости от типа ткани, системы органов и физиологического состояния пациентки.

Препарат первого поколения данной фармацевтической группы тамоксифен - антагонист эстрогенов в молочной железе - широко используется при ее раке. При этом он оказывает положительное влияние на состояние костной ткани и на уровень липидов в сыворотке крови. Однако нужно иметь в виду, что при противоопухолевом действии на рак молочной железы он может оказывать пролиферативный эффект на эндометрий и привести к развитию рака матки. Поэтому на фоне терапии тамоксифеном назначаются прогестагены в течение первых 10-12 суток курса лечения, что позволяет снизить уровень гиперпластических процессов в эндометрии.

Эффект тамоксифена в профилактике потери костной ткани доказан как у здоровых пациенток, так и с перенесенным раком молочной железы.

Препараты второго поколения в отличие от тамоксифена более селективны. Так, ралоксифен, связываясь с эстрагеновыми рецепторами, положительно влияет на состояние костной ткани, показывает антиэстрогенное действие на клетки молочной железы и не показывает - на эндометрий. Из препаратов этой группы на сегодня только ралоксифен одобрен для лечения и профилактики остеопороза.

Ралоксифен достоверно повышает минеральную плотность

костной ткани и предотвращает дальнейшую потерю костной массы, улучшая биохимические показатели костного обмена, а также снижает риск возникновения вертебральных и невертебральных переломов.

Наиболее важными (кроме упомянутого) побочными эффектами тамоксифена и ралоксифена, являются вазомоторные реакции (приливы и ночная потливость), связанные с дефицитом эстрогенов.

Селективные эстроген-рецепторные модуляторы (СЭРМ в настоящее время являются эффективными препаратами для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза, рака молочной железы и, возможно, сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе.

Нестероидный селективный модулятор эстроген-рецепторов ралоксифен (raloxifene), одобренный для профилактики и лечения остеопороза у женщин в менопаузе, снижает уровни холестерина, фибриногена и гомоцистеина, но повышает риск смерти от инсульта.

N Engl J Med 2006;355:125-37.

Кальцитонин (тирокальцитонин) является полипептидным гормоном, который секретируется парафолликулярными С-клетками щитовидной железы. Он состоит из 32 аминокислот и обладает способностью понижать уровни кальция и фосфора сыворотки крови путем угнетения костной резорбции и канальцевой реабсорбции кальция. В настоящее время его получают синтетическим путем и используют в качестве лекарственного средства.

Основной эффект кальцитонина проявляется гипокальциемией и гипофосфатемией, а его продукцию стимулирует гиперкальциемия. Биологическое действие гормона состоит в торможении резорбтивных процессов в костной ткани. Гормон замедляет снижение минеральной плотности костной ткани в

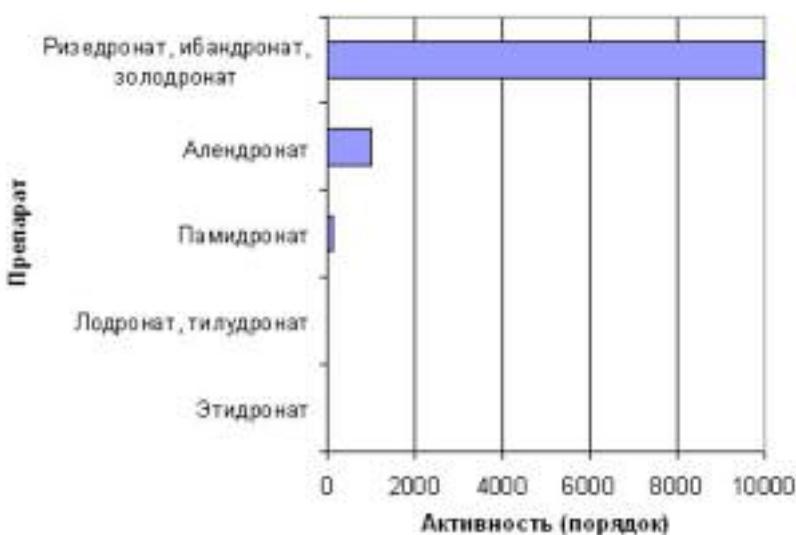
скелете, в первую очередь в поясничном отделе позвоночника, воздействует не только как лечебное, но и профилактическое средство. Он способствует репаративному формированию костей при переломах и ингибирует не только спонтанную костную резорбцию, но и остеолиз, который может стимулироваться паратиреотропным гормоном, витамином D и другими факторами.

Антикатаболический эффект кальцитонина используется для лечения не только остеопороза, но и ряда системных заболеваний скелета с активными процессами остеолиза (болезнь Педжета, гиперпаратиреоз, метастаз злокачественных опухолей в кости). Он также обладает выраженным анальгетическим эффектом, который напоминает действие опиоидных анальгетиков. Комбинированный анальгетический и антирезорбционный эффект кальцитонина чрезвычайно ценен при лечении клинически активной фазы остеопороза. В качестве профилактического средства он назначается женщинам, которые по каким-либо причинам отказались от заместительной гормональной

терапии (ЗГТ). На фоне лечения этим препаратом у данных пациенток увеличивается плотность кости и замедляется потеря костной массы.

В клинической практике используют четыре препарата кальцитонина: лосося, угря, свиньи и человека. Гипокальциемический эффект кальцитонина лосося и угря в десятки раз превышает эффективность такового у человека или свиньи, что объясняется неодинаковой чув-

Сравнительная активность бисфосфонатов



ствительностью кальцитониновых рецепторов.

В настоящее время наиболее эффективным и часто используемым является синтетический кальцитонин лосося, представленный в виде двух лекарственных форм: ампул для парентерального введения и аэрозоля для интраназального применения. Биодоступность интраназального введения на 10-25%, а фармакологическая биоэквивалентность на 40% выше при парентеральном введении.

