



Мазуренко Сергей Олегович
д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии СПбГУ
руководитель центра остеопороза ФГУЗ КБ №122 ФМБА России

ОСТЕОПОРОЗ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Остеопороз – самое распространенное метаболическое заболевание костей, которое встречается в практике любого врача, независимо от его специальности. Эпидемический характер остеопороза, длительное бессимптомное течение, а также его драматические последствия, связанные с переломами, делают его социально значимым заболеванием, требующим ранней диагностики, активного лечения и профилактики. Достижения современной науки в изучении остеопороза поистине впечатляющие. Совершенствуются методы его ранней диагностики, разрабатываются новые лекарственные препараты. Объем новой информации по данной проблеме настолько значителен, что практикующий врач нередко неспособен ее переработать и усвоить. Прекрасные, объемные научные издания, посвященные остеопорозу, не всегда облегчают эту задачу. Поэтому при подготовке данного руководства была поставленная задача максимально доступно и в краткой форме предоставить современную информацию об остеопорозе, методах его диагностики и лечения.

Анатомо-гистологическая характеристика костной ткани

Кость - это специализированная минерализованная соединительная ткань. Структурной единицей кости считается **остеон**, который формируется из концентрически расположенных костных пластин, наложенных одна на другую и окружающих кровеносные сосуды (гаверсова система). В зависимости от компоновки костных пластин, перекладин и остеонов различают **компактную** (кортикальную) и **губчатую** (трабекулярную) костную ткань. Губчатая кость является более метаболически активной, вероятно из-за большей поверхности и, соответственно, активнее принимает участие в регуляции минерального обмена. Костная ткань состоит из трех компонентов: клеток, органического матрикса и минеральных веществ. Основными клетками костной ткани являются остеобласты, остециты и остеокласты. **Остеобласты** (костеобразующие клетки) происходят из полипотентных мезенхимальных стволовых клеток, дающих начало костным, хрящевым, мышечным, жировым клеткам. Остеобласты несут на себе рецепторы ко многим факторам, регулирующим ремоделирование

(преобразование) кости. Остеобласты, по-видимому, играют ключевую роль в дифференцировке и функционировании остеокластов. В неактивном состоянии остеобласты становятся плоскими, вытянутыми клетками, покрывают поверхность кости и называются **выстилающими**. Эти клетки, вероятно, являются основными посредниками сигналов, регулирующих как резорбцию кости, так и формирование.

Остеоциты – звездообразные клетки, погруженные в костный матрикс, происходящие, как считается, от остеобластов. Основная роль остеоцитов – транспорт питательных веществ и минералов внутри и внеклеточно. До конца их функция еще не изучена. Возможно, что они принимают и преобразуют механические стимулы в информацию, которую передают выстилающим клеткам, активизируя последние.

Остеокласты - многоядерные клетки, гемопозитического происхождения, резорбирующие кость. Они образуются путем слияния нескольких мононуклеарных клеток и имеют структурные приспособления, из которых наиболее характерным является «гофрированный край» или «щеточная каемка», представляющий собой функциональную зону этих клеток. Под гофрированным краем, где происходит резорбция кости, pH составляет 3,5. Средняя продолжительность жизни остеокластов составляет около 2 недель.

Органический матрикс состоит из коллагеновых волокон (преимущественно I типа) и других белков, синтезируемых остеобластами.

Минеральный компонент представлен главным образом кристаллами гидроксиапатита и аморфным фосфатом кальция, нековалентно связанными с белками органического матрикса.

Ремоделирование костной ткани в норме и патологии

Ремоделирование костной ткани - это нормальный процесс ее постоянного преобразования (ремоделирования), благодаря которому она способна реагировать на изменения внешней и внутренней среды, восстанавливаться после травм, адаптироваться к меняющимся нагрузкам, участвовать в регуляции минерального обмена.

Процесс ремоделирования скелета происходит в анатомически дискретных участках, называемых **ремоделирующими единицами или базисными многоклеточными единицами** (Рис. 1), в которых последовательно происходят процессы резорбции (разрушения остеокластами) и формирования кости (остеобластами).

В цикле ремоделирования кости выделяют следующие этапы: **активация – резорбция – реверсия – формирование – покой**. Каждый этап ремоделирования регулируется большим набором факторов системного и локального действия.

Первый этап в цикле ремоделирования называют **активацией**. В течение этого периода костная поверхность переходит из состояния покоя, характеризующегося присутствием тонкого слоя выстилающих клеток, в следующую фазу, при которой выстилающие клетки удаляются, высвобождая подлежащую под ними кость. **Предшественники остеокластов**, (мононуклеарные клетки, гемопозитического происхождения) мигрируют к освобожденной поверхности кости. Эти клетки образуют скопления, сливаются, формируя дифференцированные многоядерные остеокласты.

Во время следующего за активацией этапа ремоделирования (**резорбция**) остеокласты растворяют минеральный компонент кости, гидролизуют

органический матрикс, формируя туннель в кортикальной или лакуне на поверхности трабекулярной кости. Переходный этап, в течение которого формирование кости сопряжено с разрушением, называется фазой **реверсии**. В последнюю фазу цикла (**формирование кости**) завершается дифференцировка предшественников остеобластов, начинается процесс образования нового остеона, путем отложения неминерализованного органического матрикса (остеоид). После определенного интервала (около 30 дней), начинается процесс **минерализации остеоида**, в осуществлении которого существенная роль принадлежит витамину Д и его метаболитам.

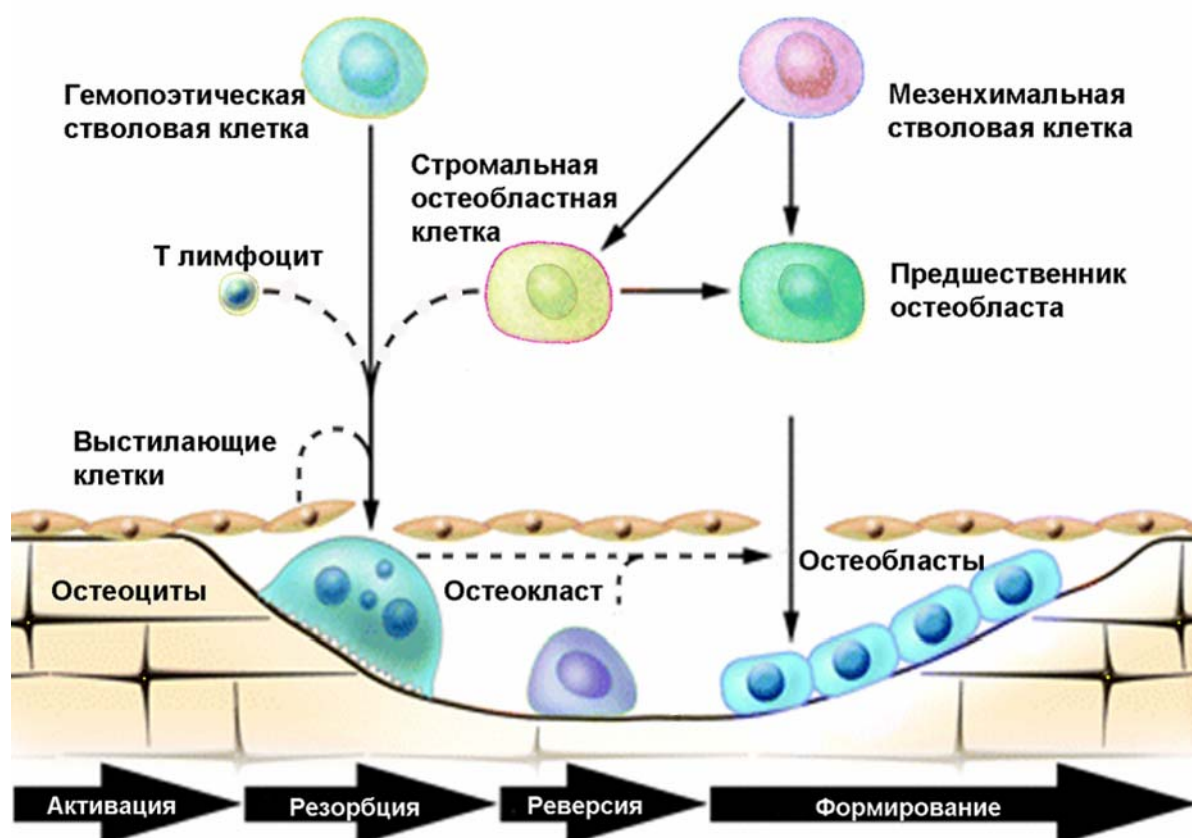


Рис. 1. Базисная многоклеточная единица костной ткани.

(Адаптировано) Lawrence G. Raisz Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects // *J. Clin. Invest.* **115**:3318-3325 (2005).

Ремоделирование костной ткани является довольно сложным процессом, контролируемым разнообразными факторами, действие которых направлено на достижение баланса между сцепленными процессами остеокластной резорбции кости и остеобластного формирования. Конечный результат представляет собой сумму действия этих факторов на клетки костной ткани (Рис. 2). Регуляция активности основных клеток костного ремоделирования (остеобластов и остеокластов) осуществляется через систему RANK – RANKL - Остеопротегерин.

RANKL (лиганд рецептора-активатора ядерного фактора κB) – это цитокин, представляющий собой мембранный протеин, секретируемый остеобластами, стромальными клетками и некоторыми иммунными клетками, который регулирует дифференциацию и жизнедеятельность остеокластов в ответ на определенные стимулы.

RANK – это рецептор, который предшественники остеокластов, выделяют на поверхности клеточной мембраны для захвата RANKL.

Остеопротегерин (OPG) – протеин, секретируемый остеобластами, из суперсемейства фактора некроза опухоли который представляет собой растворимый ложный рецептор, способный вступать в реакцию с RANKL и препятствовать связыванию RANKL с его рецептором RANK на предшественниках остеокластов, таким образом, блокирующий созревание и активность остеокластов.

Нарушение цикла ремоделирования на любом из описанных этапов может привести к той или иной патологии костного формирования. Так преобладание резорбции кости над формированием приводит к остеопорозу (рис. 2). И наоборот, преобладание процесса формирования над резорбцией приводит к противоположному состоянию – остеопетрозу, характеризующемуся разрастанием костной ткани, (например, аутосомно-рецессивное заболевание новорожденных, обусловленное функциональными дефектами остеокластов) или остеосклерозу. Усиление резорбции и формирования костной ткани наблюдается при болезни Педжета.

Нарушение процесса минерализации новообразованной костной ткани (остеоида) приводит к остеомалации (рахита у детей), патологии ведущей к размягчению и деформации костей.

