

Остеопороз: современное состояние проблемы

А.Ф. ВЕРБОВОЙ, А.В. ПАШЕНЦЕВА, Л.А. ШАРОНОВА

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Аннотация

В настоящее время остеопороз (ОП) представляет одну из важнейших медико-социальных проблем ввиду его высокой распространенности и обусловленных им инвалидности, значительной смертности от осложнений. Современной стратегией организации помощи больным ОП являются ранняя диагностика с определением высокого риска переломов и раннее назначение патогенетического лечения. В статье представлены современные данные по эпидемиологии, факторам риска, диагностике и лечению ОП.

Ключевые слова: остеопороз, эпидемиология, факторы риска, терапия остеопороза.

Osteoporosis: Current state of the art

A.F. VERBOVOY, A.V. PASHENTSEVA, L.A. SHARONOVA

Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia

As of now, osteoporosis (OP) is one of the most important sociomedical problems because of its high prevalence and resultant disability, as well as significant mortality attributable to complications. The current strategy for providing care for patients of OP is its early diagnosis, by determining the high risk of fractures, and early pathogenetic treatment. The article gives an update on the epidemiology, risk factors, diagnosis, and treatment of OP.

Keywords: osteoporosis, epidemiology, risk factors, treatment of osteoporosis.

БФ — бифосфонаты
ГКС — глюкокортикостероиды
КТ — компьютерная томография
МПКТ — минеральная плотность костной ткани
ОП — остеопороз
ОР — относительный риск

СД — сахарный диабет
СО — стандартное отклонение
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ФР — фактор риска
ШБК — шейка бедренной кости
ДХА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

Остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета, при котором снижается прочность кости, что приводит к повышению риска переломов. Прочность кости определяется совокупностью количественных и качественных характеристик: минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и архитектоники, костного обмена, накопления повреждений, минерализации костной ткани. Заболевание развивается постепенно и клинически нередко диагностируется после перелома, что позволяет его охарактеризовать как «скрытую эпидемию». Старение населения ведет к значительному увеличению количества остеопоротических переломов, особенно у женщин в постменопаузе. Если наблюдаемые в последнее десятилетие темпы увеличения продолжительности жизни населения и числа пожилых людей сохранятся, ожидается, что к 2050 г. частота остеопоротических переломов увеличится в 2,4 раза [1]. По мнению экспертов ВОЗ, ОП — одно из наиболее распространенных заболеваний, которое наряду с инфарктом миокарда, онкологической патологией и внезапной смертью занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения.

Сведения об авторах:

Пашенцева Анна Владимировна — к.м.н., асс. каф. эндокринологии

Шаронова Людмила Александровна — к.м.н., доц. каф. эндокринологии

Актуальность проблемы ОП обусловлена и его взаимосвязью с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Выявлена ассоциативная зависимость выраженности кальцификации сосудистой стенки и состояния костной ткани. Известно, что у пожилых лиц после перелома шейки бедренной кости (ШБК) отмечается более выраженное атеросклеротическое поражение сосудов на стороне поражения [2, 3]. Более чем у 70% больных, перенесших перелом ШБК, диагностируется ССЗ и выявлена высокая частота летальных исходов при сочетании ССЗ и переломов ШБК. Наличие хотя бы одного перелома позвонка или ОП приводит к 3-кратному увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений [4].

Костная ткань представляет собой особую форму соединительной ткани. Она состоит из коллагенового матрикса, минерализованного включениями фосфата кальция. Это придает скелету прочность и силу, при этом сохраняются свойства эластичности. Клеточный состав кости представлен остеобластами, ответственными за образование новой кости; остеокластами, вызывающими резорбцию кости; остеоцитами, главная функция которых заключается в сохранении целостности костного матрикса за счет участия в регуляции минерализации костной

Контактная информация:

Вербовой Андрей Феликсович — проф., д.м.н., зав. каф. эндокринологии; e-mail: andreyu.verbovoy@rambler.ru

ткани и обеспечения ответа на механические стимулы, эти клетки принимают активное участие в метаболических процессах, протекающих в межклеточном веществе кости, в поддержании постоянства ионного баланса в организме. Кость постоянно резорбируется и формируется, этот процесс называется «ремоделирование». Поэтому костная ткань представляет собой не столько статическую, сколько динамическую систему, в которой постоянно происходят обменные процессы.

В течение жизни человека костная ткань формируется постепенно, последовательно проходя в своем развитии 3 стадии: нарастание костной массы, период стабилизации и физиологическое уменьшение МПКТ. С 35 лет у женщин и 45 лет у мужчин начинается физиологическая потеря костной массы. В начале происходит незначительная потеря 0,3–0,5% в год. При наступлении менопаузы потеря костной массы ускоряется до 2–3% в год, продолжаясь в таком темпе до 65–70 лет. У молодых женщин после овариэктомии скорость потери костной массы составляет до 13% в год, т.е. костный статус женщины более тесно связан с длительностью постменопаузы, чем с возрастом как таковым. Установлено, что женщины в течение всей жизни в среднем теряют почти 35% кортикальной и около 50% трабекулярной костной массы. Мужчины не имеют эквивалента, соответствующего менопаузе, а возрастные отклонения в функции гонад у них начинаются в разном возрасте и значительно позже. Следует учесть, что уровень эстрогенов в плазме у мужчин моложе 60 лет выше, чем у женщин в менопаузе, так как в мужском организме эстрогены образуются при периферическом метаболизме не только андростендиона, являющегося основным источником эстрогенов у женщин в менопаузе, но и тестостерона, который циркулирует у мужчин в гораздо более высоких концентрациях. У мужчин убыль кости составляет 15–20% в кортикальной и 20–30% в трабекулярной костной ткани [5].

