

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. И.И. МЕЧНИКОВА

Кафедра акушерства и гинекологии

М.И. Ярмолинская

## **ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ:**

клиника, диагностика, профилактика, лечение

Учебное пособие

Санкт-Петербург

2014

УДК: 618.173:616.71 – 007.234

ББК: 57.1

Я 75

**М.И. Ярмолинская. Постменопаузальный остеопороз. Клиника, диагностика, профилактика, лечение.** Учебное пособие. – Москва: Издательство «Серебряные нити», 2014. – 60с.

**ISBN 978-5-89163-210-3**

Автор: доктор медицинских наук, профессор....**М.И. Ярмолинская**

Рецензент: доктор медицинских наук, з.д.н. РФ, профессор, руководитель отдела эндокринологии репродукции ФГБУ «НИИ АГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН.....**В.В. Потин**

В учебном пособии представлены этиология и патогенез постменопаузального остеопороза, современный взгляд на процессы костного ремоделирования, описаны факторы риска, клиническая картина, диагностика, подходы к профилактике и терапии заболевания.

Учебное пособие предназначено для акушеров-гинекологов, эндокринологов, врачей-интернов, клинических ординаторов и врачей общей практики.

Утверждено  
в качестве учебного пособия  
Методическим Советом ГБОУВПО СЗГМУ  
им. И.И. Мечникова Минздрава РФ  
Протокол № 3 от 03.10. 2014 г.  
@ Ярмолинская М.И., 2014 г.

# СОДЕРЖАНИЕ

Список условных сокращений.....	4
Введение.....	5
Этиология и патогенез постменопаузального остеопороза.....	7
Костное ремоделирование.....	12
Клиническая картина.....	17
Факторы риска постменопаузального остеопороза.....	18
Диагностика остеопороза.....	20
Профилактика остеопороза.....	24
Лечение постменопаузального остеопороза.....	33
Заключение.....	50
Критерии доказательности исследований.....	51
Тестовые вопросы.....	52
Эталоны ответов.....	57
Список рекомендованной литературы.....	58

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ТФР-β** – трансформирующий фактор роста-β  
**БФ** – бисфосфонаты  
**ГК** – глюкокортикоиды  
**Д** – дидрогестерон  
**ИБС** – ишемическая болезнь сердца  
**ИФР** – инсулиноподобный фактор роста  
**МГТ** – менопаузальная гормональная терапия  
**МПК** – минеральная плотность костной ткани  
**ПО** – постменопаузальный остеопороз  
**ПТГ** – паратиреоидный гормон, паратгормон  
**РЛ** – ралоксифен  
**СМЭР** – селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов  
**ФНО-α** – фактор некроза опухоли-α  
**Coll1a1** – ген коллагена 1 альфа 1  
**CALCR** – ген рецептора к кальцитонину  
**СТх** – продукт деградации коллагена I типа С- телопептид (β-Cross laps)  
**DXA** – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия  
**E<sub>2</sub>** – эстрадиол  
**OPG** – остеопротегерин  
**RANK** – рецептор-активатор ядерного фактора каппа В  
**RANKL** – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В  
**SD** – стандартное отклонение  
**VDR** – ген рецептора витамина D

## ВВЕДЕНИЕ

**Остеопороз** – заболевание скелета, характеризующееся низкой массой кости и нарушением микроархитектуры костной ткани, ведущее к снижению прочности кости и увеличению риска переломов. Прочность кости отражает, главным образом, совокупность (интеграцию) 2 основных показателей: *масса кости (плотность) и качество кости*. Качество кости включает архитектонику, органический матрикс, наличие повреждений (микропереломы), *скорость метаболизма и степень минерализации*.

Остеопороз представляет одну из важнейших проблем здравоохранения, так как частота его постоянно возрастает. Социальная значимость остеопороза определяется высокой распространенностью данной патологии и смертностью от его исходов – переломов бедра и позвоночника, потерей трудоспособности и способности к самообслуживанию, большими экономическими затратами общества на профилактику, лечение и обслуживание. В настоящее время в мире более 200 миллионов человек страдают остеопорозом. Согласно подсчетам, в Российской Федерации 14 млн. человек (10% населения страны) страдают остеопорозом, еще 20 млн. имеют остеопению. Таким образом, в России в группу потенциального риска остеопоротических переломов входит 24% (34 млн.) жителей. При этом каждую минуту в стране у людей старше 50 лет происходит 7 переломов позвонков, каждые 5 минут — перелом шейки бедра. Известно, что один остеопоротический перелом случается у каждой третьей женщины в возрасте старше 50 лет. Ежегодно частота переломов бедренной кости составляет 105,9 на 100 000 населения, дистального отдела предплечья 426,2 на 100 000 населения. Согласно статистическим данным, 10% потери минеральной плотности костной ткани (МПК) в телах позвонков приводят к увеличению риска их перелома в 2 раза, а такое же снижение МПК в бедренной кости приводит к увеличению риска перелома дистального отдела бедренной кости в 2,5 раза. Известно, что перенесенный остеопоротический перелом сопряжен с 86% риском последующего. Кроме того, большинство (80%) пациентов после перенесенного остеопоротического перелома, не получают терапию.

Постменопаузальной остеопороз (ПО) относится к *первому типу первичного остеопороза* и в структуре первичного остеопороза составляет 85%. Очевидно, что ведущую роль в развитии ПО играет гипоэстрогемия. Известно, что снижение уровня половых гормонов в период климактерия оказывает прямое и опосредованное влияние на состояние костного метаболизма.

Наиболее важными являются два фактора, которые играют роль в развитии постменопаузального остеопороза:

1. Костная масса к периоду наступления менопаузы.
2. Последующая скорость потери костного вещества.

Известно, что прочность костей определяется количеством костной массы. Потеря костной массы у женщин в постменопаузе имеет две фазы: быструю и медленную. Быстрая фаза наблюдается в течение первых 5 лет постменопаузы, когда ежегодное снижение составляет около 3%, во время последующей медленной фазы потеря костной массы составляет от 0,5% до 1% в зависимости от зоны скелета. Выделяют группы женщин – «быстро», «нормально» и «медленно» теряющих костную массу. «Нормально теряющие» женщины составляют около 75%, у них потеря костного вещества составляет около 1-2% в год. При быстрой потере костной массы в течение первого года менопаузы может теряться от 3 до 10%, а в течение последующих двух лет – 6-14%. «Быстро теряющие» женщины составляют около 25%, к данной группе относится большинство молодых женщин после двухсторонней овариоэктомии.

## **ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА**

Первоначально считалось, что ПО развивается в результате опосредованного влияния дефицита эстрогенов на синтез кальцитонина и паратгормона (ПТГ),  $1,25\text{OH}_2$  витамина D, всасывания кальция в кишечнике. То есть на фоне гипоэстрогемии нарушается баланс между уровнем кальция в сыворотке крови, паратиреоидным гормоном, кальцитриолом и кальцитонином, формируется отрицательный кальциевый баланс, дефицит витамина D, происходит развитие вторичного гиперпаратиреоза. Дефицит кальция и витамина D в постменопаузе наблюдается не менее чем у 70% женщин.

На формирование дефицита кальция и витамина D в постменопаузе, кроме снижения уровня эстрогенов, также влияют еще несколько значимых факторов: нарушение функции желудочно-кишечного тракта (снижение секреции лактазы, мальабсорбция), которые приводят к значительному уменьшению поступления кальция с пищей, уменьшение инсоляции и снижение синтеза витамина  $D_3$  в коже, нарушение двигательной активности в результате расстройств координации, ухудшение нервно-мышечного проведения, а также нарушение синтетической функции почек (дефицит 1  $\alpha$ -гидроксилазы), что способствует уменьшению образования активной формы витамина D.

В 1988 году были обнаружены рецепторы к эстрогенам на клетках остеобластного ряда. В дальнейшем появились сообщения о наличии рецепторов к эстрогенам на остеокластах, остеоцитах, а также костных эндотелиальных клетках и о модулирующем влиянии эстрогенов на ростовые факторы, цитокины, простагландины. Механизмы влияния половых гормонов на костную ткань чрезвычайно сложны и до конца не изучены. Клетки костной ткани содержат  $\alpha$ - и  $\beta$ -эстрогеновые рецепторы и эстрогены действуют на кость за счет нормализации пролиферации и дифференцировки остеобластов и остеокластов. Также возможно действие эстрогенов

непосредственно на остеобласты, усиливая секрецию цитокинов, которые, в свою очередь, воздействуют на остеокласты, изменяя их активность опосредованно, паракринным образом. При этом, синтезируемые остеобластами цитокины способны оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее действие на остеокласты.



Известно, что эстрогены влияют на кость в основном посредством подавления активации остеокластов через подавление синтеза лизосомальных ферментов, поэтому они могут быть классифицированы как ингибиторы костной резорбции. Установлено, что эстрогены стимулируют синтез ТФР- $\beta$  (трансформирующего фактора роста- $\beta$ ), который вызывает непосредственное ингибирование активности остеокластов. Кроме того, под влиянием эстрогенов происходит повышение массы трабекул в губчатом веществе, которое связывают со способностью эстрогенов активировать синтез матричных белков в остеобластах.



Действие эстрогенов на клетки остеобластного ряда обеспечивает активацию синтеза и секреции проколлагена I типа и стимуляцию их дифференцировки. Механизм прямого действия эстрогенов включает активацию внутриклеточного рецептора в результате связывания с лигандом и последующее воздействие комплекса эстроген-рецептор на генную транскрипцию.

### **Генетические факторы в развитии постменопаузального остеопороза**

Наступивший XXI век, по мнению многих ученых, это – век генетики. Прямым и важнейшим достижением генетики стала расшифровка генома человека. Международная программа «Геном человека» определила бурное развитие и активное внедрение в медицинскую практику молекулярной медицины и представления о существовании «генов предрасположенности» – генов, мутантные аллели которых совместимы с рождением и жизнью в постнатальном периоде, но при определенных неблагоприятных условиях могут способствовать развитию того или иного заболевания. Аллельные варианты генов «предрасположенности» составляют основу таких частых заболеваний как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), остеопороз, диабет, бронхиальная астма и пр. Сочетания аллельных вариантов различных генов, вовлеченных в развитие каждой конкретной патологии, получили название «генных сетей». Составление генной сети для каждого мультифакториального заболевания, идентификация в ней центральных генов и генов-модификаторов, анализ ассоциации их полиморфизма с конкретным заболеванием, разработка на этой основе комплекса профилактических мероприятий для конкретного пациента составляют основу предиктивной медицины.

Определение молекулярно-генетических основ остеопороза является достаточно сложной задачей, так как остеопороз относится к мультифакториальным заболеваниям. Развитие остеопороза обусловлено влиянием множества генов, проявление которых, в свою очередь, зависит от воздействия различных факторов внешней среды. В результате многочисленных эпидемиологических исследований было показано, что развитие остеопороза на 15-25%

обусловлено воздействием факторов окружающей среды и на 75-85% генетической предрасположенностью.