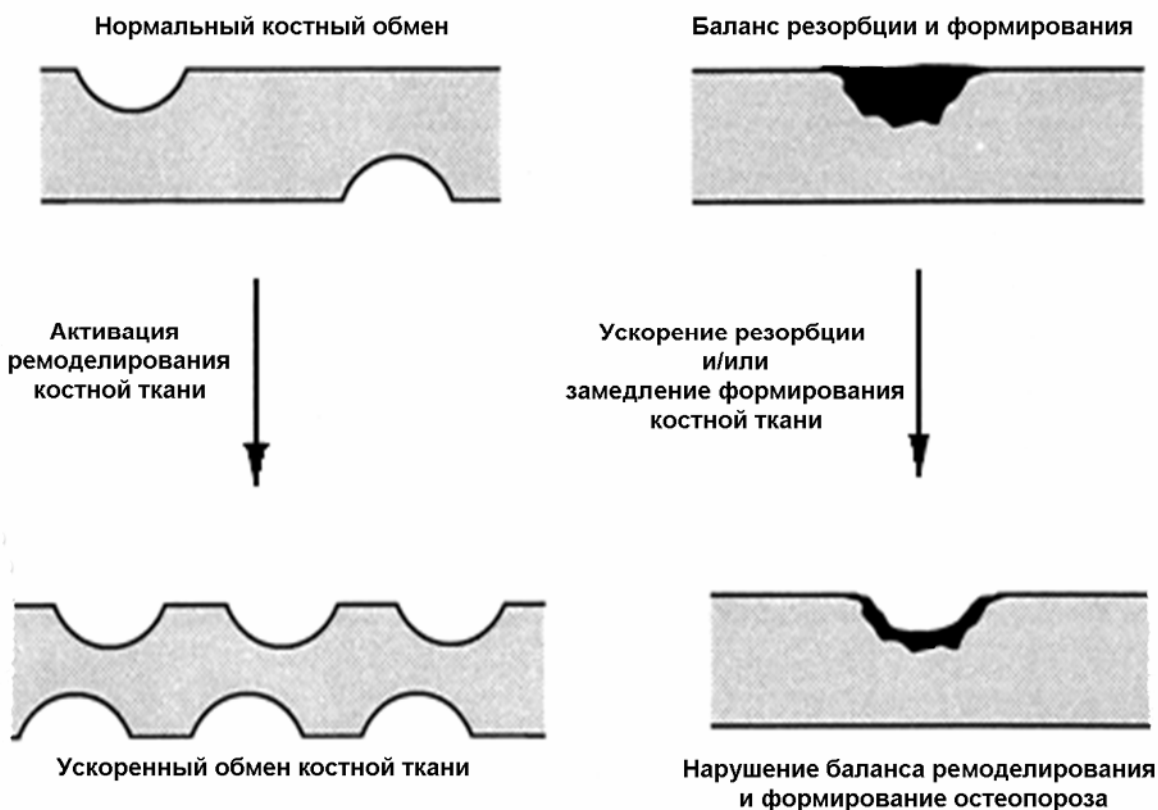


Рис. 2. Механизм потери костной ткани при развитии остеопороза.

Общие сведения об остеопорозе

Остеопороз – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани, нарушением ее микроархитектоники, приводящее к уменьшению прочности кости и повышенному риску переломов.

Современная наука определяет остеопороз как заболевание скелета, для которого характерно снижение прочности кости и повышение риска переломов. При этом прочность кости рассматривается как объединение двух главных характеристик: плотности и качества кости. Под качеством кости понимаются характеристики не всегда поддающиеся точному измерению: архитектура кости, костный обмен, минерализация, накопление микрповреждений. Остеопороз является самым распространенным метаболическим заболеванием костей, поражающим значительную часть населения. Термин «остеопороз» происходит от греческих слов *остеон* – кость и *порос* – маленькая дыра. Подобным образом термин «остеопения» получается из греческих слов *остеон* и *пения* – означающая бедность. Термин остеопения используют для обозначения уменьшения костной массы. В 1994 году ВОЗ определила остеопороз и остеопению на основании оценки результатов денситометрического исследования как степени дефицита минеральной плотности кости. (см. раздел «Диагностика остеопороза»).

Остеопороз – заболевание многофакторное. В основе патогенеза остеопороза лежит сочетание генетических и внешних факторов, оказывающих влияние, как на достижение пика костной массы (максимальное значение костной массы, которое достигается на момент полного завершения формирования скелета молодого человека), так и на скорость ее потери. Этими факторами являются пол, возраст, раса, физическая активность и стиль жизни, диета, принимаемые препараты, хронические заболевания.

Остеопороз может быть **первичным и вторичным**. Первичный остеопороз подразделяют на тип I (постменопаузальный) и II (сенильный). Вторичный остеопороз иногда обозначают как тип III (**Таблица 1**).

На протяжении жизни человека кость постоянно перестраивается (ремоделируется). В течение жизни выделяют три основных периода, два из которых присущи обоим полам, а третий описывают преимущественно у женщин. В первый период (моделирование скелета) происходит набор пиковой костной массы за счет суммации процессов роста и консолидации. Под пиковой подразумевается наивысшее значение костной массы, достигнутое в результате нормального роста и развития, до момента, когда начинается неизбежная, связанная с возрастом ее потеря, которая и определяется как второй период этого естественного процесса. По завершении роста и достижении пика костной массы (обычно после 30 - 35 лет), процессы резорбции костной ткани начинают опережать формирование, и могут приводить, в конечном счете, к остеопорозу. Продолжается этот период до глубокого старения. У женщин выделяют третью - фазу ускоренной потери кости, связанную с постменопаузальным дефицитом эстрогенов, которая наслаивается на медленную потерю, обусловленную возрастом, и ведет к более выраженной утрате трабекулярной кости, по сравнению с изменениями кортикальной. Установлено, что женщины на протяжении своей жизни могут терять 30-40% кости кортикального типа и 50% трабекулярного. Мужчины в отличие от женщин обычно теряют 15-20% кости кортикального типа и 25-30% трабекулярного.

Таблица 1

Патогенетическая классификация остеопороза

Первичный остеопороз	Вторичный остеопороз
Постменопаузальный остеопороз (Тип I)	Вызванный другими заболеваниями (например, патологией эндокринной системы, органов пищеварения, почек, крови), длительным приемом медикаментов (кортикостероиды, антиконвульсанты и др.) голоданием (например, при нервной анорексии), иммобилизацией.
Сенильный остеопороз (Тип II)	
Идиопатический остеопороз взрослых	
Ювенильный идиопатический остеопороз	

Остеопороз I типа или постменопаузальный остеопороз развивается в результате дефицита половых гормонов. Дефицит половых гормонов, независимо от возраста и пола, приводит к ускоренной резорбции костной ткани. Потеря костной массы при постменопаузальном остеопорозе обеспечивается несколькими, до конца еще не изученными, механизмами, приводящими, в конечном счете, к повышенной активности остеокластов и резорбции костной ткани, скорость которой превышает формирование. Первые 5 – 7 лет после начала менопаузы женщина может терять 5% и даже 10% минеральной плотности в год, что может в относительно короткие сроки приводить к остеопорозу и, в конечном счете, переломам. Существуют доказательства того, что дефицит эстрогенов приводит к повышенной чувствительности костной ткани к влиянию паратиреоидного гормона, который в свою очередь обеспечивает повышенное высвобождение кальция из костной ткани. Цитокины, такие как фактор некроза опухоли, интерлейкины – 1 и 6, продукция которых усиливается мононуклеарными клетками под влиянием дефицита эстрогенов, также стимулируют активность остеокластов.

Сенильный остеопороз (тип II) развивающийся как у женщин, так и у мужчин из-за снижения формирования костной ткани. В отличие от остеопороза I типа, в основе прогрессирования которого лежит повышенная активность остеокластов и ускоренная резорбция костной ткани, в основе патогенеза остеопороза II типа лежит неспособность остеобластов полностью восстанавливать кость в процессе ее ремоделирования. Дополнительными факторами, способствующими прогрессированию остеопороза II типа, являются сниженная продукция 1,25-дигидроксивитамина D₃ (D-гормон), повышение активности окологипофизарных желез, гиподинамия, снижение мышечной массы.

Причины **идиопатического остеопороза молодых взрослых людей и ювенильного остеопороза** пока точно не установлены. По-видимому, эти формы остеопороза обусловлены неадекватным набором пиковой костной массы в процессе формирования скелета.

Вторичный остеопороз развивается вследствие медикаментозного вмешательства (например, длительный прием глюкокортикоидных препаратов) и

других состояний, вызывающих ускоренную резорбцию костной ткани или снижение ее формирования и увеличивающих риск перелома.

Факторы риска развития остеопороза (таблица 2)

Таблица 2

Факторы риска развития остеопороза
<ul style="list-style-type: none">• Женский пол• Возраст старше 65 лет• Раса: европейское или азиатское происхождение• Наследственность: семейный анамнез остеопороза или остеопоротических переломов• Раннее наступление менопаузы• Гипогонадизм у мужчин и женщин• Длительный прием некоторых препаратов (кортикостероиды)• Гипокинезия и длительная иммобилизация• Чрезмерные физические нагрузки (например, марафонский бег), приводящие к аменорее.• Индекс массы тела $<20 \text{ кг/м}^2$ и/или вес менее 57 кг.• Курение• Недостаточное потребление кальция• Дефицит витамина D• Злоупотребление алкоголем• Избыточное потребление кофеина• Заболевания желудочно-кишечного тракта, приводящие к мальабсорбции• Нервная анорексия

Пол и возраст. Остеопорозом чаще страдают женщины, а распространенность его увеличивается с возрастом. Соотношение женщин с остеопорозом I типа и мужчин тех же возрастных групп равно 6:1, а с типом II = 2:1. Вторичный остеопороз встречается у мужчин и женщин с одинаковой частотой независимо от возраста.

Расы. Лица европейского и азиатского происхождения наиболее подвержены заболеванию остеопорозом. У лиц африканского происхождения остеопороз встречается реже.

Эпидемиология остеопороза

Распространенность остеопороза зависит от многих факторов, включая расовые, возрастные, половые, климатические и др. Наиболее крупные исследования эпидемиологии этого заболевания были выполнены в США, где, как считается, остеопорозом поражено около 10 миллионов человек, а остеопению имеют еще 14 – 18 миллионов. Согласно международной организации остеопороза (the International Osteoporosis Foundation) в течение жизни остеопороз развивается у каждой третьей женщины, и каждого восьмого мужчины. По данным денситометрических исследований, выполненных в России, у лиц в возрасте 50 лет и старше, остеопороз был выявлен у 30 - 33% женщин и 22 – 24% мужчин.

Клиническое и прогностическое значение остеопороза определяется переломами, частота которых при этом заболевании значительно повышается. Остеопоротические переломы обычно возникают при умеренных травмах и часто обусловлены падением на улице или дома. Наиболее типичными для остеопороза считаются переломы проксимального отдела бедренной кости, дистального отдела лучевой кости, компрессионные переломы позвонков. При остеопорозе повышается риск переломов и других локализаций, таких как переломы проксимального отдела плечевой кости, костей таза, частота которых увеличивается с возрастом, переломы лодыжки, характерные для женщин в ранний постменопаузальный период. Значимость переломов определяется заболеваемостью и смертностью, следующими за ними, также экономическими затратами, требуемыми для их лечения, а медицинские и социальные последствия переломов ставят остеопороз в ряд наиболее важных проблем современного здравоохранения развитых стран.

Клиника. Обычно остеопороз развивается без симптомов и первыми клиническими проявлениями этого заболевания являются переломы. Наиболее типичными для остеопороза переломами являются

- Компрессионные переломы позвоночника (Рис. 3)
- Переломы шейки бедренной кости. (Рис. 4)
- Переломы дистального отдела лучевой кости. (Рис. 5)



Рис. 3. Компрессионный перелом первого поясничного позвонка



Рис. 4. Перелом шейки бедренной кости



Рис. 5 Перелом дистального отдела лучевой кости (перелом Коллиса)



Рис. 6. Снижение роста, усиление кифоза при компрессионных переломах позвонков

Переломы позвонков нередко выявляются случайно при рентгенологическом обследовании пациентов, не имеющих характерных жалоб, а также могут проявляться в уменьшении роста, прогрессировании кифоза (Рис. 6), болями в позвоночнике, усиливающимися при движениях, наклонах, кашле. Наиболее часто переломы локализуются в средних, нижних грудных, а также в верхних поясничных позвонках. При свежем переломе, особенно после травмы, пациенты могут испытывать острую боль, связанную с компрессией нервных корешков. Эта боль может распространяться в грудную клетку, живот, бедро, а при тяжелом повреждении сопровождаться парезами и другой неврологической симптоматикой. Острая боль обычно проходит через 4–6 недель. При множественных компрессионных переломах пациентов может беспокоить умеренная, хроническая боль (связанная с деформацией межпозвоночных сочленений, механическим давлением на связки и мышцы), усиление кифоза, вплоть до формирования горба. Причиной боли может быть также давление рёбер на гребни подвздошных костей при уменьшении высоты грудного отдела позвоночника.

