

Первичный остеопороз

Маличенко С.Б., Королевская Л.И.

РМАПО

Увеличение в 70-90 годы XX века продолжительности жизни в развитых странах и связанный с этим быстрый рост доли лиц пожилого возраста, особенно женщин, в популяции привели к значительному повышению частоты заболеваемости **остеопорозом** (ОП), делая его одной из важных проблем здравоохранения во всем мире ввиду высокой инвалидизации и смертности от осложнений. Уже сейчас только прямые материальные затраты на лечение и реабилитацию больных с остеопоротическими переломами в США составляют 13,8 милл. долларов. По прогнозам эпидемиологов, частота наиболее грозного и социально значимого осложнения ОП - перелома шейки бедренной кости - в ближайшие 25 лет удвоится.

Остеопороз - это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, микроархитектурными нарушениями костной ткани, приводящими к повышению ломкости костей и риска переломов. Как видно из определения, **в основе заболевания лежит потеря костной массы, плотности кости**, которая происходит постепенно, скрыто и часто диагностируется после переломов, что и дало основание называть ОП «безмолвной эпидемией».

Основные особенности остеопороза I и II типа

Особенности	Тип I	Тип II
Возраст	50–70 лет	70 лет и старше
Соотношение полов (М/Ж)	1:6	1:2
Костные потери	Преимущественно трабекулярные	Пропорционально трабекулярные и кортикальные
Темп потери костной массы	Ускорен	Не ускорен
Основные места переломов	Позвонки (снижение высоты тел) и дистальный отдел лучевой кости	Позвонки (множественные клиновидные деформации), шейка бедра
Паратиреоидная функция	Снижена	Повышена
Кальциевая абсорбция	Снижена	Снижена
Превращение 25 ОНD ₃ в 1,25 (ОН) ₂ D ₃	Снижено	Первично снижено

Постменопаузальный и сенильный ОП являются наиболее распространенными формами, составляющими до 85% всех вариантов заболевания. Для современной 50-летней женщины риск перелома любого из трех участков скелета почти в три раза превышает этот риск для мужчин того же возраста.

Для **постменопаузального ОП** (I тип) характерна гораздо большая потеря губчатой ткани по сравнению с компактной: отмечено преобладание переломов позвонков и дистального отдела лучевой кости. **Сенильный ОП** (II тип) затрагивает как трабекулярную, так и кортикальную костную ткань, часто приводит к переломам шейки бедренной кости, а также тел позвонков, проксимальных отделов плечевой и большеберцовой кости.

Переломы тел позвонков являются одним из классических признаков постменопаузального ОП, а их проявления в виде болей в спине, нарушения функции и деформаций позвоночника определяют степень нетрудоспособности. По данным многоцентрового Европейского исследования по ОП позвоночника (EVOS-EPOS), в котором принимала участие и Россия, в большинстве стран Европы в середине 90-х годов частота переломов тел позвонков у лиц в возрасте 50-79 лет составила 12%, в России в среднем - 11,8%. Колебания варьировали от 6,2% в Чехии до 20,7% в Швеции. При этом снижение плотности костной ткани зарегистрировано у 85,7% женщин в возрастной группе 50-54 лет. Это позволяет поставить вопрос о приоритетности ОП наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями для лиц пожилого и старческого возраста.

Костная ткань - динамичная полиморфная система, в которой в течение жизни человека происходят два взаимосвязанных процесса: разрушение старой (резорбция) и образование новой (формирование) кости, составляющие цикл ремоделирования костной ткани. Пик костной массы достигает своего максимального значения к 16-20 годам. С 35 лет у женщин и 45 лет у мужчин начинается физиологическая потеря костной массы. В начале происходит незначительная потеря костной ткани 0,3-0,5% в год. В дальнейшем характер изменений минеральной плотности кости (МПК) зависит от пиковой костной массы и скорости потери костной ткани. У молодых женщин после овариэктомии скорость потери костной массы составляет до 13% в год.