Минеральная плотность костной ткани, как и развитие всей кости, зависит от функции многих генов, т.е. генная сеть остеопороза, равно как и морфогенеза кости, весьма сложна. В настоящее время идентифицировано свыше 250 генов, участвующих в метаболизме костной ткани. В ходе исследований, посвященных выяснению наследственных причин остеопороза, был идентифицирован ряд генов-кандидатов, которые можно разделить на основные категории:

- 1) гены, ответственные за гомеостаз кальция;
- 2) гены, мутации в которых приводят к гормональным нарушениям (интегральная генная сеть гормональной регуляции метаболизма костной ткани);
- 3) гены, ответственные за метаболизм и регуляцию остеобластов и остеокластов;
- 4) гены, белковые продукты которых входят в состав матрикса костной ткани;
- 5) локальная генная сеть цитокинов, ростовых факторов и их рецепторов;
- 6) гены, ответственные за липопротеиновый обмен.

Существует предположение, что развитие остеопороза вызывается недостаточной или несбалансированной работой этих генов, однако роль каждого гена в этиологии заболевания определена недостаточно четко.

Известно, что вариабельность МПК и риск остеопоротических переломов также находятся под воздействием факторов внешней среды и генетических факторов. Согласно результатам полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) и проведенному мета-анализу (2013г.) определено более 60 генов/локусов, связанных с изменением минеральной плотности кости, а также выявлено более 20 генов/локусов, ассоциированных с риском остеопоротических переломов. Недавно определена редкая мутация в гене *LGR4* приводящая к образованию стоп-кадона и полностью разрушающая функцию белка, которая ассоциирована с низкой МПК и риском остеопоротических переломов.

Наибольшее количество исследований были посвящены определению ассоциации между аллельными вариантами гена

рецептора витамина D (*VDR*) с МПК, так как витамин D является одним из главных регуляторов обмена кальция и костного метаболизма, а также между мутацией в сайте связывания транскрипционного фактора *Sp1* в регуляторной области гена коллагена I альфа1 (*COL1A1*) с массой и прочностью костей. Однако, полученные результаты носят противоречивый характер в зависимости от изучаемой популяции. В ряде исследований было обнаружено, что лица с генотипом *tt* гена *VDR* (*Taq1* полиморфизм) имели более низкую МПК, чем лица с генотипом *TT*.

Коллаген I типа является главным белком костей, его аминокислотная структура кодируется генами *COL1A1* и *COL1A2*. Полиморфизм в регуляторной зоне области гена *COL1A1* приводит к увеличению уровня транскрипции этого гена, изменению соотношения  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -цепей этого белка и, как следствие этого, к нарушениям структура коллагена кости, что может быть причиной прогрессирующего уменьшения МПК. Одним из полиморфных вариантов гена *COL1A1* является *Sp1* полиморфизм. Взаимосвязь *Sp1* полиморфизма с МПК показано в различных исследованиях, однако полученные данные не установили однозначную связь этого гена с развитием остеопороза. Было определено, что генотип *ss* ассоциирован с низкими значениями МПК, в связи, с чем носительство аллеля *s* можно рассматривать как фактор риска возникновения остеопоротических переломов. Также в одном из исследований (2011г.) установлено отличие частот аллелей и генотипов по генам *COL1A1*, *VDR* и *CALCR* (рецептор к кальцитонину) у больных тяжёлым остеопорозом от таковых в популяции Северо-Западного региона России. Показано отличие частот генотипов и аллелей генов *COL1A1*, *VDR* и *CALCR* у женщин с быстрой потерей МПК от таковых у женщин с медленной потерей МПК. Генотипы *ss* по гену, *COL1A1* *tt* по гену *VDR* и *TT* по гену *CALCR* ассоциированы с высоким уровнем секреции маркера остеорезорбции – дезоксипиридинолина у женщин в постменопаузе.

Важно подчеркнуть, что на основании уже полученных данных, определение аллельных вариантов полиморфизма генов *COL1A1* и *VDR* перспективно с целью раннего, досимтоматического выявления женщин, принадлежащих к группе высокого риска по развитию остеопороза в постменопаузе вследствие высокой скорости

потери МПК. У больных тяжёлым остеопорозом наблюдается максимальная частота носительства хотя бы одного из генотипов **ss** или **tt** по генам *COL1A1* и *VDR*. При изучении ассоциации постменопаузального остеопороза и генов эстрогеновых рецепторов были также получены противоречивые данные.

В лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней человека (Санкт-Петербург) разработан и апробирован лабораторный макет «остео-чипа» для одновременного анализа полиморфизма некоторых генов метаболизма костной ткани (*VDR*, *COL1A1*, *CALCR*, *BGLAP* (*остеокальцин*), *GSTM1*, *GR* (*рецептор к глюкокортикоиду*), *MTHFR* и *ER*).

## КОСТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ

Для понимания механизмов действия и направленности медикаментозной терапии ПО, необходимо иметь представление о процессах костного ремоделирования. Известно, что костная ткань является динамичной, постоянно обновляющейся тканью, в которой происходит комплексный процесс ремоделирования, включающий костную резорбцию и костеобразование. Ремоделирование кости зависит от баланса между тремя типами клеток – остеокластами, остеобластами и остеоцитами.

**Остеокласты** отвечают за процессы резорбции костной ткани, интенсивность резорбции определяется количеством зрелых остеокластов и длительностью их жизненного цикла. Дифференцировка остеокластов осуществляется из предшественников – гемопоэтических клеток моноцитарно-макрофагальной линии.

**Остеобласты** заполняют резорбтированные лакуны (полости) и синтезируют костный матрикс, дифференцируются из предшественников – клеток мезенхимального происхождения. В процессе костеобразования синтезируют коллаген I типа.

**Остеоциты** являются клетками-derivатами остеобластов, которые модулируют ремоделирование кости посредством торможения остеокластов и стимуляции остеобластов. Костная ткань нуждается в обновлении, т.к. в ней постоянно происходят

«микротрещины» и ежедневные повреждения, которые необходимо устранить. Кортикальная и трабекулярная кость подвергаются постоянному процессу ремоделирования.

Основными *стадиями* в цикле костного ремоделирования являются *активация остеокластов, резорбция, активация остеобластов, формирование костной ткани и покой*.

### 1. Стадия активации остеокластов



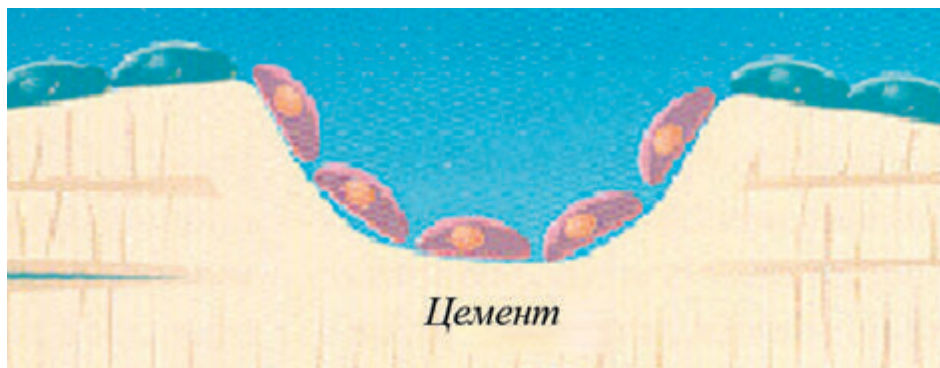
Процесс начинается на участке нормальной кости, покрытом выстилающими клетками. В течение фазы активации выстилающие клетки становятся более подвижными. В костном мозге происходит пролиферация предшественников остеокластов, затем остеокласты прикрепляются к поверхности кости, образуют комплексы и дифференцируются с образованием активных многоядерных остеокластов. Фаза активации регулируется факторами, синтезируемыми остеобластами (RANKL), а также веществами из системной циркуляции. Остеокласты локализуются как на поверхности кортикальной или трабекулярной кости, так и внутри кортикальной кости на краях ремоделирующих единиц. Резорбция происходит в «замурованных» условиях, в замкнутом микроокружении. Остеокласты связываются с поверхностью посредством мембранных рецепторов, названных интегрины. Они высвобождают ионы  $H^+$ , секретируют различные протеолитические ферменты, такие как катепсины, коллагеназа (напр., металлопротеиназа 1), которые растворяют костную ткань.

## 2. Стадия – Резорбция остеокластами



В результате активности остеокластов образуются Гаушиповы (Howships) лакуны; после чего клетки вступают в контакт с основной костной тканью. Фаза резорбции может продолжаться 7-20 дней; в дальнейшем остеокласты исчезают.

## 3. Стадия – Активация остеобластов (перед инверсией)



## 4. Стадия - Формирование костной ткани остеобластами

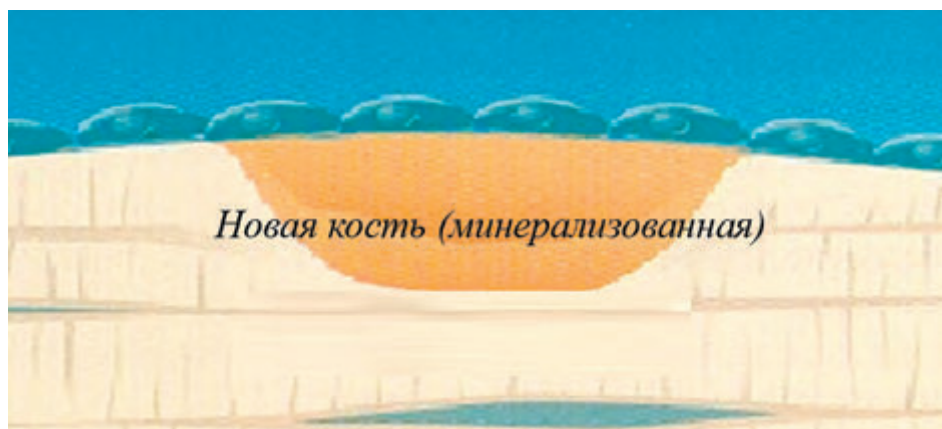
В концепции ремоделирования Парфита данная фаза получила название «обратная фаза»: временной период между полной резорбцией и запуском образования кости в определенном участке скелета (1-2 недели). Мононуклеарные клетки подготавливают поверхность лакун для фазы образования кости, приводящей к образованию цемента.

## 5. Стадия - образование костной ткани остеобластами



Остеобласты секретируют матрикс, который будет минерализован. Новая кость приобретает необходимые качества – прочность, эластичность. Остеоид («предкость») – это белок матрикса, который пока еще не минерализован.

## 6. Стадия покоя. Формирование минерализованного остеоида.



Костный обмен представляет собой тесную связь двух механизмов – образования кости и резорбции кости. У здоровых взрослых, количество разрушаемой кости (резорбция) равно количеству кости, образованной в процессе костного ремоделирования, в результате чего, соотношение потери кости и ее образованию составляет 1. У женщин с постменопаузальным остеопорозом баланс процесса костного ремоделирования значительно смещен в сторону резорбции.

Непосредственными регуляторами костного метаболизма являются цитокины и факторы роста. Остеобласты и их предшественники, а также стромальные клетки, способны вырабатывать цитокины, влияющие на дифференцировку и активность остеокластов. Цитокины и колониестимулирующие факторы, принимающие участие в остеокластогенезе и стимулирующие развитие остеокластов, разнообразны и включают в себя интерлейкины, макрофагально-колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, онкостатин М, цилиарный нейротрофический фактор, фактор стволовых клеток, а также фактор некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Существуют члены семейства лигандов и рецепторов ФНО – RANKL, RANK и остеопротегерин (OPG), которые играют ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности остеокластов и могут быть молекулярными посредниками других медиаторов ремоделирования костной ткани.