Переломы костей дистального отдела предплечья (например, перелом луча в типичном месте или перелом Коллиса) происходят обычно при падении на вытянутую руку. Переломы проксимального отдела бедренной кости чаще возникают при падении на бок или на спину. Переломы других локализаций (например, ребер) нередко ассоциируются с вторичным остеопорозом, обусловленным длительным приемом стероидных препаратов или другими причинами.

Диагностика

Рентгенография. Традиционное рентгенографическое исследование характеризуется невысокой чувствительностью и в диагностике остеопороза позволяет дифференцировать остеопению от нормы при потере 30% и более минеральной плотности кости. Обычно рентгенография используется для исследования пораженной зоны скелета, при наличии симптомов, или даже при отсутствии таковых, например, для выявления компрессионных переломов у

пациента с остеопорозом. Для этих же целей могут быть использованы современные методы томографии (компьютерная и магнитно-резонансная томография).

Денситометрия

Для оценки минеральной плотности костной ткани в настоящее время применяются следующие методы:

- Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.
- Ультразвуковая денситометрия
- Количественная компьютерная томография (ККТ).

«Золотым стандартом» в диагностике остеопороза признана двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, которая характеризуется точностью и быстротой измерения, возможностью исследования различных отделов скелета, низкой лучевой нагрузкой. Полученные при измерении абсолютные значения минерального содержания кости (ВМС - в г/см) и минеральной плотности кости (МПК - BMD - в г/см²), преобразуются программой прибора в диагностические категории (критерии, индексы) Т и Z, основанные на сравнении полученных значений минеральной плотности костей исследуемого пациента с референтными данными.

Под **критерием Т** понимается величина среднеквадратичного отклонения минеральной плотности кости (МПК) пациента от среднестатистического показателя МПК для взрослых лиц того же пола в возрасте 30 лет (Пик костной массы). Этот показатель позволяет устанавливать диагноз остеопении или остеопороза у лиц старше 20 лет. (Таблица 3)

Под **критерием Z** понимается величина среднеквадратичного отклонения МПК пациента от среднестатистического показателя минеральной плотности костей для лиц того же пола и возраста. Этот показатель позволяет оценивать минеральную плотность костей у лиц младше 20 лет (детей и подростков), а также исключать влияние возраста на показатели МПК у лиц старших возрастных групп (старше 30 лет).

В 1994 году ВОЗ определила остеопороз и остеопению на основании оценки результатов денситометрического исследования как степени дефицита минеральной плотности кости. Так под остеопорозом понимается снижение минеральной плотности костей на 2,5 и более стандартных отклонения ниже средних значений минеральной плотности взрослых молодых людей (обычно 30 лет) того же пола. Остеопения определена как снижение минеральной плотности костей на 1,0 и более стандартное отклонение от минеральной плотности костей взрослых молодых людей, но не достигающая дефицита в 2,5 стандартных отклонения, т.е той степени дефицита с которой начинается определение остеопороза.

Таблица 3

Классификация остеопороза (ВОЗ 1994)

Диагностические категории	Показатель Т (см. в разделе “денситометрия”)
Норма	$T > -1,0$
Остеопения	$-1,0 < T < -2,5$
Остеопороз	$T < -2,5$
Тяжелый Остеопороз	$T < -2,5$ с характерный для остеопороза перелом в анамнезе

Представленная классификация ВОЗ была разработана для женщин постменопаузального возраста европейского происхождения на основании оценки абсолютного риска перелома, увеличивающегося по мере снижения минеральной плотности поясничных позвонков L1-L4 и бедренной кости. Так, у женщин с «остеопенией» риск перелома увеличивается, в сравнении с женщинами с нормальной плотностью костей, до четырех раз, у женщин с «остеопорозом» риск возрастает в восемь раз, а у пациенток с «тяжелым остеопорозом» в двадцать раз. Эта классификация остается не адаптированной для мужчин и женщин до 50 лет (до менопаузы).

Однако, учитывая тот факт, что риск перелома у мужчин также увеличивается по мере уменьшения минеральной плотности костей, классификация остеопороза ВОЗ 1994 года нередко на практике применяется и для мужчин.

В связи с тем, что классификация остеопороза ВОЗ по результатам денситометрии не адаптирована для молодых людей, оценку минеральной плотности женщин до начала менопаузы и мужчин до 50 лет рекомендуют выполнять по критерию Z. **При выявлении критерия $Z \geq -2,0$ делается заключение о том, что показатели минеральной плотности находятся в пределах, ожидаемых для данного возраста. При $Z < -2,0$ делается заключение о том, что минеральная плотность пациента ниже значений ожидаемых для данного возраста.** Диагноз «остеопороза» в такой ситуации устанавливается клинически, обычно при указании в анамнезе на типичные для остеопороза переломы. Важно также помнить, что в возрасте от 25 до 35-40 лет наблюдается плато пика минеральной плотности кости, соответственно существенной разницы между критерием Т и Z не отмечается.

Классификация остеопороза ВОЗ по критерию Т не может быть использована для оценки минеральной плотности костей детей и подростков до 20 лет. В этом случае также используется критерий Z, анализирующий плотность костей пациента в сравнении с «нормами» для его ровесников. Однако установленных категорий для диагностики остеопороза у детей и подростков по критерию Z не существует. Минеральная плотность костей у детей в значительной степени зависит от развития ребенка и размеров его тела. **Диагноз остеопороза может быть установлен при критерии $Z < -2,0$ и наличии перелома, типичного для этого заболевания.*** **

* Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Crabtree N, El-Hajj Fuleihan G, Kutilek S, et al. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* Jan-Mar 2008;11(1):43-58.

** Bishop N, Braillon P, Burnham J, Cimaz R, Davies J, Fewtrell M, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry assessment in children and adolescents with diseases that may affect the skeleton: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* Jan-Mar 2008;11(1):29-42

Важно помнить, что **в диагностике остеопороза, как и любого другого заболевания, последнее слово остается за врачом, который устанавливает диагноз и, главное, его обосновывает, а любые диагностические критерии разрабатываются с одной целью - помочь врачу правильно установить диагноз с наименьшей вероятностью ошибки.**

Показания для денситометрии. Назначают денситометрию обычно при наличии факторов риска развития остеопороза, например, возраст старше 65 лет, переломы в анамнезе, длительная терапия кортикостероидными препаратами и т.д (таблица 4).

Таблица 4

Показания для оценки минеральной плотности костей Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry, 2007
<ul style="list-style-type: none"> • Женщины в возрасте 65 лет и старше • Женщины в постменопаузе до 65 лет с факторами риска переломов • Мужчины в возрасте 70 лет и старше. • Мужчины моложе 70 лет с факторами риска переломов • Взрослые, перенесшие остеопоротические переломы (переломы при не тяжелой травме) • Взрослые с заболеваниями или состояниями, ассоциирующимися с низкой костной массой или костными потерями. • Взрослые, принимающие медикаментозные препараты, которые ассоциируются со снижением костной массы. • Любой пациент, которому планируется лечение уже установленного остеопороза • Любой пациент, которому проводится терапия остеопороза, для оценки эффекта лечения.

Учитывая тот факт, что остеопороз нередко (по некоторым данным, до 30% случаев) выявляются у лиц, не имеющих клинических проявлений остеопороза и определенных факторов риска его развития, денситометрия может быть назначена любому пациенту при необходимости исключения остеопороза и отсутствии противопоказаний для исследования. Остеопороз – бессимптомная болезнь и соответствует всем критериям заболевания, для выявления которого следовало бы проводить скрининговые исследования. Однако последние, по некоторым соображениям (включая экономические), пока не рекомендуются. Однако направление на денситометрию только пациентов с очевидными признаками остеопороза ошибочно, так как ставит врача на путь запоздалой диагностики уже запущенных случаев.

Выбор зоны исследования. Для измерения минеральной плотности костей (МПК) приняты три стандартные зоны скелета (соответствуют наиболее частой локализации переломов при остеопорозе):

- Позвоночник (обычно L1-L4)

- Проксимальный отдел бедренной кости
- Дистальный отдел предплечья



Рис. 7. Современный двухэнергетический рентгеновский денситометр

Обычно рекомендуется исследование поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. Анализ МПК дистального отдела предплечья актуально при обследовании пациентов с первичным или вторичным гиперпаратиреозом, при подозрении на генерализованные формы остеопороза, а также при невозможности исследовать другие зоны. Важно помнить, что остеопороз встречается в виде региональных и генерализованных форм. Поэтому выявление остеопороза в одном отделе скелета, например, в поясничном отделе позвоночника (L1-L4), не гарантирует присутствия остеопороза в бедренной кости или костях предплечья.

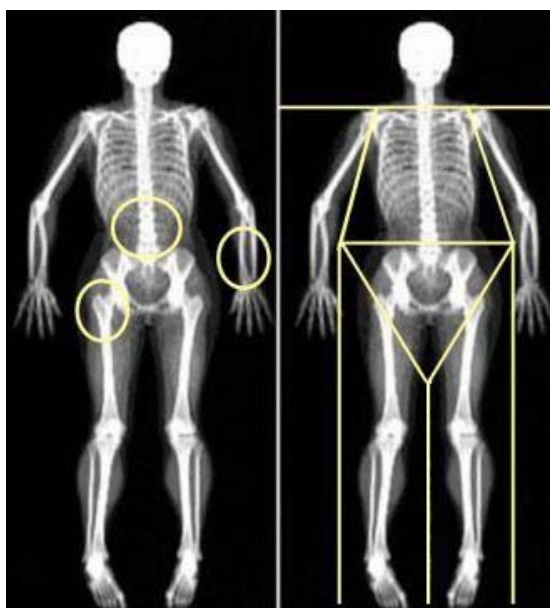


Рис. 8. Стандартные измерения минеральной плотности костей в современных двухэнергетических рентгеновских денситометрах:

1. Поясничный отдел позвоночника
2. Проксимальный отдел бедренной кости
3. Дистальный отдел предплечья
4. Программа все тело и региональный анализ

В современных денситометрах (Рис. 8) применяются дополнительные программы по оценке МПК всего тела и отдельных регионов скелета, морфометрии позвонков, а также по анализу состава тела, которые могут быть использованы как в научных, так и прикладных целях. Повторные исследования проводятся с целью мониторингирования темпов прогрессирования остеопении у пациентов, которые еще не получают препаратов для лечения остеопороза, а также для контроля эффективности проводимой терапии. Повторная денситометрия обычно назначается один раз в год. Более частые исследования (через 6 – 7 месяцев) могут быть использованы для контроля терапии, например, стронцием ранелатом и бисфосфонатами, результаты которой к этому времени становятся очевидны в виде прибавки минеральной плотности костей (МПК) в поясничном отделе позвоночника или после резекции паращитовидных желез у больных с гиперпаратиреозом (первичным или вторичным), также для констатации положительной динамики МПК. *Учитывая особенности калибровки различных денситометров, повторное исследование должно выполняться на том же приборе.*

Лабораторные исследования.

1. Общие **скрининг - тесты**, отражающие состояние и функцию основных органов и систем (клинические анализы крови, мочи, биохимические тесты, включая общую щелочную фосфатазу) и **специфические тесты**, анализирующие отдельные системы (например, гормоны щитовидной железы, при подозрении на тиреотоксикоз, тестостерон, при подозрении на гипогонадизм у мужчин).

Лабораторные тесты должны помочь врачу исключить заболевания, которые могут быть причиной остеопороза (вторичный остеопороз), скрываться под его маской (миеломная болезнь), а также влиять на успех лечения (хроническая болезнь почек, тиреотоксикоз).

Обнаружение повышенного уровня общей щелочной фосфатазы всегда требует объяснения и может выявляться в первые месяцы после перелома, при болезни Педжета костей, остеомалации, гиперпаратиреозе, миеломной болезни и метастазах в кости, синдроме холестаза. Для подтверждения скелетного происхождения высокого уровня общей щелочной фосфатазы может потребоваться тест на костный изофермент.