Препарат назначают ежедневно или через день парентерально по 50-100 МЕ, интраназально по 100-200 МЕ непрерывными или прерывистыми курсами (по 3-4 месяца с такими же перерывами).

Подкожные или внутримышечные инъекции кальцитонина могут сопровождаться побочными эффектами: гиперемией, тошнотой, рвотой, головной болью, повышением артериального давления и эпигастральными спазмами. Интраназальное введение не только более удобно по сравнению с инъекционными формами, но и значительно лучше переносится больными – побочные эффекты встречаются достаточно редко и носят слабо-выраженный характер.

Принимают за полчаса до первого приема пищи, жидкости или лекарств, запивая только простой водой, так как в другом случае его всасывание может снизиться.

Рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон терипаратид (teriparatide) через прямое стимулирование остеобластогенеза и подавление апоптоза остеобластов оказывает положительное анаболическое действие на костную ткань, противодействуя развитию индуцированного глюкокортикоидами остеопороза. У таких пациентов с высоким риском переломов терапия рекомбинантным паратиреоидным гормоном способствует росту минерализации костной ткани со снижением риска развития новых,

рентгенологически подтвержденных, переломов позвоночника

N Engl J Med. November 15, 2007;357:2028-39.

Алендронат (alendronate) поддерживает антиостеопорозный и обеспечивает стойкость остеогенного эффекта паратиреоидного гормона.

N Engl J Med. 2005;353:555-65.

У пациентов с персистирующим после приема алендроната остеопорозом ежедневное и циклическое лечение паратиреоидным гормоном увеличивает минеральную плотность позвоночника.

N Engl J Med. 2005;353:566-75

Бисфосфонаты. Главное действие бисфосфонатов на скелет – замедление минерализации кости и хряща, а также ингибирование вызываемой остеокластами резорбции костной ткани. Все представители этой группы лекарственных препаратов способны существенно замедлять перестройку костной ткани, однако интенсивность влияния различных бисфосфонатов на ее резорбцию существенно отличается.

Химическая классификация бисфосфонатов

- ❖ бисфосфонаты без замещения азота (этидронат, клодронат, тилудронат);
- ❖ аминокислотные бисфосфонаты (памидронат, алендронат, неридронат);
- ❖ аминокислотные бисфосфонаты с заменой атома азота (олпадронат, ибандронат);
- ❖ бисфосфонаты с основными гетероциклическими соединениями, содержащими азот (ризедронат, золедронат).

Три поколения дифосфонатов

1-е этидронат, клодронат

2-е алендронат, памидронат, тилудронат
3-е ризедронат, ибандронат, золедронат.

Этидронат – наиболее изученный бисфосфонат. Непрерывная терапия постменопаузального остеопороза этим препаратом, однако, может приводить к остеомалации и гиперфосфатемии.

Остеопороз есть системное хроническое заболевание, которое эффективно лечится фармакотерапевтическими средствами. Противоостеопоротические средства снижают риск переломов разными путями: ингибирование остеолизиса, стимуляция костеобразования, а также другие до конца не известные механизмы. В то же время до сих пор не установлено, каким пациентам более подходят те или иные лекарственные средства. Известно только, что при опухолевом остеопорозе эффективны бисфосфонаты и р-комбинантный паратиреоидный гормон.

Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008 Sep;4(9):514-23.

Бисфосфонаты второго и третьего поколений не вызывают нарушений минерализации костной ткани или избыточного угнетения процессов костного ремоделирования. Их влияние на скелет объясняется снижением скорости ремоделирования в трабекулярной кости осевого скелета. При этом влияние на компактную кость незначительно, что обусловлено более низким метаболизмом компактной костной ткани по сравнению с губчатой.

Бисфосфонаты второго и третьего поколения считаются высокоэффективными средствами лечения остеопороза, однако их способность предотвращать новые переломы до конца не изучена.

Бисфосфонаты последнего (третьего) поколения также высоко эффективны в лечении постменопаузального остеопороза, достоверно увеличивая минеральную плотность костной ткани и предотвращая риск развития переломов. К их существенным

преимуществам можно отнести удобный режим дозирования, что увеличивает приверженность пациентов к лечению (ибандронат – 1 табл. 150 мг один раз в месяц; золедронат – 5 мг, внутривенная инфузия один раз в год).

Препараты стронция. Стронций (Sr) имеет химическое сродство к кальцию и одни с ним механизмы всасывания в желудочно-кишечном тракте. Активная кишечная абсорбция стронция опосредована действием витамина D. Она снижается при старении, применении хелатов, потреблении пищи с высоким содержанием кальция и/или фосфатов.

Поскольку стронций химически и физически сходен с кальцием, он обладает способностью накапливаться в скелете в той же степени, что и кальций. Его распределение в скелете пропорционально уровню в плазме, эффект этот дозозависимый. Преимущественно стронций поступает в трабекулярную кость в виде кристаллов апатита.

На сегодня установлена антирезорбтивная активность препаратов стронция и их анаболическое влияние на костную ткань, в связи с чем они стали активно использоваться для профилактики и лечения остеопороза.

Так, стронция лактат усиливает задержку кальция в скелете и улучшает минерализацию костной ткани позвонков большинства женщин в постменопаузе. Его использование в дозах 6,8-8,0 ммоль/сут в течение 6 месяцев стимулирует эндостальное костное формирование, увеличивает поверхность активных остеобластов и, соответственно, развитие костного матрикса при отсутствии влияния на минерализацию.

Подобным действием обладает стронция ранелат, показавший свою эффективность в дозе 5,9 ммоль/сут (0,1 мг/кг/сут для пациента весом 60 кг) при лечении постменопаузального остеопороза. Препарат снижает не только риск новых вертебральных деформаций, но и риск множественных вертебральных и симптоматических переломов.

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, гастрит) довольно редки и проходят спустя первые три месяца лечения. Препарат выпускается в виде порошка в пакетиках, который надо растворить в воде и принимать ежедневно на ночь перед сном. Прием препарата рекомендуется комбинировать с солями кальция и витамином D.