Потеря костной массы (%) у здоровых лиц в течение жизни

Локализация	Женщины	Мужчины
Поясничный отдел позвоночника	42-47	13
Средняя часть лучевой кости	30	5
Дистальная часть лучевой кости	39	11
Шейка бедренной кости	58	36
Вертел	53	35

Низкая пиковая костная масса, которая является одним из факторов, определяющих последующее развитие ОП, зависит от многих причин, включая генетические, гормональные, особенности питания, физической активности и различные средовые факторы. Факторы риска постменопаузального и сенильного ОП имеют некоторые различия. При постменопаузальном ОП среди прочих факторов основная роль в патогенезе заболевания принадлежит дефициту эстрогенов.

В результате ремоделирования происходит обновление примерно 2-10% костной ткани в год. Процесс ремоделирования регулируется системными гормонами и локальными медиаторами, которые влияют на репликацию клеток-предшественников остеобластов и остеокластов, их рекрутирование и дифференцировку. Активность локальных факторов опосредуется аутокринными и паракринными механизмами. В свою очередь, системные факторы нередко проявляют свою активность опосредованно, модулируя активность локальных медиаторов. Все факторы, регулирующие и контролирующие процессы костного ремоделирования и минерального обмена, можно разделить на четыре группы:

- **кальцийрегулирующие гормоны** (паратгормон, кальцитонин и активный метаболит витамина D - кальцитриол);
- **другие системные гормоны** (глюкокортикоиды, инсулин, тиреоидные и половые гормоны, соматотропный гормон);
- **паракринные факторы** (инсулиноподобный фактор роста, факторы роста тромбоцитарного происхождения, фактор роста фибробластов и др.);
- **местные факторы**, продуцируемые самими костными клетками (простагландины, остеокластактивирующий фактор, интерлейкины и др.).

Костное ремоделирование находится под контролем четырех гормональных систем, которые одновременно являются самыми главными кальцийрегулирующими гормонами - это - паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин, активные метаболиты витамина D и эстрогены.

В генезе сенильного ОП важную роль отводят отрицательному кальциевому балансу с развитием вторичного гиперпаратиреоза в сочетании с дефицитом половых гормонов. Дефицит витамина D возникает у пожилых людей, плохо питающихся, не выходящих из дома, лишенных солнечного света. Всасывание кальция в кишечнике снижается, а способность почек к гидроксированию витамина D в активные метаболиты падает. Кроме возрастного уменьшения синтеза витамина D, развивается резистентность к его воздействию. В результате отрицательного кальциевого баланса развивается вторичный гиперпаратиреоз. Таким образом организм пытается поддержать уровень кальция в сыворотке за счет повышения его освобождения из костной ткани.



Основные факторы риска остеопороза

Регуляторы ремоделирования костной ткани и минерального обмена

1. Кальцийрегулирующие гормоны – ПТГ, кальцитонин и активный метаболит витамина D – кальцитриол
2. Другие системные гормоны – глюкокортикоиды, инсулин, тиреоидные и половые гормоны, соматотропный гормон
3. Паракринные факторы – инсулиноподобные факторы роста (ИФР–1 и ИФР–2), факторы роста тромбоцитарного происхождения, фактор роста фибробластов и др.
4. Местные факторы, продуцируемые самими костными клетками – простагландины, остеокластактивирующий фактор, интерлейкины и др.

Диагностический поиск ОП предполагает решение трех задач:

- установление остеопороза и выявление возможных осложнений - костных переломов;