2. **Тесты, характеризующие фосфорно-кальцевый обмен** (паратиреоидный гормон, общий или ионизированный кальций и фосфор плазмы, суточная потеря кальция и фосфора с мочой, уровень витамина D и его метаболитов).

При первичном остеопорозе показатели кальция и фосфора крови остаются в пределах нормы. Изменения этих показателей всегда требует интерпретации. Снижение фосфора крови может отмечаться при первичном гиперпаратиреозе, канальцевых заболеваниях почек, повышение при тяжелом нарушении функции почек. Повышение уровня кальция крови может быть проявлением первичного гиперпаратиреоза, передозировки витамина D, а также выявляться при активном высвобождении кальция из костной ткани (миеломная болезнь, метастазы в кости, иммобилизация).

Паратиреоидный гормон рекомендуется определять большинству пациентов перед началом лечения, для исключения гиперпаратиреоза, единственным клиническим проявлением которого может быть остеопения. Назначение лечебных доз витамина D₃ (холекальциферол) или его активных метаболитов при исходно повышенных значениях этого гормона может быть причиной гиперкальцемии и следующих за ней осложнений.

Дефицит витамина D часто встречается у пациентов с низкой минеральной плотностью костей и остеопорозом, достигая по различным данным 30-50%. Оценка статуса витамина D выполняется по содержанию 25(OH)D в сыворотке крови, так как именно этот метаболит позволяет наиболее точно оценивать резервы этого витамина в организме. Оценивать статус витамина D по 1-25-(OH)D не рекомендуется, так как его содержание может быть нормальным и даже немного повышенным на ранних стадиях дефицита витамина D из-за компенсаторной стимуляции 1 α -гидроксилирования паратиреоидным гормоном. Нет единого мнения, какое содержание 25(OH)D в сыворотке крови человека считать нормальным. Большинство экспертов считают, что содержание 25(OH)D должно быть более 90 нмоль/л (30 мкг/л). Снижение 25(OH)D ниже этого уровня может приводить к компенсаторному повышению паратиреоидного гормона (вторичный гиперпаратиреоз) и как, следствие, прогрессированию остеопороза. Снижение 25(OH)D ниже 12,5 нмоль/л (5 мкг/л) приводит к остеомалации у взрослых и рахиту у детей. Для остеомалации характерна триада: костные боли, проксимальная миопатия и гипокальцемии в сочетании с повышенной активностью щелочной фосфатазы, сниженным или низко-нормальным фосфором, а также, возможно, повышенным паратиреоидным гормоном. При тяжелых случаях остеомалации возможно появление деформаций костей и псевдопереломов.

3. Маркеры костного обмена. (Таблица 5)

Исследование костных метаболитов (маркеров формирования и резорбции кости) используется для оценки активности костного обмена. Обычно у больных с остеопорозом эти показатели остаются в пределах нормы. Их повышение отмечается у детей в период роста. Обнаружение повышенных уровней маркеров формирования и резорбции кости может свидетельствовать об ускорении ремоделирования и прогрессировании остеопороза у пациенток в постменопаузе, определять повышенный риск переломов у пациенток с остеопенией и служить дополнительным аргументом в принятии решения о назначении терапии. У пациентов получающих лечение по поводу остеопороза оценка маркеров костного обмена позволяет отслеживать ранние проявления действия препаратов. Важно помнить, что повышение активности маркеров костного обмена может быть индикатором таких серьезных заболеваний костей как деформирующий остит (болезнь Педжета костей), гиперпаратиреоз, метастазы в кости и др.

Таблица 5

Маркеры формирования	Маркеры резорбции
<ul style="list-style-type: none"> • Костный изофермент щелочной фосфатазы • Остеокальцин • Карбокси - и аминотерминальные пропептиды проколлагена типа I. 	<ul style="list-style-type: none"> • Дезоксипиридинолины (в моче) • Гидроксипролин (в моче) • N- и C-телопептиды молекул коллагена I типа, связанные поперечными сшивками (в плазме и моче) • Тартратрезистентная кислая фосфатаза (в плазме крови)

Лечение и профилактика остеопороза

Выбор лечебной тактики в зависимости от результатов оценки показателей минеральной плотности костей (МПК):

1. При выявлении нормальных показателей МПК (критерий $T > -1,0$) рекомендуются обычные меры профилактики остеопороза (добавки кальция и витамина Д, физические упражнения), а при наличии серьезных факторов риска остеопороза (например, длительное лечение кортикостероидными препаратами) следует рекомендовать дальнейшее наблюдение (повторная денситометрия обычно один раз в год).

2. Остеопения ($-1,0 > T > -2,5$) – профилактические мероприятия, направленные на предотвращение переломов и дальнейшей потери минеральной плотности костной ткани. Решение о назначении препаратов для лечения остеопороза при остеопении принимается индивидуально, например,

- при наличии нескольких факторов риска прогрессирования остеопороза,
- в случае указаний в анамнезе на типичные для остеопороза переломы,
- при обнаружении повышенных уровней маркеров ремоделирования кости (например, резорбции), которые не объясняются другими причинами.
- при выявлении прогрессирования остеопении по данным повторной денситометрии.

3. Остеопороз ($T \leq -2,5$) – рекомендуется принятие необходимых мер направленных на профилактику переломов, а также назначение препаратов для лечения остеопороза. В связи с тем, что минеральная плотность костей является не единственным фактором, определяющим их прочность, а риск переломов увеличивается также в зависимости от возраста пациента, приема глюкокортикоидных препаратов, курения, злоупотребления алкоголем, других заболеваний, была разработана система оценки риска переломов с учетом нескольких факторов, включая и минеральную плотность костей. Названа эта система **FRAX** – **fracture risk assessment tool**. FRAX представляет собой компьютерную программу, со стандартным набором вопросов, позволяющую клиницисту в режиме on-line, оценить риск перелома у конкретного пациента и принять решение о назначении ему терапии, в ситуациях, когда это решение трудно сделать, основываясь только на результатах денситометрии (например у пациента выявлена не очень выраженная остеопения). Каждая такая программа адаптирована для конкретной страны. Программа включает 12 пунктов:

- Возраст (от 40 до 90 лет)
- Пол
- Масса тела
- Рост
- Предшествующие переломы
- Указание на переломы бедренной кости у родителей
- Текущее курение
- Прием глюкокортикоидов (перорально 3 месяца и более)
- Ревматоидный артрит
- Вторичный остеопороз

- Прием более 3 единиц алкоголя ежедневно (1 единица = 8 - 10 грамм этанола)
- МПК шейки бедренной кости (г/см²)

Заполнение предложенных пунктов позволяет врачу в течение нескольких секунд получить рассчитанный риск перелома у конкретного пациента, принять решение о назначении лечения, и что очень важно для развитых стран, обосновать это решения для страховых компаний, которые это лечение будут оплачивать.

Профилактика остеопороза заключается

- в создании благоприятных условий для полноценного развития ребенка, подростка и обеспечения достижения адекватного пика костной массы в период взросления,
- в пропаганде здорового образа жизни среди населения и профилактического приема препаратов кальция и витамина D,
- в предотвращении потери костной массы связанной со старением, менопаузой или и назначении заместительной гормональной терапии женщинам, с высоким риском развития остеопороза, в период менопаузы.

Основные направления терапии остеопороза:

- Нормализовать процесс ремоделирования костной ткани и остановить дальнейшую потерю костной массы
- Создать условия для улучшения качества кости и восстановления ее минеральной плотности
- Уменьшить риск возможных переломов.

Диета

Адекватное содержание кальция и витамина D в продуктах питания актуально в любом возрасте. В некоторых развитых странах используется дополнительная фортификация молока и некоторых других базисных продуктов питания кальцием и витамином D.

Обычно рекомендуемая профилактическая доза витамина D₃ составляет 400 МЕ в сутки. В лечебных целях, для лиц старше 50 лет рекомендуется назначение 800 - 1200 МЕ холекальциферола. Кальций в дозе 1000 мг/сутки рекомендуется для большинства возрастных групп (таблица 6).

Таблица. 6

Нормы потребления кальция у лиц различных возрастных групп

Группа пациентов	Рекомендуемая доза кальция, мг
4-8 лет	800
9-18 лет	1300
19-50 лет	
Мужчины	1000
Пременопаузальные женщины	1000
Старше 50 лет	
Мужчины	1500
Женщины в постменопаузе	1000-1500
Беременность или лактация-женщины 18-50 лет	1000

Физическая активность и лечебная физкультура. Гиподинамия является одним из самых серьезных факторов риска прогрессирования остеопороза независимо от возраста и пола. Длительные прогулки и регулярные упражнения, которые наряду с устранением дополнительных факторов риска остеопороза (таких как курение, злоупотребление алкоголем или кофе) являются непереносимыми условиями, обеспечивающими успех лечения.

Профилактика переломов. Заключается в использовании различных протекторов (по типу спортивных щитков) для защиты бёдер, укреплении мышечного корсета, улучшении координации движений и устойчивости. Лицам с заболеваниями нервной системы и опорно-двигательного аппарата рекомендуется устранение всех дополнительных препятствий на пути движения дома, которые могут стать причиной падений.

Патогенетическая терапия остеопороза включает препараты:

1. Замедляющие костную резорбцию

- бисфосфонаты,
- Деносумаб
- селективные модуляторы эстрогенных рецепторов – (СМЭР),
- эстрогены (заместительная гормональная терапия)

2. Преимущественно ускоряющие костеобразование

- паратиреоидный гормон

3. Препараты, подавляющие резорбцию костной ткани и одновременно усиливающие ее формирование.

- Стронция ранелат (бивалос, протелос)

4. Средства, оказывающие многоплановое действие на костную ткань

- Витамин Д и его активные метаболиты (кальцитриол, альфакальцидол).

Основными критериями оценки эффективности препаратов, используемых в лечении остеопороза, являются нормализация ремоделирования и увеличение минеральной плотности костной ткани, а также уменьшение риска переломов, доказанное в рандомизированных двойных слепых плацебо - контролируемых исследованиях. Параллельно препаратам для лечения остеопороза в большинстве случаев назначаются препараты кальция и витамина Д, обеспечивающие нормальную минерализацию костной ткани.

Некоторые препараты, используемые в лечении остеопороза

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты, в настоящее время, признаются препаратами первой линии в лечении нескольких форм остеопороза. В своей структуре бисфосфонаты имеют группу Р-С-Р и, таким образом, являются аналогами прифосфатов (с молекулярным ядром Р-О-Р). Бисфосфонаты обладают высоким сродством к кристаллам гидроксиапатита, и одновременно устойчивостью к ферментативному гидролизу что, по-видимому, объясняет их способность подавлять ремоделирование (преимущественно резорбцию) костной ткани. В настоящее время эти препараты нашли широкое применение в лечении не только

остеопороза, но и других заболеваний костей (болезнь Педжета, миеломная болезнь, метастазы в кости и др.) Бисфосфонаты не рекомендованы для использования в педиатрической практике и во время беременности.

Алендронат 70 мг (Фосамакс)

Алендронат 70 мг / холекальциферол 70 мкг (Фосаванс)

Представитель аминокислотбисфосфонатов. Выпускается в таблетках в дозе 70 мг. Препарат принимается перорально. Рекомендуемые режимы приема препарата:

- 70 мг один раз в неделю

Препарат принимается утром, натощак, как минимум за 30 - 60 минут до еды. Запивается чистой водой. После приема настоятельно рекомендуется 30 минут оставаться в вертикальном положении (стоять или сидеть). Продолжительность лечения обычно не менее 6 месяцев.

Показание: лечение остеопороза у женщин в постменопаузе, лечение остеопороза у мужчин.