Продолжительность лечения в каждом отдельном случае определяет лечащий врач.

Препараты, стимулирующие костеобразование

Соли фтора. Соли фтора (фториды) стимулируют формирование костной ткани и увеличивают её плотность у женщин с остеопорозом до 8% в год в поясничных позвонках, и до 4% - в проксимальных отделах бедренной кости. При этом они снижают плотность кортикальной и лучевой костей до 2% в год.

В лечении обязательной является комбинация фторидов с препаратами кальция для сведения к минимуму присущего им дефекта в минерализации и усилении резорбции костной ткани.

Соли фтора используются в первую очередь для лечения сенильного остеопороза. Фторид натрия назначают по 50-75 мг в сутки, а натрия монофторофосфат - по 1 табл. два раза в день.

Фториды применяются длительно (в течение 1 года). В результате длительного лечения этими препаратами повышается плотность костной ткани, однако препараты фтора часто вызывают побочные явления (тошнота, рвота, глоссит, артралгия).

Существуют сведения о развитии остеомаляции при длительном лечении этими препаратами, а также отсутствуют данные о влиянии их на частоту переломов. Изложенное ограничивает их практическое использование.

Соматотропный гормон (синтетический рекомбинантный) и анаболические стероиды увеличивают массу мышечной и костной ткани и показаны при снижении скорости метаболизма последней в старческом возрасте. Используются, главным об-

разом, инъекционные формы препаратов пролонгированного действия.

В настоящее время использование препаратов этих групп в лечении остеопороза ограничено из-за широкого спектра побочных действий (нарушение жирового обмена, гипертрихоз, изменение тембра голоса и др.).

ADFR-терапия

В 1972 г. Meunier предложена концепция ADFR-терапии, которая построена на селективном влиянии применяемых препаратов на резорбирующие или костеобразующие клеточные популяции.

Ее цель - создать комбинацию положительного баланса на уровне индивидуальной ремоделирующей единицы и повышения на тканевом уровне ремоделирующей активности.

Несмотря на то, что концепция ADFR-терапии привлекательна, убедительных данных об ее эффективности нет.

Варианты ADFR-терапии

фосфаты + бисфосфонаты

фосфат + кальцитонин

паратиреоидный гормон (ПТГ) + кальцитонин

тиреоидные гормоны + кальцитонин

соматотропный гормон (СТГ + кальцитонин)

кальцитриол + кальцитонин

флюорид + кальций

кальцитриол + флюорид + кальций.

Новые направления терапии

Новые направления связаны с цитокинами, синтезируемыми костной тканью, которые могут рассматриваться как потенциальные агенты в стимуляции костеобразования. Однако они пока еще находятся на фазе клинических испытаний и не получили внедрения в клинику.

Curcumin (diferuloylmethane), пигментное производное turmeric, обладает антиоксидантным и противовоспалительным действием, а также способствует повышению минеральной плотности костной ткани за счет снижения остеокластогенеза, в связи с чем может быть полезен в профилактике остеопороза.

Mol Cells. 2008 Aug 21;26(5).

Минодроновая кислота (ONO-5920/УМ529) предупреждает снижение минеральной плотности костной ткани и улучшает ее микроархитектонику.

Bone. 2008 Jul 31.

Особенности лекарственной терапии у детей

У детей, особенно в подростковом возрасте, происходит интенсивное накопление генетически детерминированной пиковой костной массы, уровень которой к моменту его завершения во многих участках скелета достигает 86% от характерной для взрослого человека и определяет прочность костей на протяжении всей последующей жизни.

Нарушение процессов костеобразования у ребёнка в результате сочетанного влияния гено- и фенотипических факторов (наследственность, проблемы питания и связанный с ними гиповитаминоз D (рахит), низкая физическая активность, хронические заболевания, др.) приводит к развитию остеопении с риском перехода в остеопороз и вытекающими последствиями в виде переломов костей.

Поэтому своевременная профилактика и диагностика с необходимыми врачебными вмешательствами являются основой предупреждения развития остеопороза, и не только в детском возрасте, но и в последующие периоды жизни.

Повторные короткие курсы системными кортикостероидами вызывают дозозависимое снижение прироста минеральной плотности кости и увеличение риска остеопении у

мальчиков с бронхиальной астмой, тогда как длительное использование топических (ингаляционных) кортикостероидов значительно безопаснее, и базисная терапия ими представляет возможность для значительного снижения риска этих осложнений. A Prospective Longitudinal Assessment in the Childhood Asthma

Management Program (CAMP) Study. 2008.

Диагностика остеопении в педиатрической практике основывается на результатах денситометрической оценки значений Z-критерия. T-критерий здесь не пригоден, он используется только у лиц, достигших пиковой костной массы, другими словами, только у взрослых.

В интерпретации результатов учитываются костный возраст ребёнка, масса и длина его тела, стадия пубертата, а также размеры костей (большие, короткие, лёгкие, тяжёлые) и соотношение жировой и мышечной тканей.

Профилактика остеопении включает комплекс мероприятий по здоровому образу жизни, где приоритет отдается оптимизации питания и физической активности ребенка. Только при их неэффективности проводится медикаментозное лечение.

Общие замечания по лекарственной терапии остеопороза

Лечение остеопороза является длительным и достаточно дорогостоящим процессом, эффективность которого определяется восприимчивостью к нему пациента. Определяющими являются регулярность и длительность приема лекарственных средств. При остеопорозе, как никак другом заболевании, требуется тесное сотрудничество врача и пациента, так как эффект от нерегулярного лечения сравним с отсутствием эффекта без лечения. В любом случае важно, чтобы пациент принимал препараты кальция в комбинации с витамином D или его активными метаболитами.

Медикаментозное лечение остеопороза предполагает знания механизмов действия и возможных побочных эффектов остеотропных препаратов, особенностей их взаимодействия и сочетания. Должны быть учтены механизмы и клинические особенности течения остеопороза, обусловившего его развитие заболевания (вторичный остеопороз), а также сопутствующая патология.

