

ОСТЕОПОРОЗ. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

И. А. Зборовская, Ю. Р. Ахвердян, Б. В. Заводовский

Кафедра???

Остеопороз (ОП) - самое частое метаболическое заболевание скелета. Он характеризуется прогрессирующим снижением костной массы в единице объема кости по отношению к нормальному показателю у лиц соответствующего пола и возраста, нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящими к повышенной хрупкости костей и увеличению

риска их переломов от минимальной травмы и даже без таковой [5].

В связи с недостаточной изученностью этиологии, патогенеза, отсутствием специфических клинических и лабораторных признаков заболевания (особенно на ранних этапах), диагностика нередко оказывается ошибочной, а лечение затруднено [3].

Необходимо подчеркнуть, что хотя при ОП нарушается архитектура кости, это отражается намного меньше на ее минерализации. Развитие методов диагностических исследований и появление возможности измерять костную массу количественно в различных отделах скелета (фотонная или рентгеновская денситометрия, компьютерная томография) позволили более четко разграничить понятия «остеопения» и «остеопороз». Термин «остеопения» сохраняется, но более предпочтительным считается термины «низкая костная масса» или «низкая костная плотность».

Для ОП характерно нарушение равновесия между процессами созидания и разрушения костной ткани, что приводит к ее разрежению (уменьшается масса костной ткани на единицу объема, иными словами - снижение числа трабекул на единицу объема с расширением межтрабекулярных пространств) [6]; клиническим проявлением является повышенная хрупкость кости. Кость формируется при помощи остеобластов. Вновь сформированная кость содержит органический матрикс, состоящий преимущественно из коллагена первого типа, подвергнувшегося процессу минерализации [8]. Процесс резорбции костной ткани находится под контролем остеокластов - больших многоядерных клеток, развившихся из клеток-предшественников - моноцитов и макрофагов.

Потеря объема кости, нарушение ее архитектуры с развитием порозности и возникновением микропереломов являются причиной переломов костей характерных для ОП - тел позвонков (компрессионные переломы), дистальных отделов лучевой кости, проксимальных отделов плечевой и бедренной костей.

В настоящее время ОП является одной из наиболее важных проблем, связанных с костной системой. Ежегодно на лечение только переломов шейки бедренной кости, обусловленных остеопорозом, в США расходуется около 1 млрд долларов, а в Великобритании - 10 млн фунтов стерлингов, причем летальность при данном виде перелома до сих пор составляет около 12 процентов [7].

В зависимости от распространенности ОП может быть разделен на локальный и генерализованный, а по происхождению - на первичный и вторичный.

Факторы риска развития остеопороза.

Женский пол и пожилой возраст являются одними из основных факторов риска развития ОП.

После наступления менопаузы потери костной массы резко ускоряются - до 2-3% в год, этот процесс продолжается до 65-70 лет, после чего скорость вновь снижается до 0,3-0,5% в год. Установлено, что в течение жизни женщины в среднем теряют 35% кортикальной и около 50% трабекулярной костной массы. У мужчин на протяжении жизни костные потери составляют соответственно 20 и 15%.

Роль генетических факторов очевидна в случаях семейного ОП, которые чаще прослеживаются по материнской линии. Анализируя данные многочисленных исследований, на сегодняшний день можно считать, что ген рецептора витамина D (VDR) оказывает наибольшее влияние на МПК. Было показано, что степень влияния наследственных факторов на минеральную плотность кости (МПК) может быть опосредована рядом средовых факторов, таких как питание, физическая активность, прием лекарств и др.

Одним из важнейших факторов риска развития ОП считалось недостаточное потребление солей кальция в течение жизни. При проведении денситометрических исследований ученые заметили, что люди, никогда не употребляющие молочные продукты, имеют более низкую МПК и значительно чаще подвержены переломам бедренной кости. Содержание кальция в пище при такой диете составляет в среднем 450 мг в день. Для сравнения, в рационе лиц, употребляющих молочные продукты содержание кальция в среднем 950 мг в день.