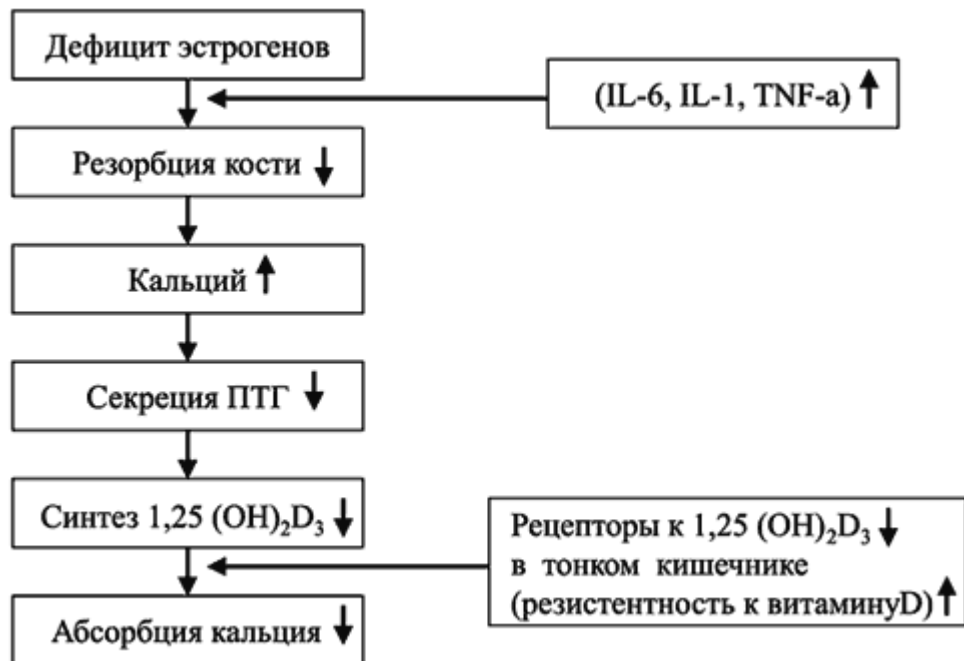
- установление остеопороза и выявление возможных осложнений - костных переломов;

- выявление причины (причин) остеопороза;

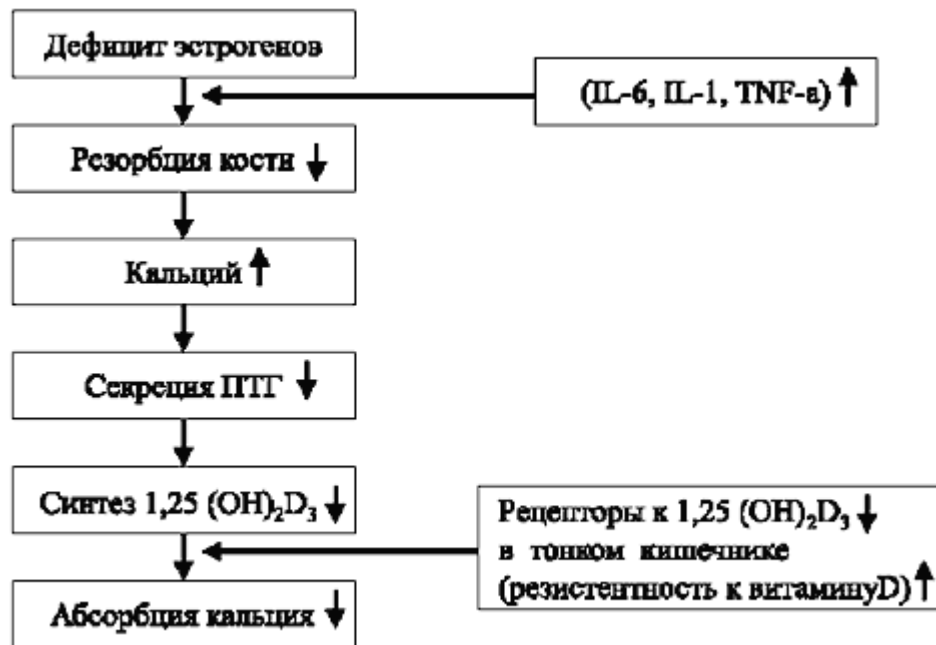
- метаболическая характеристика процессов в костной ткани с помощью биохимических, гормональных и морфологических исследований.



Пути образования активных форм витамина D в организме



Механизм влияния эстрогенов на костную ткань



Влияние эстрогенов на ремоделирование костной ткани и обмен кальция

Методы диагностики ОП:

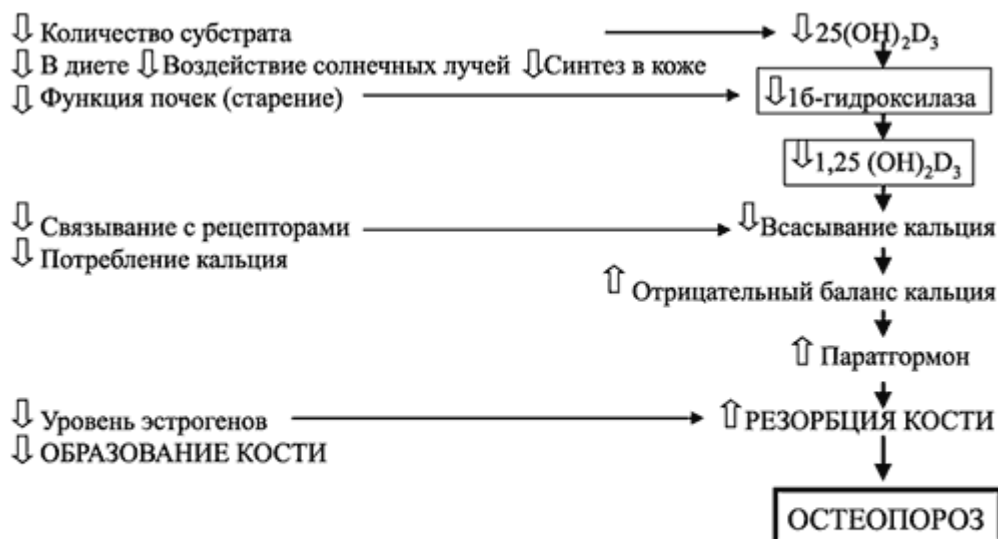
- визуальный анализ рентгенограмм;
- визуальный анализ рентгенограмм;
- морфометрия рентгеновского изображения кости;
- однофотонная и двухфотонная (радионуклидная) абсорбциометрия;
- моноэнергетическая и энергетическая рентгеновская абсорбциометрия;
- компьютерно-полиграфическая денситометрия костей;
- ультразвуковая денситометрия.

Наряду с рентгенографией костей скелета используются более современные методы, позволяющие оценить МПК. Эти методы отличаются друг от друга по возможности измерения МПК, сочетано или отдельно трабекулярных или кортикальных костей, а также точности воспроизводимости, дозе радиации, времени, необходимом для проведения исследования.

Методы денситометрии позволяют проводить количественное определение в различных участках скелета показателей МПК и МСК. Наибольшее распространение получили **рентгеновская (гамма) и ультразвуковая денситометрия** и **количественная компьютерная томография (ККТ)**. Рентгеновские денситометры подразделяются на одноэнергетические (Single Photon Absorptionmetry - SPA или с рентгеновским источником излучения - Single X-ray Absorptionmetry - SXA) и двухэнергетические (Dual Photon Absorptionmetry - DPA, с рентгеновским источником излучения - Dual Energy X-ray Absorptionmetry - DEXA), среди которых, в свою очередь, различают периферические (p DXA) и аксиальные (s DXA). В настоящее время DPA в значительной степени вытесняются DXA, обладая лучшей воспроизводимостью, скоростью проведения исследования. DXA позволяет оценить скорость потери МПК в динамике, в том числе и при мониторинге фармакотерапии.

Диагностический поиск остеопороза

1. Установление остеопении и выявление возможных осложнений – переломов костей
2. Выяснение причин остеопении
3. Метаболическая характеристика процесса в костной ткани с помощью биохимических, гормональных и морфологических исследований



(J.C. Gallagher *The pathogenesis of osteoporosis. //Bone and mineral, 1990, №9, P.215-227.*)

Патогенез сенильного остеопороза (II тип)

Лучевая диагностика

1. Визуальный анализ рентгенограмм
2. Морфометрия рентгеновского изображения кости
3. Однофотонная и двухфотонная (радионуклидная) абсорбциометрия
4. Моноэнергетическая и энергетическая рентгеновская абсорбциометрия
5. Компьютерно–полиграфическая денситометрия костей
6. Ультразвуковая денситометрия

С учетом накопленных к настоящему времени данных относительно риска костной травмы при ОП следует проводить скрининговые исследования у всех женщин в возрасте 45-55 (5 лет после менопаузы) и 65 лет.