**RANKL** – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В, экспрессируется на различных типах клеток, включая стромальные клетки, остеобласты, остеокласты, активированные Т-лимфоциты, эндотелиальные клетки, хондроциты; связывается с RANK на предшественниках остеокластов. Парентеральное введение RANKL мышам приводит к возрастанию количества остеокластов, развитию остеопороза и гиперкальциемии.

**RANK** – рецептор-активатор ядерного фактора каппа В, является функциональным рецептором RANKL, экспрессирован на поверхности предшественников остеокластов, дендритных клеток, а также В- и Т-лимфоцитов. Повышенная экспрессия RANK препятствует развитию остеопороза.

**OPG** – остеопротегерин, является ложным рецептором RANKL (рецептор-ловушка), который оказывает выраженное антирезорбтивное действие и секретируется остеокластами, ингибирует связывание RANKL с RANK. После связывания с определенным лигандом, происходит активация OPG и передача сигнала на цитоплазматический фрагмент рецептора, содержащий «домен смерти», что приводит к апоптозу остеокластов.



Резорбция сопровождается высвобождением из разрушенного костного матрикса большого числа цитокинов, стимулирующих костеобразование. В процессе резорбции из костного матрикса также высвобождается большое количество ионов кальция, которые стимулируют кальциевые рецепторы на поверхности остеокластов, снижая их активность и способствуя апоптозу.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Согласно образному выражению, «остеопороз – молчаливый убийца». Так как низкая минеральная плотность кости не является причиной жалоб, больные с остеопорозом в большинстве случаев не обращаются за медицинской помощью до тех пор, пока не произойдет перелом.

### **Симптомы остеопороза:**

- ✓ Острые или хронические боли в спине, которые усиливаются при стоянии и уменьшаются при принятии горизонтального положения;
- ✓ Переломы шейки бедра, тел позвонков, лучевой кости;
- ✓ Уменьшение роста, наступающее вследствие переломов (снижение роста на 2 см и более за период наблюдения 1-3 года);
- ✓ Увеличение грудного кифоза («вдовий горб») – искривление позвоночника вперед, уменьшение расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей, появление расстояния между затылком и стеной при измерении роста;

Обычно переломы возникают при минимальной травме (падение с высоты, не превышающей собственный рост, неловкое движение, кашель, чихание) или спонтанно, а также, когда у пациентки на рентгенограмме выявлен компрессионный перелом позвонка, независимо от того, выявляются симптомы компрессии или нет. Переломы при остеопорозе могут произойти в любом отделе скелета, но наиболее характерными проявлениями ПО являются переломы грудных и поясничных позвонков, проксимального отдела бедренной кости, дистального отдела лучевой кости. Позвонки

повреждаются множеством микропереломов тел позвонков и затем, под влиянием нагрузки на позвоночный столб, происходит компрессионный (сдавливающий) перелом позвоночника. Такое изменение позвоночника приводит к постепенному уменьшению роста, появлению болевого синдрома, функциональным ограничениям.

Следует отметить, что боль в спине при переломах позвонков – неспецифический симптом, а при объективном исследовании не выявлено какого-либо отдельно взятого высокоспецифического и, одновременно, чувствительного клинического симптома остеопоротических переломов позвонков. Наиболее специфические симптомы, связанные с изменением осанки и снижением роста, имеют высокую прогностическую ценность только при выраженных изменениях.

## **ФАКТОРЫ РИСКА ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА**

Все факторы риска ПО и связанных с ним переломов можно разделить на модифицируемые (потенциально изменяемые) и немодифицируемые. Сочетание нескольких факторов риска ПО имеет кумулятивный эффект – при увеличении их числа риск возрастает.

### *Факторы риска постменопаузального остеопороза:*

- предшествующие переломы. Наличие предшествующих переломов в анамнезе, произошедших при минимальной травме, наиболее значимый фактор риска остеопороза и остеопоротических переломов, имеющий даже большее значение, чем минеральная плотность кости (МПК) (2009 год)
- возраст старше 65 лет
- низкая минеральная плотность кости
- женский пол

- семейный анамнез остеопороза и переломов шейки бедра
- позднее менархе (старше 16 лет)
- преждевременная (36-39 лет) или ранняя (40-44 года) менопауза
- низкая масса тела
- периоды аменореи и/или опсоменореи
- бесплодие (ановуляция)
- системный прием глюкокортикоидов (более 3-х месяцев)
- этническая принадлежность (европеоидная или монголоидная расы)

Также выделяют *заболевания, увеличивающие риск развития остеопороза:*

- **Сахарный диабет 2-го типа** (уровень доказательности А);
- **Ревматоидный артрит** (уровень доказательности А);
- **Целиакия** (уровень доказательности А);
- Сахарный диабет 1 типа;
- Хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит);
- Болезнь и синдром Иценко-Кушинга;
- Тиреотоксикоз;
- Гиперпаратиреоз;
- Ревматические заболевания (СКВ);
- Состояние после резекции желудка, мальабсорбция;
- Хроническая почечная недостаточность, синдром Фанкони;
- Миеломная болезнь, лейкозы.

Следует учитывать *факторы, предрасполагающие к развитию остеопороза, связанные с образом жизни и питания:*

- низкое потребление кальция и витамина D
- курение
- алкоголизм
- малоподвижный образ жизни
- длительная иммобилизация
- длительное парентеральное питание

- злоупотреблением кофеином
- склонность к падениям

Среди факторов, приводящих к падениям у женщин старшего возраста, наиболее важными следует признать возрастные изменения систем, поддерживающих равновесие тела, различные неврологические и соматические заболевания. Известно, что падения хотя бы один раз в течение года отмечается у 30% женщин в возрасте 60 лет.

## **ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА**

### **Количественные методы оценки:**

- ККТ (количественная компьютерная томография);
- Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA);
- Ультразвуковое исследование.

### **Качественные методы оценки:**

- Гистологическое исследование после костной биопсии;
- Микрокомпьютерная томография;
- Магнитно-резонансная визуализация (микроархитектоника+ математические модели биомеханических свойств).

Известно, что *традиционная рентгенография скелета* не является высокочувствительным методом: костные потери можно диагностировать только после снижения костного вещества на 30-40%, для кистей рук этот показатель составляет 10%.

В настоящее время применяется двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) и количественная компьютерная томография (ККТ). В последнее время появились методы магнитно-резонансной визуализации и микрокомпьютерная томография, отражающие в большей степени параметры микроархитектоники.

Наибольшее широкое применение получила DXA, которая является наиболее совершенным и точным методом определения

плотности кости и по сравнению с другими методами имеет минимальное время сканирования, низкую дозу облучения, высокую точность разрешения. DXA проводится для определения степени выраженности остеопении, а также для динамического контроля минеральной плотности костной ткани в процессе проводимой терапии. Принцип работы основан на трансмиссии рентгеновских лучей через кость к детектору. Детекторная система регистрирует интенсивность пропущенных через кость 2-х узких рентгеновских пучков высокой и низкой энергии, что значительно повышает точность исследования.

Стандартный метод диагностики остеопороза – DXA аксиального (центрального) скелета: поясничный отдел позвоночника и проксимальные отделы бедренной кости. Известно, что выраженность остеопороза коррелирует со степенью снижения минеральной плотности костной ткани.

**Основными показателями** минерализации костной ткани при обследовании методом DXA являются:

- *костный минеральный компонент (ВМС)* – показывает количество минерализованной ткани (в г) при сканировании костей, обычно определяется длиной сканирующего пути (в г/см);
- *минеральная плотность костной ткани (МПК или bone mineral density - BMD)* – обычно оценивается количество минерализованной костной ткани в сканируемой площади (в г/см<sup>2</sup>);

В современной клинической практике индивидуальная МПК сравнивается с референсной базой данных. Из-за различных методов измерения в зависимости от различной аппаратуры наиболее приемлемым способом оценки МПК является использование Т- и Z-критериев.

**Т-критерий** представляет собой количество стандартных отклонений (SD) выше или ниже среднего показателя пика костной массы молодых женщин. Т-критерий уменьшается параллельно с постепенным снижением костной массы при увеличении возраста. Известно, что снижение Т- критерия на 1 стандартное отклонение свидетельствует о повышении риска переломов в 2 раза.

**Z-критерий** представляет собой количество стандартных отклонений от среднего показателя для лиц аналогичного возраста.

**Диагностика остеопении и остеопороза** в соответствии с рекомендациями ВОЗ проводится по следующим критериям (1994г.):

1. **Нормальные значения МПК** – показатели Т-критерия от +2,5 до -1 SD от пиковой костной массы.
2. **Остеопения** (снижение костной массы) – показатели Т-критерия от -1 до -2,5 SD.
3. **Остеопороз** – минеральная плотность костной ткани снижена не менее чем на 2,5 SD по сравнению со средним значением этого показателя в период возрастного “пика” костной массы у женщин (Т – критерий ниже -2,5 SD).
4. **Выраженный (тяжелый) остеопороз** – МПК снижена более чем на 2,5 SD по отношению к средней МПК у молодых здоровых женщин, с наличием в анамнезе одного и более переломов.

До настоящего времени классификация остеопороза по ВОЗ не пересмотрена, но в 2009 году Международное общество по клинической денситометрии предложило новую интерпретацию результатов денситометрии по Т- и Z- критериям. Приведем некоторые из них.

Оценка МПК у женщин в пери- и постменопаузальном периодах проводится по Т-критерию. У женщин до наступления менопаузы предпочтительнее использовать Z-критерий.

Для определения МПК и диагностики остеопороза необходимо использовать область шейки бедра и весь проксимальный отдел бедренной кости (total hip), выбирая для диагноза наименьший показатель Т-критерия. Другие регионы интереса, включая область Варда и большой вертел, не должны использоваться для диагностики.

Рекомендовано проводить оценку МПК не чаще одного раза в год, мониторинг изменений оценивать в разных отделах скелета и по «худшему» показателю Т-критерия.

Также оценить риск перелома можно при подсчете 10-летнего абсолютного риска переломов (FRAX) на сайте <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.jsp?lang=rs>. Калькулятор FRAX определяет вероятность остеопоротических переломов костей на основе наличия у больного

клинических факторов риска остеопороза и переломов, причем подсчет возможен даже без проведения денситометрического исследования.

### ***Биохимические маркеры костного обмена***

Ремоделирование – естественный процесс поддержания прочности кости, заживления микропереломов регуляции гомеостаза кальция. В процессе ремоделирования остеобласты синтезируют и выделяют в циркулирующую кровь ряд белков, ферментов, цитокинов и факторов роста. Концентрация этих продуктов в **сыворотке крови** отражает скорость формирования кости. Во время резорбции костной ткани остеокластами образуются продукты деградации костной ткани, которые также выделяются в циркулирующую кровь и в последующем выводятся с **мочой**.

#### ***Маркеры формирования кости:***

Остеокальцин, общая щелочная фосфатаза и ее костный изомер, карбокси-терминальный пропептид проколлагена типа I.

#### ***Маркеры резорбции кости:***

C-терминальный телопептид, продукт деградации коллагена 1-го типа (СТх) ( $\beta$ -CrossLaps), оксипролин, пиридинолин, оксипиридинолин, дезоксипиридинолин.