Для предотвращения ОП также является важным достаточное потребление витамина D и пребывание на солнце.

Влияние образа жизни и вредных привычек также очевидно. Известно, что низкая физическая активность на протяжении многих лет способствует развитию ОП в пожилом возрасте. Малодвижный образ жизни, иммобилизация ведут к быстрой потере костной массы, обусловленной ускоренной костной резорбцией и замедленным костеобразованием.

У части больных алкоголизмом развивается ОП, что связывают с синдромом мальабсорбции и нарушением питания.

Немаловажным фактором риска развития ОП является курение. По данным эпидемиологических

исследований, у курящих женщин раньше наступает менопауза, выше частота компрессионных переломов позвоночника и больше потеря массы кортикальной кости в области запястья. У женщин, которые курят более 12 сигарет в день, уровень эстрогенов в крови низкий. Это свидетельствует об опосредованном отрицательном влиянии никотина на костную ткань. Поэтому отказ от курения является мерой профилактики ОП.

Отрицательное влияние на костный обмен может оказывать кофеин. Показано, что даже малые количества кофеина (2 чашки кофе в день) приводят к ежедневной потере 6 мг кальция.

Для женщин факторами риска развития ОП, помимо менопаузы как таковой, являются ее раннее наступление, длительные периоды аменореи в репродуктивном возрасте, заболевания, связанные с нарушениями половой функции, бесплодие.

Спорным остается вопрос о роли беременности в развитии ОП. По мнению ряда авторов, многочисленные роды являются фактором, предотвращающим развитие ОП. Тем не менее, большинство исследователей относят влияние лактации на костную систему к негативным факторам.

Дефицит половых гормонов как у женщин, так и у мужчин имеет большое значение в развитии ОП и возникновении переломов костей. Важным моментом является состояние половой функции в период набора пика костной массы. Нарушения менструальной функции, аменорея в этот период имеют следствием низкие значения пиковой костной массы. Не вызывает сомнения, что явный гипогонадизм у мужчин приводит к остеопорозу.

Системная регуляция остеогенеза осуществляется гормонами и веществами с гормоноподобным действием. К эндокринным нарушениям, приводящим к остеопении и остеопорозу, относят, гипертиреоз, гиперпаратиреоз и гиперкортицизм.

Диагностика остеопороза. Распознавание ОП имеет комплексный характер. Общими рентгенологическими признаками ОП являются повышение прозрачности костного рисунка, истончение и подчеркнутость кортикального слоя, расширение костно-мозгового канала. Однако использование данного метода в диагностике ОП ограничено ввиду его низкой чувствительности. Результаты, полученные на основании визуальной оценки рентгенограмм, недостаточны для выявления ОП у больных с начальными проявлениями ревматоидного артрита [4]. Это связано, во-первых, с субъективностью восприятия, во-вторых, с возможностью визуального распознавания остеопороза лишь при значительной (не менее 25–30%) потере костной массы. В этой связи особую важность приобретают методы количественной оценки МПК. Метод остеоденситометрии является основным количественным показателем, определяющим выраженность остеопороза и риск переломов. «Золотым стандартом» в определении МПК считается метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) [7, 8]. В динамике денситометрию следует делать 1 раз в год.

Снижение костной плотности на 1-2,5 стандартных отклонения от нормативных показателей пика костной массы (SD) расценивается как остеопения, более чем на 2,5 стандартных отклонения - как остеопороз (табл. 1).

Таблица 1

Диагностика ОП в зависимости от показателя T

Норма	Показатели T-критерия от +2.5...- 1 SD от пиковой костной массы
Остеопения	-1 ... -2.5 SD
Остеопороз	< - 2.5 SD
Тяжелый остеопороз	Показатели T-критерия ниже -2,5 SD + перелом(ы)

Пример денситометрии поясничного отдела позвоночника представлен на рисунке 1. Для измерения МПК используют прямую проекцию L1-L4. При наличии локальных структурных изменений в каком-либо из позвонков, данный позвонок исключается из исследования. Минеральная плотность кости рассчиты-

вается отдельно для каждого из четырех позвонков, также подсчитывается общая МПК (L1-L4) (см. T-score). Как мы видим, в данном случае представлен вариант нормы.