Эпидемиология ОП. По оценочным данным, к началу XXI века в мире насчитывалось около 250 млн больных ОП.

При измерении МПКТ в США остеопения выявлена у 18,6 млн человек (соотношение мужчин и женщин 1:5), а ОП — у 8,02 млн женщин и у 2,08 млн мужчин. Согласно статистике Федерального центра профилактики ОП Минздрава России, измерение МПКТ среди жителей Москвы выявило ОП у 28% обследованных и остеопению у 50%.

Согласно результатам эпидемиологических исследований в России каждая третья женщина и каждый четвертый мужчина старше 50 лет страдают ОП, при этом более чем у 40% лиц обоего пола выявляются признаки остеопении [6–9]. Таким образом, многие из них имеют риск перелома. Наиболее тяжелыми по своим последствиям считаются переломы ШБК и позвоночника. Так, в России из-за низкого уровня госпитализации и отсутствия хирургического лечения отмечается чрезвычайно высокая летальность после перелома ШБК, в некоторых российских городах достигающая 45–52% в течение 1-го года после перелома. Среди выживших больных 33% остаются прикованными к постели, а 42% — ограниченно активными. Только 15% из них выходят из дому, и лишь 9% возвращаются к тому уровню активности, который предшествовал перелому [10]. По данным модели FRAX, вероятность получения переломов проксимального отдела бедренной ко-

сти в течение последующей жизни в возрасте 50 лет составила 4% у мужчин и 7% у женщин. Общее количество переломов ШБК в 2010 г. составило 112 тыс. случаев, и как ожидается к 2035 г. оно возрастет до 159 тыс. Оценочное число других переломов увеличится с 590 тыс. до 730 тыс. за тот же промежуток времени [11].

В эти эпидемиологические данные попали лишь случаи зарегистрированного заболевания, но нередко диагноз ОП не устанавливается, а врачи ограничиваются констатацией факта переломов костей, которые по своей сути являются уже осложнениями ОП. В Московской области с помощью анкетирования женщин в возрасте старше 55 лет с установленным диагнозом постменопаузального ОП изучены порядок и длительность выявления заболевания. Согласно данным исследования для верификации диагноза пациенткам пришлось получить консультацию от 1 до 5 специалистов (в среднем 2). От времени первого обращения к врачу до установления ОП проходило в большинстве случаев до 1 года (39%). Чаще всего (в 79% случаев) проведение денситометрии рекомендовали эндокринологи [12].

Факторы риска (ФР) развития ОП. При ОП отсутствует характерная клиническая картина, за исключением уже произошедших переломов. Вместе с тем проведение остеоденситометрии широкому кругу населения невозможно из-за ограниченности доступа и экономической нецелесообразности. В силу этих причин знание и учет ФР при диагностике и организации профилактики ОП приобретают особое значение.

К ФР относят немодифицируемые — возраст старше 65 лет, женский пол, предшествующие переломы, наличие переломов у родственников первой степени родства (наследственность), системный прием глюкокортикостероидов (ГКС) в течение более 3 мес, белая (европеоидная) раса, длительная иммобилизация, деменция, гормональные факторы: ранняя менопауза; позднее начало менструаций; аменорея; бесплодие; двусторонняя овариэктомия; и модифицируемые — курение, низкая масса тела (<57 кг; индекс массы тела <18–20 кг/м²), низкое потребление кальция, дефицит витамина D, злоупотребление алкоголем, злоупотребление кофеином, частые падения, низкая физическая активность, прием лекарственных препаратов (ГКС, иммунодепрессанты, высокие дозы гепарина, химиотерапия, метотрексат, препараты лития, антациды, содержащие алюминий, противосудорожные) [13].

Предшествующие переломы и возраст относятся к предикторам переломов вне зависимости от МПКТ. У людей с переломом любой локализации риск последующего перелома возрастает в 2,2 раза. Предшествующие переломы позвоночника увеличивают риск последующих более чем в 4 раза. Они также являются предикторами переломов других локализаций, в том числе ШБК [14].

Женщины болеют ОП чаще мужчин. В 50 лет и старше у женщин по сравнению с мужчинами переломы лучевой кости наблюдаются в 7 раз чаще, переломы ШБК — в 2–3 раза чаще. Одним из основных ФР у женщин служит дефицит эстрогенов. Особенностью постменопаузального ОП является быстрая потеря костной массы (более 3% в год и до 40% в течение всей жизни).

Следует отметить, что у сухощавых женщин после менопаузы отмечается большая потеря костной ткани, в то время как тучные женщины имеют отчетливо более высо-

кую костную массу (разница 10%), хотя повышенное употребление жиров уменьшает всасывание кальция. Это объясняется трансформацией надпочечниковых андрогенов в жировой ткани путем ароматизации в эстрогены. Однако А. Э. Эседовой и соавт. [15] установлено, что жировая масса, не оказывая самостоятельного влияния на костный обмен, действует на него опосредованно, через продукцию адипокинов. У женщин угасание функции половых желез наступает в гораздо более раннем возрасте, чем у мужчин. Кроме того, женщины в большинстве случаев имеют дополнительные факторы, снижающие МПКТ (в период беременности и лактации), обладают более низкой массой скелета, в среднем живут на 6–8 лет дольше мужчин, что также увеличивает число пациентов, страдающих ОП, и делает постменопаузальный ОП самым распространенным заболеванием костной ткани. Выявлена достоверная связь между длительностью постменопаузы и распространенностью ОП и остеопенического синдрома [16].

