

Министерство Российской Федерации по делам гражданской  
обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации  
последствий стихийных бедствий

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР ЭКСТРЕННОЙ  
И РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ имени А.М. НИКИФОРОВА»  
МЧС РОССИИ  
(ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. НИКИФОРОВА МЧС РОССИИ)

---

**Л.Б. Дрыгина, И.В. Трофимова, О.А. Саблин,  
И.Д. Никифорова**

## **СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА**

*Методическое пособие*

Санкт-Петербург  
2011

Дрыгина Л.Б., Трофимова И.В., Саблин О.А., Никифорова И.Д.  
Современные методы диагностики, профилактики и лечения  
остеопороза. – Методическое пособие. – СПб: ВЦЭРМ им.  
А.М. Никифорова МЧС России, 2011. – 86 с.

В методическом пособии изложены современные представления о механизмах развития остеопороза, особенностях его развития у мужчин–ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, методах диагностики и его лечения у данной категории больных. В пособии отражены научные результаты многолетних исследований сотрудников ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, касающиеся проблемы остеопороза у мужчин–ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Настоящее пособие подготовлено в рамках «Программы совместной деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства на 2006–2010 гг.» (государственный контракт №22/СРБ от 05.06.2008 г. «Практическое внедрение передовых и новейших медицинских технологий в диагностику и лечение участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС при соматических заболеваниях»).

Решением ученого совета при Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России рекомендовано в качестве учебного пособия для аспирантов, клинических ординаторов, а также врачей-специалистов (эндокринологов, врачей общей практики, терапевтов, травматологов и стоматологов).

Методическое пособие предназначено для специалистов, оказывающих специализированную помощь ликвидаторам аварии на Чернобыльской АЭС и пострадавшему населению.

*Рецензенты:*

Радченко В.Г. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и нефрологии ГБОУ ПВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минсоцразвития РФ.

Дударенко С.В. – доктор медицинских наук, заведующий терапевтическим отделением ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
1. ПРИНЯТАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ .....	8
2. КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТЕОПОРОЗА.....	10
3. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА .....	12
4. РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ И МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА .....	15
4.1. Кальцийрегулирующие гормоны.....	16
4.2. Системные гормоны .....	17
4.3. Ростовые факторы, цитокины, простагландины .....	22
4.4. Генетические факторы .....	24
4.5. Патогенетические механизмы регуляции минерального обмена.....	26
5. БИОХИМИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ.....	32
6. КЛИНИКА И СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА .....	37
6.1. Клиника остеопороза .....	37
6.2. Лабораторная диагностика остеопороза .....	38
6.3. Лучевые методы диагностики остеопороза.....	54
7. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ .....	56
7.1. Распространенность остеопороза у мужчин– ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.....	58
7.2. Влияние возрастных изменений гормонально- метаболических показателей на формирование остеопороза у мужчин–ликвидаторов .....	61
7.3. Минеральная плотность кости и биохимические показатели костного метаболизма у мужчин–ликвидаторов .....	64
8. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА.....	75
8.1. Опыт применения акласты у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.....	86
ЛИТЕРАТУРА .....	91

## ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ДМ	– денситометрия
ДГТ	– 5 $\alpha$ -дигидротестостерон
E <sub>2</sub>	– эстрадиол
ЗГТ	– заместительная гормональная терапия
ИИ	– ионизирующие излучения
ИРФ I	– инсулиноподобный фактор роста I
ИФА	– иммуноферментный анализ
ККТ	– количественная компьютерная томография
КЩФ	– костный изофермент щелочной фосфатазы
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МКМ	– масса костного минерала
МПК	– минеральная плотность кости
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОК	– остеокальцин
ОП	– остеопороз
ОПС	– остеопенический синдром
ПТГ	– паратгормон (интактный)
СССГ	– секс-стероидсвязывающий глобулин
СТГ	– соматотропный гормон (гормон роста)
Т	– тестостерон общий
Т св.	– тестостерон свободный
ТРКФ	– тартратрезистентный изофермент кислой фосфатазы
УЗОД	– ультразвуковая остеоденситометрия
ФДМ	– фотоденситометрия
ФНО- $\alpha$	– фактор некроза опухоли- $\alpha$
ФПС	– фарнезилпирофосфатсинтетаза
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ЧАЭС	– Чернобыльская атомная электростанция
ЭР	– рецепторы эстрогенов
COL1 $\alpha$ 1	– рецептор $\alpha$ <sub>1</sub> -цепи коллагена I типа
СТ <sub>x</sub>	– поперечносвязанный C-телопептид коллагена I типа
DEXA	– двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

DPA	– двухфотонная абсорбциометрия
Dpyr (DPD)	– дезоксипиридинолин
IGF I (II)	– инсулиноподобный фактор роста I (II)
IFN	– интерферон
IL	– интерлейкин
FAI (ИСА)	– индекс свободных андрогенов
1,25(OH) <sub>2</sub> D	– кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D)
25(OH)D	– кальцидиол (25-гидроксивитамин D)
BMD	– определение минеральной плотности кости (bone mineral densitometri)
BioT	– биодоступный тестостерон
β-CrossLaps	– коллагеновые перекрестные группы (collagen cross-links) и С-концевые телопептиды коллагена I типа
CNTR	– рецептор кальцитонина
cFT	– тестостерон свободный, расчетный показатель
DHEA	– дегидроэпиандростерон (dehydroepiandrosterone sulfate )
NTx	– поперечносвязанный N-телопептид коллагена I типа
OPG	– остеопротегерин
PADAM	– возрастной дефицит андрогенов (partial androgen deficiency of aging men)
PG E <sub>2</sub>	– простагландин E <sub>2</sub>
P1CP	– С-терминальный сывороточный пропептид коллагена I типа
P1NP	– N-терминальный сывороточный пропептид коллагена I типа
Pyr	– пиридинолин
RANK	– активатор рецептора ядерного фактора транскрипции каппа В
RANKL	– лиганд активатора рецептора ядерного фактора транскрипции каппа В
TGFβ	– трансформирующий фактор роста β
SHBG	– sex hormone-binding globulin
SD	– стандартное отклонение
VDR-3	– рецептор витамина D

## ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) – наиболее распространенное заболевание скелета, сопровождающееся прогрессирующим снижением прочности кости, повышением ее ломкости и увеличением риска переломов.

Во всех странах это заболевание представляет важнейшую проблему для здравоохранения. По данным ВОЗ, ОП занимает четвертое место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологических заболеваний и сахарного диабета.

Социальная значимость этого тяжелого заболевания обусловлена его проявлениями и последствиями – переломами костей скелета, приводящими к значимому подъему заболеваемости, повышению частоты выхода на инвалидность и смертности среди лиц пожилого возраста (особенно при переломах проксимальных отделов бедренной кости), значительным затратам на лечение, включая медикаментозное, хирургическое, ортопедическое, реабилитационное.

Во всем мире отмечается отчетливая тенденция к увеличению частоты переломов при ОП. Драматичность проблемы ОП заключается в том, что частота переломов значительно повышается с возрастом.

Длительное время проблема ОП и связанных с ним переломов ассоциировались с постменопаузальным и сенильным ОП у женщин и рассматривалась как типичная возрастная патология у женщин. Проблемами ОП у мужчин начали заниматься с 90-х годов прошлого столетия. В обзоре Н. Liu с соавт. (2008), касающегося скрининговых исследований с целью выявления ОП у мужчин, приводятся данные многочисленных исследований, выполненных с 1990 по июль 2007 г., а также приводятся данные опубликованных метаанализов 167 исследований факторов риска остеопоротических переломов у мужчин и женщин. Мужчины так же, как и женщины, страдают ОП, а последствия переломов для многих из них становятся значительно более тяжелыми, чем при аналогичных переломах у женщин.

В последнее десятилетие проблемой распространенности ОП стали заниматься в России, когда наметился прогресс в развитии средств диагностики данного заболевания. По данным многоцентрового исследования, проведенного с использованием остеоденситометрии, ОП в российской популяции выявляется у 30–33% женщин и 22–24% мужчин в возрасте старше 50 лет (Михайлов Е.Е. и соавт., 1998; Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., 2003). Многоцентровое эпидемиологическое исследование распространенности переломов в России среди городского населения показало, что у 24% женщин и 13% мужчин в возрасте 50 лет и старше отмечается, как минимум, один клинически выраженный перелом (Михайлов Е.Е. и соавт., 1998).