***Следует помнить, что лабораторные тесты не используются для диагностики остеопороза.***

***Исследование биохимических маркеров костного обмена позволяет:***

- Оценить состояние костного метаболизма;
- Прогнозировать темпы потери массы кости;
- Вместе с МПК прогнозировать риск переломов;
- Подобрать адекватное лечение и оценить его эффективность;
- Оценить полноту ремиссии при лечении эндокринопатий на основе анализа динамики костных маркеров.

## ПРОФИЛАКТИКА ОСТЕОПОРОЗА

Основной целью *первичной профилактики* постменопаузального остеопороза является сохранение интеграции микроархитектоники костей. Задачей *вторичной профилактики* является обеспечение прироста массы кости, снижение повышенной хрупкости костей для предупреждения последующих переломов и улучшения качества жизни.

**Немедикаментозная профилактика** и лечение являются обязательной составной частью стратегии ведения пациенток. Они включают в себя:

- ✓ Активный образ жизни и занятия физической культурой по адаптированной программе с умеренной физической нагрузкой;
- ✓ Отказ от вредных привычек (алкоголя и курения), от увлечения различными несбалансированными диетами и голоданием;
- ✓ По показаниям – ношение протектора бедра.

Важную роль в поддержании МПК играют кальций и витамин D, дефицит их приводит к нарушению фосфорно-кальциевого обмена, процессов ремоделирования минерализации кости. Поэтому *первичная профилактика* постменопаузального остеопороза включает контроль за достаточным потреблением кальция и витамина D в период интенсивного роста у подростков и адекватное обеспечение солями кальция в периоды беременности и лактации.

Доказано, что достаточное количество кальция, поступающего с пищей, уменьшает риск переломов. Для того, что рассчитать суточное потребление кальция с пищей, можно использовать следующую формулу:

$$\text{Суточное потребление кальция (мг)} = \text{кальций молочных продуктов (мг)} + 350 \text{ мг}$$



Таблица 1.

**Содержание кальция в различных продуктах питания,  
мг кальция на 100 г продукта**

<b>Продукт питания</b>	<b>Кальций (мг)</b>
Молоко пастеризованное (1,5%, 2,5%, 3,2%)	120
Кефир жирный	120
Кефир нежирный	126
Творог жирный	150
Творог 5% жирности	164
Сметана 20% жирности	86
Йогурт 1,5,6% жирности	124
Сыр голландский, сыр российский	1000
Сыр костромской	900
Мороженое пломбир	159
Лещ в томатном соусе (консервы)	424
Шпроты в масле (консервы)	300
Горбуша в томатном соусе (консервы)	340
Рыба свежая - лещ	25
Петрушка (зелень)	245
Морковь	46
Свекла	37
Салат листовой	77
Кунжут	1474
Миндаль	273
Семена подсолнечника	367
Халва тахинная	824
Молочный шоколад	199
Смородина черная	36
Малина	40
Крупа гречневая	70
Рис	40
Крупа овсяная	64
Фасоль	150

Рекомендуемая норма потребления витамина D у женщин старше 50 лет составляет 800 МЕ. В настоящее время у больных постменопаузальным остеопорозом допускается повышение суточной дозы витамина D до 2000 МЕ.

Витамин D содержится в рыбьем жире, некоторых овощах, цельном (жирном) молоке, злаках и хлебе.

Вторичная профилактика ПО также состоит в приеме после 35 лет комбинированных препаратов кальция и витамина D, включающих в себя соли кальция и физиологические дозы витамина D.

Термином «витамин D» объединяют группу сходных по химическому строению синтетических, а также существующих в природе форм витамина D.

Известно, что витамин D относится к жирорастворимым витаминам, обладает гормоноподобным действием. Витамин  $D_3$  (*холекальциферол*) может образовываться в коже из 7-дегидроксихолестерина под влиянием коротковолнового ультрафиолетового облучения, витамин  $D_2$  (*эргокальциферол*) образуется после абсорбции пищевых продуктов. Адекватный процесс образования холекальциферола в коже зависит от широты расположения регионов, погодных условий, выраженности пигментации и площади кожных покровов. Известно, что в северных районах синтез витамина  $D_3$  крайне низкий. Люди, живущие севернее 40-ой широты, в течение 3-4 зимних месяцев (в некоторых регионах – до 6 месяцев) не подвергаются воздействию солнечных лучей, т.е. витамин D у них в коже в этот период не синтезируется.

Поступление эргокальциферола, в свою очередь, зависит от потребления определенных продуктов питания, таких как жирная рыба (сельдь, лосось, скумбрия, сардины в масле, тунец), яичный желток, сливочное масло, сыр, молоко. Холекальциферол транспортируется в печень, где происходит гидроксилирование с помощью гидроксилазы по 25-му атому углерода с образованием 25-гидроксихолекальциферола. Затем происходит гидроксилирование в почках с образованием 1,25-дигидроксихолекальциферола (см. схему). Именно это соединение представляет собой активную форму витамина D –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (кальцитриол).

Другие продукты гидроксирования обладают значительно меньшей метаболической активностью. Основной функцией кальцитриола является повышение абсорбции кальция в кишечнике, в его отсутствии может быть абсорбировано только 10% поступающего в организм кальция, кроме того, кальцитриол повышает уровень щелочной фосфатазы и экспрессию остеокальцина.



Рисунок 1. Схема преобразования витамина D.

Более подробно **механизм действия витамина D** можно представить следующим образом:

Препараты витамина D превращаются в кальцитриол ( $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  или D-гормон), который связывается с витамин D-рецепторами. Эти рецепторы широко представлены в организме, причем они обнаружены не только в классических для витамина D органах-мишенях – кишечнике, почках и костях, но и в мозге, сердце, поджелудочной железе, паращитовидной железе, коже, репродуктивных и других органах.

Витамин D-рецепторы относятся к так называемому суперсемейству рецепторов стероидно-ретиноидно-тиреоидных гормонов. Эти рецепторы локализируются в клеточном ядре и способны избирательно связываться с небольшими по размерам липофильными

молекулами-лигандами, проникающими через клеточную мембрану с последующей диффузией в ядро. Образуются димерные молекулы, связывающиеся со специфичным реагирующим элементом ядерной ДНК, за счет чего происходит модуляция транскрипции генов в клетках мишенях, что вызывает изменение синтеза белковых молекул, осуществляющих, в свою очередь, реализацию соответствующих физиологических и биохимических реакций.

*Активация препаратами витамина D витамин-D-рецепторов в органах мишенях обуславливает соответствующие фармакологические эффекты:*

- усиление всасывания кальция в кишечнике за счет повышения образования внутри энтероцитов кальций-связывающих белков, ответственных за его транспорт;
- угнетение повышенной костной резорбции;
- нормализацию процессов костного ремоделирования и вымывания кальция из костей;
- подавление секреции паратиреоидного гормона;
- улучшение нервно-мышечной проводимости и сократимости двигательных мышц, а также координации движений.

Витамин D повышает *in vitro* синтез цитокинов, стимулирующих пролиферацию и дифференцировку остеобластов – трансформирующий фактор роста (ТФР-β) и ИФР-II (инсулиноподобный фактор роста II), увеличивает количество рецепторов к ИФР-I и стимулирует связывание с ними ИФР-I (данный фактор роста стимулирует активность остеобластов).

Под влиянием кальцитриола и α-кальцидола происходит также увеличение синтеза в остеобластах коллагена 1-го типа и матричных белков (в том числе остеокальцина и остеопонтин), играющих важную роль в процессах формирования и минерализации костной ткани.

При введении препаратов, содержащих кальцитриол, происходит подавление активности 1α-гидроксилазы и стимулируется активность другого почечного фермента – 24α-гидроксилазы, которая, с одной стороны, участвует в разрушении

$1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ , а с другой – увеличивает образование еще одного активного метаболита –  $24\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ , который играет активную роль в процессах костного ремоделирования.

Под термином «витамин D» объединяют две природные формы витамина D – D<sub>2</sub> (эргокальциферол) и D<sub>3</sub> (колекальциферол), а также их структурные аналоги и активные метаболиты. По силе биологического действия препараты витамина D можно разделить на две группы:

1. *Лекарственные средства, обладающие умеренной активностью:*

- ✓ нативный витамин D<sub>3</sub> (колекальциферол);
- ✓ нативный витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол);
- ✓ аналог витамина D<sub>2</sub> (дигидротахистерол).

2. *Лекарственные средства, обладающие высокой активностью (активные метаболиты витамина D):*

- ✓ кальцитриол ( $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ );
- ✓ альфакальцидол ( $1\alpha\text{-(OH)D}_3$ );
- ✓ кальцитриол.

При лечении остеопороза следует больше внимания уделять разъяснению пациентам необходимости приема препаратов витамина D.

Функциональным индикатором уровня витамина D является концентрация  $25\text{(OH)D}$  — основного циркулирующего метаболита витамина D в сыворотке крови.

**Недостаточность витамина D** при этом определяется при концентрации  $25\text{(OH)D} < 30$  нг/мл, **гиповитаминоз** при концентрации 10-20 нг/мл, **авитаминоз (выраженный дефицит)** —  $< 9$  нг/мл.

На Международном экспертном совете по применению солей кальция и препаратов витамина D в Вероне (2009г.) сделаны следующие заключения:

- ✓ Недостаточность витамина D до сих пор широко распространена даже среди больных с остеопорозом, получающих лечение, и особенно у пациентов старшего возраста с нарушением функции почек.

- ✓ Ответ на антирезорбтивную терапию хуже при недостаточности витамина D.
- ✓ Для больных с остеопорозом *минимальная целевая концентрация* витамина D составляет 20 нг/мл.

При этом, согласно рекомендациям Международной организации по остеопорозу, целевым уровнем 25(OH)D в крови **является не менее 30 нг/мл**, что достигается благодаря ежедневному приему витамина D в дозировке 800-1000 МЕ (50 нг), а при избыточной массе тела, риске переломов, недостаточном пребывании на солнце его количество необходимо увеличить до 2000 МЕ, о чем уже указывалось ранее.

Во многих исследованиях определено, что у женщин в постменопаузе отмечено недостаточное потребление Ca с пищей по сравнению с рекомендуемыми возрастными нормами, а также снижена концентрация 25(OH)D в крови, что диктует необходимость включать препараты Ca и витамина D в программы профилактики остеопороза.

Согласно данным обследования у женщин в постменопаузе (2006г.), проживающих в Москве, только у 3,5% обследуемых наблюдались нормальные значения витамина D. У 47,3% женщин был выявлена недостаточность витамина D, у 17,6% - выраженный дефицит витамина D.

*Отмечена низкая комплаентность пациентов при приеме витамина D.* По данным национальных обзоров по здоровью женщин с остеопорозом во Франции, Великобритании и Германии, менее 1 из 5 женщин принимает препараты витамина D. Несмотря на знание и понимание значимости приема витамина D для здоровых костей, лишь небольшая часть пациентов с остеопорозом принимает препараты витамина D ежедневно. В Соединенных Штатах Америки и Мексике препараты, содержащие витамин D, ежедневно принимают только 33%. В соответствии с обзором данных, полученных в Австрии, Великобритании и Мексике, препараты кальция и витамина D принимали 73% пациенток в Австрии, 15% пациенток в Великобритании, 12% пациенток в Мексике. В Австрии, где препараты кальция и витамина D предоставляются пациентам бесплатно, только 20% пациенток принимают их регулярно.