Возраст является наиболее важным фактором, определяющим массу кости. Снижение плотности, а соответственно и прочности костной ткани, неизбежно возникает в процессе старения организма, начинаясь в возрасте 40–45 лет [17]. Каждый последующий год жизни женщина в среднем теряет 0,86–1,21% костной массы, а мужчина — до 0,04–0,90%.

Клинические исследования показали, что с увеличением возраста на 10 лет риск переломов тел позвонков повышается на 94%, а при снижении МПКТ на 0,1 г/см³ (потеря в течение 10 лет) риск переломов повышается на 44%. Таким образом, риск переломов независимо от МПКТ значительно выше у лиц преклонного возраста. По современным данным, возраст старше 65 лет как у мужчин, так и у женщин выделен как отдельный предиктор переломов костей [18, 19].

На уровень костной массы влияет также уровень физической активности. Существует связь между физической нагрузкой и более высоким уровнем МПКТ в юношеском возрасте. Отсутствие постоянной физической нагрузки может приводить к потере костной ткани. Ряд метаанализов показал, что спортсмены имеют на 25% более высокую МПКТ, чем люди с обычной физической активностью, а последние — на 30% выше, чем люди с низкой физической активностью [20].

В литературе обсуждается вопрос о влиянии факторов питания, вредных привычек на костную систему, фосфорно-кальциевый гомеостаз. Установлено, что у курильщиков и лиц, злоупотребляющих алкоголем, происходит потеря костной массы на 25%, а скорость ее снижения под влиянием алкоголя примерно в 2 раза выше, чем в норме. МПКТ у курильщиков в 1,5–2 раза ниже, чем у некурящих. Курящие женщины достоверно больше подвержены риску переломов бедра, чем некурящие.

В настоящее время появляется все больше доказательств, что максимальная МПКТ и ее метаболическая активность генетически детерминированы. Метаанализ, проведенный J. Kanis [21] с включением 7 проспективных популяционных исследований (34 928 пациентов), доказал взаимосвязь анамнеза переломов у родителей с повышенным риском любых переломов у пробанда, переломов на фоне ОП и переломов ШБК.

К ФР развития ОП также относят и дефицит витаминов D₃. Витамин D₃ способствует активному усвоению

кальция из кишечника и правильному его распределению в организме, что очень важно для развития костной ткани, работы центральной нервной системы, других органов. В постменопаузе только у 3% женщин сохраняются нормальные уровни витамина D₃. Прогрессивное снижение содержания витамина D₃ наблюдается у женщин пожилого возраста: у 43% из них выявляется умеренный, а у 22% — тяжелый дефицит витамина D₃. У пожилых лиц, перенесших перелом ШБК, дефицит витамина D₃ выявляется в 92% случаев.

В последние годы выполнено большое количество исследований по оценке влияния различных заболеваний на риск развития остеопоротических переломов [22]. Обращив особое внимание на распространенность ОП среди больных сахарным диабетом (СД), врачи назвали ОП «недооцененным осложнением СД». Удельный вес ОП при СД составляет от 6 до 10% среди всех видов вторичного ОП. Часто у пациентов с СД поражается не только костная система, но и суставной аппарат с преимущественной локализацией в нижних конечностях [23]. Многочисленные метаболические нарушения, свойственные СД, приводят к изменению процессов ремоделирования кости. Как известно, инсулин принимает непосредственное участие в процессах костеобразования: стимулирует биосинтез белка, оказывает анаболическое действие на метаболизм костной ткани и прямое стимулирующее влияние на синтез коллагена и гиалуроната [24]. В условиях недостатка инсулина снижается активность остеобластов, напротив, активность остеокластов увеличивается и в ответ усиливается резорбция кости. Среди предполагаемых механизмов ускоренного развития ОП при СД большое значение придают диабетическим микроангиопатиям, ухудшающим кровоснабжение костей. Наряду с этим повышенное выделение кальция, ассоциирующееся с глюкозурией, также является важным ФР развития ОП [25].

Ревматические заболевания и применяемые в их лечении глюкокортикостероиды (ГКС) также являются одной из частых причин развития вторичного ОП. Развитие ОП и деструкции суставов при хроническом ревматоидном воспалении имеет общие механизмы развития. Хорошо известно, что медиаторы системы иммунитета (цитокины и факторы роста) играют основную роль как в регуляции острого и хронического воспаления, так и ремоделирования костной ткани. Такие цитокины, как интерлейкин-6, интерлейкин-1, α-фактор некроза опухоли, рассматриваются в качестве важных локальных медиаторов опосредованной остеокластами резорбции кости. Риск переломов у больных ревматоидным артритом в 1,5–2 раза выше, чем в популяции. Среди причин вторичного ОП значительное место занимают и лекарственные средства, используемые в ревматологии. Самой частой причиной вторичного ОП (30–50%) остается лечение ГКС [26–28].