Переломы проксимального отдела бедренной кости приводят к наиболее тяжелым последствиям – высокой смертности в течение первого года после перелома (от 30,8 до 35,1%), необходимости постоянного длительного ухода за выжившими пациентами (Меньшикова Л.В. и соавт., 2002). В России частота переломов проксимального отдела бедренной кости составила 105,9 на 100 000 населения (78,8 – у мужчин и 122,5 – у женщин в возрасте старше 50 лет) (Ершова О.Б. и соавт., 2000). На основании статистических расчетов показано, что ежегодное число переломов бедра в мире возрастет от 1,7 млн (данные 1990 г.) до 6,3 млн к 2050 г. С учетом демографических данных частота переломов бедра к 2050 г. может сравниться с эпидемией (Торопцова Н.В., 2009).

Мужчины по сравнению с женщинами чаще умирают после переломов проксимального отдела бедра, хотя у них эти переломы встречаются реже, чем у женщин. Объяснением этого может быть более поздний возраст наступления переломов у мужчин (в среднем на 10 лет позднее, чем у женщин) и, очевидно, значимым ухудшением состояния здоровья к этому времени.

Имеются единичные исследования частоты переломов позвонков. У мужчин старше 50 лет они составляют 7–12%, а у женщин – от 7 до 16% (Лесняк О.М., Беневоленская Л.И., 2009).

По данным эпидемиологических исследований, у лиц старше 50 лет частота переломов дистального отдела предплечья почти в 3 раза превышает частоту переломов проксимального отдела бедренной кости и встречается у мужчин и женщин в соотношении 1 : 3. Чаще эти переломы встречаются в возрасте 60–70 лет. Из них 80% составляют переломы лучевой кости в типичном месте

(перелом Коллиса). У женщин риск переломов от ОП в течение жизни составляет 40–50%, а у мужчин – 13–22%.

Несмотря на интенсивные исследования, направленные на выявление причин и механизмов патогенеза развития ОП у мужчин, до настоящего времени многие аспекты этой проблемы не ясны.

## 1. ПРИНЯТАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ

**Остеопения, остеопенический синдром** – это собирательные понятия, используемые для обозначения сниженной массы костной ткани.

Выделяют три группы заболеваний, сопровождающихся остеопенией: остеопороз, остеомалация, фиброзно-кистозный остит.

**Остеопороз** – самое частое заболевание скелета, характеризующееся прогрессирующим снижением костной массы в единице объема кости по отношению к нормальному показателю у лиц соответствующего пола, возраста, сопровождающееся нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящее к повышенной хрупкости костей и увеличению риска их переломов от минимальной травмы и без нее.

ОП относится к группе метаболических заболеваний. Выраженность ОП коррелирует со степенью снижения минеральной плотности костной ткани (МПК). Определение МПК (или bone mineral density – BMD) является общепринятым стандартом для диагностирования ОП.

Совершенствование методов диагностики и появление возможности количественно определять костную массу (фотонная или рентгеновская денситометрия) позволили более четко дифференцировать понятия «остеопороз» и «остеопения».

**Костная масса** оценивается по содержанию костных минералов на единицу площади кости – г/см<sup>2</sup>, а также в процентах (%) к нормативным показателям лиц соответствующего возраста и пола. Вместе с процентным показателем оценивается параметр стандартного отклонения (SD) соответствующего норматива. В практической и научной работе используются два критерия оценки минеральной плотности костной массы:

**T-критерий** – соответствует числу стандартных отклонений от пика костной массы человека;



**Z-критерий** – соответствует числу стандартного отклонения от среднего показателя лиц аналогичного возраста.

Принято считать, что наибольшее значение при оценке выраженности снижения МПК имеет T-критерий.

Критериями диагностики принято считать следующее.

1. **НОРМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ** – МПК соответствует T-критерию в диапазоне от +2,5 до -1 SD от пиковой костной массы.
2. **ОСТЕОПЕНИЯ** – МПК снижена на 1 - 2,5 SD по отношению к средней максимальной величине МПК у молодых здоровых пациентов определенного пола и возраста. Показатели T-критерия от -1 до -2,5 стандартного отклонения следует расценивать как остеопению.
3. **ОСТЕОПОРОЗ** – МПК снижена более чем на 2,5 SD по отношению к средней максимальной величине МПК у молодых здоровых пациентов определенного пола и возраста. Показатели T-критерия -2,5 стандартного отклонения и ниже с наличием в анамнезе одного и более переломов следует расценивать как тяжелый остеопороз.

Таким образом, по изменению значений T-критерия наиболее точно можно дифференцировать, так называемые, остеопению и остеопороз. Опираясь на этот критерий, следует, что остеопения означает менее выраженную потерю костной массы.

**Остеопения** – термин, употребляемый для обозначения снижения плотности рентгеновской тени (при стандартной рентгенографии костей) или снижения костной массы, определяемой методом количественной костной денситометрии.

Необходимо подчеркнуть, что костная масса увеличивается преимущественно вследствие эндостальных отложений в длинных трубчатых костях и утолщения трабекулярных костей в пубертатный и постпубертатный периоды. Костеобразование в этот период преобладает над костной резорбцией. Максимальная (пиковая) костная масса регулируется генетическими и внешними факторами. У здоровых людей после достижения «пика» (в возрасте от 25 до 35 лет) костная масса не меняется. В этот период темпы костного формирования и костной резорбции уравниваются. Впоследствии начинается естественное возрастзависимое снижение костной массы со скоростью 0,3 – 0,5% в год.

## 2. КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Классификация ОП по этиопатогенетическому принципу является наиболее распространенной и принята президиумом Российской ассоциации по остеопорозу в 1997 г. (Рожинская Л.Я., 1998).

### *А. Первичный остеопороз.*

1. Постменопаузальный остеопороз.
2. Сенильный остеопороз.
3. Ювенильный остеопороз.
4. Идиопатический остеопороз.

### *В. Вторичный остеопороз.*

#### *I. Заболевания эндокринной системы.*

1. Эндогенный гиперкортицизм (болезнь или синдром Иценко-Кушинга).
2. Тиреотоксикоз.
3. Гипогонадизм.
4. Гиперпаратиреоз.
5. Сахарный диабет (инсулинозависимый).
6. Гипопитуитаризм, полигландулярная эндокринная недостаточность.

#### *II. Ревматические заболевания.*

1. Ревматоидный артрит.
2. Системная красная волчанка.
3. Анкилозирующий спондилоартрит.

#### *III. Заболевания органов пищеварения.*

1. Состояние после резекции желудка.
2. Мальабсорбция.
3. Хронические заболевания печени.

#### *IV. Заболевания почек.*

1. Хроническая почечная недостаточность.
2. Почечный канальцевый ацидоз.
3. Синдром Фанкони.

## V. Заболевания крови.

1. Миеломная болезнь.
2. Талассемия.
3. Системный мастоцитоз.
4. Лейкозы и лимфомы.

## VI. Другие заболевания и состояния.

1. Иммобилизация.
2. Овариоэктомия.
3. Хронические обструктивные заболевания легких.
4. Алкоголизм.
5. Нервная анорексия.
6. Нарушения питания.
7. Трансплантация органов.

## VII. Генетические нарушения.

1. Несовершенный остеогенез.
2. Синдром Марфана.
3. Синдром Элерса–Данлоса (несовершенный десмогенез).
4. Гомоцистеинурия и лизинурия.

## VIII. Медикаменты.

1. Кортикостероиды.
2. Антikonвульсанты.
3. Иммунодепрессанты.
4. Агонисты гонадотропин–рилизинг гормона.
5. Антациды, содержащие алюминий.
6. Тиреоидные гормоны.

В основу данной классификации положено разделение ОП на две большие группы: первичный и вторичный.

Постменопаузальный и сенильный ОП – наиболее часто встречающиеся формы заболевания, которые составляют около 85% от всех проявлений ОП.

В классификации вторичного ОП указаны этиологические факторы его развития (заболевания эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, почек, системные заболевания и лекарственные средства).

### 3. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Остеопороз – полиэтиологическое заболевание. Причинами развития как первичного, так и вторичного ОП являются генетические факторы (на их долю приходится 75–85%) и внешние факторы (составляющие 15–25%).

Среди факторов риска ОП принято выделять модифицируемые и немодифицируемые.