На основании литературных данных, следует отметить ряд заболеваний и состояний, ассоциированных с дефицитом витамина D<sub>3</sub>:

- мышечная слабость (саркопения);
- падения;
- сахарный диабет;
- онкологические заболевания;
- нарушения иммунной системы;
- артериальная гипертензия и другие ССЗ;
- высокая смертность.

Мета-анализы, включающие более 360 000 пациентов, подтверждают эффективность препаратов в профилактике остеопоротических переломов и удовлетворительный профиль безопасности. Однако монотерапия кальцием может несколько увеличивать сердечно-сосудистый риск, но в сочетании с витамином D<sub>3</sub> данный факт не подтверждается. Учитывая патофизиологическую роль дефицита витамина D<sub>3</sub> в развитии иной соматической патологии, а также высокую распространенность дефицита витамина D<sub>3</sub> среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, следует предполагать, что назначение комбинированных препаратов кальция (в суточной дозе 1000 мг) и витамина D<sub>3</sub> (в суточной дозе не менее 800 МЕ) окажется полезным не только в профилактике остеопоротических переломов, но и в стратегическом ведении пациентов с соматической полиморбидностью.

Проведенный мета-анализ исследований по применению витамина D с добавлением кальция и без него и показали, что риск внепозвоночных переломов, в т. ч. шейки бедра, снижается только при комбинированном приеме витамина и кальция. В рамках исследования WHI (Women's Health Initiative), проводившегося в течение 9 лет, отмечено снижение риска переломов бедра на 29% только у лиц, принимавших кальций и витамин D<sub>3</sub> с комплаентностью не менее 80%. В подгруппе женщин, обследованных денситометрически, зарегистрировано достоверное повышение МПК бедра на 0,59, 0,86 и 1,06% относительно группы плацебо через три, шесть и девять лет наблюдения.

## Клинические рекомендации по профилактике и лечению остеопороза

1. Препараты кальция и витамина D должны быть обязательным компонентом любой схемы лечения остеопороза (уровень доказательности A);
2. Суточная доза элементарного кальция для пациентов с установленным диагнозом остеопороза, для принимающих глюкокортикоиды (ГК) и для людей старше 65 лет 1000-1500 мг (уровень доказательности D);
3. При отсутствии гиперкальцемии препараты кальция и витамина D могут назначаться на неопределенно длительный срок (уровень доказательности D);
4. Для уменьшения риска развития побочных эффектов препараты кальция следует принимать после или во время еды, при этом однократно принятая доза не должна превышать 600 мг элементарного кальция (уровень доказательности D);
5. Среди различных солей кальция рекомендуется препараты, содержащие карбонат, цитрат и трифосфат кальция. Прием глюконата кальция для восполнения дефицита кальция нецелесообразен (уровень доказательности D).

Известно, что биодоступность солей кальция зависит и от свойств самого организма. Всасывание карбоната кальция уменьшается при снижении желудочной секреции у пожилых больных, а также на фоне лечения блокаторами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов. Всасывание цитрата кальция меньше зависит от состояния желудочной секреции, а его биодоступность выше, чем карбоната кальция.

Определено, что витамин  $D_3$  малоустойчив к действию света, легко окисляется. Поэтому витамин  $D_3$  должен стабилизироваться жирными ингредиентами (растительными маслами) или антиоксидантами.



Таблица 2.

**Препараты, содержащие соли кальция и витамин D<sub>3</sub>**

Название препарата	Соль кальция	Элементарный кальций, мг	Витамина D <sub>3</sub> , МЕ
Кальций –D <sub>3</sub> Никомед	Карбонат 1250 мг	500	200
Кальцемин	Цитрат	250	50
	Карбонат		
Комплевит Кальция D <sub>3</sub>	Карбонат 1250 мг	500	200
Кальций - D <sub>3</sub> Никомед Форте	Карбонат 1250 мг	500	400
Кальцемин Адванс	Цитрат	500	200
	Карбонат		
Комплевит Кальция D <sub>3</sub> Форте	Карбонат 1250 мг	500	400
Кальций Сандоз Форте	Карбонат 875 мг	500	нет
	Лактоглоконат 1132 мг		

## ЛЕЧЕНИЕ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Целью лечения является профилактика развития остеопороза и предотвращение дальнейшей потери костной ткани, что позволит снизить риск остеопоротических переломов. Перед началом лечения остеопороза патогенетическими средствами целесообразно исследовать содержание **общего кальция и фосфора в сыворотке крови** и **уровень креатинина** для выявления противопоказаний к лечению либо коррекции нарушений.

Низкая концентрация кальция сыворотки чаще всего бывает вызвана дефицитом витамина D и при его назначении полностью корректируется при условии адекватного поступления кальция с пищей и/или лекарственными препаратами. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин бисфосфонаты и стронция ранелат не назначаются. Вместе с тем деносуаб может назначаться при хронической почечной недостаточности, при этом коррекции его дозы не требуется.

### **Основные задачи лечения постменопаузального остеопороза:**

- ✓ предотвращение возникновения новых переломов,
- ✓ замедление или прекращение потери костной массы,
- ✓ нормализация процессов костного ремоделирования,
- ✓ уменьшение болевого синдрома, расширение двигательной активности,
- ✓ улучшение качества жизни пациента.

### **Группы препаратов для лечения остеопороза с доказанным эффектом:**

- *Бисфосфонаты;*
- *Кальцитонины* – в настоящее время применение ограничено;
- *Менопаузальная гормональная терапия (МГТ);*
- *Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов;*
- *Паратиреоидный гормон (Терипаратид);*
- *Ингибитор RANKL- Деносуаб;*
- *Стронция ранелат.*

### **Бисфосфонаты (БФ)**

**Бисфосфонаты (БФ)** являются стабильными аналогами естественно образующихся пирофосфатов. Они встраиваются в костный матрикс, надолго там сохраняются и подавляют костную резорбцию за счет снижения активности остеокластов. В настоящее время бисфосфонаты являются признанным методом профилактики и лечения остеопороза. Исследования, успешно проведенные на десятках тысяч пациентов, показали, что бисфосфонаты безопасны, хорошо переносятся, имеют мало побочных эффектов, подавляют костную резорбцию, способствуют повышению МПК и снижают риск переломов.

*Механизм действия БФ следующий:*

- ✓ Физико-химическое связывание с гидроксиапатитом на резорбтивной поверхности;
- ✓ Прямое действие на остеокласты, приводящее к нарушению их образования, метаболизма и функциональной активности, индукции их апоптоза и, как следствие, к подавлению костной резорбции;
- Азотсодержащие БФ рекомендуются в качестве препаратов первой линии в лечении ПО (Уровень доказательности А);
- БФ назначаются один раз в неделю или 1 раз в 1 или 3 месяца, или в/в 1 раз в год в течение 3-5 лет, однако женщины с высоким риском переломов должны лечиться более 5 лет (Уровень доказательности В);
- Женщинам в ранней менопаузе с низкой МПК для профилактики остеопороза БФ можно назначать в половинной дозе (Уровень доказательности А);
- Золедроновая кислота может применяться как препарат 1 линии в течение первых 3 мес. после перелома бедренной кости (Уровень доказательности А);
- Одновременно с БФ следует назначать кальций 500-1000 мг в сутки (с пищей или дополнительно) и витамин D 400-800 МЕ в сутки (Уровень доказательности А).

*Азотсодержащие бисфосфонаты:*

■ ***Аледронат***

- Фосамакс 70 мг 1 раз в неделю
- Фосаванс (+D<sub>3</sub>) 70 мг 1 раз в неделю
- (Осталон, Теванат, Тевабон, Фороза).

■ ***Ризедронат***

- Ризедронат-Тева 35 мг 1 раз в неделю
- Ризендрос 35 мг 1 раз в неделю
- Актонель 35 мг 1 раз в неделю

### ■ *Ибандронат*

- Бонвива 150 мг 1 раз в месяц или
- Бонвива 3мг (3 мг) внутривенно 1 раз в 3 месяца

### ■ *Золедроновая кислота*

- Акласта 5 мг внутривенно капельно 1 раз в год (длительность инфузии 15 мин)
- Резокластин ФС в дозе 5 мг внутривенно капельно 1 раз в год (длительность инфузии 15 минут).

Первым отечественным препаратом золедроновой кислоты в дозе 5 мг, зарегистрированным в РФ для лечения остеопороза, является Резокластин ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия). Для оценки эффективности и переносимости Резокластина ФС (5 мг) по решению Президиума Российской ассоциации по ОП проведен анализ российского клинического опыта применения препарата (2013г.). Данные были получены из 7 медицинских центров, в статистический анализ были включены 123 больных, получавших лечение Резокластином ФС.

В анализ включали женщин в периоде постменопаузы длительностью не менее 1 года в возрасте от 40 до 80 лет, страдающих постменопаузальным, глюкокортикоидным или другими вторичными формами ОП, а также мужчин в возрасте 25-80 лет с диагнозом идиопатического, сенильного или вторичного ОП, которые по клиническим показаниям получали терапию препаратом Резокластин ФС.

Через 3 месяца после введения Резокластина ФС уровень СТх (продукт деградации коллагена I типа С- телопептид в сыворотке крови) снизился в среднем на 78% по сравнению с уровнем до лечения – с 0,74 нг/мл [0,68; 0,78] до 0,15 нг/мл [0,13; 0,56],  $p=0,0269$ .

По данным костной денситометрии МПК в поясничном сегменте позвоночника  $L_1-L_4$  достоверно повысилась через 12 мес. на 3,4%, через 24 мес. – на 5,7%, в шейке бедра – на 1,6% и 2,5% соответственно, в проксимальном отделе бедра – на 2,6% и 3,8% соответственно.

Несмотря на тот факт, что более половины пациентов имели тяжелый ОП с компрессионными деформациями тел позвонков, через 6 месяцев медиана выраженности болевого синдрома в спине достоверно снизилась до 2,0 баллов [1,0; 3,0], через 12 месяцев – до 1,0 балла [0; 2,0], а через 18 и 24 месяцев лечения болевой синдром у большинства больных был купирован – соответственно 0 баллов [0; 1,0] и 0 баллов [0; 1,0].

Переносимость терапии Резокластином ФС в дозе 5 мг была сравнима с оригинальным препаратом (Акластой). Так, частота гриппоподобного синдрома на фоне применения Акласты составила после первой инфузии 31,6%, после второй (через 12 месяцев) – 6,6%, после третьей (через 24 месяца) – 2,8%, на фоне лечения Резокластином ФС – соответственно 38,2%, 1,8% и 0%.

Проведено проспективное сравнительное исследование в двух сопоставимых клинических группах женщин с малоэнергетическими компрессионными переломами тел позвонков на фоне постменопаузального остеопороза (2014г.), показавшее сопоставимую эффективность и безопасность применения для антиостеопоротической фармакотерапии Резокластина ФС (5мг/6,25 мл) и Акласты (5 мг/100 мл). Выявлена сравнительно более низкая частота развития гриппоподобного эффекта, выраженное положительное влияние на МПК, подтвержденное результатами DXA, а также способность предотвращать возникновение повторных малоэнергетических компрессионных переломов тел позвонков через год наблюдения. Так, через год после внутривенного введения Резокластина ФС средний прирост МПК в поясничном отделе позвоночника по сравнению с исходным показателем составил 5,3% ( $\sigma = 2,1$ ), а в проксимальном отделе бедренной кости этот показатель вырос в среднем на 2,1 % ( $\sigma = 1,1$ ). В группе сравнения на фоне применения Акласты прирост МПК составил в среднем 5,2%,  $\sigma = 0,17$  (в поясничном отделе позвоночника) и 3,9% ,  $\sigma = 0,20$  (в проксимальном отделе бедренной кости).