Еще одним ФР развития вторичного ОП является воздействие различных факторов как физической, так и химической природы. Описаны изменения состояния костной ткани при воздействии общей и локальной вибрации. В основе патогенеза снижения МПКТ при действии и общей, и локальной вибрации лежит снижение костеобразования [29–31]. Широко распространенный в природе, в промышленности фтор и его соединения также является остеотропным элементом. У человека при ин-

токсикации фтором выявляются преимущественно остеосклеротические изменения [32]. Патологические изменения в костной системе развиваются и при хронической фосфорной интоксикации. Контакт с фосфором вызывает два варианта изменений в костях: снижение МПКТ с развитием ОП и склерозирование. В патогенезе ОП при воздействии фосфора имеет значение снижение костеобразования. Склерозирование костной ткани меняет ее ультразвуковые характеристики в сторону повышения, но в то же время увеличивает хрупкость костей и риск переломов [33].

Клинические проявления ОП. Проявление ОП — переломы, которые чаще наблюдаются в костях с низкой минеральной плотностью и происходят при минимальной травме. Перелом при минимальной травме определяется как произошедший спонтанно или при падении с высоты не выше собственного роста человека, т.е. на ровной поверхности, включая переломы, развившиеся при таких действиях, как кашель, чихание или резкое движение (например, при открывании форточки), а также ситуации, когда у пациента на рентгенограмме выявлен компрессионный перелом позвонка, независимо от того, выявляются симптомы компрессии или нет.

Переломы костей могут приводить к боли, деформациям и функциональным ограничениям. Переломы тел позвонков при ОП могут проявляться снижением роста, увеличением грудного кифоза, острой или хронической болью в спине, уменьшением объема брюшной полости, снижением трудоспособности и способности к самообслуживанию, повышенной смертностью. К настоящему времени описаны клинические симптомы остеопоротических переломов тел позвонков, позволяющие с разной степенью вероятности предполагать данную патологию и определять показания к рентгенографии позвоночника. Так, снижение роста на 2 см и более за 1—3 года наблюдения позволяет предположить перелом позвонка, произошедший за данный период времени. Снижение роста на 4 см по сравнению с ростом в 25 лет — повод предполагать остеопоротические переломы позвонков, произошедшие когда-либо в течение жизни [34].

Диагностика ОП. Диагностический поиск при ОП включает выявление снижения плотности костей и переломов, оценку метаболизма в костной ткани (исследование маркеров резорбции кости и костеобразования, а также показателей фосфорно-кальциевого обмена), дифференциальную диагностику с другими формами остеопатий.

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс неинвазивных методов оценки состояния скелета. В настоящее время ОП может быть диагностирован на ранних стадиях. К методам инструментальной диагностики ОП относятся двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), компьютерная томография, рентгенография костей, ультразвукография.

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики является измерение МПКТ с помощью DXA, когда оценивается количество минерализованной костной ткани в сканируемой площади (в г/см²). Одним из стандартных методов исследования является денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, так как на основании многочисленных методов оценки показано, что распространенность пере-

ломов коррелирует с показателями МПКТ этих областей. Все женщины старше 65 лет и мужчины старше 70 лет хотя бы раз в 3—5 лет должны пройти остеоденситометрическое исследование. Показанием к денситометрии женщин моложе 65 лет в постменопаузе и мужчин в возрасте моложе 70 лет является наличие клинических ФР [35]. Широко распространенная в России ультразвуковая денситометрия условно может считаться скрининговым методом для дальнейшего применения рентгеновской остеоденситометрии.

Согласно рекомендациям Рабочей группы ВОЗ ОП считается снижение костной плотности на 2,5 стандартных отклонений (СО) и более ниже пика костной массы у молодых лиц здоровой популяции (критерий Т) при проведении рентгеновской абсорбциометрии. Диапазон $\pm 1,0$ СО определяется как нормальная костная масса, а от $-1,0$ до $-2,5$ СО — как низкая костная масса, или остеопения [36]. При наличии «низкоэнергетического» (патологического) перелома и снижении МПКТ до уровня остеопении диагноз ОП считается установленным, поскольку сам перелом служит прямым подтверждением хрупкости кости.

Для определения МПКТ можно использовать компьютерную томографию (КТ), которая является единственным методом, позволяющим получать трехмерные изображения костной структуры и определять границы слоев костной ткани. В отличие от DXA при КТ нет искажений МПКТ, связанных с тучностью пациента, а также вызванных сопутствующей патологией. Однако большие дозы облучения при КТ, а также высокая стоимость обследования ограничивают широкое применение этой технологии в диагностике ОП, использование ее оправданно лишь в ситуациях, требующих дифференциальной диагностики [37].

Рентгенография костей остается единственным методом исследования, позволяющим оценивать анатомические особенности костей и структуру костной ткани, а также различные повреждения костей. Одним из недостатков рентгенографии в диагностике ОП является низкая чувствительность, позволяющая определять уменьшение костной массы, когда степень снижения минерализации достигает 20—40%. В настоящее время рентгенография используется для выявления или подтверждения переломов костей любых локализаций. Для диагностики остеопоротических переломов тел позвонков используется метод рентгеновской морфометрии позвоночника [38].

Методы оценки состояния метаболизма костной ткани можно разделить на 2 группы: показатели фосфорно-кальциевого обмена и биохимические маркеры метаболизма костной ткани.

Для дифференциальной диагностики первичного ОП и метаболических заболеваний скелета, а также перед назначением антирезорбтивной терапии рекомендуется обязательное исследование кальция и фосфора в крови и кальция в суточной моче или отношения кальция к креатинину в утренней моче. Следует помнить, что при первичном ОП уровень кальция и фосфора в крови находится в пределах нормы, однако возможна гиперкальциемия, особенно для варианта течения ОП с повышенным костным обменом. Кроме того, могут применяться и дополнительные лабораторные методы, цель которых — установление диагноза основного заболевания, одним из симптомов которого является остеопения.