#### ***Немодифицируемые факторы:***

- женский пол;
- возраст старше 65 лет;
- низкая минеральная плотность кости;
- белая раса;
- семейный анамнез остеопороза;
- предшествующие переломы;
- гипогонадизм у мужчин и женщин;
- ранняя, в том числе хирургическая менопауза у женщин;
- прием глюкокортикоидов;
- длительная иммобилизация.

#### ***Модифицируемые факторы:***

- низкая физическая активность;
- курение;
- недостаточное потребление кальция;
- дефицит витамина D;
- склонность к падениям;
- злоупотребление алкоголем;
- низкий индекс массы тела и/или низкая масса тела.

Факторы риска ОП были определены на основании широко-масштабных исследований и обобщены в Российских клинических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению остеопороза (2005 г.) (Остеопороз..., 2006) и в ряде Национальных рекомендаций (Brown J.P. et al., 2002; AACE, 2003; SIGN, 2003; University of Michigan..., 2005; ICSI, 2004, 2006). Анализ перечисленных факторов свидетельствует о том, что каждый из них способствует прогрессирующему развитию ОП. В качестве основных факторов риска ОП признаны пол, возраст, раса, масса тела, физическая активность, дефицит кальция и витамина D.

За последние годы в ряде крупных исследований получены убедительные данные о высокой степени доказательности новых факторов риска ОП: семейный анамнез, курение, алкоголь, уровень паратгормона (ПТГ), гомоцистеина, фолатов, витамина В<sub>12</sub>.

У лиц с семейным анамнезом ОП наблюдается более низкая МПК, что связано с низким пиком костной массы в таких семьях.

Доказано, что МПК у курящих в 2 раза ниже, чем у некурящих. В исследованиях (ICSI, 2004, 2006) установлена прямая зависимость между количеством выкуренных сигарет и процессом ремоделирования костной ткани. Курение повышает активность костной резорбции, снижает всасывание кальция в кишечнике.

Алкоголь влияет на пролиферацию остеобластов. В работе (ICSI, 2006) выявлены прямой дозозависимый эффект алкоголя на снижение концентрации остеокальцина в сыворотке крови, нарушение абсорбции кальция и витамина D. Доказана связь злоупотребления алкоголем с низкой МПК (ICSI, 2004).

В ряде исследований доказана взаимосвязь повышенного уровня гомоцистеина (более 15 мкмоль/л) в сыворотке крови с риском развития остеопоротических переломов (Dhonushe-Rutten R.A.M., 2005; Gjesdal C.G., 2007).

В ряде клинических исследований доказано, что употребление достаточного количества фолатов и витамина В<sub>12</sub> снижает уровень гомоцистеина в крови, у женщин с низким уровнем фолатов отмечалось повышение риска переломов бедра (Gjesdal C.G., 2007).

Повышение уровня ПТГ приводит к остеопорозу путем активации процесса костной резорбции, у женщин доказана взаимосвязь высоких концентраций ПТГ со снижением МПК бедренной кости (Von Muhlen D.G., 2005).

Как следует из представленной выше классификации, на развитие ОП влияют многие заболевания. В последние годы установлена взаимосвязь между формированием остеопоротических процессов и таких болезней, как целиакия, сахарный диабет типа 2, хронические воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит (Ершова О.Б., 2009).

В клинической практике выделение групп пациентов с факторами риска важно для профилактики развития ОП.

#### 4. РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ И МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА

Выделяют четыре группы факторов, регулирующих и контролирующих костный метаболизм:

- кальцийрегулирующие гормоны (паратиреоидный гормон, кальцитонин, активный метаболит витамина D – кальцитриол);
- системные гормоны (глюкокортикоиды, тироксин, половые гормоны, соматотропный гормон, инсулин);
- ростовые факторы (инсулиноподобный ростовой фактор I и II – ИРФ-I и ИРФ-II, ростовой фактор фибробластов, эпидермальный ростовой фактор, трансформирующий фактор роста), цитокины, простагландины;
- генетические факторы.

Ниже представлена схема влияния наиболее изученных гормонов и факторов на процессы костного формирования и костной резорбции (табл.1).

Таблица 1

##### Основные регулирующие факторы и изменение метаболизма костной ткани

Наименование показателя	Резорбция	Формирование
Паратгормон	↑↑	↑↓
Кальцитонин	↑↓	↑
Кальцитриол	↑	↑
Глюкокортикоиды	↑	↑↓↓
Тиреоидные гормоны	↑	–
Эстрогены	↓	–
Андрогены	–	↑
Инсулин	–	↑
Гормон роста	–	↑
ИРФ-I, ИРФ-II	–	↑
Простагландин E <sub>2</sub>	↑	–

*Примечание.* ↑ – активация процесса; ↓ – подавляющее действие; ↑↓ – в малых дозах активизирует, а в больших дозах подавляет процесс.

## 4.1. Кальцийрегулирующие гормоны

**Паратгормон** является наиболее важным регулятором кальциевого метаболизма. Регуляция уровня кальция и паратгормона (ПТГ) осуществляется по механизму обратной связи. Механизм действия на костную ткань многогранен и сложен. Основное действие на костную ткань – стимуляция костной резорбции путем активации остеокластов. ПТГ может как стимулировать, так и замедлять синтез коллагена и костного матрикса. Реализация действия ПТГ осуществляется через влияние на остеобласты, которые отвечают как за стимуляцию костеобразования, так и за активацию остеокластов.

**Кальцитонин** тормозит костную резорбцию вследствие угнетения активности остеокластов и уменьшения их количества. Кальцитонин секретируется С-клетками щитовидной железы в ответ на повышение кальция плазмы.

**Активные метаболиты витамина D.** Кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D) – самый активный метаболит витамина D – является своеобразным гормоном, регулирующим фосфорно-кальциевый обмен, участвует в минерализации костной ткани и поддерживает гомеостаз кальция. Кальцитриол синтезируется из кальцидиола (25-гидроксивитамин D), который гидроксилируется в почках. Другой активный метаболит витамина D – альфакальцидол, является предшественником кальцитриола. Основное биологическое действие активных метаболитов витамина D обусловлено различными генетическими факторами и заключается в стимуляции кишечной абсорбции кальция и фосфора, активации костного обмена и активации экскреции кальция с мочой. Кальцитриол в настоящее время рассматривается как стероидный гормон, имеющий высокоспециализированные ядерные рецепторы в костях, кишечнике и почках, через которые и реализуются все эффекты витамина D. Активные метаболиты витамина D совместно с ПТГ принимают участие в ремоделировании костной ткани. Недостаточность витамина D, которая широко распространена у пожилых людей, участвует в развитии остеопении и ОП, а также может быть одной из причин мышечной слабости, приводящей к падениям и переломам.

Эндокринная система контролирует процессы остеогенеза и остеолиза.

## 4.2. Системные гормоны

**Глюкокортикоиды** – важнейшие гормоны, приводящие к развитию ОП. Естественной моделью глюкокортикоидного ОП являются болезнь и синдром Иценко–Кушинга, заболевания, сопровождающиеся избытком глюкокортикоидов в крови. Глюкокортикоиды замедляют костеобразование вследствие более позднего созревания остеобластов, ингибирования стимулирующего действия простагландинов на ростовые факторы и усиления ингибирующего действия ПТГ на зрелые остеобласты. Уменьшение всасывания в кишечнике кальция и снижение реабсорбции кальция в почках под влиянием глюкокортикоидов приводит к гипокальциемии, повышению в крови уровня ПТГ, снижению уровня кальцитонина, повышению резорбции кости. ОП при эндогенном гиперкортицизме выявляется у 50–95% больных. Аналогичные метаболические расстройства происходят у больных, вынужденных по тем или иным причинам длительно принимать глюкокортикоиды.

**Тироксин.** Избыток в организме тиреоидных гормонов, наблюдаемый при гипертиреозе или при длительном избыточном экзогенном применении препаратов тироксина, усиливает костный обмен вследствие активирования процессов резорбции костных тканей.

**Эстрогены.** Роль эстрогенов в формировании скелета и снижении потери костной массы велика и многогранна. Они играют важную роль в формировании полового диморфизма скелета, поддерживают гомеостаз костного метаболизма в репродуктивный период жизни. Механизм действия эстрогенов, предотвращающий резорбтивную активность остеокластов, опосредован рецепторами эстрогенов, располагающихся в остеобластах и остеокластах. Однако до настоящего времени механизмы регулирования эстрогенами ремоделирования кости до конца не изучены.