Побочные действия: Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, дисфагия, изжога, эзофагит, язва или эрозия пищевода, гастралгия, диспепсия, метеоризм, запоры или диарея, тошнота. Со стороны ЦНС: головная боль, раздражительность. Со стороны кожных покровов: кожная сыпь, гиперемия кожи. Прочие: миалгия, асимптоматическая гипокальциемия и гипофосфатемия. При передозировке лечение: молоко или Ca^{2+} -содержащие антациды для связывания препарата (из-за риска развития раздражения пищевода не следует вызывать рвоту).

Противопоказания: гиперчувствительность, гипокальциемия, язва желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, заболевания пищевода (стриктура, ахалазия, эрозивные поражения и др.), неспособность пациента оставаться в вертикальном положении (стоять или сидеть) в течение 30 минут.

Ризедронат – доза 35 мг.

Представитель аминокислотбисфосфонатов. Препарат принимается по 35 мг один раз в неделю, только утром натощак. После приема пациент должен стоять в течение не менее 60 минут.

Побочные действия: подобно алендронату (см. Фосамакс)

Противопоказания: гиперчувствительность, гипокальциемия, язва желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, заболевания пищевода (стриктура, ахалазия, эрозивные поражения и др.), неспособность пациента оставаться в вертикальном положении (стоять или сидеть) в течение 30-60 минут.

Ибандронат (Бонвива)

Представитель аминокислотфосфонатов. Рекомендуемые режимы приема препарата:

- 150 мг один раз в месяц
- 3 мг внутривенно один раз в три месяца

Препарат принимается утром, натощак, как минимум за 1 час до еды. Запивается чистой водой. После приема настоятельно рекомендуется не менее 30 минут оставаться в вертикальном положении (стоять или сидеть).

Побочные эффекты: Через 12-24 часа после применения препарата возможен гриппоподобный синдром, слабость. При внутривенном введении редко отмечается флебит, тромбофлебит. Ибандронат, как и другие бисфосфонаты, при внутривенном введении может вызывать кратковременное понижение уровня кальция в сыворотке крови.

Со стороны глаз: увеит, склерит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диспепсия (тошнота, боли в животе, метеоризм), диарея, запор, гастрит, гастроэнтерит.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия, боли в конечностях и костях.

Со стороны нервной системы и психической сферы: головная боль, головокружение, бессонница, депрессия.

Со стороны кожи и ее придатков: сыпь, ангионевротический отек, крапивница.

Противопоказания: гиперчувствительность, гипокальцемия, язва желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, заболевания пищевода (стриктура, ахалазия, эрозивные поражения и др.), неспособность пациента оставаться в вертикальном положении (стоять или сидеть) в течение 60 минут.

Золедроновая кислота (Акласта) - доза 5 мг

Препарат вводится внутривенно капельно, в течение 15 минут. Перед введением препарата рекомендуется дополнительно ввести 250 мл физиологического раствора хлорида натрия. Курс лечения состоит из однократного введения раз в год. Показаниями для применения препарата являются: постменопаузальный остеопороз, остеопороз у мужчин, профилактика новых остеопоротических переломов у женщин постменопаузального возраста и мужчин с переломами проксимального отдела бедренной кости, профилактика и лечение остеопороза, вызванного глюкокортикоидными препаратами, костная болезнь Педжета. Продолжительность лечения определяется индивидуально. Обычно продолжительность лечения постменопаузального остеопороза составляет 3 года.

Побочные эффекты:

Через 12 – 24 часа после введения препарата возможно развития гриппоподобной реакции, о возможности которой пациент обязательно должен быть предупрежден. Наиболее часто отмечались следующие нежелательные реакции длительностью обычно не более 3 дней после введения препарата:

лихорадка (18.1%), миалгии (9.4%), гриппоподобный синдром (7.8%), артралгии (6.8%), головная боль (6.5%). Большинство указанных реакций были слабо или умеренно выраженными. При повторном введении препарата пациенткам с постменопаузным остеопорозом выраженность нежелательных реакций значительно уменьшалась. Купируется эта реакция приемом ацетаминофена (парацетамола) по 1,0 грамму 4 раза в сутки в течение 2-3 дней.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто - головная боль, головокружение; иногда - летаргия (часто - при костной болезни Педжета), парестезии, сонливость, головокружение, тремор, синкопальное состояние, вкусовые нарушения.

Со стороны органов чувств: иногда - конъюнктивит, боль в глазах, увеит, редко - эписклерит, ирит.

Со стороны дыхательной системы: часто - одышка (только при костной болезни Педжета).

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, рвота, диарея; иногда - диспепсия (часто - при костной болезни Педжета), боли в животе, сухость во рту, эзофагит.

Дерматологические реакции: иногда - сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - артралгии, миалгии, боли в костях, боли в спине и конечностях. Случаи развития остеонекроза (наиболее часто - челюсти) имели место в основном у онкологических пациентов, получающих лечение бисфосфонатами, после экстракции зуба или иных стоматологических манипуляций. У большинства этих пациентов отмечены симптомы местного инфекционно-воспалительного процесса, включая остеомиелит.

Со стороны сердечнососудистой системы В одном трехлетнем клиническом исследовании у пациенток с постменопаузальным остеопорозом общая частота развития фибрилляции предсердий была низкой и составляла: 2.5% (96 человек из 3862) в группе пациентов, получавших Акласту, и 1.9% (75 из 3852 больных) в группе, получавшей плацебо. Повышение частоты фибрилляции предсердий в сравнении с плацебо, отмеченное в данном исследовании, не было обнаружено в других клинических исследованиях золедроновой кислоты

Со стороны мочевыделительной системы: иногда — повышение уровня сывороточного креатинина. При в/в введении бисфосфонатов, включая золедроновую кислоту, отмечались случаи нарушения функции почек, проявлявшиеся повышением уровня сывороточного креатинина и в редких случаях - острой почечной недостаточностью. Нарушение функции почек на фоне применения золедроновой кислоты наблюдалось у больных с наличием либо почечной патологии в анамнезе, либо дополнительных факторов риска (например, онкологических заболеваний, сопутствующей химиотерапии, применения нефротоксических препаратов или тяжелой дегидратации). Большинство таких пациентов получали терапию золедроновой кислотой в дозе 4 мг каждые 3-4 недели, однако в ряде случаев нарушение функции почек отмечалось после однократного применения золедроновой кислоты. При терапии Акластой в течение 3 лет у больных с постменопаузальным остеопорозом частота повышения уровня креатинина крови и развития почечной недостаточности не отличалась от таковой при применении плацебо у пациентов, получавших плацебо. У пациенток, получавших Акласту, несколько чаще наблюдалось

преходящее повышение уровня креатинина крови в течение 10 дней после инфузии по сравнению с плацебо (1.8% и 0.8% соответственно).

Со стороны лабораторных показателей: у пациенток с остеопорозом на фоне применения Акласты в 0.2% случаев отмечалось снижение концентрации кальция (<1.87 ммоль/л) в сыворотке крови, клинических признаков гипокальциемии при этом не наблюдалось. У пациентов с болезнью Педжета приблизительно в 1% случаев обнаруживалась проходящая гипокальциемия, сопровождавшаяся клиническими проявлениями.

Противопоказания: гиперчувствительность, гипокальциемия, выраженное нарушение функции почек (клубочковая фильтрация ниже 30 мл/мин), стоматологические заболевания, требующие хирургического лечения.

Стронция ранелат (Бивалос, Протелос) – препарат первой линии в лечении постменопаузального остеопороза.

Выпускается в порошке для приготовления суспензии по 2 г. Препарат представляет собой соединение стронция и ранеловой кислоты. Попадая в организм человека, стронция ранелат диссоциирует. Ранеловая кислота не проявляет метаболической активности в организме животных и человека и в неизменном виде выводится из организма через почки. Стронций проникает в кость с той же скоростью, что и кальций и накапливается преимущественно в губчатой кости.

Стронция ранелат обладает уникальным комбинированным действием, подавляя резорбцию костной ткани и, одновременно, стимулируя ее формирование. Предполагается, что стронций стимулирует рецепторы остеобластов, потенцируя выработку остеопротегерина, белка, регулирующего костное ремоделирование. На животных показано, что стронция ранелат стимулирует репликацию предшественников остеобластов, синтез коллагена и образование кости в культуре костной ткани, подавляет дифференцировку и активность остеокластов, и таким образом уменьшает резорбцию костной ткани.

В клинических испытаниях применения стронция ранелата в дозе 2 г/сутки в течение 5 лет подтверждена способность препарата увеличивать минеральную плотность костной ткани, и уменьшать частоту переломов. В процессе лечения, начиная с 3 месяца, отмечалось повышение уровней маркеров образования кости, и снижение маркеров костной резорбции.

Эффективность стронция ранелата доказана в нескольких контролируемых клинических испытаниях, наиболее крупными из которых были SOTI (Spinal Therapeutic Intervention) по изучению риска перелома позвонков и TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) по изучению риска периферических переломов у пациентов, получающих лечение стронцием ранелатом.

В исследовании SOTI стронция ранелат уменьшал относительный риск развития новых переломов позвоночника на 41% через 3 года терапии. Данный эффект становился достоверным, начиная с первого года терапии. Аналогичные благоприятные эффекты были продемонстрированы у женщин, имевших на исходном этапе множественные переломы в анамнезе. В отношении переломов позвонков с болевым синдромом и уменьшением роста более чем на 1 см относительный риск уменьшался на 38% в сравнении с плацебо. По данным исследования TROPOS стронция ранелат снижал относительный риск всех периферических переломов на 16%. В группе высокого риска (Т-критерий в шейке бедренной кости) риск перелома бедренной кости снижался на 36%.

Относительный риск перелома позвонков снижался на 45% через один год лечения и на 39% за три года лечения.

Препарат позволяет добиваться рекордных прибавок минеральной плотности костей. Однако при оценке эффективности лечения по данным повторной денситометрии следует учитывать, тот факт, что атомы стронция сильнее, чем атомы кальция, поглощают рентгеновские лучи. Несмотря на это доказана корреляция между увеличением МПК на фоне лечения Бивалосом и его эффективностью в предотвращении переломов. Так, на каждый 1% увеличения минеральной плотности шейки бедренной кости через год лечения риск возникновения нового перелома позвонков в течение 3 лет снижается на 3%. Таким образом, увеличение минеральной плотности костей на фоне терапии Бивалосом может служить маркером клинической эффективности лечения.

Дозировки: препарат принимается внутрь в дозе 2 г/сутки (1 саше) в виде суспензии, которую готовят непосредственно перед приемом, растворив порошок в стакане воды.

Для усиления абсорбции препарат рекомендуется принимать в промежутках между приемами пищи, как минимум через 2 часа после еды, обычно на ночь перед сном. Параллельно, но не одновременно, рекомендуется назначение препаратов кальция и витамина D. Одновременный прием препаратов кальция или употребление молочных продуктов может замедлить абсорбцию препарата. Длительность лечения определяется индивидуально для каждого пациента на основании переносимости препарата, данных клинических испытаний по безопасности продолжительного лечения препаратом (для стронция ранелата это 3-5 лет).

Показание: в настоящее время зарегистрирован в странах Европы и России как **препарат первой линии для лечения постменопаузального остеопороза**. Продолжается изучение эффективности стронция ранелата у мужчин и при деформирующем остеоартрозе.

Побочные эффекты: переносимость препарата обычно хорошая. Возможно появление диареи, обычно легко или умеренно выраженной. Также наблюдались случаи тошноты, головных болей, дерматитов и экземы. В клинических испытаниях препарата отмечалось учащение случаев венозной тромбоэмболии у пациенток, получающих стронция ранелат в сравнении с группой получающей плацебо (8.7 случаев против 6 в группе плацебо / 1000 пациентов/лет). Отмечались случаи транзиторного повышения уровня мышечной КФК (креатинин фосфокиназы).