Биохимические маркеры костного метаболизма исследуют для оценки скорости процессов ремоделирования кости. «Золотым стандартом» среди маркеров костеобразования в настоящее время признано исследование костной щелочной фосфатазы или остеокальцина. К маркерам резорбции костной ткани относят определение пиридинолина, дезоксипиридинолина и N-концевого телопептида в моче натощак, исследование C- и N-концевых телопептидов в крови.

Антирезорбтивная терапия бифосфонатами (БФ) вызывает через 3–12 мес значительное снижение костных маркеров резорбции и через 6–12 мес — снижение маркеров костеобразования. В отличие от антирезорбтивных препаратов терипаратид стимулирует процесс формирования кости. При лечении ОП терипаратидом маркеры формирования (PINP, bALP) увеличиваются в 2–3 раза уже через 3–6 мес, и эти изменения коррелируют с последующим (через 12–18 мес) увеличением МПКТ [39, 40].

В качестве скринингового наиболее целесообразен FRAX — метод прогнозирования вероятности остеопоротических переломов на основе оценки клинических ФР. FRAX определяет абсолютный риск перелома у мужчин и женщин старше 40 лет (у женщин в постменопаузе) в течение последующих 10 лет.

Лечение пациентов с ОП. Лечение при ОП — сложная задача вследствие поздней диагностики, когда имеются переломы и необратимые изменения в костях. Целью лечения является замедление или временное прекращение потери костной ткани, предотвращение переломов костей. Для профилактики ОП в первые годы постменопаузы используются заместительная гормональная терапия и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ралоксифен). Для решения вопроса о назначении данных препаратов необходимо обследование у гинеколога.

Терапия ОП основана на следующих принципах:

- этиологическом — лечении основного заболевания при вторичном ОП. Для этого требуется отмена «ятрогенных» в отношении остеопении препаратов. Но это не всегда возможно, так как заболевания, симптомом которых служит ОП, имеют хроническое течение и «ятрогенные» препараты чаще всего являются жизненно необходимыми;

- патогенетическом — основном принципе в лечении различных вариантов ОП;

- симптоматическом — применение сбалансированной по кальцию, фосфору и белкам диеты, назначение препаратов солей кальция, использования физических нагрузок и лечебной физкультуры, фитотерапевтических методов, ортопедического лечения, обезболивающих средств.

Немедикаментозное лечение направлено как на снятие боли в спине, так и на профилактику новых переломов. К нему относятся образовательные программы, ходьба и физические упражнения, коррекция питания, отказ от курения и злоупотребления алкоголем. Падения — ФР переломов, в связи с чем факторы, повышающие риск падений, и сами падения необходимо учитывать при оценке риска переломов. В профилактике падений у лиц пожилого возраста эффективны многокомпонентные программы, включающие коррекцию зрения, отмену психотропных препаратов, учет и лечение сопутствующих заболеваний, оценку и изменение домашней обстановки, обучение стереотипу движений, а также индивидуальные про-

граммы физических упражнений с постепенным увеличением мышечной силы, тренировкой равновесия и ходьбой [41, 42].

Патогенетическая терапия ОП включает препараты, преимущественно снижающие резорбцию кости (БФ, деносумаб), средства, преимущественно усиливающие костеобразование (паратиреоидный гормон), препараты, оказывающие многостороннее действие на костную ткань (витамин D и его активные метаболиты, стронция ранелат). Фториды, анаболические стероиды, андрогены, соматотропный гормон также влияют на костеобразование, но не включены в стандарты лечения ОП поскольку не имеют достаточной доказательной базы.

БФ рассматриваются в качестве препаратов первого ряда при ОП. Механизм действия БФ можно представить следующим образом: физико-химическое связывание с гидроксипатитом на резорбтивной поверхности; прямое действие на остеокласты, приводящее к нарушению их образования, метаболизма и функциональной активности, индукции их апоптоза и как следствие подавлению резорбции кости; стимуляция образования новой кости. В России зарегистрированы следующие препараты: алендронат, ибандронат, золендроновая кислота, ризедронат, которые относятся к азотсодержащим БФ.

Алендронат считается «золотым стандартом» в лечении ОП. В 2008 г. опубликован систематический обзор Кохрановской библиотеки (Cochrane Database of Systematic Reviews), в котором обобщены результаты 11 клинических исследований (12 068 женщин), опубликованных с 1966 по 2007 г. Оценивался эффект алендроната в дозе 10 мг/сут по сравнению с плацебо на фоне приема кальция и витамина D, продолжительность наблюдения составила не менее 1 года. У женщин с низкой МПКТ и компрессионным переломом позвонков в анамнезе лечение алендронатом достоверно снижало абсолютный риск переломов позвонков на 6%, периферических переломов на 2%, переломов ШБК на 1%, переломов предплечья на 2% [43]. В настоящее время алендронат применяется в дозе 70 мг один раз в неделю. Эффективность еженедельного приема сравнима с ежедневным, но отмечается меньшая частота нежелательных реакций верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

К БФ относится и ибандронат, эффективность еженедельного приема которого для профилактики переломов оценена в исследовании MOBILE (the Monthly Oral iBandronate in Ladies). Через год средние показатели МПКТ в поясничном отделе увеличились на 4,9% при приеме 150 мг ибандроната внутрь один раз в месяц, отмечалось увеличение МПКТ в проксимальном отделе бедренной кости [44]. Ибандронат зарегистрирован также и для внутривенного введения в дозе 3 мг один раз в 3 мес. Исследование DIVA (Dosing IntraVenous Administration) показало сопоставимость влияния ибандроната на МПКТ и маркеры костной ткани при пероральном и парентеральном применении [45].