В настоящее время описаны два типа рецепторов эстрогенов (ЭР) – ЭР- $\alpha$  и ЭР- $\beta$ . Изучено также распределение их в клетках органов и тканей. Так, ЭР- $\alpha$  располагаются в основном в клетках молочной железы, матки, печени. В кровеносных сосудах, костях, мочеполовой системе и легких обнаружены ЭР- $\beta$ . В ЦНС имеются оба типа рецепторов эстрогенов.



Результатом взаимодействия эстрогена со специфическим ядерным рецептором является регуляция транскрипции протеинов, в том числе цитокинов, влияющих на механизмы развития костной ткани. Показано, что эстрогены, наряду с другими физиологическими активаторами, оказывают прямое стимулирующее действие на пролиферацию остеобластов и стимулируют синтез коллагена в кости. С другой стороны – они ингибируют синтез местных факторов, оказывающих на кость резорбтивное действие – интерлейкины IL-1 и IL-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и др. Эстрогены способствуют активации кальцитонина, ингибирующего активность остеокластов, подавляют чувствительность рецепторов костной ткани к ПТГ, стимулирующего остеокласты. Дефицит эстрогенов приводит к снижению костной массы, уменьшению продукции кальцитонина, нарушению продукции активного метаболита витамина D, снижению абсорбции кальция в кишечнике, снижению реабсорбции кальция почками, повышению уровня кальция в крови вследствие его вымывания из костей. Считается, что одной из главных причин развития ОП у женщин является недостаток эстрадиола. Ряд факторов способствуют уменьшению времени воздействия эстрогенов на кость. К ним относятся: позднее менархе (после 15 лет), ранняя менопауза (до 50 лет), олиго- и аменорея, ановуляция, бесплодие эндокринного генеза, длительная лактация, гиперпролактинемия. A. Dimic и соавт. (1997) полагают, что у женщин на потерю костной массы в большей степени влияет длительность эстрогенного дефицита, чем возраст.

Факт наличия рецепторов прогестерона в костной ткани свидетельствует о влиянии последнего на ремоделирование костной ткани. Это подтверждается данными J.Prior (1990), изучившего маркеры костного метаболизма у женщин в различные фазы менструального цикла. Так, в фазе пролиферации эндометрия обнаружено преобладание резорбции, в фазе секреции, на фоне повышенного уровня прогестерона, преобладает образование кости. Женщины с ановуляторным циклом, страдающие олигоаменореей, имеют более низкую МПК по сравнению с женщинами с нормальным менструальным циклом.

**Андрогены.** Ремоделирование костной ткани в значительной степени определяется уровнем тестостерона, андростендиона, дигидроэпиандростерон –сульфата (ДЭАС) (Czerwiec F.S. et al., 1997; Greendale G.A. et al., 1997). У мужчин больше МПК, позже

и реже возникает ОП. Известно, что гипогонадизм сопровождается остеопенией, а его лечение андрогенами приводит к увеличению костной массы.

Механизм действия андрогенов на костную ткань до конца не изучен. Наличие рецепторов андрогенов в местах костного формирования, в эндотелиальных клетках сосудов костного мозга, в остеоцитах как у мужчин, так и у женщин, подтверждает их важную роль в прямом влиянии на скелет у мужчин и женщин. Кроме того, возможен дополнительный опосредованный эффект андрогенов на кость, обусловленный периферической конверсией андрогенов в эстрогены как у мужчин, так и у женщин (Czerwies F.S. et al., 1997).

Источником синтеза половых гормонов у женщин являются яичники и надпочечники. В репродуктивном возрасте яичники синтезируют до 20% циркулирующего в крови тестостерона, 50% – андростендиона, 20% – ДЭАС. В надпочечниках синтезируется 15% тестостерона, 50% андростендиона и 80% ДЭАС. С.В. Hammand и W.S. Maxson (1983) показали, что в постменопаузальном периоде в яичниковых венах концентрация тестостерона снижена на треть, андростендиона – вдвое. Таким образом, показано, что в постменопаузальном периоде у женщин сохраняется возможность влияния андрогенов на костное ремоделирование, поддерживается их анаболический эффект на кость. В случаях овариоэктомии яичниковые андрогены утрачиваются, и у таких женщин отмечается более низкая МПК по сравнению с женщинами, у которых наступила естественная физиологическая менопауза. Но и после наступления менопаузы, даже при овариоэктомии, сохраняются надпочечниковые тестостерон, андростендион и ДЭАС, которые частично оказывают анаболический эффект на костную ткань. Важнейшее значение приобретает способность периферической конверсии андрогенов (в жировой, мышечной ткани, в коже) в эстрогены (Whitworth N.S., Meeks G.R., 1985). Показана возможность образования экстрагонадного эстрогена путем преобразования андростендиола в жировой ткани. Количество образованного эстрогена тем больше, чем выше масса тела. МПК у женщин с более высокой массой тела выше, чем у худых. Таким образом, количество жировой ткани в постменопаузальном периоде в определенной степени определяет МПК.

У мужчин и женщин имеется возрастзависимая потеря костной массы после 50 лет. В случаях быстро развившегося гипо-

гонадизма (вследствие орхиэктомии в связи с раком предстательной железы в любом возрасте) начинается утрата костной массы, сравнимая со скоростью потери костной массы у женщин в постменопаузе. У молодых мужчин со сниженным уровнем тестостерона также отмечается снижение МПК, и проведение заместительной терапии способствует ее увеличению. У пожилых мужчин не выявляется корреляции МПК с уровнем тестостерона (Сампсон J.M., Маричич M.J., 2003). Добавление к лечению тестостерона у пожилых мужчин может привести к гипертрофии предстательной железы или к развитию оккультного рака предстательной железы. В связи с этим решение о назначении тестостерона у мужчин может быть принято только после тщательного обследования и проводится под наблюдением с целью оценки состояния предстательной железы.

У пожилых мужчин снижается уровень секреции тестостерона, в том числе биоактивного. Уменьшаются масса тестикул, количество клеток Лейдига. Снижается ответ тестостерона на введение хорионического гонадотропина. В то же время, уровень эстрадиола у мужчин с возрастом не меняется, вследствие этого соотношение эстрадиол/тестостерон увеличивается. Периферическая конверсия тестостерона, анростендиона в эстрон увеличивается вследствие повышения с возрастом активности ароматазы. Более активно процесс конверсии тестостерона в эстрон происходит у мужчин с ожирением. Снижение уровня тестостерона должно вызывать ожидаемое снижение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ). Однако далеко не у всех пожилых мужчин выявляется снижение ЛГ. Это свидетельствует о снижении чувствительности гипоталамо-гипофизарной оси к снижению уровня тестостерона.

Таким образом, у пожилых мужчин имеется первичный гипогонадизм (снижение тестикулярной секреции тестостерона) в сочетании с вторичным гипогонадизмом (снижение чувствительности гипоталамо-гипофизарной оси к снижению уровня тестостерона).

Нормальный уровень тестостерона также важен в поддержании нормальной мышечной массы и силы мышц. Это очень важный фактор, так как нормальная мышечная сила является фактором, предотвращающим падения.

Показано, что низкий уровень эстрадиола у мужчин более сильно коррелирует со снижением минеральной плотности ко-

сти по сравнению с тестостероном (Campion J.M., Maricic M.J., 2003).

**Дегидроэпиандростерон** (*dehydroepiandrosterone sulfate* – ДНЕА) – стероидный гормон, который образуется из предшественника холестерина. Обнаружена положительная корреляция между уровнем ДЭАС в сыворотке крови и МПК. При низких значениях ДЭАС вероятность остеопоротических переломов выше.

**Глобулин, связывающий половые гормоны**, или секстероидсвязывающий глобулин (СССГ) (*sex hormone-binding globulin* – SHBG) является белком, осуществляющим транспорт эстрогенов и андрогенов. Высокая концентрация SHBG в крови снижает биодоступность свободных гормонов и увеличивает риск переломов. Имеются данные об отрицательной корреляции СССР с МПК (Lormeau J. et al., 2004).

**Соматотропный гормон (СТГ)**. Ему отводится важнейшая роль в нормальном развитии и росте скелета у детей. Роль СТГ в костном метаболизме у взрослых до конца не изучена. В последние годы показано, что СТГ посредством влияния на ИРФ-I активизирует 1 $\alpha$ -гидроксилазу почек, что способствует увеличению превращения витамина D в его активный метаболит кальцитриол. Последнее способствует увеличению реабсорбции кальция и фосфатов почками.