DXA проксимального отдела бедренной кости представлена на рисунке 2. Используют показатели шейки бедра (Neck) и всего про-

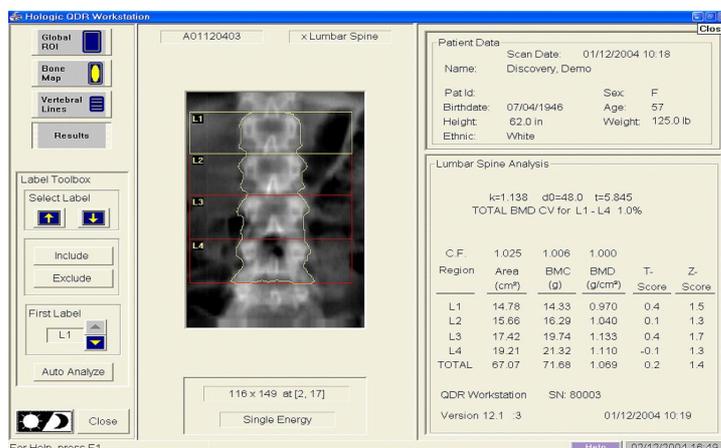


Рис. 1. Денситометрия позвоночника

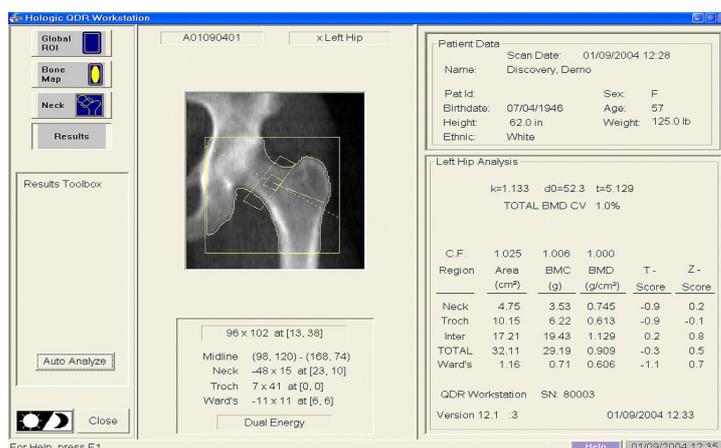


Рис. 2. Денситометрия бедра

ксимального отдела бедренной кости (Total hip), для диагноза выбирается отдел с наименьшим показателем Т-критерия.

Для диагностики остеопороза у женщин до наступления менопаузы и у мужчин моложе 50 лет используется Z-критерий. Z критерий ниже -2,0 оценивается как «ниже ожидаемых показателей для возраста». Диагноз остеопороза у мужчин моложе 50 лет не может устанавливаться только на основании критериев МПК.

Подчеркнем, что у людей с низкой костной массой не обязательно имеется высокий риск переломов.

Таким образом, основная цель лечения ОП – не только увеличение МПК, сколько снижение риска переломов (косвенным доказательством чего служит повышение МПК).

Алгоритм выявления лиц с высоким риском переломов разработан в Великобритании группой специалистов ВОЗ под руководством J. Kanis. Используя компьютерную программу FRAX можно рассчитать 10-ю вероятность типичных переломов у лиц в возрасте от 40 до

90 лет [2]. Дело в том, что оценка только МПК не учитывает другие факторы риска, важные для полноценной оценки риска перелома у конкретного пациента. Даже при нормальных или пограничных значениях Т-критерия может потребоваться лечение, если основываться на общем риске. Таким образом, программа FRAX помогает установить пороговый риск переломов у конкретного пациента и сделать заключение о необходимости медикаментозного вмешательства. На сегодняшний день любой практический врач может ознакомиться с данной программой на сайте <http://www.shef.ac.uk/FRAX>.