Золендронат — наиболее активный азотсодержащий БФ, обладающий самым высоким сродством к гидроксипатиту кости. В исследовании HORIZON-PFT получены доказательства эффективности применения золендроната в терапии постменопаузального ОП. Через 3 года терапии золендронатом риск переломов ШБК по сравнению с принимавшими плацебо снизился на 41%, переломов по-

звонков, определенных при реттеноморфометрическом исследовании, — на 70%, периферических переломов — на 25%, клинических переломов позвонков — на 77%, всех клинических переломов — на 33% [46]. В 2015 г. опубликованы результаты 9-летнего наблюдения за пациентами, участвующими в HORIZON-PFT. При приеме препарата в течение 6 лет отмечались повышение МПКТ, уменьшение частоты переломов позвонков и некоторое снижение маркеров метаболизма костной ткани. Частота переломов у пациенток, которые принимали золендронат в течение 9 лет, и группы, получавшей препарат 6 лет и 3 года плацебо, статистически значимо не различалась [47]. В настоящее время золендронат показан также для профилактики новых переломов проксимального отдела бедренной кости у мужчин и женщин.

Механизм действия паратиреоидного гормона — стимуляция костеобразования за счет усиления превращения преостеобластов в остеобласты и улучшения функции остеобластов, удлинение продолжительности их жизни. Кроме того, он опосредованно увеличивает кишечную абсорбцию и канальцевую реабсорбцию кальция, а также экскрецию фосфатов почками. По данным исследования FRT (Fracture Prevention Trial), посвященного профилактике переломов, прием терипаратида по сравнению с плацебо клинически значимо увеличивал МПКТ позвонков на 10–14%, МПКТ ШБК на 3–5%. Относительный риск (ОР) переломов позвонков снизился на 65–69%, других переломов — на 53% [48]. Максимальная продолжительность лечения составила 24 мес. Эффективность и безопасность терипаратида при терапии более 2 лет не изучалась; вследствие этого курс терапии длительностью более 24 мес в течение жизни пациента не рекомендуется.

Деносумаб является принципиально новым антирезорбтивным лекарственным средством, оказывающим прямое воздействие на ключевую систему RANK/RANKL/остеопротегерин, регулирующую костную резорбцию. Деносумаб — это полностью человеческое моноклональное антитело (изотип иммуноглобулина IgG) к RANKL. Согласно результатам исследования FREEDOM (The Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months) через 36 мес снижение ОР переломов позвонков на фоне приема препарата составило 68%, периферических переломов — 20%, переломов ШБК — 40%. Деносумаб оказывал выраженное антирезорбтивное действие и вызывал повышение МПКТ в различных участках скелета, в том числе в дистальном отделе предплечья [49]. После завершения основной фазы исследования продолжилось наблюдение его участниц в продленной фазе, в которой оценивалась эффективность и безопасность деносумаба при использовании в течение 10 лет. Показано, что длительное применение деносумаба способствовало дальнейшему повышению МПКТ, которая через 5 лет увеличилась на 13,7% в поясничном отделе позвоночника и на 7% в общем показателе бедренной кости.

Стронция ранелат оказывает двойное действие на костную ткань: стимулирует костеобразование и подавляет резорбцию кости. Международное двойное плацебо-контролируемое исследование TROPIS позволило оценить эффективность стронция ранелата в снижении риска внепозвоночных переломов. Достоверное снижение ОР внепозвоночных остеопоротических переломов на 16% выявлено в группе женщин, принимавших стронция ранелат

[50]. В 2012 г. Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) введены ограничения на применение стронция ранелата, поскольку по объединенным данным рандомизированных клинических исследований отмечено статистически значимое увеличение частоты развития инфаркта миокарда по сравнению с группой плацебо. Использование стронция ранелата в настоящее время ограничено применением для лечения тяжелого ОП у женщин в период постменопаузы и у мужчин с высоким риском переломов, если лечение другими препаратами невозможно по причине противопоказаний или индивидуальной непереносимости. Стронция ранелат не рекомендован пациентам с ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной болезнью, заболеваниями периферических артерий, плохо контролируемой артериальной гипертензией, с тромбозами и тромбоэмболиями, в том числе в анамнезе, а также пациентам с ФР повышенного тромбообразования [51].

Кроме того, для лечения и профилактики ОП используют эргокальциферол, холекальциферол (нативные витамины), алфакальцидол — альфа-D₃-Тева, кальцитриол (активные метаболиты витамина D₃).

Действие витамина D₃ обусловлено усилением кишечной абсорбции кальция, улучшением минерализации костной матрицы. Кальцитриол стимулирует формирование кости. Метаанализ S. Voopel и соавт. [52], включавший 9 рандомизированных клинических исследований с общим числом 53 260 пациентов, показал, что монотерапия витамином D без добавок кальция существенно не влияет на риск переломов, в частности на вероятность развития перелома ШБК. В этой же работе убедительно продемонстрировано, что по сравнению с монотерапией витамином D комбинированное применение кальция и витамина D снижает риск перелома ШБК на 25% и риск всех периферических переломов на 23% [52].