**Инсулин**. Способствует нормальному росту скелета, стимулирует образование костного матрикса и хряща. Дефицит инсулина приводит к снижению стимуляции остеобластов. Механизмы действия инсулина опосредованы инсулиноподобными факторами роста.

### 4.3. Ростовые факторы, цитокины, простагландины

На формирование кости большое влияние оказывают местные паракринные стимуляторы остеогенеза. К ним можно отнести ИФР-I и ИФР-II, факторы роста фибробластов, трансформирующий фактор роста и др.

Доказано, что трансформирующий фактор роста секретируется остеокластами и остеобластами. Как аутокринный регулятор, трансформирующий фактор роста способствует пролиферации и дифференцировке остеобластов, стимулирует

остеогенез. В костной ткани определяется высокий уровень этого фактора. Также трансформирующий фактор роста подавляет пролиферацию остеокластов.

Цитокины (группа интерлейкинов) оказывают многоплановое влияние на процессы ремоделирования кости. Интерлейкины – медиаторы клеточного взаимодействия. Продуцируются макрофагами, моноцитами, стромальными клетками костного мозга. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  стимулируют резорбцию кости. Работами ряда авторов показано, что активирующее действие ПТГ на зрелые остеокласты опосредовано IL-1, IL-6.

Показано, что IL-1 влияет на все стадии дифференцировки остеокластов. IL-1 $\beta$  индуцирует синтез TNF- $\alpha$ , стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеокластов, действует на звенья патогенеза гиперкальцемии при злокачественных новообразованиях.

TNF- $\alpha$  может подавлять синтез тестостерона, эстрогенов и их рецепторов. Гиперпродукция этого цитокина способствует нарушению процессов остеогенеза. С другой стороны – TNF- $\alpha$  стимулирует экспрессию тканевого ингибитора матриксных металлопротеаз и, таким образом, тормозит процессы резорбции костной ткани.

IL-6, продуцируемый многими клетками – стромальными клетками костного мозга, клетками микроокружения, моноцитами, макрофагами, остеобластами и остеокластами, может оказывать стимулирующее действие на пролиферацию ранних предшественников остеокластов, предваряя влияние ПТГ, включающегося в дифференцировку их в многоядерные остеокласты. IL-6 стимулирует образование остеокластов из их предшественников, а также усиливает эффекты кальцийрегулирующих гормонов и резорбцию костной ткани *in vitro*.

Простагландины E<sub>2</sub> (PG E<sub>2</sub>), выполняя роль вторичных мессенджеров и опосредуя действие цитокинов, контролируют процессы резорбции. Они ингибируют участие остеокластов в процессе резорбции костной ткани.

Метаболиты арахидоновой кислоты (пептидолейкотриены) стимулируют активность остеокластов. Наиболее значимое действие метаболиты арахидоновой кислоты оказывают на процессы резорбции кости непосредственно в очагах хронического воспаления, локально стимулируя эффекты TNF- $\alpha$  и IL-1.

#### 4.4. Генетические факторы

ОП является полиэтиологичным заболеванием, в развитии которого важное значение имеют генетические и факторы внешней среды. В настоящее время известны ряд генов кандидатов, ответственных за различные звенья патогенеза ОП, которые условно можно разделить на пять групп:

1. гены, ответственный за гомеостаз кальция;
2. гены, мутации которых вызывают гормональную дисфункцию;
3. гены, отвечающие за метаболизм и регуляцию остеобластов и остеокластов;
4. гены, отвечающие за матрикс костной ткани;
5. гены, ответственные за липопротеиновый ответ.

В настоящее время ведутся интенсивные исследования роли генов в развитии ОП. Особое внимание уделяется исследованию генов рецептора витамина D (VDR-3), рецептора кальцитонина (CNTR),  $\alpha_1$  цепи коллагена 1-го типа (COL1a1), ответственных за ассоциации между ОП и минеральной плотностью кости. Генетические факторы, обуславливающие плотность костной ткани, имеют большое значение для понимания патогенетических механизмов ОП.

Было показано, что мутация гена кальцитонина приводит к достоверному снижению минеральной плотности кости и повышению частоты переломов костей запястья и позвоночника.

Белок коллагена I типа (COL1a1) состоит из двух цепей проколлагена  $\alpha_1$  и одной цепи проколлагена  $\alpha_2$ . Их структура кодируется двумя очень сходными между собой генами – COL1a1 и COL1a2. Коллаген I типа наиболее распространенный белок матрикса соединительной и костной тканей. Он придает механическую прочность, обеспечивает морфогенетическую функцию, влияя на рост, миграцию и дифференцировку клеток, определяет их секреторную и синтетическую активность. Нарушение нормального соотношения цепей  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$  приводит к изменению структуры коллагена, что сопровождается нарушением процессов минерализации костного матрикса. Такая мутация описана для гена COL1a1. Установлена тесная связь данной мутации с прогрессирующим уменьшением костной массы вследствие развития ОП. Таким образом, исследование мутации гена COL1a1 имеет прогностическое значение для женщин и мужчин в отношении развития ОП.

Рецептор витамина D (VDR) выполняет роль посредника в передаче биологического эффекта активной формы витамина D – кальцитриола. VDR, наравне с другими ядерными рецепторами, регулирует транскрипцию генов путем связывания с элементами ответа витамина D (специфическими регуляторными последовательностями). В гене VDR выявлены несколько различных мутаций (полиморфизмов). В ряде исследований, посвященных ОП, выявлены некоторые ассоциации с процессами ремоделирования костной ткани и МПК.

Анализ корреляций аллельных вариантов трех рассмотренных генов, сцепленных с метаболизмом костной ткани, демонстрирует связь мутаций данных генов с потерей костной массы, риском развития переломов. Эти данные представляют большой научно-практический интерес, поскольку результаты генетического тестирования, проведенные у относительного небольшого числа пациентов с ОП, показали прогностическую значимость исследования этих генов с целью раннего выявления групп риска в отношении развития ОП.

Благодаря идентификации генов VDR и COL1a1, ассоциированных с развитием ОП, имеется возможность в любом возрасте определять группу пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к высокому риску изменения остеогенеза и минерального обмена и своевременно начинать профилактику этих состояний.

Таким образом, процессы остеогенеза и остеолизиса контролируются большим количеством стимулирующих и ингибирующих факторов. Реализация их эффектов обусловлена взаимодействием эндокринной и иммунной систем. При этом в разные периоды жизни человека включаются те или иные механизмы регуляции, направленные на поддержание костного гомеостаза.

#### **4.5. Патогенетические механизмы регуляции минерального обмена**

Оценка минерального обмена включает обязательное определение в сыворотке крови общего и ионизированного кальция, фосфора и магния, а в моче – общего кальция и фосфора.

Одним из наиболее важных факторов, регулирующих кальциевый обмен, является уровень кальция в плазме крови. Поддержание плазменного кальция на определенном уровне очень

важно для нормального функционирования организма и поэтому тонко регулируется механизмами кальциевого гомеостаза.

Кальций является одним из пяти наиболее распространенных элементов организма животных и человека. Ионы кальция обеспечивают выполнение важных физиологических функций, являясь ключевым регулятором клеточного метаболизма. Значение солей кальция определяется также его участием в построении скелета.

Кальций поступает в организм человека с пищей. Потребление его составляет в среднем от 0,9 (у женщин) до 1,1 г/сут (у мужчин), а всасывание колеблется от 0,12 до 0,67 г/сут.

Существуют два пути всасывания кальция в тонкой кишке. Это может быть простая диффузия по градиенту концентрации либо всасывание регулируется эндокринной системой и витамином D. Два пути всасывания кальция функционируют независимо друг от друга, их совместное действие регулирует всасывание кальция в зависимости от содержания его в рационе. Всасывание кальция уменьшается при высоком поступлении его с пищей и активизируется при низком его содержании в продуктах питания.

Всасывание кальция существенно зависит от возраста. В первые дни после рождения усваивается почти весь получаемый кальций и в период роста усвоение кальция остается высоким. Заметное понижение всасывания кальция происходит после 60 лет. Всасывание кальция нарушается и при изменении структуры слизистой тонкой кишки, например при алкогольной интоксикации. На всасывание кальция влияет не только состав пищи, но и многие физиологические и патологические состояния. Всасывание кальция повышают высококалорийная белковая диета и гормон роста. При тиреотоксикозе может наблюдаться отрицательный кальциевый баланс. Плохому всасыванию кальция способствуют острые и хронические заболевания почек, гастроэктомия, резекция больших сегментов тонкой кишки. Существуют индивидуальные и популяционные колебания всасываемости кальция, и эти колебания могут быть значительными.