При исследовании поясничного отдела в прямой проекции нередко получаются завышенные результаты МПК за счет включения в общую массу кости различных факторов, особенно у пожилых пациентов, затрудняющих оценку данного показателя:

- остеомаляция;

- остеоартроз (коксартроз, спондилоартроз);

- предшествующий перелом;
- кальцификация сосудов;
- выраженный сколиоз;
- другие (неадекватное референсное значение МПК, нарушение калибровки прибора и т.д.).

Методы исследований для характеристики костного метаболизма можно объединить в несколько групп, среди которых можно выделить рутинные обязательные исследования [1]. К высоко специализированным методам исследования в этой группе относится определение ПТГ, КТ, 25ОНD₃, и кальцитриол. В настоящее время наиболее объективным методом, отражающим изменения костного ремоделирования, является определение биохимических маркеров костного обмена.

Биохимические показатели костного метаболизма достаточно точно характеризуют скорость потери костной массы. Повышение уровня костных маркеров значительно увеличивает риск перелома у больного ОП. Кроме того, высокая активность костного ремоделирования уже сама по себе может быть фактором высокого риска переломов (независимо от уровня МПК). Имеются данные, что динамика костных маркеров позволяет оценить эффективность проводимой терапии задолго до мониторинга денситометрии (изменение маркеров резорбции наблюдается уже через 4-6 недель, костного формирования - через 12-16 недель от начала лечения).

Профилактика и лечение ОП являются двуединым процессом. Профилактика переломов должна быть эффективной, безопасной и недорогой. Для снижения частоты переломов и повышения костной массы в популяции в целом вполне достаточно следующих профилактических мер. **Принципы профилактики и лечения остеопороза** включают:

1. **Этиологический**. лечение основного заболевания (при вторичных остеопорозах, коррекция либо отмена ятрогенных в отношении остеопороза препаратов).
2. **Симптоматический**. диета, сбалансированная по солям кальция, фосфору, белку, медикаментозное лечение, дозированные физические нагрузки, лечебная физкультура, ортопедическое лечение (ортезы), массаж, обезболивающие средства в период обострения, оперативное лечение переломов и деформаций, миорелаксанты.
3. **Патогенетический** - основной принцип лечения, направленный на нормализацию процессов ремоделирования и минерального обмена.

Лечение ОП представляет сложную задачу, поскольку оно поздно диагностируется, протекает длительно, со спонтанными периодами ремиссии и обострения.

**Сравнительная характеристика
методов определения МПК
(по М. Jergas и Н. Genant, 1994)**

	Соотношение кортикальной и трабекулярной кости	Воспроизво- димность (%)	Точность (%)
SRA			
Дистальная часть лучевой кости	5/95	1–2	4–6
Пяточная кость	95/5	1–2	4–6
DPA			
Поясничный отдел позвоночника	50/50	2–3	2–11
Проксимальная часть бедренной кости	60/40	2–5	
DXA			
Позвоночник (передне–задняя проекция)	50/50	1	1–10
Позвоночник (латеральная проекция)	10/90	2–6	
Шейка бедренной кости	60/40	1–2	
Предплечье	95/5	1	
Весь скелет	80/20	1	
Ультразвуковое исследование			
SOS	0,3–1,2	2–4	
BUA	1.3–3.8		

Основные цели лечения остеопороза

- *Замещение или прекращение потери костной массы;*
- Замещение или прекращение потери костной массы;
- предотвращение развития переломов костей;
- снижение степени выраженности болевого синдрома;
- улучшение общего состояния больного;
- расширение двигательной активности;
- максимальное восстановление трудоспособности и улучшение качества жизни.

Препараты, влияющие на костное ремоделирование и минеральный обмен, условно можно разделить на 3 группы.