### ***Побочные эффекты на фоне терапии бисфосфонатами:***

- ❖ Острый ответ на введение (пирогенная реакция)
- ❖ Реакция со стороны верхних отделов ЖКТ. Известно, что

БФ могут вызывать воспалительные поражения и эрозии нижнего отдела пищевода. Для профилактики этого побочного эффекта и повышения биодоступности таблетку бисфосфоната необходимо принимать утром натощак, запивая 1-1,5 стаканом воды, после чего в течение 40-60 минут не принимать горизонтальное положение и не есть. Столь сложный режим приема, к сожалению, приводит к низкой приверженности пациентов к соблюдению рекомендаций. В последнее время появились новые бисфосфонаты, показавшие высокую эффективность и хорошую переносимость при более редком приеме (1 раз в месяц перорально или 1 раз в 3 месяца или 1 раз в год внутривенно), что повышает комплаентность и приверженность пациентов лечению.

- ❖ Сыпь
- ❖ Почечные нарушения
- ❖ Остеонекроз нижней челюсти

### ***Противопоказания к приему БФ и меры предосторожности***

Противопоказания:

- ✓ чувствительность к любому из компонентов препарата
- ✓ гипокальциемии

Не рекомендуется:

- применять у пациентов с активными формами заболеваний верхних отделов ЖКТ
- пациентам с тяжелой почечной недостаточностью
- беременным и кормящим женщинам
- детям

Обмен в костной ткани, главным образом, контролируется действием гормонов. Некоторые гормоны действуют на процессы образования кости, другие – на костную резорбцию.

Таблица 3.

***Гормоны, влияющие на костный обмен***

<b>Гормональный контроль</b>	<b>Образование кости</b>	<b>Резорбция кости</b>	<b>Масса кости</b>
Эстрогены		↓	↑
Тестостерон	↑	↓	↑
Гормон роста	↑		↑
Глюкокортикоиды	↓		↓
Эндогенный паратгормон		↑	↓
Кальцитонин		↓	↑

***Менопаузальная гормональная терапия***

Основной целью гормональной заместительной терапии является достижение оптимального минимального уровня гормонов в организме женщины, приводящего к устранению патологических симптомов климактерия, нормализации обменных процессов при минимальном риске побочных реакций, связанном с приемом препарата. В 2013 году на Всемирном консенсусе был принят термин «менопаузальная гормональная терапия» (МГТ).

***Современные подходы к применению МГТ*** включают:

1) Индивидуальный выбор режима и длительности МГТ, способа введения препаратов с учетом показаний, противопоказаний и факторов риска;

2) Использование минимальных эффективных доз. Начинать МГТ следует с минимальной, адекватной дозы, которую можно повысить в случае необходимости. Доказано, что низкие и ультранизкие дозы также эффективны для купирования проявлений климактерического синдрома;

3) Применение МГТ преимущественно для терапии климактерического синдрома средней и тяжелой степени и профилактики остеопороза женщин в перименопаузе;

4) Проведение обследования до начала и в процессе МГТ для оценки ее безопасности;

5) Не следует произвольно ограничивать продолжительность терапии. Польза, риски терапии и предпочтения пациентки должны обсуждаться не реже одного раза в год.

6) Целесообразно, чтобы медицинское обслуживание пациенток осуществлялось на междисциплинарной основе врачами смежных специальностей.

### ***Алгоритм обследования перед назначением гормональной менопаузальной терапии***

*Перед назначением МГТ всем пациенткам проводится обследование, включающее:*

- ✓ ***Сбор анамнеза и оценку тяжести климактерического синдрома;***
- ✓ ***Объективное обследование***, включающее измерение АД, индекса массы тела (ИМТ), бимануальное исследование молочных желез, гинекологический осмотр;
- ✓ ***Онкоцитологическое исследование*** (мазок с поверхности шейки матки и из цервикального канала);
- ✓ ***УЗИ органов малого таза*** (выполняется трансвагинально сразу после менструации у женщин в перименопаузе и в любой день у пациенток в постменопаузе).

*Проводится контроль эндометрия перед назначением МГТ и следующая оценка полученных результатов:*

- ❖ В случаях, когда величина М-эхо менее 4 мм и эндометрий однородный, то при отсутствии других противопоказаний может быть назначена МГТ.
- ❖ В перименопаузе, если М-эхо превышает 4 мм, но не более 7-8 мм, целесообразно назначение прогестагенов для проведения так называемого «гормонального кюретажа». Контрольное УЗИ проводится после кровотечения и если толщина эндометрия не более 4 мм, то пациентке назначается МГТ. При М-эхо превышающем 4 мм, проводится гистероскопия



с отдельным диагностическим выскабливанием или вакуум-кюретаж (Pipelle) с последующим гистологическим исследованием.

- ❖ В постменопаузе при наличии М-эхо эндометрия более 4 мм необходимо выполнять гистологическое исследование эндометрия.

В дальнейшем вопрос о назначении гормональной терапии решается в зависимости от результатов гистологии.

- ✓ **Маммография** (является высокоинформативным методом исследования молочных желез) – в перименопаузе целесообразно выполнять в первую фазу менструального цикла (с 5 по 12 день менструального цикла).
- ✓ **Оцениваются результаты биохимических показателей крови и результаты коагулограмма.**

*Исследования, которые проводятся по дополнительным показаниям*

- Определение уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола, пролактина, оценка функции щитовидной железы;
- У женщин с избытком массы тела или ожирением рекомендуется проведение ультразвукового исследования печени, пробы на толерантность к глюкозе, оценка липидограммы;
- Углубленное обследование показателей свертывающей системы крови: расширенная коагулограмма, внутрисосудистая активация тромбоцитов, D-димер, гомоцистеин, гены наследственной тромбофилии;
- В ряде случаев пациенткам необходима консультация и беседа врача-психотерапевта;
- Осмотр терапевта, ЭКГ;
- Оценка состояния костной ткани;
- Определено, что назначение МГТ в возрасте 60 лет и старше (длительность менопаузы более 10 лет) нецелесообразно (Уровень доказательности А).

Женщинам в постменопаузе до 60 лет МГТ может назначаться для профилактики постменопаузального остеопороза независимо от наличия климактерических симптомов при условии низкого риска ССЗ (Уровень доказательности D).

Вопрос о назначении и длительности МГТ решается гинекологом индивидуально для каждой пациентки с учетом противопоказаний и возможного риска осложнений.

### ***Принципы назначения менопаузальной гормональной терапии***

- Используются только натуральные эстрогены, которые в отличие от этинилэстрадиола, значительно меньше влияют на коагуляцию, меньше стимулируют пролиферацию эндометрия и более эффективно воздействуют на метаболизм костной ткани;
- Низкие дозы эстрогенов, создающие уровень эстрадиола в крови, соответствующий ранней фолликулярной фазе;
- При наличии матки обязательно добавление гестагенов на 12-14 дней в каждом цикле;
- При удаленной матке возможна монотерапия эстрогенами (исключение – генитальный эндометриоз в анамнезе);
- В перименопаузе назначаются циклические схемы; в постменопаузе – непрерывная схема МГТ;
- Сопутствующие заболевания и цель терапии – определяют выбор лекарственной формы (гель, таблетки, пластырь) и вид гестагена;
- Продолжительность лечения зависит от цели МГТ.

### ***Показания для назначения МГТ***

- Ранняя и преждевременная менопауза (возраст 36-44 года);
- Длительные периоды вторичной аменореи в репродуктивном возрасте;
- Первичная аменорея (кроме синдрома Рокитанского-Кюстнера);
- Искусственная менопауза (хирургическая, рентгено- и радиотерапия);
- Ранние вазомоторные симптомы климактерического синдрома в пременопаузе;

- Урогенитальные расстройства;
- Наличие факторов риска развития остеопороза;
- Наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в пременопаузе;

### *Абсолютные противопоказания для назначения МГТ*

- Беременность;
- Кровотечение из половых путей неясного генеза;
- Острый гепатит;
- Острый тромбоз глубоких вен;
- Острое тромбоэмболическое заболевание;
- Нелеченные опухоли половых органов и молочных желез;
- Кожная порфирия;
- Менингиома;
- Рак молочной железы.

### *Относительные противопоказания для назначения МГТ*

- Миома матки;
- Эндометриоз;
- Мигрень;
- Тромбоз поверхностных вен в анамнезе;
- Семейная гипертриглицеридемия;
- Желчно-каменная болезнь;
- Эпилепсия;
- Рак яичников (в анамнезе);
- Рак шейки матки (в анамнезе).

Дозы гормонов для МГТ подбираются соответственно с принципом: «Так много, как необходимо, так мало, как только возможно».

Минимальные эффективные дозы подбираются индивидуально и должны обеспечивать:

- Купирование климактерических жалоб и симптомов урогенитальной атрофии;

- Стабильность цикла, отсутствие межменструальных кровотечений (циклическая МГТ) или аменорею (непрерывная МГТ);
- Антиостеопоротический эффект (в комплексной терапии).

Таблица 4.

***Пероральные эстрогенные препараты для МГТ***

Название	Состав	Доза, мг (в табл.)
Эстрофем	17 β-эстрадиол	2,0
Прогинова	эстрадиол валерат	2,0
Овестин	эстриол	1,0 или 2,0

Таблица 5.

***Эстрогенные препараты***

Лекарственные формы	Препараты	Состав	Доза мг/сут
Пластырь 7-дневный	Климара	Эстрадиол	0,05
Гель	Эстрожель	17β-эстрадиол	1,5
Гель	Дивигель	Эстрадиол	0,5-1,0
Свечи, мази	Овестин	Эстриол	0,5-1,0
Свечи	Триожиналь	Эстриол Лактобациллы Прогестерон	0,2 1x10 <sup>8</sup> -2x10 <sup>9</sup> 2,0
Свечи	Гинофлор Э	Эстриол Лактобациллы	0,03 1x10 <sup>8</sup>

Следует отметить, что эстриол не обладает системным действием и не может быть рекомендован в качестве профилактики или лечения ПО.

Эффективность МГТ в отношении повышения МПК доказана в одном из многоцентровых проспективных рандомизированных, плацебо-контролируемое, двойных-слепых исследований с

участием 595 женщин, которые были разделены на группы: Группа 1, получавшая 1мг 17β эстрадиола (E<sub>2</sub>) в комбинации с дидрогестероном (Д); Группа 2, получавшая 2 мг 17β E<sub>2</sub>/Д; Группа 3 - плацебо. Длительность терапии и наблюдения составила 2 года. В исследовании оценивали МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальных отделах бедренной кости.

В обеих группах женщин, принимавших комбинации E<sub>2</sub>/Д, отмечалось значительное увеличение МПК позвонков (в среднем на 5-6%), в то время как в группе плацебо МПК позвонков снизилась в среднем на 2-4%.