Наибольший обменный фонд кальция представляет собой скелет. Ежедневно 10 ммоль (0,4 г) кальция поступает в кости и столько же покидает скелет. Таким образом, поддерживается стабильный уровень кальция в крови. Основные регуляторы этого обмена – минералотропные (кальцийрегулирующие) гормоны – ПТГ, кальцитонин и кальцитриол.



Важнейшую регуляторную роль в гомеостазе кальция играют почки. В норме в почках реабсорбируется 97 – 99% профильтрованного кальция. Выделяется с мочой не более 5 ммоль/сут (0,2 г). Этот процесс находится под контролем ПТГ. На выделение кальция почками влияют такие факторы, как баланс натрия и мочегонные средства. Вливание хлорида натрия или повышенный прием натрия с пищей вызывает повышение выделения кальция с мочой.

Хорошо изучены механизмы действия гормонов, регулирующих уровень кальция в крови – ПТГ и кальцитонина. В настоящее время признано, что витамин D и его активные метаболиты являются компонентами гормональной системы, регулирующей фосфорно-кальциевый обмен, и участвуют как в минерализации костной ткани, в поддержании гомеостаза кальция, так и оказывают непосредственное влияние на процессы ремоделирования. Большим аргументом в представлении витамина D, как стероидного гормона, является наличие в тканях кишечника, почках, кости высокоспециализированных ядерных рецепторов для его активного метаболита – кальцитриола. Кальцитриол образуется в организме после ряда превращений экзогенного витамина D, поступающего либо с пищей витамина D<sub>2</sub> (эргокальциферол), либо через кожу витамина D<sub>3</sub> (холекальциферол), где он синтезируется под влиянием солнечных лучей из провитамина D. Определенная роль отводится взаимодействию кальцитриола с иммунной системой и системой гемопозеза. Кальцитриол принимает участие в клеточной дифференцировке клеток-предшественников в остеокласты. Активные производные витамина D принимают участие не только в обмене кальция, но и фосфора, улучшая почечную канальцевую реабсорбцию фосфора, повышая концентрацию фосфора в крови, в результате чего может осуществляться стимуляция остеобластов.

В плазме кальций присутствует в трех формах: в связанной с белком, (главным образом с альбумином), в комплексе с бикарбонатом, лактатом, фосфатом или цитратом и в свободной – в виде ионизированного кальция.

Только ионизированный кальций физиологически активен и его концентрация жестко регулируется. Суточные колебания не превышают 3%. Считается, что ионизированный кальций лучше отражает метаболизм кальция и его определение особенно полезно при оценке быстрых изменений концентрации этого элемента.

Важной задачей лабораторной диагностики является определение гипер- и гипокальциемий, причины которых чрезвычайно разнообразны.

Гиперкальциемия может быть обусловлена гиперпаратиреозом, злокачественными новообразованиями, гранулематозами, лекарственными средствами. Механизмы возникновения гиперкальциемии хорошо известны: это усиленное вымывание кальция из костей, повышенное всасывание кальция в кишечнике, пониженная экскреция кальция в почках и низкое поглощение кальция костной тканью. Однако не всегда удается установить причину гиперкальциемии.

Причинами гипокальциемии являются заболевания паращитовидных желез, резистентность тканей мишеней к ПТГ, дефицит магния, усиленный захват кальция костной тканью, нарушения обмена витамина D.

Наряду с кальцием, важную роль в росте и сохранении целостности костной ткани играет фосфор. Примерно 80% фосфора в организме человека связано с кальцием и образует неорганическую основу костей, эта часть служит резервуаром фосфора (Долгов В.В. и др., 1998). Внутриклеточный фосфор представлен макроэргическими соединениями, фосфорилированными с сахарами. Эта фракция получила название кислоторастворимый фосфор. Фосфор также является составной частью фосфолипидов, основных структурных компонентов биомембран. Трудно назвать физиологическую функцию, в осуществлении которой не принимали бы участия соли фосфорной кислоты. Суточное потребление фосфора составляет от 0,6 г до 2,8 г, женщины потребляют фосфора меньше. Обычно всасывается около 70% фосфора, поступившего с пищей, и этот процесс зависит от содержания кальция в пищевых продуктах и образования нерастворимых солей. Высокое содержание в пище магния, железа и алюминия также снижает всасывание фосфора. Витамин D и липиды, наоборот, способствуют всасыванию фосфора.

Фосфор, как и кальций, является непременным компонентом внутренней среды организма. Отражением разных пулов фосфора в организме служат фракции фосфора в крови. В плазме фосфор неорганический содержится в виде анионов  $\text{HPO}_4^{2-}$  и  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , общее количество – 1–2 ммоль/л. Около 95% – это свободные анионы, оставшаяся часть связана с белком. Фосфор и

кальций образуют плохо растворимые соединения, поэтому их общая концентрация не превышает определенного уровня и повышение одного из них, как правило, сопровождается снижением другого.

Баланс фосфора определяется его поступлением с пищей и жидкостями и выделением с потом, калом и мочой. Фосфор в моче присутствует в виде органических и неорганических солей, выведение которых зависит от содержания натрия. При почечной недостаточности возникает гиперфосфатемия при снижении клубочковой фильтрации на 20% ниже нормы. Гиперфосфатемия снижает синтез кальцитриола и всасывание кальция в кишечнике. Фосфат может образовывать комплексы с кальцием, в результате происходит кальцификация тканей, и возникает гипокальциемия (Rowe P.S., 1994).

По современным представлениям, достаточно информативным является исследование канальцевой реабсорбции фосфатов. Этот показатель отражает полноту реабсорбции фосфата. Отношение канальцевой реабсорбции фосфата к скорости клубочковой фильтрации – самый информативный показатель полноты реабсорбции фосфата и потерь фосфата с мочой, поскольку он учитывает как концентрацию фосфата в сыворотке, так и фильтрационную способность почек (Брикман А., 1999).

Содержание фосфора изменяется при заболеваниях костей, почек и паращитовидной железы. Содержание фосфора измеряется параллельно с кальцием, так как определение каждого из этих параметров полезно для характеристики изменения другого.

Нарушения метаболизма кальция, фосфора и др. затрагивают, прежде всего, костную ткань. Во взрослом организме в этой ткани содержание двухвалентных катионов постоянно, и они представлены, прежде всего, кристаллами гидроксиапатита, которые импрегнируют снаружи коллагеновые волокна. Кость представляет собой депо кальция. При нарушении регуляции его накопления или выведения могут возникнуть две ситуации: негативный баланс кальция, характерный для ОП или остеомаляции; позитивный баланс кальция результируется остеосклерозом (Nordin B. et al., 1992).

Костный метаболизм находится под контролем остеотропных регулирующих факторов. Среди них кальцитонин, паратиреоидный гормон, тиреоидные и половые гормоны (андрогены и

эстрогены), кальцитриол, метаболиты витамина А (ретиноевые кислоты) и др. Ретиноиды, кальцитриол, тиреоидные гормоны, стероиды являются небольшими гидрофобными молекулами, которые способны пассивно проходить через биологические мембраны и регулировать клеточные функции костной ткани, взаимодействуя со специфическими внутриклеточными рецепторами (Франке Ю. и др., 1995).

Кальцитриол увеличивает в клетках тонкой кишки синтез кальций-переносящего белка и, тем самым, обеспечивает нормальное всасывание ионизированного кальция в кишечнике.

Кальцитонин и ПТГ относятся к группе кальцийрегулирующих гормонов и служат важнейшими регуляторами кальциевого гомеостаза и костного метаболизма.

Таким образом, исследования гормонов и параметров минерального обмена составляют группу биохимических показателей, позволяющих установить патогенетические механизмы возникновения нарушений обмена кости.

Наши предварительные исследования по изучению минерального обмена у «ликвидаторов» последствий аварии на ЧАЭС показали малую информативность показателей кальциевого гомеостаза в оценке остеопатических расстройств. У пациентов с выявленными изменениями костной ткани, по данным остеоденситометрии, было показано заметное нарушение только содержания фосфатов в крови и моче. Эти изменения согласуются с данными О.В. Протасовой и соавт. (2001) по изучению макро- и микроэлементного баланса у «ликвидаторов» методом атомного эмиссионного спектрального анализа, которые свидетельствуют об изменениях обмена фосфора и двухвалентных ионов в этой группе обследованных. Особенно выраженными эти изменения были для меди, цинка и магния. Возможно, именно нарушения обмена микроэлементов играют существенную роль в развитии остеопатий у «ликвидаторов», так как известно, что содержание микроэлементов также необходимо для формирования нормальной структуры кости. Для понимания механизмов снижения или повышения плотности костной ткани необходимо проведение комплексного исследования, в котором будут проведены сопоставления всех маркеров костного метаболизма и данных остеоденситометрии.