Для практического врача при определении тактики ведения пациентов с подозрением на ОП рекомендуется придерживаться следующей тактики (рис. 3).

Лечение ОП представляет непростую задачу, так как заболевание имеет гетерогенную природу и, как правило, диагностируется поздно, когда уже имеются переломы и необратимые изменения в костях.



Рис. 3. Алгоритм диагностики и лечения ОП

Фармакотерапия ОП является проблемой во многом нерешенной, что связано, с одной стороны, с отсутствием четкой концепции патогенеза ОП, объясняющей его многофакторную природу, а с другой - недостаточным опытом применения основных групп лекарственных средств фармакологической коррекции.

Основополагающими являются ограничение прогрессирования процесса костной деструкции и предотвращение возникновения переломов костей. К сожалению, мировой опыт показывает, что фармакотерапия больных ОП не приводит к нарастанию пика костной массы, а может лишь ограничивать резорбцию костной ткани, снижая ее потери. При этом клинически отмечаются уменьшение или исчезновение болей в костях, расширение двигательной активности больного и улучшение качества жизни.

Подбор адекватной фармакотерапии ОП также предполагает учет особенностей индивидуального течения заболевания с определением развития процесса. Это требует дальнейшего изучения показаний для перехода от монотонной, длительной терапии к функционально более обоснованной, прерывистой курсовой терапии. Среди многочисленных вопросов, касающихся фармакотерапии ОП, актуальным является исследование оптимального сочетания различных групп препаратов при рациональном режиме их дозирования с учетом многочисленных побочных эффектов.

Препараты кальция. В настоящее время препараты кальция можно отнести в группу

медикаментов для дополнительного лечения ОП и его профилактики. В патогенезе многих форм ОП важным звеном является либо экзогенный дефицит кальция, либо его недостаточное всасывание и/или повышенное выведение.

В настоящее время ни одна терапевтическая программа лечения ОП не планируется без назначения солей кальция. Это обусловлено гипокальциемическим действием большинства антирезорбтивных препаратов (кальцитонина, бисфосфонатов) и возможными нарушениями минерализации костной ткани.

При назначении препаратов кальция важно помнить, что самостоятельного значения в лечении ОП они не имеют, а должны применяться в комплексе с другими средствами патогенетической терапии.

При клиническом использовании препаратов кальция также следует учитывать возможность их побочного действия: вздутие живота и запоры, отложение кальция в почках и миокарде. Препараты кальция противопоказаны при саркоидозе, гипертиреозе, гиперпаратиреозе в связи с возникновением при этих заболеваниях гиперкальциемии.

Препараты витамина Д. Поскольку одним из механизмов развития ОП является уменьшение абсорбции кальция в кишечнике, которая контролируется витамином D_3 , в лечении необходимо использовать препараты кальция и витамина D_3 . Необходимость их совместного назначения также связана с поддержанием оптимального уровня кальция в крови.

Для лечения ОП применяются как препараты витамина D, так и активные метаболиты витамина D. При этом активным метаболитам витамина D не требуется проходить этапы превращения в организме для оказания своего конечного эффекта. При курсовой терапии они предотвращают дальнейшую потерю костной массы, создают предпосылки увеличения массы кости, снижают риск возникновения переломов, нормализуя минеральный обмен.