Все изложенное способствует успешному решению задачи помощи пациенту.



Интервенционные методы лечения остеопоротических переломов

Интервенционных методов лечения остеопоротических переломов много. Эта область травматологии и ортопеди бурно развивается с внедрением новых, поистине революционных, малоинвазивных технологий.

Изложение этих методов не является целью нашей книги, и в качестве примера прогресса в этой области мы приводим описание и иллюстрирование пункционной спонгиопластики.

Пункционная спонгиопластика

Пункционная спонгиопластика проводится при компрессионных переломах тел позвонков и неэффективности консервативной терапии, когда прогрессивно уменьшается их костная масса с высоким риском развития компрессионных переломов.

Пункционная спонгиопластика является амбулаторной процедурой, и через 3-4 часа после нее пациент отпускается домой. Необходимости в госпитализации нет.

Операция проводится под местным обезболиванием, без наркоза, продолжительность ее составляет 20-40 мин.

Результатом пункционной спонгиопластики является повышение качества жизни, приостановление деформации позвоночника и ослабление болевого синдрома.



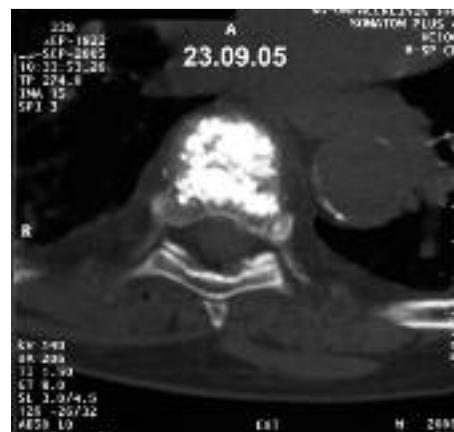
Методика введения иглы при пункционной спонгиопластике



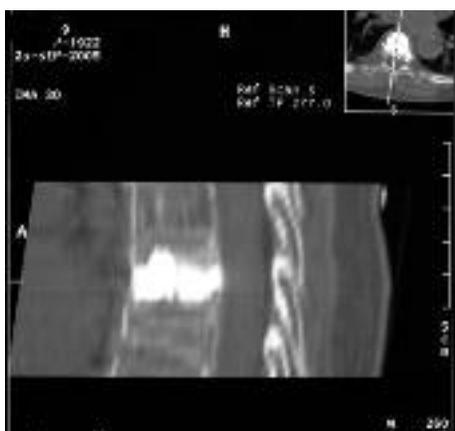
Схема протезирования тела позвонка при пункционной спонгиопластике



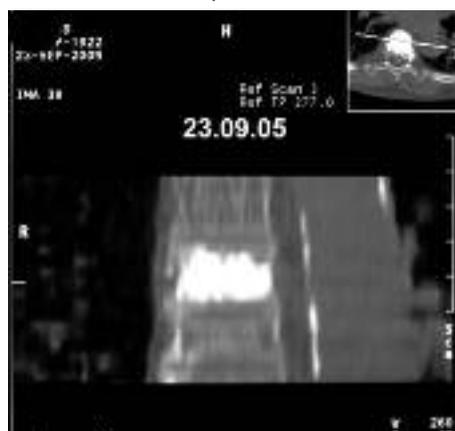
Рентгенологический контроль пункционной спонгиопластики



Тело позвонка после пункционной спонгиопластики (компьютерная томограмма в горизонтальном сечении)



Тело позвонка после пункционной спонгиопластики (компьютерная томограмма в горизонтальном сечении)



Тело позвонка после пункционной спонгиопластики (компьютерная томограмма в прямом сечении)

Физические методы лечения



Больным с остеопорозом позвоночника по показаниям может быть предложено ношение ортеза (полужесткого корсета). Ортез оптимизирует распределение нагрузки вдоль позвоночника с ее уменьшением на тела подвергшихся остеопорозу позвонков. При этом он лишь незначительно ограничивает движения в поврежденном отделе позвоночника и не снижает тонус мышц спины. Вероятность их атрофии при ношении ортеза минимальна.

Ортез особенно показан пациентам со “свежими” переломами позвонков, когда необходимо обеспечить неподвижность позвоночника для более быстрого купирования болевого синдрома и укорочения периода иммобилизации.

В отдаленный период после переломов позвонков роль ортеза сводится к предупреждению развития кифотической осанки и разгрузке позвоночника. Кроме того, снижаются боли в спине и предотвращаются дальнейшие переломы позвонков. Однако ношение корсета в этом периоде не должно быть постоянным. В противном случае может развиваться слабость мышц спины с последующим прогрессированием остеопороза. Поэтому по

мере стихания болевого синдрома время ношения ортеза прогрессивно укорачивается. Задача отчасти решается физическими упражнениями для позвоночника.

Ортез указанным группам пациентов рекомендуется надевать в случаях длительного пребывания на ногах или езды в транспорте.

Мануальная терапия при остеопорозе противопоказана.

Следует также рекомендовать использовать для отдыха и сна ортопедические матрасы, которые создают благоприятные условия сохранения физиологических изгибов позвоночника и таким образом снимают возникающие в нем при других условиях напряжения. Имеются данные, в соответствии с которыми эффект от использования таких матрасов превышает эффект анальгетиков, используемых пациентами с остеопорозом для решения проблемы боли.

Сегодня, например, выпускаются ортопедические матрасы, оснащенные специальной системой поддержки с регулируемой жесткостью, предотвращающей прогибание его в центре и поддерживающей наиболее чувствительную зону позвоночника.



Виды ортезов (полужестких корсетов), используемых при остеопорозе позвоночника



Ортез (полужесткий корсет), вид спереди



Прогноз

Прогноз для выздоровления при уже развившемся остеопорозе зависит от его тяжести, качества и продолжительности медикаментозной терапии.