## 5. БИОХИМИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Согласно современным представлениям, ОП – один из вариантов изменения костного обмена. В основе его формирования лежат процессы ремоделирования.

Для облегчения понимания патогенеза ОП необходимо предварительно рассмотреть биохимию и метаболизм костной ткани.

Костная ткань по степени дифференцировки делится на зрелую или пластинчатую и незрелую; последняя – формирует скелет в эмбриогенезе. Отличительная черта зрелой костной ткани заключается в низкой клеточной плотности и упорядоченном расположении коллагеновых фибрилл, образующих пластинки. Выделяют кортикальную и трабекулярную костную ткань. Кортикальная кость выполняет в основном механическую и защитную функцию, а трабекулярная губчатая – метаболическую функцию.

Клетки костной ткани подразделяются на две группы:

- клетки остеобластного ряда (преостеобласты, остеобласты, остеоциты);

- клетки моноцитарного ряда (остеокласты).

Клетки костной ткани принадлежат к разным клеточным линиям, не имеющим во взрослом организме общих предшественников. Каждая из этих линий снабжена собственными стволовыми клетками – стволовыми гемопоэтическими и стволовыми остеогенными клетками соответственно.

Остеобласты представляют собой крупные клетки с базофильной цитоплазмой, основной фермент этих клеток – *щелочная фосфатаза*. Остеокласты – гигантские многоядерные клетки, их основной фермент – *кислая фосфатаза*.

Выделяют следующие функциональные свойства каждого вида клеток:

- преостеобласты служат источником остеобластов;

- остеобласты синтезируют основную массу органического матрикса;

- остеоциты формируют единую сеть костного органа, по которой осуществляется перемещение регуляторов, ионов, метаболитов и т.д.;

- остеокласты резорбируют костный матрикс.

Кость состоит из небольшого количества клеточных элементов и значительного по объему межклеточного вещества или

костного матрикса, имеющего органическую и минеральную составляющие.

Большую часть органического матрикса составляют *коллагеновые белки*. Кроме того, здесь присутствуют неколлагеновые матриксные белки – остеоонектин, остеокальцин, Gla-протеин и ростовые факторы – инсулиноподобный фактор роста I и II, фактор роста тромбоцитов, являющиеся позиционными регуляторами, и протеогликаны, которые влияют на метаболизм и дифференцировку клеток костной ткани (Holland P. et al., 1987). Поэтому органический матрикс выполняет не только опорную, но и регуляторную роль.

Минеральный матрикс составляет около 65% массы костной ткани. Его основными компонентами являются кристаллический гидроксипатит и аморфный фосфат кальция. Минеральный матрикс служит основным депо кальция и фосфора в организме, в нем также содержится магний, натрий и другие микроэлементы.

Макроструктура костного матрикса высокостабильна. Однако в рамках существующей макроструктуры костной ткани протекают выраженные регенеративные процессы ее обновления. Таким образом, костная ткань представляет собой динамическую систему. На протяжении всей жизни человека в ней протекают процессы физиологической регенерации, представляющие собой процессы разрушения старой кости и образования новой, что составляет цикл ремоделирования. Один полный цикл ремоделирования костной ткани занимает приблизительно 100 дней. В норме количество новообразованной костной ткани эквивалентно количеству разрушенной. В отличие от этого при ОП разрушение кости не компенсируется ее формированием.

Ремоделирование костной ткани – многоуровневый процесс. Остеоцитарное ремоделирование обеспечивает перестройку костного матрикса только в окружающем остеоцит околоматриксном пространстве, а остеобластно-остеокластное – всего костного матрикса, структуры костного органа, его размеров и формы (Аврунин А.С. и др., 1998).

Зона активного ремоделирования возникает в области гибели остеоцитов в результате местных расстройств кровообращения в костном органе, обусловленных физическими нагрузками, а также нарушением нейроэндокринной регуляции. При нару-

шении микроциркуляции происходит количественное и качественное изменение спектра поступающих в остеоцит веществ и гуморальных регуляторов, а также неполное удаление шлаков, секретируемых клеткой, из окологклеточного пространства. Гибель остеоцитов создает условия для развития остеобластно-остеокластного ремоделирования, поскольку в зоне гибели остеоцитов начинается дифференцировка моноцитов в остеокласты. Необходимым условием для дифференцировки клетки является контакт наружной мембраны моноцитов с костным матриксом. После контакта с костной тканью остеокласты начинают секретировать гидролитические лизосомальные ферменты (кислую и щелочную фосфатазу, лизоцим и др.), которые разрушают основную субстанцию костного органа и коллагеновые фибриллы. Этот процесс активируют металлопротеиназы; также процессом резорбции управляют сами продукты распада костного матрикса ( $\text{Ca}^{++}$ , детрит органического матрикса и др.). Некоторые фрагменты деградации костного матрикса (непереваренные внутриклеточно фрагменты разрушения коллагена I типа и лизосомальные ферменты) выделяются в кровоток и экскретируются почками.

Затем в полость резорбции мигрируют клетки-предшественники, дифференцирующиеся в остеобласты. Последние синтезируют компоненты органического матрикса (остеокальцин, гликозоаминогликаны и молекулы коллагена), которые заполняют образовавшееся пространство. На образованном органическом матриксе начинает формироваться органический матрикс. В основе этого процесса лежит локальное увеличение концентрации остатков фосфорных кислот вследствие их отщепления от гексофосфатов или глицерофосфатов основным ферментом остеобластов – щелочной фосфатазой.

Исследования последних лет, касающиеся открытия новых факторов некроза опухоли, их лигандов и рецепторов, позволили существенно расширить представления о развитии, дифференцировке и активности остеокластов. Речь идет об открытии группы факторов, имеющих важнейшее значение для нормального костеобразования. Трансмембранный лиганд – активатор костной резорбции, экспрессируемый на поверхности остеобластов (RANKL – лиганд активатора рецептора ядерного фактора транскрипции каппа В – receptor activation of NF-каппаВ-ligand), связывается с рецептором (RANK-рецептором),

находящимся на поверхности кроветворных клеток предшественников остеокластов. Следствием данного взаимодействия является индукция дифференцировки и созревания остеокластов. Показано, что экспрессия RANK чрезвычайно важна для нормального развития остеокластов. Третьим важнейшим фактором нормального развития остеокласта является остеопротегерин (OPG), гликопротеин, экспрессирующийся в различных тканях. Кроме того, остеопротегерин вырабатывается остеобластами (Leeuw N.V. et al., 2009). OPG подавляет остеокластогенез. Он выполняет роль ложного рецептора, с которым связывается RANKL, и, таким образом, ингибируется образование зрелых остеокластов, следовательно, подавляется костная резорбция. В экспериментальных исследованиях показано, что у мышей с отсутствующим геном OPG наблюдалось раннее развитие ОП, у взрослых мышей – переломы позвонков, кальцификация аорты и почечных артерий, что и служило причиной смерти (Торопцова Н.В., 2008).

Таким образом, открытие системы RANKL–RANK–OPG позволило значительно расширить представления о патогенезе ОП. Вероятно, баланс между активатором и ингибитором костной резорбции обеспечивает нормальный механизм ремоделирования костной ткани.

Результатом дифференцировки остеобласта является формирование остеоицита, располагающегося внутри костной массы. Им принадлежит важнейшая роль в обеспечении костного метаболизма. Они регулируют активность остеокластов и остеобластов и чувствительны к механическим нагрузкам. Механические нагрузки определяют нормальный костный метаболизм и прочность кости. Известно, что низкая физическая активность неуклонно ведет к снижению прочности костной ткани, является фактором риска развития ОП.

Важнейшую роль в нормальном развитии костной ткани играет правильная дифференцировка клеточных линий мезенхимальных стволовых клеток костного мозга. Оптимальное соотношение остеобластов и адипоцитов, развивающихся из стволовых мезенхимальных клеток, обеспечивает изначально возможность нормального развития костной ткани. В постменопаузальном периоде наблюдается увеличение образования адипоцитов, содержания в костном мозге жировой ткани, что сопровождается снижением массы костной ткани (Торопцова Н.В., 2008).