При применении препаратов витамина D необходимо контролировать содержание кальция и фосфора в крови, хотя частота возникновения побочных эффектов достаточно низкая и не превышает 2-3%. Среди побочных эффектов возможны гиперкальциемия, слабость, а также желудочно-кишечные расстройства: анорексия, тошнота, запор или диарея. Препараты витамина D противопоказаны при гиперкальциемии, обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, адекватное употребление кальция и витамина D (пищевые продукты и лекарственные препараты) – важная составная часть профилактики и любой схемы лечения ОП. Суточная доза элементарного кальция для пациентов с установленным диагнозом ОП, а также для принимающих глюкокортикоиды и для людей старше 65 лет должна составлять 1000-1500 мг, витамина D – 800 МЕ, данные дозы должны использоваться для профилактики ОП, в т. ч. у лиц с выявленной остеопенией. В настоящее время нет оснований для рекомендации комбинированного приема кальция и витамина D в качестве монотерапии при лечении ОП.

При отсутствии гиперкальциемии препараты кальция и витамин D могут назначаться на неопределенно длительный срок (исключение – лица с мочекаменной болезнью).

Препараты для патогенетической терапии.

Классификация препаратов для патогенетического лечения ОП представлена в таблице (табл. 2).

Таблица 2

Препараты для лечения ОП

Подавляющие резорбцию кости	<ul style="list-style-type: none"> • Натуральные эстрогены, • Кальцитонины, • Бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, золендронат, ризедронат), • Модуляторы эстрогеновых рецепторов • Деносумаб
Стимулирующие костеобразование	<ul style="list-style-type: none"> • Соли фтора, • Паратгормон • Соматотропный гормон, • Анаболические стероиды
Препараты с действием на оба процесса костного ремоделирования	<ul style="list-style-type: none"> • Альфакальцидол и Кальцитриол • Остеогенон • Стронция ранелат

Бисфосфонаты (БФ) - группа препаратов, позволяющих проводить патогенетическую терапию, поскольку они наиболее выражено ингибируют костную резорбцию. Несмотря на то, что первые исследования воздействия бисфосфонатов на кость, были проведены более 30 лет назад, активное их применение в лечении ОП начато только в последние 10 лет. Разработка нескольких поколений препаратов бисфосфонатов с различной антирезорбтивной активностью и модифицирующими свойствами сделало этот класс соединений перспективным в лечении ОП. В результате фармакотерапии бисфосфонатами можно достигнуть существенного сокращения потерь костной массы, добиться нормализации показателей костного обмена с уменьшением болей в костях, сни-

жением риска возникновения переломов и улучшением качества жизни больных.

Кальцитонин представляет собой полипептидный гормон щитовидной железы. Как кальцитонин, так и его производные (синтетические кальцитонины человека, лосося, угря, природный кальцитонин свиньи) тормозят резорбцию костной ткани и распад коллагена, улучшают абсорбцию кальция в кишечнике. Они обладают анальгетическим и анорексигенным действием, регулируют минеральный обмен и метаболизм костной ткани. Кальцитонин может вводиться внутримышечно и подкожно, однако в настоящее время предпочтительнее отдавать интраназальной лекарственной форме в связи с удобством применения и меньшим количеством побочных эффектов.

Таблица 3

Препараты группы бисфосфонатов

Международное название	Торговое название	Режим дозирования
Монокомпонентные препараты		
Алендронат	Фосамакс, Осталон, Теванат, Фороза	По 1 таб (70 мг) 1 раз в неделю. Принимать утром натощак, запить стаканом воды, 30 минут не ложиться.
Ибандронат	Бонвива	Внутрь по 1 таб (150 мг) 1 раз в месяц натощак; в/в 3 мг 1 раз в 3 месяца
Золендроновая кислота	Акласта	Раствор для в/в инфузий (5 мг в 100 мл), в/в 1 раз в год.
Ризендронат	Ризендрос	Внутрь по 1 таб (35 мг) 1 раз в неделю. Принимать утром натощак, запить стаканом воды, 30 минут не ложиться.
Комбинированные препараты		
Алендронат и витамин Д (колекальциферол)	Фосаванс	По 1 таб (70 мг алендроната и 2800 МЕ витамина Д) 1 раз в неделю
Алендронат и альфакальцидол	Тевабон	По 1 таб (алендронат 70 мг) 1 раз в неделю + по 1 капсуле (1мкг альфакальцидола) 1 раз в сутки вечером ежедневно
Алендронат, колекальциферол, кальция карбонат	Осталон кальций-Д	По 1 таб (алендронат 70 мг) 1 раз в неделю + по 1 таб (1500 мг кальция карбоната и 400 МЕ колекальциферола) ежедневно после еды

Длительность курсовой терапии миакальциком составляет обычно 3 месяца, с последующим

трехмесячным перерывом и повторными курсами фармакотерапии.