Таблица 6.

**Комбинированные эстроген-гестагенные препараты для циклической МГТ**

<b>Препарат (фирма-изготовитель, страна)</b>	<b>Эстроген, мг</b>	<b>Прогестаген, мг</b>
<b>Климонорм</b> «Байер», Германия	эстрадиола валерат, 2,0	левоноргестрел, 0,15
<b>Климен</b> «Байер», Германия	эстрадиола валерат, 2,0	ципротерона ацетат, 1,0
<b>Цикло-Прогинова</b> «Байер», Германия	эстрадиола валерат, 2,0	норгестрел, 0,5
<b>Дивина</b> «Орион Фарма», Финляндия	эстрадиола валерат, 2,0	медроксипрогестерона ацетат, 10
<b>Фемостон 1/10</b> «Эбботт Биолоджикалс Б.В.», Нидерланды	17β-эстрадиол, 1,0	дидрогестерон, 10
<b>Фемостон 2/10</b> «Эбботт Биолоджикалс Б.В.», Нидерланды	17β-эстрадиол, 2,0	дидрогестерон, 10
<b>Трисеквенс</b> «Ново Нордиск», Дания	эстрадиол 2,0 эстрадиол 2,0 эстрадиол 1,0	норэтистерона ацетат 1,0 -
<b>Дивисек</b> «Орион Фарма», Финляндия	эстрадиола валерат 2,0 эстрадиола валерат 2,0 эстрадиола валерат 1,0	медроксипрогестерона ацетат, 10

Так же в обеих группах  $E_2/D$  увеличилась МПК шейки бедренной кости, в среднем на 2,5%. В группе плацебо МПК шейки бедренной кости снизилась на 2-5%. Таким образом, комбинированная терапия  $E_2/D$  (при использовании эстрадиола как в низкой, так и в стандартной дозах) является эффективным средством сохранения МПК в области позвоночника и шейки бедренной кости, которые являются наиболее клинически важными с точки зрения профилактики переломов вследствие остеопороза.

Таблица 7.

***Эстроген-прогестагенные препараты для монофазной МГТ в непрерывном режиме***

Препарат (фирма-изготовитель, страна)	Эстрогены	Доза, мг/сут.	Прогестагены	Доза, мг/сут.
Клиогест «Ново Нордиск», Дания	Эстрадиол	2 мг	Норэтистерона ацетат	1 мг
Климодиен «Байер», Германия	Эстрадиола валерат	2 мг	Диеногест	2 мг
Индивина 1+2,5 «Орион Фарма», Финляндия	Эстрадиола валерат	1 мг	Медروксипрогестерона ацетат (МПА)	2,5 мг
Индивина 1+5 «Орион Фарма», Финляндия	Эстрадиола валерат	1 мг	Медроксипрогестерона ацетат (МПА)	5 мг
Индивина 2+5 «Орион Фарма», Финляндия	Эстрадиола валерат	2 мг	Медроксипрогестерона ацетат (МПА)	5 мг
Фемостон 1/5 Контини «Эбботт Биолоджикалс Б.В». Нидерланды	17 $\beta$ -эстрадиол	1 мг	Дидрогестерон	5 мг
Анжелик «Байер», Германия	17 $\beta$ -эстрадиол	1 мг	Дроспиренон	2 мг
Паузогест «Gedeon Richter», Венгрия	Эстрадиол	2 мг	Норэтистерона ацета	1 мг

Кроме того, наличие трех форм комбинаций E<sub>2</sub>/Д (Фемостон 2/10, Фемостон 1/10 для перименопаузы и Фемостона 1/5 Конти для постменопаузы), дает возможность профилактики остеопороза в различных периодах климактерия.

Согласно Всемирному консенсусу 2013 г. определено, что МГТ эффективна и целесообразна для предотвращения переломов, ассоциированных с остеопорозом у женщин в группах риска в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после менопаузы (то есть в рамках так называемого «окна терапевтических возможностей» для назначения менопаузальной гормональной терапии).

### **СМЭР (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов)**

СМЭР—это химические соединения, обладающие в различных тканях и органах избирательным как эстроген-агонистическим, так и эстроген-антагонистическим воздействием.

- ✓ Ралоксифен (РЛ) является препаратом первой линии в профилактике постменопаузального остеопороза (Уровень доказательности А);
- ✓ РЛ является препаратом второй линии в лечении ПО (Уровень доказательности В);
- ✓ РЛ увеличивает риск венозных тромбозов (Уровень доказательности А);
- ✓ РЛ не снижает уровень приливов жара в менопаузе, и даже может их увеличивать (Уровень доказательности А);
- ✓ Если дополнительные исследования подтвердят положительные внескелетные эффекты, он может стать приоритетным препаратом для профилактики ряда заболеваний у женщин в постменопаузе.

Ралоксифен назначают по 1 таблетке (60 мг) в сутки независимо от приема пищи и времени дня в сочетании с добавками кальция и витамина D.

В стадии изучения находится один из СМЭР – базедоксифен. При сочетании базедоксифена с 0,3 мг конъюгированных эстрогенов уменьшение вазомоторных симптомов выражено в значительно меньшей степени. Не было выявлено гиперплазии эндометрия за период 2-х летнего наблюдения, аменорея наблюдалась в 90% случаев. Также статистически достоверным оказалось снижение резорбции костной ткани на фоне лечения.

### **Паратиреоидный гормон (Терипаратид)**

Терипаратид – это N-терминальный фрагмент паратиреоидного гормона человека, обладающий биологической активностью. Исследования показали, что интермиттирующие дозы терипаратида стимулируют преимущественно костеобразование за счет увеличения количества и активности остеобластов. Постоянное, избыточное введение паратиреоидного гормона, напротив, приводит к преобладанию костной резорбции над костеобразованием.

Терипаратид существует в виде инъекционной формы, является препаратом первой линии для лечения тяжелых форм остеопороза у женщин в постменопаузе, а также при неэффективности или плохой переносимости бисфосфонатов и других препаратов для лечения остеопороза. Уровень доказательности А.

Инъекции терипаратида снижают риск развития болевого синдрома в спине. Эффект сохраняется в течение 30 месяцев после отмены препарата. Уровень доказательности А.

### **Стронция ранелат**

Стронция ранелат обладает двойным механизмом действия на костную ткань: подавляет костную резорбцию и стимулирует костеобразование. Известно, что стронция ранелат влияет на систему RANK/RANKL/OPG и выработку факторов роста, зависящих от



простагландина E<sub>2</sub>. Стронция ранелат восстанавливает баланс костного обмена в пользу образования новой и прочной костной ткани, что обеспечивает раннюю и продолжительную эффективность в профилактике переломов позвоночника и периферического скелета при постменопаузальном остеопорозе.

- ✓ Стронция ранелат – препарат второй линии для лечения ПО.
- ✓ Наличие предшествующих переломов, наследственность, ИМТ, базальная МПК, курение не влияют на эффективность лечения стронция ранелатом (Уровень доказательности В).
- ✓ Длительность лечения 3-5-8 лет, безопасность лечения оценена за 8 лет.
- ✓ Стронция ранелат необходимо назначать одновременно с препаратами Са и витамина D, но принимать не ранее чем через 2 часа после кальция.

Стронция ранелат в виде саше, содержащим 2 г, принимается ежедневно, желателно перед сном, предварительно его растворяют в стакане воды, Препарат не следует принимать во время еды или одновременно с другими препаратами.

### **Ингибитор RANKL – Деносумаб**

Это моноклональное антитело, специфически связывающее лиганд RANK, имитирующий действие остеопротегерина, препарат таргетной терапии остеопороза. Показано, что избыточная продукция остеобластами RANKL лежит в основе развития постменопаузального остеопороза. Она приводит к образованию большого количества и чрезмерной активности остеокластов, что проявляется в усилении костной резорбции. Блокада RANKL соответствующим моноклональным антителом, каковым является деносумаб, приводит к быстрому снижению в сыворотке крови концентрации маркеров костной резорбции и увеличению минеральной плотности костной ткани во всех отделах скелета. Эти процессы сопровождаются снижением риска переломов, включая переломы позвоночника, проксимального бедра и других внепозвоночных переломов. Деносумаб зарегистрирован в России для лечения постменопаузального остеопороза, в также лечения потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами

ароматазы по поводу рака молочной железы. Деносумаб быстро снижает маркеры костного ремоделирования, что наблюдалось через 3 дня; и увеличивает МПК, что заметно уже через 1 месяц после инъекции. Однократная подкожная инъекция (шприц-тюбик) каждые 6 месяцев. Действие препарата полностью обратимо после прекращения терапии.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Постменопаузальный остеопороз – распространенное, мультифакториальное системное заболевание скелета, относящееся к первичному остеопорозу и характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники кости. Эти изменения приводят к хрупкости кости и, следовательно, к переломам. Известно, что остеопороз занимает одно из ведущих мест среди заболеваний, приводящих к обездвиженности, инвалидности и смерти. Патогенез развития заболевания сложен и многообразен. Постменопаузальный остеопороз развивается на фоне дефицита эстрогенов, приводящего к смещению процессов костного ремоделирования в сторону костной резорбции. Диагностика ПО и последующий выбор терапии основываются на клинической картине заболевания и оценке риска переломов. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия является «золотым стандартом» диагностики остеопороза, а лабораторные методы, в том числе определение биохимических маркеров костной резорбции и костеобразования, служат для проведения дифференциальной диагностики с другими причинами заболевания и оценки эффективности лечения ПО. Одной из основных задач терапии ПО является предотвращение переломов, что достигается увеличением МПК на фоне лечения, а также улучшением качества костной ткани. Фармакологическая коррекция должна быть направлена на подавление костной резорбции и повышение процессов костеобразования. Также необходимо проведение терапии, направленной на устранение болевого синдрома. Кроме того, применение немедикаментозных методов, таких как профилактика падений, отказ от вредных привычек, диета и адекватная физическая активность, образовательные

программы, являются важными составляющими общей стратегии профилактики и терапии ПО.

В настоящее время для лечения постменопаузального остеопороза возможен индивидуальный подбор как таблетированных, так и парентеральных препаратов из различных групп (бисфосфонаты, МГТ, паратиреоидный гормон, деносумаб, стронция ранелат), подробно представленных в данном учебном пособии. Однако следует помнить, что лечение данного заболевания должно быть длительным, и составной частью любой схемы терапии является прием кальция и витамина D.

## **КРИТЕРИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В последние годы благодаря работе, проводимой специалистами многих стран, и возросшему авторитету доказательной медицины стало возможным создание руководств, рекомендаций и систематических обзоров данных, позволяющих практикующему врачу принять конкретные клинические решения.

### **Уровни доказательности, принятые при разработке рекомендаций по постменопаузальному остеопорозу**

- **А** Высококачественный метаанализ, систематический обзор рандомизированных клинических испытаний (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию;
- **В** Высококачественный (+) обзор, или систематический обзор когортных исследований, или исследований случай—контроль, или высококачественное (++) когортное исследование, или исследование случай—контроль с очень низким уровнем систематической ошибки, или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию;

- **С** Когортное исследование, или исследование случай—контроль, или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким уровнем систематической ошибки (+), результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого не могут быть непосредственно распространены на соответствующую российскую популяцию;
- **Д** Описание серии случаев, или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

## **ВОПРОСЫ ДЛЯ ТЕСТОВОГО КОНТРОЛЯ**

**Выберите один правильный ответ**

### **1. Остеопорозом называется:**

А. Заболевание скелета, характеризующееся низкой массой кости и нарушением микроархитектоники костной ткани, ведущее к снижению прочности кости и увеличению риска переломов.