Противопоказания: беременность, лактация, гиперчувствительность, тяжелое нарушение функции почек (клубочковая фильтрация менее 30 мл/мин). Применение стронция ранелата у детей и подростков не рекомендовано, так как пока нет данных о его эффективности и безопасности.

Терипаратид

Рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон. Является активным фрагментом эндогенного человеческого паратгормона. Физиологическое действие ПТГ заключается в стимуляции формирования костной ткани посредством прямого влияния на остеобласты. ПТГ опосредовано стимулирует кишечную абсорбцию и канальцевую реабсорбцию кальция, а также стимулирует экскрецию фосфатов. Введение терипаратида стимулирует образование новой костной ткани в связи с преимущественной стимуляцией остеобластов, по сравнению с остеокластами.

Показания: лечение остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде. Лечение остеопороза у мужчин (первичного или обусловленного гипогонадизмом).

Режим дозирования: вводят подкожно в область бедра или живота в дозе 20 мкг 1 раз/сут. Максимальная продолжительность лечения – 18 месяцев.

Противопоказания: болезнь Педжета костей, онкологические поражения костей, гиперпаратиреоз, повышение активности щелочной фосфатазы неясного генеза, беременность, лактация, детский и подростковый возраст (до 18 лет), гиперчувствительность.

Деносумаб (Пролиа).

Препарат представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое специфически ингибирует важнейший регулятор активности остеокластов – лиганд RANK (RANKL).

Показания: в настоящее время деносумаб зарегистрирован в США и Европейском союзе для лечения остеопороза в постменопаузе, а также больных с раком предстательной железы, получающих антиандрогенную терапию.

Режим дозирования: для лечения постменопаузального остеопороза препарат вводится подкожно в дозе 60 мг один раз каждые шесть месяцев. Параллельно назначаются препараты кальция и витамина D в стандартных дозах.

Противопоказания: гипокальцемия.

Побочные явления: гипокальцемия, экзема, кожные инфекции.

Альфакальцидол – выпускается в каплях 2 мкг/мл во флаконе 20мл, капсулах 0,25; 0,5; 1,0 мкг и в виде раствора для инъекций 0,5 и 1,0 мкг.

Альфакальцидол (1 α -гидроксивитамин D₃) – относится к активным метаболитам витамина D, используемый для профилактики и лечения остеопороза и ряда других метаболических остеопатий. Сам альфакальцидол имеет низкую биологическую активность, но в печени быстро превращается в 1,25-дигидроксивитамин D₃ (кальцитриол или D-гормон), который действует как регулятор минерального обмена и вызывает все основные эффекты, приписываемые витамину D:

- усиление абсорбции кальция в кишечнике,
- усиление реабсорбции кальция в почках,
- повышение концентрации кальция в плазме,
- ускорение минерализации костной ткани, и др.

Преимуществом альфакальцидола перед холекальциферолом – витамином D₃ и эргокальциферолом – витамином D₂, является его быстрое превращение в 1,25-дигидроксивитамин D₃ (кальцитриол), независимость этого превращения от функции почек, что позволяет использовать его при хронических заболеваниях почек и почечной недостаточности. Высокая биодоступность при приеме внутрь (почти 100%), а также форма препарата для внутривенного введения позволяет использовать альфакальцидол при заболеваниях тонкого кишечника и синдроме малабсорции.

Превращение альфакальцидола в 1,25-дигидроксивитамин D₃ происходит постепенно, концентрация последнего достигает пика через 8 – 18 часов после приема однократной дозы альфакальцидола, что позволяет избегать резких колебаний 1,25-дигидроксивитамин D₃ в крови при однократном назначении

препарата. Период полувыведения 1,25-дигидроксивитамина D₃ составляет приблизительно 35 – 36 часов, что **подразумевает небольшую кумуляцию метаболита** при ежедневном и, особенно, неоднократном в течение дня, приеме альфакальцидола.

Показания: в профилактике и лечении остеопороза альфакальцидол может применяться самостоятельно, но чаще его используют в комбинации с другими препаратами (препараты кальция, заместительная гормональная терапия, бисфосфонаты, миокальцик).

Дозы: начинать лечение необходимо с минимальных доз (0,25 мкг в сутки или через сутки). При хорошей переносимости и нормальных показателях кальция крови, дозу можно увеличить, например до 0,5 мкг/сутки. Некоторые авторы рекомендуют и большие дозы альфакальцидола, назначение которых может потребоваться в случаях резистентности к витамину D. Однако использование больших доз, особенно при ежедневном приеме сопряжено с высоким риском развития гиперкальцемии и требует регулярного контроля концентрации кальция крови. Сочетание терапии альфакальцидолом с бисфосфонатами несколько уменьшает риск развития гиперкальцемии и связанных с ней осложнений.

Противопоказания: гиперкальцемия, повышенная чувствительность к препарату или его компонентам, интоксикация витамином D.

Особые замечания: Перед началом лечения альфакальцидолом всем пациентам необходимо оценить уровень ионизированного или, при недоступности последнего, общего кальция, фосфора крови, интактного паратиреоидного гормона. У пациентов, с указанием в анамнезе на мочекаменную болезнь, важно до лечения оценить суточную экскрецию с мочой кальция и фосфора. В некоторых случаях до начала лечения полезно оценить уровень 25 (ОН) D₃, чтобы избежать передозировки препарата. Необходимо избегать одновременного назначения альфакальцидола и препаратов содержащих другие формы витамина D (D₃ - холекальциферол или D₂ - эргокальциферол) из-за опасности кумуляции и передозировки.

Лечение остеопороза у молодых женщин (до менопаузы)

К сожалению большинства практикующих врачей, занимающихся проблемами остеопороза, контролируемые клинические испытания современных препаратов, обеспечивающие существенную долю доказательной базы современной медицины, ориентированы преимущественно на женщин постменопаузального возраста. Между тем на практике, нередко приходится сталкиваться с остеопорозом у молодых женщин. В такой ситуации, прежде чем решить вопрос о лечении, необходимо исключить все потенциальные факторы риска и заболевания, которые могут быть причиной вторичного остеопороза. Устранение факторов риска остеопороза и лечение заболеваний, способных привести к нему, должно быть первоочередной задачей клинициста. Большинство исследователей считают, что решение вопроса о лечении остеопороза у женщины до менопаузы не должно приниматься только на основании результатов денситометрии. Проблемой является выбор препарата. Все препараты для лечения остеопороза первой линии сертифицированы для женщин постменопаузального возраста. Бисфосфонаты в исследованиях на животных проявили тератогенный эффект, и поэтому противопоказаны во время беременности и лактации. В ряде руководств рекомендуется при назначении бисфосфонатов женщине до менопаузы одновременно назначать контрацептивные препараты. Современные бисфосфонаты кумулируются в костной ткани и, затем, высвобождаются из кости на протяжении нескольких лет.

Какой эффект они могут оказать на последующую за лечением беременность пока не известно. То же самое можно сказать и стронция ранелате, который является препаратом первой линии в лечении постменопаузального остеопороза. Ряд руководств по лечению остеопороза предполагают возможность использования этого препарата у молодых женщин, но кроме периода беременности и лактации. На тех же условиях и со всеми мерами предосторожности могут быть использованы активные метаболиты витамина Д, в комбинации с препаратами кальция. Однако доказательств снижения риска переломов после такого лечения у молодых женщин пока нет.

Лечение остеопороза у мужчин

Несмотря на то, что современная классификация остеопороза ВОЗ по критерию Т была разработана для женщин постменопаузального возраста, большинство исследовательских центров использует эту классификацию для оценки состояния костей и у мужчин. Обосновывается это тем, что риск перелома костей у мужчин, так же как и у женщин, увеличивается по мере снижения минеральной плотности костей. Однако исследователи международной ассоциации по клинической денситометрии сходятся во мнении, что у молодых мужчин, так же как у молодых женщин, диагноз остеопороза не должен основываться только на данных денситометрии. Должны учитываться факторы риска остеопороза, указания на переломы в анамнезе, сопутствующие заболевания. Взвешенным должно быть и решение о варианте терапевтического вмешательства. Лечение основного заболевания в случаях вторичного остеопороза (гипогонадизм, гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, целиакия) в сочетании с препаратами кальция и витамина Д, нередко оказывается достаточным для существенного увеличения минеральной плотности костей.

Из группы бисфосфонатов, препаратами прошедшим контролируемые клинические испытания, являются алендронат и золедронат, поэтому, эти препараты наиболее часто используется в лечении остеопороза у мужчин. Проводятся клинические испытания по эффективности стронция ранелата у мужчин. Однако результаты этих исследований пока не известны. Учитывая неспецифические, в отношении пола, механизмы действия стронция ранелата, можно предполагать, что результаты этих исследований мужчин будут сопоставимы с результатами лечения женщин. Терапаратид в клинических испытаниях также доказал свою эффективность в лечении остеопороза у мужчин. Этот препарат увеличивает минеральную плотность костей и уменьшает риск переломов.

Вторичный остеопороз

Любой случай остеопороза необходимо рассматривать в контексте тех заболеваний или состояний, которые могли привести к его развитию или способствовать прогрессированию.

1. Глюкокортикоидный остеопороз

Глюкокортикоидные препараты (ГКП) оказывают как прямое, так и косвенное действие на кость. Прямое действие на кость заключается в подавлении активности остеобластов и формирования кости. Этот эффект усиливается снижением синтеза ряда ростовых факторов в ответ на назначение ГКП. Большие дозы ГКП приводят к апоптозу остеоцитов, регулирующих ремоделирование кости

в ответ на микроповреждения. Влияние глюкокортикоидных препаратов на остеокласты не столь очевидно, однако, назначение больших ГКП приводит к повышенному выделению маркеров костной резорбции. Непрямое действие на кость ГКП, по-видимому, опосредуется через влияние на половые гормоны, нарушение абсорбции кальция в кишечнике и реабсорбции канальцах почек, и возможно другие механизмы.

Применение ГКП сопровождается повышением риска переломов, который опережает снижение минеральной плотности костей. При этом риск перелома увеличивается уже через три месяца применения ГКП. Существует много доказательств, что риск перелома увеличивается даже при применении малых доз ГКП и уменьшается после отмены этих препаратов. Убедительных доказательств отрицательного влияния ингаляционных форм ГКП на риск переломов пока не получено.

Профилактика глюкокортикоидного остеопороза в первую очередь заключается в рациональном и обоснованном использовании этих препаратов. Также важно устранить все дополнительные (модифицируемые) факторы риска остеопороза, такие как курение, злоупотребление алкоголем, неполноценное питание, гиподинамия. Необходимо уменьшить риск падений и травм. Для профилактических целей назначаются препараты кальция и витамина D (обычно холекальциферол в дозе 800 МЕ в сутки).

Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол) оказывают более выраженное действие на МПК пациентов и риск переломов, в сравнении с неактивными формами витамина D. Однако эти препараты требуют более жесткого контроля во избежание осложнений, ассоциированных с возможной гиперкальциемией.

Бисфосфонаты

В России и Европейских странах наиболее часто для лечения глюкокортикоидного остеопороза и профилактики потерь костной массы ассоциированных с применением ГКП используется алендронат. Также в ряде стран также применяют ризендронат и этидронат. Для профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза могут быть использованы внутривенные бисфосфонаты (золендронат - Акласта).

2. Первичный гиперпаратиреоз

Первичный гиперпаратиреоз ускоряет ремоделирование и резорбцию костной ткани, приводит к потере минеральной плотности костей и увеличению риска переломов. Постоянная секреция паратиреоидного гормона оказывает катаболический эффект преимущественно на кортикальный тип кости, что нередко отражается на результатах денситометрии периферических отделов скелета (кости предплечья). Резекция аденомы околощитовидных желез приводит к увеличению костной массы и уменьшению риска переломов. При небольшом повышении паратиреоидного гормона, а также в ситуациях невозможности выполнения хирургического вмешательства (отказ пациента, противопоказания к хирургическому лечению) возможно использование бисфосфонатов (алендронат) для предотвращения прогрессирования остеопороза.