Дефицит кальция — важное звено патогенеза многих форм ОП. Многочисленные исследования подтверждают роль солей кальция в замедлении потерь массы кости и даже уменьшении частоты переломов костей. Отмечаются безопасность применения солей кальция и невысокая стоимость лечения. Важным в лечении любого варианта ОП является достаточное потребление кальция — не менее 1200 мг/сут. Кальций замедляет резорбцию кости, подавляя индуцируемое паратиреоидным гормоном увеличение костного обмена [53].

Кальцитонин — пептидный гормон, секретируемый парафолликулярными клетками щитовидной железы. Основными биологическими эффектами кальцитонина считаются торможение костной резорбции, снижение уровня кальция в крови, выраженное анальгетическое действие. Кальцитонин лосося обладает анальгетической активностью при болях костного происхождения, обусловленной непосредственным воздействием на центральную нервную систему [54]. В 2012 г. Европейское медицинское агентство опубликовало обзор, посвященный соотношению пользы и риска длительного применения препаратов кальцитонина. Проанализированы результаты двух исследований незарегистрированных пероральных препаратов кальцитонина, а также данные постмаркетинговых исследований безопасности препаратов, находящихся на рынке. Установлена высокая частота злокачественных новообразований у пациентов, длительное время полу-

чавших кальцитонин, по сравнению с группой плацебо. Соотношение пользы и риска оценено как положительное только при применении кальцитонина в следующих ситуациях: лечение болезни Педжета у пациентов, которые не могут получать альтернативное лечение; предотвращение массивной потери костной ткани при внезапной иммобилизации в таких случаях, как недавние остеопоротические переломы, а также при лечении гиперкальциемии, обусловленной злокачественными новообразованиями [55].

Таким образом, ОП является одной из важных проблем здравоохранения, требующей применения современных подходов к диагностике и лечению, важной характеристикой которых, напрямую связанной с эффективностью данных мероприятий, являются доступность и экономичность. Ранняя профилактика и лечение ОП позволяют замедлить развитие заболевания, снизить частоту переломов костей и улучшить качество жизни пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kanis JA. On behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. *World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases*, University of Sheffield, UK. 2007: Printed by University of Sheffield.
2. Болотнова Т.В., Платицына Н.Г., Кусливая О.Н. Остеопороз у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. *Врач*. 2014;2:2-4.
3. Карпова Н.Ю., Шостак Н.А., Рашид М.А., Сороколетов С.М., Казакова Т.В. Случай остеопороза позвоночника у мужчины с кальцинированным аортальным стенозом в пожилом возрасте. *Клиницист*. 2013;1:55-60.
4. Платицына Н.Г., Кусливая О.Н., Болотнова Т.В. Остеопороз и кардиоваскулярная патология: факторы риска, клинико-функциональные особенности. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2013;4(49):59-63.
5. Citron JT, Ettinger B, Genant HK. Spinal bone mineral loss in estrogen-repleted, calcium-repleted premenopausal women. *Osteoporosis Int*. 2005;5:228-233. doi:10.1007/bf01774011
6. Фомина Л.А., Зябрева И.А., Эпидемиологические аспекты остеопороза и остеопении. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2014;4:21-25.
7. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз в Российской Федерации: проблемы и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2010;5:14-18. doi:10.14412/1995-4484-2010-725
8. Башкова И.Б., Мадьянов И.В., Казанков Ю.В. Распространенность остеопороза и остеопении в популяционной выборке жителей некоторых городов Волго-Вятского района Приволжского федерального округа (по данным остеоденситометрического исследования). *Здравоохранение Чувашии*. 2009;4:28-36.
9. Булгакова С.В. Эпидемиология низкой минеральной плотности костной ткани в городе Самара. В сб.: *Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии Сборник научных трудов*. Под редакцией Г.П. Котельникова, Н.О. Захаровой. Самара; 2015:55-58.
10. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. *Остеопороз и остеопатии*. 2011;2:3-6.
11. Лесняк О.М., Ершова О.Б., Белова К.Ю. и др. Эпидемиология остеопоротических переломов в Российской Федерации и российская модель FRAX. *Остеопороз и остеопатии*. 2014;3:3-8. doi:10.1007/s11657-012-0082-3
12. Дрваль А.В., Марченкова Л.А., Григорьева Е.А. Оценка качества диагностики постменопаузального остеопороза в Московской области по данным анкетного опроса пациентов. *Проблемы эндокринологии*. 2012;1(58):23-28. doi:10.14341/probl201258123-28
13. Аметов А.С. *Избранные лекции по эндокринологии*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2012.
14. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Назарова А.В., Новикова И.В. Факторы риска остеопороза и переломов. *Остеопороз и остеопатии*. 2009;1:33-38.
15. Эседова А.Э., Идрисова М.А., Махтибекова П.А., Велиханова А.В., Таибаева Д.У. Остеопенические изменения в постменопаузе у женщин на фоне ожирения. *Врач-аспирант*. 2016;1:95-100.
16. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А. и др. Распространенность остеопенического синдрома у женщин в постменопаузе. *Медицина в Кузбассе*. 2014;3:32-36.
17. Вербовой А.Ф., Цейтлин, О.Я. *Распространенность, диагностика, профилактика остеопороза. Методическое пособие*. Самара; 2002.
18. *Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом*. Издание 2-е, дополненное/под редакцией проф. О.М. Лесняк. Российская ассоциация по остеопорозу. Ярославль: ИПК «Лите-ра»; 2014.
19. Кривцунов А., Злобина И. Павлова И. Остеопороз и остеоартроз в пожилом и старческом возрасте. *Врач*. 2014;6:6-9.
20. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 5th edition, July 2006.
21. Kanis JA. et al. A family history of fracture and fracture risk: a metaanalysis. *Bone*. 2004;35(5):1029-1037. doi:10.1016/j.bone.2004.06.017
22. Савельева К.А., Котова С.М., Орешко Л.С., Колосков В.А. Остеопороз как проблема общей врачебной практики. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011;4(41):106-109.
23. Доскина Е.В. Сахарный диабет и остеопороз. Анализ комбинированного подхода к лечению. *Фарматека*. 2014;10:30-33.
24. Schwartz AV, Selinger DE. Diabetes, fracture, and bone fragility. *Curr Osteoporosis Rep*. 2007;5(3):105-111. doi:10.1007/s11914-007-0025-x
25. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1317-1328. doi:10.1359/jbmr.070510
26. Обадина Е.Л., Симонова О.В., Чичерина Е.Н. Клиническое значение оценки 10-летнего риска переломов в диагностике остеопороза у больных ревматоидным артритом. *Вятский медицинский вестник*. 2015;1(45):17-20.