Таблица 4

Кальцитонин

Международное название	Торговое название	Форма выпуска	Режим дозирования
Синтетический кальцитонин лосося	Миакальцик	Раствор для инъекций 100 МЕ №5	100 МЕ п/к или в/м через день
		Спрей назальный 200 МЕ/доза	200 МЕ интраназально ежедневно
	Алостин	Спрей назальный 200 МЕ/доза	200 МЕ интраназально ежедневно

Перспективным препаратом является препарат двойного действия на процессы ремоделирования кости – это **стронция ранелат**. Данные экспериментов *in vitro* свидетельствуют,

что СР подавляет активность остеокластов, не оказывая на них токсического эффекта, одновременно с этим стимулирует созревание и усиливает активность остеобластов.

Таблица 5

Стронция ранелат

Международное название	Торговое название	Форма выпуска	Режим дозирования
Стронция ранелат	Бивалос	Саше (порошок для приготовления суспензий) 2,0 г активного вещества №28	1 саше (2,0 г) в день, через 2 часа после еды на ночь.

Практические рекомендации по терапии ОП [2].

1. У женщин с постменопаузальным остеопорозом в качестве препаратов первой линии лечения рекомендуется использовать бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, золендроновую кислоту, ризендронат) или стронция

ранелат. Бисфосфонаты или стронция ранелат назначаются в течение 3-5 лет, однако, женщины с высоким риском переломов должны продолжить лечение свыше 5 лет.

2. Кальцитонин – препарат второй линии при лечении постменопаузального ОП с целью снижения риска переломов позвонков, а также пре-

парат выбора у больных, имеющих острый болевой синдром на фоне компрессионных переломов позвонков. Однако, нет данных об его эффективности для профилактики периферических переломов, в том числе переломов шейки бедра.

3. Назначение заместительной гормональной терапии (эстрогенов) женщинам в возраст-

те 60 лет и старше (длительность постменопаузы более 10 лет) нецелесообразно.

4. Длительный прием кальция в сочетании с витамином Д уменьшает скорость потери костной ткани в различных участках скелета. Данная терапия должна рекомендоваться как для профилактики ОП, так и для лечения (в комбинации с патогенетическими препаратами).

Литература

1. Беневоленская Л.И. Общие принципы профилактики остеопороза и переломов.//В кн.: Третий Российский симпозиум по остеопорозу, Санкт Петербург, 2000; с.58-60.
2. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу.// Второе издание, 2010.
3. Лазебник Л.Б., Маличенко С.Б. «Остеопороз методическое руководство» // Москва 1997
4. Рожинская Л.Я. «Системный остеопороз: практическое руководство» // М.2000.
5. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз.// М., Медицина, 1995, с.97-101.
6. Genant H.K., Cooper C., Poor G., et al. Interim report and recommendation of the World Health Organization task force for osteoporosis.// 1999. Vol. 10. – P.259-265.
7. Gullberg B., Johnell J., Kanis J.A. World-wide projections for hip fracture.// Osteoporosis Int. – 1997. – V. 7. – P. 407–413
8. Heaney R.P., Abrams S., Dawson Hughes B., et al. Peak bone mass.// Osteoporosis Int., 2000. – Vol. 11. – P.985-1009
9. Jensen T, Klarlund M, Hansen M et al. Bone loss in unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis.//Annals of the Rheumatic Diseases 2004; 63: 15-22.