Прогноз для жизни определяется произошедшими переломами, их локализацией, тяжестью и исходами.



Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение благоприятно влияет на здоровье пациента с остеопорозом.

Используются естественные факторы: климато-, аэро-, гидро-, гелиотерапия, а также физиотерапевтические методы лечения.

Санаторно-курортное лечение рекомендуется проводить в привычном для пациента регионе на бальнеологических курортах с радоновыми и йодобромными водами. В Украине это Хмельник, Знаменка, Трускавец, Славянск, Южный берег Крыма в нежаркое время года.



Медико-социальная экспертиза и диспансеризация

Все пациенты с диагностированным остеопорозом должны состоять на диспансерном учете с ежегодным денситометрическим обследованием и плановой терапией.

Вопросы перевода на группу инвалидности решаются при возникновении переломов.



Протокол предоставления медицинской помощи пациенту с остеопорозом

(рабочая группа ВОЗ по обследованию и лечению больных с остеопорозом)

Протокол разработан и представлен в «Рекомендациях рабочей группы ВОЗ по обследованию и лечению больных с остеопорозом».

Рекомендации для населения

1. Поддерживать активный образ жизни с адекватным пребыванием на солнце, особенно пожилым жителям северных стран.
2. Избегать курения и злоупотребления алкоголем.

3. Поддерживать содержание кальция в ежедневном рационе на уровне, рекомендованном в этой стране или регионе.
4. Поддерживать индекс массы тела не менее 19 кг/м².

Рекомендации для лечащих врачей

1. Помнить, что профилактика остеопороза начинается с правильного формирования кости в период роста. Необходимо выявлять и корректировать факторы, влияющие на формирование кости в детстве.
2. Своевременно диагностировать состояния, достоверно стимулирующие костную резорбцию или замедляющие формирование кости, такие, как гипогонадизм, первичный гиперпаратиреоз, гипертиреоз и гиперкортицизм.
3. Широко использовать метод остеоденситометрии. Помнить, что у женщин с показателями плотности костной ткани на нижней границе нормы имеется повышенный риск развития остеопороза в постменопаузе. Начинать лечение при выявленном снижении плотности костной ткани менее -2,5 SD или даже при более высоких показателях.
4. Назначать в северных регионах дополнительный прием витамина Д пожилым людям и лицам, проводящим большую часть времени в домашних условиях.
5. Разрабатывать программы защиты при падениях для пожилых людей. Рекомендовать защиту бедер лицам с высоким риском падения.
6. Минимально применять глюкокортикостероиды или применять эти препараты в сочетании с программой профилактики остеопороза.

Рекомендации для организаций здравоохранения

1. Обеспечить доступность остеоденситометрии для лиц с повышенным риском развития остеопороза для своевременного и адекватного назначения терапии. Гарантировать высокое качество проводимых исследований.
2. Создавать возможность улучшения факторов окружающей среды для снижения риска переломов путем обогащения пищевого рациона кальцием и/или (по показаниям) дополнительным приемом витамина Д.
3. При рассмотрении к употреблению новых лекарственных средств для лечения остеопороза пользоваться недавно опубликованным ВОЗ “Руководством по доклинической диагностике и клиническим испытаниям при остеопорозе”.
4. Обеспечить обучение врачей, включая терапевтов, по вопросам лечения остеопороза. Остеопороз и заболевания костей должны изучаться на всех уровнях медицинского образования и, возможно, должны быть выделены в отдельную специальность.
5. Обеспечить обучение пациентов и создать локальные и региональные группы самоподдержки для пациентов. Пропагандировать знания о факторах риска остеопороза и превентивных мерах.
6. Поддерживать национальные программы по остеопорозу, создаваемые в соответствии с рекомендациями Рабочей группы ВОЗ, а также участвовать в других международных проектах.

Рекомендации по дальнейшим исследованиям

1. Изучение фундаментальных аспектов биологии кости с использованием последних современных методов молекулярной генетики.
2. Широкие клинические исследования факторов костного метаболизма и потери костной массы у лиц различных национальностей во всем мире.
3. Определение биохимических маркеров костного метаболизма для использования в клинической практике.
4. Разработка более дешевых аппаратов для остеоденситометрии с возможностью их частого использования при контроле за эффектом от проводимого лечения.
5. Определение диагностических порогов для различных анатомических областей и денситометрических приборов.
6. Разработка фармакологических агентов для стимуляции остеобразования.
7. Более серьезные исследования влияния активного образа жизни и дополнительного употребления кальция на снижение риска переломов.
8. Контролируемые исследования эффективности различных комбинаций лекарственных средств и их сравнение.
9. Эпидемиология переломов на земном шаре.
10. Разработка недорогих методов профилактики остеопороза, которые могут успешно использоваться в развивающихся странах.



Клинический протокол предоставление медпомощи больным с остеопорозом

(Приказ Министерства здравоохранения Украины от 12.10.2006 № 676)

Признаки и критерии диагностики

Остеопороз — системное заболевание скелета, которое характеризуется уменьшением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани, которая приводит к повышению ломкости костей и риску переломов.

Условия, в которых должна предоставляться медпомощь

Больные с остеопорозом тяжелой степени с наличием патологических переломов подлежат стационарному лечению в специализированных ортопедо-травматологических отделениях областных или городских больниц. Больные с подтвержденным денситометрически остеопорозом могут находиться под наблюдением врачей ортопеда-травматолога, ревматолога по месту проживания в районных поликлиниках. При постменопаузальном остеопорозе обязательное наблюдение гинеколога, эндокринолога.

Продолжительность стационарного лечения

Лечение проводится в специализированных ортопедо-травматологических отделениях, продолжительность определяется локализацией и тяжестью патологического перелома.