27. Меньшикова И.В. Вторичный остеопороз при ревматических заболеваниях. *Фарматека*. 2014;10(2):34-39.
28. Мурадянц А.А., Шостак Н.А., Кондрашов А.А. Остеопороз у больного мужского пола с ревматоидным артритом (клиническое наблюдение). *Клиницист*. 2014;1:71-76.
29. Вербовой А.Ф. Состояние костной ткани у больных вибрационной болезнью. *Гигиена и санитария*. 2004;4:35-37.
30. Вербовой А.Ф., Косарев В.В., Цейтлин О.Я. Оценка состояния костной ткани методом ультразвуковой денситометрии у больных вибрационной болезнью. *Остеопороз и остеопатии*. 1998;2:16-17.
31. Вербовой А.Ф. Результаты рентгеноморфометрии позвоночника и ультразвуковой денситометрии у больных вибрационной болезнью. *Остеопороз и остеопатии*. 2001;2:16.
32. Авцын А.П., Жаворонков А.А. *Патология флюороза*. Новосибирск: Наука; 1981.
33. Вербовой А.Ф. Состояние костной ткани и кальций-фосфорного обмена у рабочих фосфорного производства. *Казанский медиц. журнал*. 2002;83(2):147-150.
34. Siminoski K, Jiang G, Adachi JD. et al. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos. Int*. 2005;16(4):403-410. doi:10.1007/s00198-004-1709-z
35. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза. *Consilium Medicum*. 2014;16(4):82-87.
36. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*. 1994;4(6):368-381. doi:10.1007/bf01622200
37. Захаров И.С. Лучевая диагностика остеопороза — современное состояние проблемы. *Политравма*. 2015;1:69-73.
38. Чернова Т.О. Визуализация и количественный анализ при остеопорозе и остеомалиции. *Медицинская визуализация*. 2005;1:111-121.
39. Dobnig H, Sipos A, Jiang Y et al. Early changes in biochemical markers of bone formation coelate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3970-3977.
40. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: a three-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2762-2767.
41. Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г., Косильникова Е.Н. Падения как гериатрический синдром и методы их профилактики. *Фарматека*. 2014;10:40-43.
42. Дамулин И.В. Падения среди лиц пожилого и старческого возраста. *Фарматека*. 2013;10:18-24.
43. Wells GA, Cranney A, Peterson J et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;23(1):CD001155. doi:10.1002/14651858.cd001155.pub2
44. Miller PD, McClung MR, Macovei L et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J. Bone Miner. Res*. 2005;20(8):1315-1322.
45. Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A. et al. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos Int*. 2012;23(6):1769-1778. doi:10.1007/s00198-011-1793-9
46. Black DM, Delmas PD, Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809-1822. doi:10.1056/nejmoa067312
47. Black DM, Reid IR, Cauley JA. et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015;30(5):934-944. doi:10.1002/jbmr.2442
48. Neer RM, Arnaud CD. et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1434-1441. doi:10.1056/nejm200105103441904
49. Cummings SR, San Martin J, McClung MR. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756-765. doi:10.1056/nejmx090058
50. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC. et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90:2816-2822. doi:10.1210/jc.2004-1774
51. European Medicines Agency (2012) Questions and answers on the review of Protelos and Osseor (strontium ranelate). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/03/WC500124208.pdf
52. Boonen S, Lips P, Bouillon R. et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J. Clinical Endocrinology & Metabol*. 2007;92(4):1415-1423. doi:10.1210/jc.2006-1404
53. Devine A, Prince RL, Dhalival SS. et al. Results of a 5 Year Double Blinded, Placebo Controlled Trial of Calcium Supplementation (CAIFOS): Bone Density Outcomes. *J Bone Miner Res*. 2004;SA416.
54. Доскина Е.В., Доскин А.В. Боль и ее особенности при остеопорозе. *Фарматека*. 2012;3:63-66.
55. European Medicines Agency (2012) Questions and answers on the review of calcitonin-containing medicine. EMEA, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Calcitonin_31/WC500130149.pdf

Поступила 01.04.16