Б. Заболевание скелета, характеризующееся низкой массой кости и не связанное с нарушением микроархитектоники костной ткани.

В. Заболевание скелета, характеризующееся нарушением только микроархитектуры костной ткани и не связанное с увеличением риска переломов.

Г. Заболевание скелета, характеризующееся только изменением хрящевой ткани.

Д. Заболевание скелета, не всегда характеризующееся снижением минеральной плотности костной массы.

**2. Частота постменопаузального остеопороза в структуре первичного остеопороза составляет:**

- А. 35%.
- Б. 50%.
- В. 85%.
- Г. 65%.
- Д. 25%.

**3. Основные этапы цикла костного ремоделирования включают в себя:**

- А. Активацию остеокластов, резорбцию остеокластами, активацию остеобластов, стадию формирования и покоя.
- Б. Инверсию и активацию остеокластов.
- В. Угнетение остеобластов, стадию покоя, фазу инверсии.
- Г. Активацию остеокластов, угнетение остеобластов, стадию формирования костной ткани остеобластами.
- Д. Стадию активации остеобластов, покоя и формирования костной ткани остеобластами.

**4. К факторам риска постменопаузального остеопороза относятся:**

- А. Микроаденома гипофиза, ЖКБ, бронхиальная астма.
- Б. Низкая масса тела, наличие эндометриоза и миомы матки в анамнезе.
- В. Наличие предшествующих переломов, произошедших при минимальной травме, низкая минеральная плотность костной ткани, семейный анамнез остеопороза и переломов шейки бедра.
- Г. Аутоиммунный тиреодит без нарушения функции щитовидной железы, ранняя и преждевременная менопауза.
- Д. Системное применение глюкокортикоидов более 1 месяца.

**5. Согласно классификации постменопаузальный остеопороз относится:**

- А. Ко второму типу первичного остеопороза.
- Б. К первому типу первичного остеопороза.
- В. К сенильному остеопорозу.

- Г. К глюкокортикоидному остеопорозу.
- Д. К идиопатическому остеопорозу.

**6. Соматические заболевания, увеличивающие риск развития остеопороза:**

- А. Заболевания печени, почек.
- Б. Остеоартрит, заболевания легких.
- В. Целиакия, сахарный диабет, ревматоидный артрит.
- Г. Артериальная гипертензия.
- Д. Хронический тонзиллит, болезнь Альцгеймера.

**7. К факторам, предрасполагающим к развитию остеопороза, связанным с образом жизни и питания, относятся:**

- А. Избыточное употребление жирной и белковой пищи, злоупотребление кофеином.
- Б. Злоупотребление алкоголем, курение, гиподинамия, низкое потребление кальция и витамина D.
- В. Избыточные спортивные нагрузки, переедание.
- Г. Тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, ревматические заболевания (СКВ).
- Д. Болезнь и синдром Иценко-Кушинга.

**8. При проведении двухэнергетической рентгеновской абсорциометрии у женщин с пери- и постменопаузе целесообразно рекомендовать исследование:**

- А. Только МПК поясничного отдела позвоночника.
- Б. Только МПК предплечья.
- В. МПК предплечья и поясничного отдела позвоночника.
- Г. МПК поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей.
- Д. «Все тело».

## **9. Т-критерием считается**

А. Число стандартных отклонений ниже среднего от пиковой костной массы лиц аналогичного роста.

Б. Число стандартных отклонений от пиковой костной массы лиц аналогичного возраста.

В. Число стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста.

Г. Число стандартных отклонений выше среднего от пиковой костной массы лиц аналогичного веса.

Д. Число стандартных отклонений от пиковой костной массы молодых здоровых лиц.

## **10. Нормальными показателями МПК считаются значения Т-критерия:**

А. От +2,5 до -1 стандартного отклонения от пиковой костной массы.

Б. От -1 до -2,5 стандартных отклонений от пиковой костной массы.

В. От -1,5 до -2,2 стандартных отклонений от пиковой костной массы.

Г. От -2,5 стандартных отклонений и ниже.

Д. От -1,7 до -2,3 стандартных отклонений от пиковой костной массы.

## **11. Остеопения устанавливается при значениях Т-критерия при остеоденситометрии:**

А. От +1,7 до -2,6 стандартных отклонений от пиковой костной массы.

Б. От -2,5 стандартных отклонений и ниже.

В. От +2,5 до -1 стандартного отклонения от пиковой костной массы.

Г. От -1 до -2,5 стандартных отклонений от пиковой костной массы.

Д. От +1,5 до -1,5 стандартных отклонений от пиковой костной массы.

**12. При остеопорозе показатели Т-критерия находятся в диапазоне:**

А. От +1,0 до -1,0 стандартных отклонений от пиковой костной массы.

Б. От -2,5 стандартных отклонений и ниже.

В. От -1 до -2,5 стандартных отклонений от пиковой костной массы.

Г. От +2,5 до -1 стандартного отклонения от пиковой костной массы.

Д. От -1,7 до -2,3 стандартных отклонений от пиковой костной массы.

**13. Перед назначением менопаузальной гормональной терапии является необходимым проведение:**

А. УЗИ органов малого таза, маммографии, онкоцитологического обследования шейки матки.

Б. УЗИ щитовидной железы и молочных желез.

В. ПТГ (пробы на толерантность к глюкозе).

Г. Клинического анализа крови и общего анализа мочи.

Д. УЗИ почек и молочных желез.

**14. Менопаузальная гормональная терапия относится к группе:**

А. Антирезорбтивной терапии.

Б. Терапии с двойным механизмом действия.

В. Препаратов, повышающих костеобразование.

Г. Ингибиторов RANKL.

Д. Механизм действия которой не определен.



**15. Противопоказаниями для назначения бисфосфонатов являются:**

- А. Низкий уровень фосфора в сыворотке крови.
- Б. Хронический тонзиллит.
- В. Пародонтоз.
- Г. Пиелонефрит в анамнезе.
- Д. Активные заболевания верхних отделов ЖКТ, тяжелая почечная недостаточность.

**ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ:**

**1-А; 2-В; 3-А; 4-В; 5-Б; 6-В; 7-Б; 8-Г;  
9-Д; 10-А; 11-Г; 12-Б; 13-А; 14-А; 15-Д.**

## СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ клинического опыта применения отечественного дженерика золедроновой кислоты для лечения остеопороза / Древаль А.В., Марченкова Л.А., Бахарев И.В., Елисеева Л.Н., Резникова Л.Б. и др. // Лечащий врач. - 2014. - № 5. - С. 124 - 128.
2. Верткин А.Л., Наумов А.В. Шедевры художественных галерей для докторов. Остеопороз / Верткин А.Л., Наумов А.В. – М., 2011. – 256с.
3. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. / Под ред. В.С. Баранова. – СПб., 2009 – 528с.
4. Кочиш А.Ю., Иванов С.Н. Сравнительное исследование эффективности отечественного генерика и оригинального препарата золедроновой кислоты у пациенток с малоэнергетическими переломами тел позвонков и постменопаузальным остеопорозом / Кочиш А.Ю., Иванов С.Н. // Фарматека. - 2014. - № 10. - С. 24 – 29.
5. Лесняк О.М., Закроева А.Г. Современные возможности медикаментозного лечения постменопаузального остеопороза и пути решения проблем комплаентности. / Лесняк О.М., Закроева А.Г. // Лечащий врач. – 2012. - №7.
6. Медицина климактерия. / Под ред. В.П. Сметник. – М., 2009. –847с.
7. Москаленко М.В. Полиморфизм ряда генов метаболизма костной ткани и остеопороз у человека. – 2011. Автореферат диссертации к.б.н. - 19с.
8. Наумов А.В. Кальций и витамин D<sub>3</sub>: от остеопороза до полиморбидности сердечно-сосудистых заболеваний. // Лечащий врач. – 2012. - №4. – С.36-39.
9. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации под ред. Лесняк О.М., Беневоленской Л.И., 2009. – 270с.
10. Тарасова М.А., Ярмолинская М.И. Принципы индивидуального выбора гормональной заместительной терапии в пери- и постменопаузе: практическое пособие для врачей 2-изд, перераб. и доп./ – СПб.: Издательство Н-Л, 2011 – 61с.
11. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (Fok1 and Bsm1) and osteoporosis: a systematic review. // Mohammadi Z, Fayyazbakhsh F, Ebrahimi M, Amoli M/M/, Khashayar P, Dini M, Zadeh R.N, Keshtkar A, Barikani HR. // J Diabetes Metab Disord. - 2014 Oct 17;13(1):98. doi: 10.1186/s40200-014-0098-x. eCollection 2014.
12. Calcium supplements withor without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women’s Health Initiative limited access dataset and meta-analysis / Bolland M. J., Grey A., Avenell A., Gamble G. D., Reid I. R. // BMJ. 2011; 342 (apr19): d2040.
13. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and

- cardiovascular events: meta-analysis / Bolland M. J., Avenell A., Baron J. A., Grey A., MacLennan G. S., Gamble G. D., Reid I. R. // *BMJ*. 2010; 341: c. 3691.
14. Genome-wide Association Studies for Osteoporosis: A 2013 Update. / Liu Y.J., Zhang L., Papasian C.J., Deng H.W. // *J Bone Metab.* – 2014. - May;21(2):99-116.
  15. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. / De Villiers T. J., Gass M.L.S., Haines C.J., Hall J.E., Lobo R.A. et al. // *Climacteric.* - 2013; 16: 203–204.
  16. National Osteoporosis Foundation. Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
  17. National Osteoporosis Guideline Group. Osteoporosis: clinical guideline for prevention and treatment // Executive Summary. Updated July 2010.
  18. Need for additional calcium to reduce the risk of hip or any nonvertebral fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. / Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, et al. Abstr. Sixth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. *Osteoporos Int* 2006;17(Suppl. 1):S6.
  19. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: Review of efficacy and safety. / Stevenson J.C., Panay N., Pexman-Fieth C. // *Maturitas.* – 2013. – 76; 10– 21.

ISBN 978-5-89163-210-3

УДК: 618.173:616.71 – 007.234

ББК: 57.1

Я 75

**М.И. Ярмолинская. Постменопаузальный остеопороз. Клиника, диагностика, профилактика, лечение. Учебное пособие.** – Москва: Издательство «Серебряные нити», 2014. – 60с.

Сведения об авторе: Ярмолинская Мария Игоревна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, ведущий научный сотрудник отдела эндокринологии ФГБУ «НИИ АГ им.Д.О. Отта».

Издательство «Серебряные нити». Лицензия № 064209  
117292, г. Москва, Нахимовский пр-т, д.52/27, под. 3А  
[serebrin2001@yahoo.com](mailto:serebrin2001@yahoo.com)

Сдано в набор 25.12.24. Подписано к печати 30.12.14  
Формат 60х90/16. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс».  
Печать офсетная. Усл. печ. л. 3,45  
Тираж 50 экз. заказ 3324  
Отпечатано в типографии ЗАО «Серебряные нити»