1. Препараты с преимущественным угнетением костной резорбции

- *эстрогены и эстроген-гестагенные препараты;*
- тиболон;

Биохимические маркеры костного ремоделирования

Показатели остеобластической активности (костеобразование)	Показатели остеокластической активности (резорбция кости)
Активность щелочной фосфатазы (с) общая щелочная фосфатаза костная щелочная фосфатаза Остеокальцин (с)	Оксипролин (м) Коллагеновые поперечные группы cross-links: Пиридинолин – Pyridinolin (м) Деоксипиридинолин – Деохурпидинолин (м) N-концевой телопептид – N-terminal telopeptide (м)
Пропептид человеческого коллагена I типа – PICP (с) Propeptides human type I collagen	Тартрат-резистентная кислая фосфатаза (с)

Примечание: с – сыворотка крови, м – моча

Основные патогенетические средства для лечения ОП

1. Препараты с преимущественным угнетением костной резорбции

- 1) Эстрогены и эстроген-гестагенные препараты
- 2) Тиболон
- 3) Тамоксифен и его аналоги
- 4) Кальцитонины (Миакальцик)
- 5) Бисфосфонаты

2. Препараты с преимущественным стимулирующим действием на костеобразование

- 1) Соли фтора
- 2) Фрагменты ПТГ (находятся в стадии изучения)
- 3) Простагландин E₂
- 4) Гормон роста

3. Препараты с многоплановым действием на оба процесса костного ремоделирования

- 1) Препараты витамина D
- 2) Иприфлавон
- 3) Оссеин-гидроксиапатит
- 4) Тиазидные диуретики
- 5) Анаболические стероиды
- 6) Экспериментальные препараты (антагонисты интегрин*, амилин*, ингибиторы протонного насоса*)

4. Соли кальция

В настоящее время самостоятельного значения в лечении ПМО не имеют и применяются либо в комплексе с другими средствами, либо для первичной профилактики ПМО.

* не тестировались у человека

- тамоксифен и его аналоги;

- кальцитонины;

- бисфосфонаты.

2. Препараты с преимущественным стимулирующим действием на костную ткань

- соли фтора;

- фрагменты паратгормона (находятся в стадии изучения);

- простагландин E₂;

- гормон роста.

3. Препараты с многоплановым действием на оба процесса костного ремоделирования

- препараты витамина D;

- иприфлавон;

- оссеин-гидроксиапатит;

- тиазидовые диуретики;

- анаболические стероиды.

4. Соли кальция

Применяются либо в комплексе с другими антиостеопоротическими средствами либо для первичной профилактики постменопаузального остеопороза.

Наиболее эффективным среди препаратов, угнетающих костную резорбцию и стимулирующих остеогенез, признан кальцитонин лосося. В ревматологической практике используется синтетический **кальцитонин лосося (Миакальцик)**, который в 20-40 раз превосходит по активности кальцитонин человека и способствует минерализации кости без понижения уровня кальция в крови ниже физиологического.

Препарат представлен в двух формах выпуска: раствор для инъекций и назальный аэрозоль. Активность интраназальной и инъекционной форм имеет равноценный биологический эффект. Назальный аэрозоль Миакальцика является удобной формой для применения. Его преимущества: возможность самостоятельного применения, однократное применение в сутки, фиксированность дозы, независимость от приема пищи, отсутствие взаимодействия с другими лекарствами. Анализ исследований, проведенных ВОЗ по применению Миакальцика, продемонстрировал снижение частоты переломов тел позвонков - на 55%, шейки бедренной кости и костей предплечья - на 66%.

Профилактика и лечение остеопороза ЗГТ



Профилактика и лечение остеопороза ЗГТ

Профилактика и лечение остеопороза ЗГТ

Изменения плотности костной ткани на разных стадиях развития остеопороза

Стадия остеопороза	Плотность костной ткани
Нормальная кость	-1,0
Остеопения, преклинический остеопороз	от -1,0 до -2,5
Остеопороз без переломов	< -2,5
Остеопороз с переломами	обычно < -2,5 + перелом позвонка

Помимо антиостеопоретического, отличительной особенностью Миакальцика является быстрый, выраженный и стойкий анальгетический эффект, который связан с действием препарата на болевые рецепторы, увеличением образования β -эндорфинов и прямым действием на рецепторы центральной нервной системы.

Оптимальный режим применения: назальный аэрозоль 200 МЕ в день, раствор для подкожных или внутримышечных инъекций по 100 МЕ через день. Длительность лечения составляет 2-3 мес., после чего рекомендован 2-3 мес перерыв.

Разносторонний механизм действия Миакальцика позволяет считать его препаратом выбора при лечении остеопороза, особенно сопровождающегося болевым синдромом, что значительно повышает эффективность лечения.