Диагностика

Критерии ВОЗ, 1994 г. (по данным денситометрии):

- Норма – изменение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в пределах одного стандартного отклонения (SD) от референтного значения, полученного в результате ее измерения у лиц молодого возраста;
- остеопения (уменьшение костной массы) – снижение МПКТ > 1 SD и $< 2,5$ SD от референтного значения;
- остеопороз — снижение МПКТ $> 2,5$ SD от референтного значения;
- тяжелый остеопороз — снижение МПКТ $> 2,5$ SD от референтного значения в сочетании с одним или больше переломами костей.

Рентгеновские критерии

1. Появление крупнопетливой костной структуры.
2. Расширение костномозгового канала.
3. Изощрение кортикального пласта.
4. Спонгиозированная структура кортикального пласта.
5. Особая четкость контуров кортикального пласта вокруг всей кости. всей кости. Лабораторные критерии:

Уровень кальция, фосфора, щелочной фосфатазы (особенно её костного изофермента) и гидроксипролина, тартрат-резистентной кислой фосфатазы.

Лечение

1. Применение препаратов кальция.
2. Применение витаминов группы D (D₂, D₃).
3. Применение базовых антиостеопоротических средств

Основные принципы профилактических и лечебных мероприятий при вторичном остеопеническом синдроме на

фоне ревматических заболеваний, в том числе обусловленном фармакотерапией

1. Контроль активности аутоиммунного воспалительного процесса; поддержка продолжительной ремиссии заболевания.
2. Применение как можно меньших доз ГКС и сокращение срока их использования.
3. Использование препаратов с незначительно выраженным остеопоротическим эффектом, а также изменение способа введения препаратов – при ревматических заболеваниях лучше всего применять чередование перорального приема с парентеральным, в том числе с периартикулярным и т.д.
4. Использование пульс-терапии, которая меньше влияет на процессы ремоделирования, чем постоянный прием ГКС.
5. Снижение отрицательного влияния других факторов риска развития остеопороза – курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни, продолжительное голодание и т.п.
6. Своевременное лечение сопутствующей патологии, которая влияет на костный метаболизм: гипертиреозидизма, гиперпаратиреозидизма, поражения почек и системы крови и т.д.
7. Сохранение и поддержка положительного кальциевого баланса (диета, дополнительный прием препаратов кальция в сочетании с витамином D или его активными метаболитами).
8. Назначение пациентам с выраженной остеопенией или остеопорозом «базисных» антиостеопоротических препаратов.
9. При отсутствии противопоказаний у женщин в постменопаузальный период - препараты

- заместительной гормональной терапии; у женщин в предменопаузальный период при нарушениях овариально-менструального цикла - контроль 17 β -эстрадиола и, при необходимости, препараты заместительной гормонотерапии, в том числе андрогены с учетом гормонального профиля.
10. У мужчин - контроль уровня тестостерона; при необходимости - заместительная терапия андрогенами.
 11. Проведение контрольного денситометрического обследования у ревматологических больных, имеющих повышенный риск развития остеопороза, а также пациентов, которым планируется назначение ГКС (находящихся на ГКС - терапии).
 12. Ежегодный денситометрический контроль показателей минеральной насыщенности и минеральной плотности костной ткани у больных РЗ с угрозой развития остеопении или уже при наличии снижения костной массы в объединении с контролем лабораторных маркеров метаболизма.

Критерии эффективности и ожидаемые результаты лечения

1. Отсутствие новых патологических переломов.
2. Нормализация или увеличение показателей минеральной насыщенности и минеральной плотности костной ткани по данным костной денситометрии.

Представляем профильные национальные ассоциации



*Украинская ассоциация остеопороза (УАО, создана в 1996 г.)
Украинская ассоциация менопаузы, андропавузы, заболеваний костей и суставов (создана в 2003 г.)*

Основные задачи Украинской ассоциации остеопороза

- разработка новых научных, практических и организационных мероприятий и воплощение их в практику здравоохранения с целью улучшения уровня здоровья населения Украины,
- организация эпидемиологических исследований по изучению распространенности остеопороза и остеопении среди населения Украины,
- повышение качества и объема просветительно-информационной работы,
- проведение научно-методической деятельности.

В структуре Украинской ассоциации остеопороза (УАО) – филиалы из разных регионов Украины, а также Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза (УНМЦПО), расположенный на базе отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата.

Научно-практическими разработками Ассоциации и Центра

являются компьютеризированные системы мониторинга состояния костной («АРМ-остеолог») и хрящевой ткани больших суставов, введенные в практику более чем 20 филиалов.

С 1998 года УАО издает научно-практический журнал «Проблемы остеологии», который выходит четыре раза в год и является научным изданием ВАК Украины.

Украинская Ассоциация остеопороза является членом Международной Ассоциации Остеопороза (IOF).

Президент - руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины, доктор медицинских наук профессор Поворознюк В.В.

Секретарь - старший научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата того же института, кандидат медицинских наук Орлик Т.В.

В 2003 году создана Украинская ассоциация менопаузы, андропаузы, заболеваний костей и суставов (*президент* - проф. В.В.Поворознюк), также вошедшая в состав Европейской Ассоциации менопаузы и андропаузы.

Информация по адресу <http://geront.kiev.ua/scgg/okfpoda.htm>



Знания и ОПЫТ

Знания и опыт – два необходимых и достаточных условия, чтобы быть готовым не только заподозрить и распознать остеопению и остеопороз, но и организовать весь необходимый комплекс мероприятий по оказанию квалифицированной помощи пациенту.

При остеопорозе, как ни при каком другом патологическом процессе, очень важно профилактические и лечебные вмешательства начинать как можно ранее. Не будет большим грехом повториться, что он является едва ли не единственным процессом, который своевременная помощь врача позволяет полностью остановить, если не повернуть вспять.

Здоровый образ жизни, внимание к условиям, обеспечивающим естественное (полноценное) формирование скелета в детстве и юношестве, как и бережное отношение к нему в последующем, должны быть основой заботы каждого человека и общества в целом об индивидуальном и общественном здоровье.