3. Остеопороз у больных получающих лечение по поводу рака молочной железы.

В данный раздел посвящен остеопорозу, не связанному с метастазами в кости, у пациенток, получающих противоопухолевое лечение селективными ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы.

Ароматаза – это фермент, который у женщин в постменопаузе участвует в превращении андростендиона в эстрон и далее в эстрадиол в периферических тканях. Селективные ингибиторы ароматазы, блокируя активность этого фермента, снижают уровень циркулирующего эстрадиола до 90% и таким образом оказывают терапевтический эффект при определенных формах рака молочной железы. Однако снижение уровня эстрадиола одновременно может приводить к потере минеральной плотности кости и прогрессированию остеопороза. Изучение влияния селективных ингибиторов ароматазы третьего поколения (Anastrozole, Letrozole, Exemestane) на кость, показало, что эти препараты ускоряют ремоделирование костной ткани и увеличивают риск переломов. Очевидно, что пациенткам, получающим лечение по поводу рака молочной железы ингибиторами ароматазы необходимо рекомендовать полноценное денситометрическое обследование перед началом лечения, и на фоне лечения. А пациенткам с типичными для остеопороза переломами и дополнительными факторами риска, может быть рекомендовано профилактическое лечение даже при недоступности денситометрии. Препаратами, наиболее часто используемыми для лечения остеопороза у пациенток, получающих ингибиторы ароматазы, являются бисфосфонаты. Новый препарат – деносумаб, также одобрен для лечения в США и европейском союзе.

Тамоксифен (селективный модулятор эстрогеновых рецепторов) оказывая мощный антиэстрогеновый эффект на молочную железу, одновременно действует как эстрогеновый агонист на кость и ряд других тканей. Благодаря этому у женщин в постменопаузе тамоксифен немного увеличивает минеральную плотность костной ткани и даже уменьшает риск переломов. Однако у более молодых женщин, до наступления менопаузы, этот препарат может оказывать отрицательное влияние на кость.

3. Анорексия нервоза (нервно-психическая анорексия)

Анорексия нервоза – серьезное психическое заболевание, природа которого остается малопонятной. Заболевание преимущественно наблюдается у девушек, чрезмерно следящих за своей фигурой. Хроническое ограничение в питании приводит к уменьшению массы тела, вторичному гипогонадизму, потере костной массы и генерализованной форме остеопороза, с высоким риском переломов. Анорексия нервоза – потенциально смертельное заболевание, которое требует от врача активных действий по оказанию специализированной помощи пациенту. В процессе реабилитации больного необходимо отслеживать и восстановление минеральной плотности костей, что особенно важно для молодых пациенток, не достигших пика костной массы.

4. Остеопороз вследствие длительной иммобилизации

Длительная иммобилизация может приводить к существенной потере костной массы, независимо от ее причины. Наиболее часто иммобилизационный остеопороз встречается у больных с тяжелыми поражениями центральной и периферической нервной системы (инсульты, параличи, полиомиелит, болезнь Паркинсона, деменция). О риске иммобилизационного остеопороза должны думать травматологи, курируя пациентов, длительно прикованных к постели после тяжелых переломов травматического характера. Остеопороз может

развиться у относительно здоровых людей вынужденных по ряду причин, например профессиональных, длительное время находиться в замкнутом пространстве, ограничивающем объем движений. Опыт показывает, что лучшим способом лечения иммобилизационного остеопороза является восстановление двигательной активности.

5. Остеопороз при хронической почечной недостаточности

При хронической почечной недостаточности развиваются нарушения костного метаболизма, которые объединили под общим почечных остеодистрофий. Классификация разделяет почечные остеодистрофии на две большие группы:

1. **Остеодистрофия с высоким обменом** в костной ткани или гиперпаратиреоидная болезнь костей.
2. **Остеодистрофия с низким уровнем обмена** костной ткани (обычно, при относительно низком, нормальном или незначительно повышенном содержании паратиреоидного гормона).

Согласно гистологическим признакам, почечные остеодистрофии разделяют на следующие варианты:

- 1) **фиброзный остеит**, относящийся к первой группе, характеризуется значительной активацией ремоделирования, перитрабекулярным фиброзом.
- 2) **мягкая форма болезни** – незначительная активация ремоделирования, по-видимому, проявление ранних стадий гиперпаратиреоза или результат его лечения.
- 3) **адинамическая болезнь**, характеризующаяся низким обменом костной ткани, низкой «клеточностью» костных поверхностей и отсутствием очагов ремоделирования
- 4) **остеомалация**, результат нарушения минерализации, который приводит к накоплению остеоида (неминерализованного костного матрикса). Как и адинамическая болезнь, остеомалация относится к группе остеодистрофий с низким обменом.
- 5) **смешанная форма** – сочетание признаков фиброзного остеита и остеомалации.

Гистопатологическим вариантом остеодистрофии с высоким обменом в костной ткани является **фиброзно-кистозный остеит** (гиперпаратиреоидная болезнь костей). Это заболевание характеризуется всеми признаками активации ремоделирования кости. Обнаруживается увеличение количества остеобластов, остеокластов и, соответственно, увеличение количества ремоделирующих единиц. Активация резорбции ведет к порозности кости и появлению полостей, а активация формирования – к накоплению остеоида, кость при этом теряет нормальную структуру. Объем кортикальной кости уменьшается и замещается в значительной степени трабекулярной костью, с хаотически расположенными балками. При прогрессировании заболевания происходит замещение костномозгового пространства фиброзной тканью. В длинных, трубчатых костях усиленная резорбция кортикального слоя, уменьшает костную массу, но в трабекулярной кости аккумуляция нерегулярного остеоида может оставить костную массу неизменной. В результате нарушения нормальной пластинчатой

костной структуры, дистрофической минерализации, фиброзный остеит может приводить к остеопении и переломам. К патологическим переломам также могут приводить **"бурые" (brown) опухоли – остеокластомы**, литические поражения костей, локализующиеся чаще всего в ребрах или нижней челюсти, приводящие к образованию полостей и разрушению кости. Рентгенологически фиброзная остеодистрофия проявляется субпериостальными (поднадкостничными) эрозиями, обнаруживаемыми в длинных трубчатых костях. Пятнистые изменения, выявляемые в костях черепа, описывают как симптом **"перца с солью"**. В основе патогенеза остеодистрофии с высоким обменом в костной ткани, лежит **вторичный гиперпаратиреоз**. Нарастающая концентрация ПТГ оказывает все нежелательные эффекты на органы мишени, в особенности на скелет.

Остеодистрофии с низким уровнем обмена костной ткани

Остеодистрофии с низким уровнем обмена костной ткани гистопатологически характеризуются значительным уменьшением количества остеобластов, и, соответственно, ремоделирующих единиц, при нормальном или уменьшенном количестве остеокластов. Падение активности ремоделирования, которое в значительной степени отражается этими признаками, подтверждают использованием биопсии кости с применением двойной тетрациклиновой метки. Выделяют два варианта почечной остеодистрофии с низким уровнем обмена: адинамическую болезнь и остеомалацию.

Адинамическая болезнь костей

При адинамической болезни костей падение активности костного формирования сочетается с нормальной скоростью минерализации, что часто ведет к уменьшению толщины остеоида и объема кости. При этом кость сохраняет пластинчатую структуру. Клинически адинамическая болезнь может не иметь явных проявлений, но развитие остеопении может предрасполагать больных к переломам, а склонность к гиперкальцемии может увеличивать риск развития кальцификации сосудов (кальцифилаксия). Также отмечено, что выживаемость больных с адинамической болезнью гораздо ниже, чем с другими формами почечной остеодистрофии.

Принципиальное место в патогенезе занимает относительный гипопаратиреоз - состояние, при котором уровень интактного ПТГ понижен, в пределах нормы, или незначительно повышен, но недостаточен для поддержания нормального ремоделирования костной ткани. Феномен резистентности кости к действию ПТГ при уремии, требует, для поддержания нормального метаболизма костной ткани, уровни ПТГ значительно превышающие нормальные показатели. Из факторов, способных приводить к адинамической болезни, выделяют:

- резекцию околощитовидных желез
- назначение больших доз активных метаболитов витамина Д, при нормальном или незначительно повышенном уровне ПТГ.
- лечение перитонеальным диализом
- сахарный диабет
- пожилой возраст больных
- недостаточное питание
- интоксикацию алюминием.

Остеомалация (Рахит у детей)

Остеомалация – деминерализация костного вещества без выраженного изменения белкового синтеза в матриксе, сопровождающаяся размягчением костей. При остеомалации неминерализованный матрикс (остеоид) составляет

значительную долю объема губчатой кости, в которой обнаруживаются широкие остеонидные швы, покрывающие значительную площадь трабекул. Низкая активность ремоделирования отражается малым количеством или отсутствием остеобластов и остеокластов. Остающиеся остеобласты продолжают продуцировать остеонид, который не минерализуется.

Клинически остеомалация проявляется болями в костях, в тяжелых случаях деформациями и переломами, появлением «утиной походки». **Синдром Милкмана** (Milkman) характеризуется множественными, нередко двухсторонними и симметричными переломами. При рентгенологическом исследовании могут быть обнаружены псевдопереломы с зонами костной перестройки (Looser)

Из факторов способных приводить к развитию остеомалации у больных с терминальной ХБП наиболее часто обсуждаются следующие:

- дефицит витамина Д и его метаболитов
- аккумуляция алюминия
- метаболический ацидоз
- гипокальцемиа и гипофосфатемия

Остеопороз является патологией костного обмена и, несмотря на то, что он не рассматривается как один из вариантов почечных остеодистрофий, больные с хронической почечной недостаточностью также подвержены влиянию факторов, которые приводят к развитию остеопороза у лиц с нормальной функцией почек. Имеется одно основное отличие - действие этих факторов накладывается на нарушения минерального обмена, развивающиеся у больных с терминальной стадией поражения почек. При всех формах почечных остеодистрофий отмечается увеличение риска переломов костей. По сравнению с общей популяцией риск перелома шейки бедра при уремии возрастает в три, четыре раза. Несмотря на то, что у пациентов с терминальной стадией ХБП спонтанные переломы могут провоцироваться локальными повреждениями (например, бурная опухоль – остеокластома при фиброзном остеоите или кистозная трансформация кости при амилоидозе), большинство переломов у больных с метаболическими поражениями костей, включая почечные остеодистрофии, происходит из-за генерализованной потери минерализованной костной массы – **остеопороза**

Гиперсекреция паратиреоидного гормона, в свою очередь, ведет к усилению резорбции. У большинства больных с хронической почечной недостаточностью отмечается снижение концентрации половых гормонов, что может приводить к ановуляции и аменорее у женщин и к импотенции, олигоспермии у мужчин. Вторичный гипогонадизм способен провоцировать развитие остеопении у этих больных. Дефицит эстрогенов, как показано в одном из исследований, увеличивает чувствительность костной ткани к паратиреоидному гормону что, видимо, обуславливает относительно низкую частоту встречаемости адинамической болезни у женщин постменопаузального возраста, по сравнению с мужчинами.

Конституциональным признаком, положительно влияющим на минеральную плотность костей в общей популяции, является масса тела. Объясняют это явление адаптацией скелета к повышенной нагрузке и усиленным периферическим превращением в жировой ткани андрогенов надпочечников в эстрогены. Подобная зависимость костной массы от массы тела выявлена и у диализных пациентов. Нарушение питания является одним из факторов провоцирующих прогрессирование остеопороза у больных с ХБП, получающих многолетнее лечение гемодиализом и ухудшающим долгосрочный прогноз. Из

других факторов, влияющих на минеральную плотность костей у больных с ХБП, называют низкую физическую активность. Так малоподвижный образ жизни или вынужденная иммобилизация может провоцировать потерю костной массы, а увеличение физической нагрузки приводит к умеренному ее увеличению.