Остеопения, когда еще нет ничего,

коме отрицательной девиации стандартного отклонения минеральной плотности костной ткани от нормированного уровня более чем на 1,0, – самое время для первичной профилактики. И чем больше девиация, тем мероприятия первичной профилактики должны быть более настойчивыми, когда модификацию образа жизни следует дополнять препаратами кальция и витамина D, лучше в фиксированных лекарственных формах.

Остеопороз, тем более клинический, тяжелый, требует адекватных действий, близких по своему содержанию к применению хирургического скальпеля. Когда нужно действовать точно и уверенно.

У вас, коллега, получится. Получится и у вас, пациент. Если только поставите цель и будете к ней стремиться. Надеемся, наша книга поддержит вас в этом важном и для отдельного человека, и для общества в целом деле.

Авторы



Литература:

1. Беневоленская Л.И. Общие принципы профилактики и лечения остеопороза. Консилиум, 2000; 2:240–244.
2. Докторов А.А., Денисов-Никольский Ю.И. Особенности структуры губчатого вещества позвонков человека в пожилом возрасте / Архив анат., 1981, Т.80, № 5. - С. 5-12.
3. Ершова О.Б. Современные подходы к профилактике остеопороза/ Качество жизни. Медицина. 2006.–№5(16).– С.69–75.
4. Казимирко В.К., Мальцев В.И. Остеопороз как биологическая проблема/Здоров'я України, 2005; 21(130):27-29.
5. Клинические рекомендации. Ревматология. (под редакцией проф. Е.Л. Насонова). Геотар–Медиа, Москва. 2005: 231–262.
6. Корж Н.А., Поворознюк В.В. Остеопороз. - Книга плюс. - 2002. - 648 с.
7. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Чебуркин А.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей. Проблемы и решения: руководство для врачей. М., 2005. - 70 с.
8. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П. и др. Остеопороз у детей: учебное пособие. М., 2005. – 50 с.
9. Коротаев Н.В., Ершова О.Б. Этиология и патогенез снижения костной массы у женщин молодого возраста / Остеопороз и остеопатии. – 2006. - № 2. – С. 19-25.
10. Крысь-Пугач А.П., Кинчая-Полищук Т.А. Остеопенический синдром и остеопороз у детей и подростков / Ортопедия, травматология и протезирование. – 2000. - № 2. – С. 35–38.
11. Лаврищева Г.И., Поляков А.Н., Китаев В.В. Остеопороз. БМЭ, Т. 18, Изд-е 3-е, 1982. - С. 13-15.
12. Мазуров В.И. Актуальные проблемы остеопороза и пути их решения. В кн.: Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза: Метод. пособие для врачей, СПб.: Фолиант, 1998. - С. 6-16.
13. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. - М.: СТИН, 1997.
14. Новик А.А., Ионова Т.И., Цыган Е.Н. Методология изучения качества жизни пациентов с остеопорозом / Науч.-практ. ревматология, 2001, №3. – 80 с.
15. Паращук Ю.С. Остеопороз: патогенез, клініка, сучасні методи лікування та профілактики/Жіночий лікар, №2. - 2005. – 9 с.
16. Поворознюк В.В. Бисфосфонаты: роль ибандроновой кислоты в лечении постменопаузального остеопороза/Здоров'я України. - 2007. - №5(162) - С. 57-58.
17. Поворознюк В.В. Остеопороз — проблема XXI сторіччя/Мистецтво лікування. - 2005. - №10.
18. Поворознюк В.В. Современные принципы профилактики и лечения постменопаузального остеопороза/www.health-ua.org.
19. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Менопауза и остеопороз. – К., 2002. – 356 с.

20. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Питание и остеопороз // Женское здоровье. – 2000. – №3. – С. 36-39.
21. Пушкова Э.С. Остеопороз - гериатрическая проблема. В кн.: Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза / Метод. пособие для врачей, СПб.: Фолиант, 1998. - с. 17 - 18.
22. Руководство по остеопорозу. Под. ред. Л. И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
23. Свинцицкий А.С. Остеопороз в условиях пульмонологического стационара / Здоров'я України. – 2007. – №10/167. – 22 с.
24. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Лечение постменопаузального остеопороза: достижение оптимальных клинических исходов терапии путем повышения приверженности лечению/Акушерство, Гинекология, Педиатрия. - 2007; №1(136).
25. Торопцова Н.В., Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современном мире / РМЖ, 2005; т. 13 № 24 (248): 1582–1585.
26. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: научные и практические задачи / Рос. педиатр. журн. – 2004. - № 1. – С. 4–10.
27. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю, Коваленко М.В. и др. Остеопения у детей (диагностика, профилактика и коррекция): пособие для врачей. М., 2005. – 40 с.
28. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. American Association of Clinical Endocrinologists - Medical Specialty Society American College of Endocrinology - Medical Specialty Society. 1996 Mar-Apr (updated 2003 Nov-Dec). 21 pages. NGC:003185
29. Barret-Connor E. The economic and human cost of osteoporotic fractures / *Aver. J. Med.*, 1995, № 98 (2A). - P. 3-8.
30. Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) - National Government Agency [Non-U.S.]. 2005 Jan. 51 pages.
31. Bischoff–Ferrari HA, Dawson–Hughes B, Willett WC et al. Effect of vitamin D on falls: A meta–analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999–2006.
32. Bogoch ER, Elliot-Gibson V, Escott BG, Beaton DE. The osteoporosis needs of patients with wrist fracture. *J Orthop Trauma*. 2008 Sep;22(8 Suppl):S73-8.
33. Brenckmann C., Papaioannou A. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
34. Cooper.C., Champion G., Melton L.J. Hip fracture in the elderly: a world-wide projection / *Osteoporos. Int.*, 1992, Vol. 2. - P. 285-289.
35. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life / *Am. J. Med.*, 1997, № 103 (2A). - P. 12-19.
36. Cranney A., Welch V., Adachi J.D. et al. Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
37. Cranney A., Welch V., Adachi J.D. et al. Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
38. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. International Society for Clinical Densitometry - Private Nonprofit Organization. 2004. 10 pages. NGC:004129
39. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008 Sep;83(9):1032-45.