Диагностика

1. **Биопсия кости** является золотым стандартом в диагностике почечных остеодистрофий. Однако на практике, из-за технических трудностей, дороговизны и инвазивности, биопсия кости применяется редко, в специализированных центрах, в основном для исключения адинамической болезни или другой костной патологии в спорных случаях перед резекцией околощитовидных желез.

2. **Рентгенография** - метод исследования, наиболее часто используемый в оценке состояния костей у больных с патологией почек. Позволяет диагностировать переломы и некоторые специфические для остеодистрофий изменения скелета.

3. Денситометрия

Обычно применяется двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Рекомендуется исследование в трех стандартных зонах скелета (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедренной кости, дистальный отдел предплечья). Денситометрия позволяет диагностировать остеопению и остеопороз, оценивать риск переломов, при повторных исследованиях контролировать эффективность проводимой терапии и изменения минеральной плотности костей. Это исследование показано всем больным с ХПН перед началом терапии диализом или трансплантацией почки, так как полученные исходные данные позволят врачу контролировать изменение минеральной плотности костей на фоне длительной заместительной терапии.

4. **Компьютерная и магнитно-резонансная томография** позволяют выявлять трудноуловимые при обычной рентгенографии изменения в структурах скелета. МРТ также обеспечивает визуализацию связок, сухожилий и хрящей.

5. Маркеры костного обмена

Исследование костных метаболитов применяется для оценки активности ремоделирования костной ткани и, может быть использовано, наряду с паратиреоидным гормоном, для дифференциации остеодистрофий с высоким и низким костным обменом.

Общая щелочная фосфатаза является наиболее удобным и доступным маркером костного обмена, который, несмотря на низкую специфичность, широко при обследовании больных с ХПН.

К анализу более дорогого, но специфичного костного изомера щелочной фосфатазы, прибегают в спорных случаях, когда возникают сомнения в костном происхождении повышенной активности общей щелочной фосфатазы, например, при заболеваниях печени. Также важно помнить, что костная щелочная фосфатаза может активизироваться и при низкообменных поражениях костей, таких как остеомалация или при переломе у больного с адинамической болезнью костей. Выявление повышенного содержания паратиреоидного гормона в сочетании с повышенной активностью щелочной фосфатазы с высокой степенью вероятности свидетельствует о высокообменной почечной остеодистрофии (гиперпаратиреоидной болезни костей).

Остеокальцин – основной неколлагеновый белок костного матрикса, который синтезируется остеобластами. Синтез остеокальцина зависит от витамина К и Д, что снижает чувствительность и специфичность определения остеокальцина, как маркера метаболизма костной ткани. У пациентов с

функционирующим трансплантатом почки синтез остеокальцина подавляется иммуносупрессивными препаратами, что может создавать иллюзию низкого костного обмена.

Возможности и ограничения в использовании других маркеров костного обмена у больных почечными остеодистрофиями еще изучаются.

Профилактика почечных остеодистрофий и остеопороза в основном сводится к коррекции фосфорно-кальциевого обмена. Назначают активные метаболиты витамина Д и препараты, связывающие фосфаты, исключают воздействие солей алюминия.

Лечение вторичного гиперпаратиреоза.

Активные метаболиты витамина D (кальцитриол, альфакальцидол, перикальтрол и др.), не требующие превращения в почке, применяются у больных с терминальной ХБП для подавления активности околощитовидных желез, а также для компенсации дефицита этого витамина, лечения и профилактики гипокальцемии и остеомалации. Дозы подбираются индивидуально в зависимости от показателей, характеризующих фосфорно-кальциевый обмен (уровень фосфора и кальция крови, интактного паратиреоидного гормона), а также костный обмен (щелочная фосфатаза и ее изоферменты, остеокальцин). Перед началом лечения полезно оценить уровень 25(ОН)D₃ или 1,25 (ОН)D₃. Основной целью лечения активными метаболитами витамина D, является сдерживание прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза, а также коррекция последствий нарушенного костного обмена (фиброзно-кистозный остеит, остеомалация). Передозировка этих препаратов может провоцировать развитие адинамической болезни, кальцификации сосудов и внутренних органов. Обычно альфакальцидол назначается в виде капсул или капель. Пациентам, получающим лечение гемодиализом альфакальцидол (эталфа) удобно вводит внутривенно, в конце сеанса диализа по 0,5 – 1,0 мкг через день. Подобный способ введения исключает влияние недисциплинированности пациента и позволяет врачу контролировать лечение.

С целью предотвращения прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза больным с терминальной ХБП рекомендуют ограничивать продукты с высоким содержанием фосфора, а так как таковыми являются почти все животные белки, крайне необходимые пациентам этим пациентам, особенно на этапе диализной терапии, применяют препараты, связывающие фосфаты в пище. Наиболее доступными и часто используемыми с этой целью средствами являются соли кальция (карбонат или ацетат кальция), которые применяют в дозе от 2 до 4 грамм в сутки с каждым приемом пищи. Образование метастатических кальцификатов в мягких тканях и кальцификация сосудов являются одними из серьезных осложнений длительного применения солей кальция, а гиперкальцемия является противопоказанием к и назначению. **Севеламер (Ренагель)** - современный, не содержащий кальций, связыватель фосфора, который также назначается с каждым приемом пищи, лишен недостатков препаратов кальция и может назначаться в случаях гиперкальцемии. Широко используемые ранее связыватели фосфора на основе гидроокиси алюминия (альмагель), в настоящее время не рекомендуются из-за риска осложнений, обусловленных накоплением алюминия у больных получающих заместительную терапию диализом (адинамическая болезнь, неконтролируемая анемия, энцефалопатия).

Кальцимитетики (Цинакальцет). Кальцимитетики действуют непосредственно на кальций-чувствительные рецепторы околощитовидных клеток, подавляя секрецию паратиреоидного гормона. Назначение препарата в дозах 30-180 мг перорально пациентам, получающим лечение гемодиализом, приводило к быстрому снижению уровня паратиреоидного гормона, кальция и фосфора сыворотки крови. Через 18-20 часов содержание паратиреоидного гормона сыворотки крови возвращалось к прежнему уровню. Таким образом, цинакальцет вызывал колебания уровня паратиреоидного гормона, по-видимому, симулируя его естественную (нормальную) секрецию, обеспечивающую анаболический эффект гормона на кость. Пациенты, получающие цинакальцет в клинических испытаниях, реже имели переломы и осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Бисфосфонаты. В научной литературе описано успешное применение бисфосфонатов у пациентов, перенесших трансплантацию почки с целью предотвращения потери минеральной плотности костей. У пациентов, получающих заместительную терапию гемодиализом, описано применение бисфосфонатов для коррекции гиперкальцемии, развившейся на фоне применения активных метаболитов витамина D в лечении вторичного гиперпаратиреоза. При этом отмечалось увеличение минеральной плотности костей. Однако значительного опыта применения препаратов этой группы у диализных больных пока не накоплено. Но в ряде исследований было показано, что бисфосфонаты (в частности, клодронат и бандронат) хорошо выводятся из организма во время гемодиализа, что является основным условием, обеспечивающим возможность применения этих препаратов у больных с терминальной стадией хронической болезни почек. Но учитывая риск развития адинамической болезни костей и ряда других осложнений, бисфосфонаты, до получения убедительных доказательств их безопасности, не могут быть рекомендованы для рутинного применения у больных получающих лечение гемодиализом.

Резекция околощитовидных желез. Тяжелые случаи гиперпаратиреоза лечат хирургически, резецируя сформировавшиеся аденомы околощитовидных желез. Показанием для резекции околощитовидных желез обычно служит не контролируемый вторичный гиперпаратиреоз, тяжелый фиброзно-кистозный остеит с прогрессирующим вторичным остеопорозом, гиперфосфатемия, не поддающаяся коррекции другими способами.

Остеопороз при заболеваниях органов пищеварения

С остеопорозом могут осложняться различные заболевания желудочно-кишечного тракта, особенно сопровождающиеся синдромами мальабсорбции и мальдигестии.

Остеопороз при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит) нередко обуславливается длительной глюкокортикоидной терапией, дефицитом витамина D, мальабсорбцией, общим нарушением питания, высокой активностью провоспалительных цитокинов, приводя к повышенному риску переломов.

В некоторых исследованиях показано, что остеопороз при болезни Крона развивается чаще, чем при неспецифическом язвенном колите.

В патогенезе остеопороза при целиакии (глютеновая энтеропатия) основную роль играет синдром мальабсорбции, приводящий к нарушению питания, дефициту кальция, витамина D и вторичному гиперпаратиреозу.

Заболевания оперированного желудка дополнительный фактор риска развития остеопороза, особенно в случаях полной гастрэктомии, приводящей к явлениям мальдигестии и мальабсорбции.

Недостаточность поджелудочной железы, которая может развиваться вследствие хронического панкреатита, муковисцидоза, обструкции протоков железы приводит к явлениям мальдигестии и мальабсорбции, и как следствие последних к остеопорозу и остеомалации.

Хронические заболевания печени (особенно на стадии цирроза) часто осложняются остеодистрофиями, к которым относят остеопороз и остеомалацию. Нарушение цикла ремоделирования при патологии печени может приводить как к ускоренной резорбции, так и замедленному формированию костной ткани, создавая идеальные условия для прогрессирования остеопороза. Гипогонадизм формирующийся при циррозах, обеспечивает существенный вклад в патогенез остеопороза. Печень участвует в обмене витамина D (25 гидроксирование витамина D), поэтому при тяжелом её поражении развивается дефицит этого витамина, и, как следствие, вторичный гиперпаратиреоз. При прогрессировании дефицита витамина D нарушается минерализация костной ткани, что приводит к остеомалации. Наиболее часто печеночная остеодистрофия развивается у пациентов с заболеваниями печени осложненными холестазом (билиарные циррозы, первичный холестатический холангит).

В лечении остеопороза при заболеваниях органов пищеварения основное внимание необходимо уделять устранению связанных с этими заболеваниями нарушений пищеварения, коррекции дефицита витамина D, кальция. В лечении могут быть использованы активные метаболиты витамина D. Решение об использовании бисфосфонатов должно приниматься индивидуально в отношении каждого пациента, с учетом механизма действия и побочных эффектов этих препаратов.

Рекомендуемая литература.

1. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
2. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Под ред. О.М. Лесняк., Л.И. Беневоленской, – М.: ГЭОТАР-Медия, 2009. - 272 с.
3. Остеопороз. Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Дж. Пер. с англ. М. – СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000 г. – 560 с.
4. Остеопороз. В кн. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. / Под общей редакцией В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. 2003 С. 246 - 256.
5. Brian C. L., Jerilynn C. P. Osteoporosis: What a Clinician Expects to Learn from a Patient's Bone Density Examination Radiology 2003; Vol. 228: P. 620-628
6. Lawrence G. Raisz, M.D. Screening for Osteoporosis. NEJM. 2005. Vol. 353: P. 164-171

7. Schomig M., Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uremic patients: 1. use of vitamin D metabolites. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000 Vol. 15 (Suppl. 5): P. 18 – 34.
8. Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Johansson H., McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK *Osteoporos Int* 2008 Vol. 19. P 385–397.
9. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C., Delmas P.D., Reginster J.Y., Borgstrom F., Rizzoli R. On behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008. Vol. 19. P. 399–428.
10. Gordon C.M., Bachrach L.K., Carpenter T.O., Crabtree N., El-Hajj Fuleihan G., Kutilek S., et al. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* Jan-Mar 2008; Vol. 11(1). P. 43-58.
11. Bishop N., Braillon .P, Burnham J., Cimaz R., Davies J., Fewtrell M., et al. Dual-energy X-ray absorptiometry assessment in children and adolescents with diseases that may affect the skeleton: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* Jan-Mar 2008; Vol. 11(1). P. 29-42