40. Eisman J.A. Genetics of osteoporosis / *Endocr. Rev.*, 1999, Vol. 20, №6. -P. 788-804.
41. Fazzalari NL. Bone remodeling: A review of the bone microenvironment perspective for fragility fracture (osteoporosis) of the hip. *Semin Cell Dev Biol.* 2008 Aug 14.
42. Giampiero Igli Baroncelli, Bertelloni Silvano et al. Osteoporosis in children and adolescents: etiology and management / *Pediatric Drugs.* – 2005. – Vol. 7. – N 5. – P. 295–323.
43. Gillespie W.J., Avenell A., Henry D.A. et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
44. Hagenauer D., Welch V., Shea B., Tugwell P., Wells G. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
45. Heaney R.P. Effect of calcium on skeletal development, bone loss, and risk fractures / *Am. J. Med.* – 1991. – Suppl.5B. – P.23-29.
46. Heaney R.P. и Matkovic V. Неадекватное значение пиковой костной массы. – В кн.: *Остеопороз / Пер. с англ. Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Дж.* – М.- СПб: БИНОМ – Невский диалект, 2000.- С.135-152.
47. Henderson N. K., Orice R. I., Cole J.H. et al. Bone density in young women associated with bone weight and muscle strength but not dietary intakes // *J. Bone Miner. Res.*, 1995, №10, P. 384-393.
48. Hochberg M. Preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Drugs*, 2000; 17:317–330.
49. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. 3rd edition, July 2004. www.icsi.org
- Homik J., Cranney A., Shea B., Tugwell P. et al. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
50. Homik J., Suarez-Almazor M.E., Shea B. et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
51. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D.: The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis/ *Q J Med*, 2007, Vol.100, pp. 185–192.
52. Kettler M, Kuhn V, Schieker M, Melone CP. Do We need to include osteoporosis in today's classification of distal radius fractures? *J Orthop Trauma.* 2008 Sep;22(8 Suppl):S79-82.
53. Management of osteoporosis. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency [Non-U.S.]. 2003 Jun. 45 pages. NGC:003085
54. Management and prevention of osteoporosis. Michigan Quality Improvement Consortium - Professional Association. 2003 Oct (revised 2008 Jan). 1 page. NGC:006329
55. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. The North American Menopause Society - Private Nonprofit Organization. 2006 Feb. 28 pages. NGC:005035
56. Marcelli C. Osteoporosis in children and adolescents / *Presse Med.* – 2007. – Vol. 36, N 7-8. – P. 1078–1083.
57. Meunier PJ, Roux, C, Seeman, E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 350:459–468.
58. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment, and cost-effectiveness analysis / *Osteoporosis Int.*, 1998; 8 (Suppl. 4): 51–58.
59. Nievis J.W., Komar L., Cosman F., et al. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and

- analysis / *Am. J. Clin. Nutr.* – 1998. – 67. – P.18-24.
60. Osteoporosis. American Medical Directors Association - Professional Association. 2003. 24 pages. NGC:003523
 61. Osteoporosis and bone mineral density. American College of Radiology - Medical Specialty Society. 1998 (revised 2007). 12 pages. NGC:005990
 62. Osteoporosis: prevention and treatment. University of Michigan Health System - Academic Institution. 2002 Mar (revised 2005 Jul). 13 pages. NGC:004492
 63. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. American Academy of Orthopaedic Surgeons - Medical Specialty Society
American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation - Medical Specialty Society
American College of Obstetricians and Gynecologists - Medical Specialty Society
American College of Radiology - Medical Specialty Society
American College of Rheumatology - Medical Specialty Society
American Geriatrics Society - Medical Specialty Society
American Medical Association - Medical Specialty Society
International Society for Physical Medicine and Rehabilitation - Medical Specialty Society
National Osteoporosis Foundation - Disease Specific Society
The Endocrine Society - Disease Specific Society. 1999 (revised 2003 Apr). 37 pages. NGC:003073Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285:785–795.
 64. Reginster JY, Seeman, E, De Vernejoul, MC, Adami, S, Compston, J, Phenekos, C, Devogelaer, JP, Curiel, MD, Sawicki, A, Goemaere, S, Sorensen, OH, Felsenberg, D, Meunier, PJ (2005) Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2816–2822.
 65. Richy F, Dukas L, Schacht E.: Differential effects of D–Hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta–analysis.// *Calcific Tissue International*, 2008, epub ahead of print.
 66. Richy F., Ethgen O., Bruyere O. et al. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid–induced osteoporosis: a meta–analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate// *Osteoporos.Int.* – 2004. – Vol.15, #4. – P. 301 – 310.
 67. Ross P.D. Osteoporosis frequency, consequences and risk factors // *Arch. Intern. Med.*, 1996, Vol. 156. - P. 1399-1411.
 68. Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and rationale. United States Preventive Services Task Force - Independent Expert Panel. 1996 (revised 2002 Sep 17). 12 pages. NGC:002643Shaw N. Management of osteoporosis in children. *Eur J Endocrinol*. 2008 Sep 4.
 69. Vytrisalova M, Blazkova S, Palicka V, et al. Self-reported compliance with osteoporosis medication-Qualitative aspects and correlates. *Maturitas*. 2008 Sep 5.
 70. <http://www.healthcentral.com/osteoporosis/websites.html>
 71. http://findarticles.com/p/articles/mi_pwwi/is_200407/ai_n8555382
 72. <http://www.nof.org/>
 73. <http://www.nchealthinfo.org/resources.cfm?info=0,76,41,0,0>
 74. <http://www.osteoporoz.ru/content/view/102/1/>
 75. <http://osteoporosis.belmapo.by/page/6/30>
 76. <http://geront.kiev.ua/clinic.htm>
 77. <http://geront.kiev.ua/scgg/okfpoda.htm>