В подростковом и юношеском возрасте костная масса постоянно увеличивается и достигает пика к 30–40 годам. Как правило, общая костная масса у женщин меньше, чем у мужчин, а плотность костной ткани у лиц обоего пола одинакова. С возрастом начинается потеря костной массы, однако динамика этого процесса различается в зависимости от пола.

## **6. КЛИНИКА И СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА**

Диагноз заболевания устанавливают на основании клинических данных, оценки факторов риска, лабораторных, рентгенологических данных и результатов оценки минеральной плотности кости.

### **6.1. Клиника остеопороза**

ОП – медленно развивающееся заболевание. Некоторые авторы называют его «молчаливой патологией». Клинически он заявляет о себе уже при наличии переломов – чаще тел позвонков. Переломы сопровождаются болевым синдромом. Особенностью переломов при ОП является их возникновение при минимальной травме. Это наиболее характерно для постменопаузального ОП.

Нередки случаи, когда диагноз ставят при проведении планового рентгенологического исследования в связи с другими заболеваниями. При этом обнаруживается снижение высоты тел позвонков или их клиновидная деформация.

Типичные переломы при ОП:

- переломы грудных и поясничных позвонков;
- проксимального отдела бедренной кости;
- дистального отдела лучевой кости.

Случившийся перелом вызывает боль, деформацию и функциональную недостаточность. Остеопоротические переломы позвонков приводят к снижению роста, увеличению грудного кифоза, выраженной боли в спине, нередко хронической, снижению трудоспособности, повышенной смертности. Часто тщательно собранный анамнез позволяет поставить диагноз – ОП.

Если у больного имелись эпизоды боли в спине, появлявшиеся при неловком движении, поднятии тяжести, если у него уменьшился рост более чем на 2 см за год или на 4 см за всю жизнь, изменилась фигура, спина стала «круглой», а ходьба или вынужденное пребывание в одном положении вызывают утомляемость, то с большой долей вероятности диагноз заболевания: «Остеопороз».

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу (2005 г.), диагноз ОП клинически можно поставить каждой женщине без денситометрического исследования в возрасте 70 лет, перенесших перелом вследствие минимальной травмы.

## **6.2. Лабораторная диагностика остеопороза**

Целью лабораторной диагностики ОП является:

- 1) исключение заболеваний, сопровождающихся остеопенией (в том числе таких тяжелых, как метастатическое поражение костей, миеломная болезнь, гиперпаратиреоз и др.);
- 2) выяснение причины вторичного ОП;
- 3) метаболическая характеристика ОП, что имеет важное значение для выбора метода лечения.

Методы лабораторной диагностики условно можно разделить:

а) на «рутинные лабораторные тесты», позволяющие оценить состояние минерального обмена и системных кальцийрегулирующих гормонов;

б) биохимические маркеры костного метаболизма;

в) дополнительные методы биохимического и гормонального обследования, позволяющие уточнить причину вторичного ОП, а также оценить функциональное состояние некоторых органов и систем (печень, почки, желудочно-кишечный тракт и т.д.), что необходимо при выборе метода лечения;

г) дополнительные методы обследования (расширение спектра гормонального обследования, исследования функции печени, почек, состояния желудочно-кишечного тракта) нередко необходимы для уточнения генеза вторичного ОП, выявления сопутствующих заболеваний и оценки показаний и противопоказаний для выбора того или иного метода лечения.

## ***А. Традиционные методы лабораторной диагностики***

*Среди рутинных методов* оценки состояния минерального обмена важнейшее место отводится определению уровня *кальция* (общего и ионизированного) в крови.

При первичном ОП уровень кальция в крови, как правило, находится в пределах нормальных значений. По данным некоторых авторов, постменопаузальный ОП изредка сопровождается повышением уровня кальция в крови.

Гиперкальциемия сопровождает сенильный ОП, развивающийся на почве длительной иммобилизации у больных с переломом проксимального отдела бедра.

Гиперкальциемия является лабораторным маркером гиперпаратиреоза (первичного, вторичного, третичного).

Гипокальциемия наблюдается при остеомалации, при синдроме мальабсорбции и дефиците витамина D.

Наиболее информативным является показатель экскреции кальция с мочой натоцак по отношению к содержанию креатинина в этой же порции. Полагают, что этот показатель позволяет исключить воздействие алиментарного фактора (питания) и достоверно отражает состояние резорбции костной ткани. Гиперкальцийурия характерна для первичного ОП с повышенным костным обменом.

*Уровень фосфора* в крови при первичном ОП в большинстве случаев нормальный. Гипофосфатемия характерна для первичного гиперпаратиреоза.

Лабораторная диагностика нарушений обмена кальция включает не только исследование общего и ионизированного кальция, неорганических фосфатов в крови, но и экскрецию их с мочой. Исследование рекомендуется проводить дважды – на свободной диете и на диете с фиксированным содержанием кальция (10 мг/кг массы тела) и фосфора (0,9–1,5 г/кг массы тела) (Кишкун А.А., 2007).

Важное место отводится исследованию содержания в крови магния, натрия, калия, альбумина, КОС-параметров, влияющих на содержание кальция в организме и характеризующих его метаболизм.

*Паратиреоидный гормон (паратгормон)* при постменопаузальном ОП чаще нормальный или пониженный. При сенильном и стероидном ОП нередко наблюдается его повышение. Но

в основном эти колебания не являются клинически значимыми, так как незначительно превышают нормальные значения.

Основным показанием к определению ПТГ является гиперкальциемия или фосфопения. Максимальное повышение уровня ПТГ отмечается при первичном гиперпаратиреозе (превышает в 2–12 раз референтную границу нормы).

*Кальцитонин.* Анализ литературных данных, собственные наблюдения свидетельствуют о том, что нет заболеваний костной системы, в формировании которых бы нарушение секреции кальцитонина играло важную роль. Следует признать, что определение уровня кальцитонина при ОП не имеет диагностического значения.

*Кальцитриол – 1,25(OH)2D.* Важная роль кальцитриола в минеральном гомеостазе хорошо изучена. В лабораторной практике разработаны методы определения активных форм витамина D. Определение кальцитриола в крови трудоемко, так как требуется проведение предварительной экстракции из образца, оно имеет значение только в научных исследованиях. Разработаны экстракционные иммуоферментные методы определения кальцитриола, однако референтной процедурой остается высокоэффективная жидкостная хроматография.

*25-гидроксивитамин D – 25(OH)D.* Это основная форма витамина D, циркулирующая в кровотоке. Концентрацию этого производного используют в лабораторной практике для оценки содержания витамина D в организме. «Витамин D» это обобщенное название двух родственных соединений – витамина D<sub>2</sub> (поступает с пищей) и витамина D<sub>3</sub> (синтезируется в коже под влиянием ультрафиолета). В настоящее время имеются автоматизированные хемилюминесцентные методы анализа (например, «LIASON», фирмы «DiaSorin», Италия), позволяющие оценить суммарное содержание в организме витамина D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>.

### ***Б. Биохимические маркеры костного метаболизма***

На протяжении всей жизни в организме человека происходит костное ремоделирование. Последнее заключается в последовательных процессах разрушения (рассасывания) костной ткани (костная резорбция) и последующего синтеза нового костного матрикса, его минерализации (костное формирование). Костное ремоделирование направлено на регуляцию фосфорно-

кальциевого гомеостаза. Выделяют биохимические маркеры костеобразования и костной резорбции (табл. 2).

Таблица 2

**Биохимические маркеры резорбции и образования кости**

Маркеры образования	Маркеры резорбции
<p><i>Продукты остеобластов:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– остеокальцин;</li> <li>– щелочная фосфатаза;</li> <li>– костная щелочная фосфатаза</li> </ul> <p><i>Продукты формирования коллагена:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– сывороточные пропептиды коллагена I типа (С-терминальный – P1CP и N-терминальный – P1NP)</li> </ul>	<p><i>Продукты остеокластов:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– тартратрезистентная кислая фосфатаза</li> </ul> <p><i>Продукты деградации коллагена:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– гидроксипролин, пиридинолин и дезоксипиридинолин мочи;</li> <li>– коллагеновые перекрестные группы (collagen cross-links) – N-концевой телопептид, С-концевой телопептид – <math>\beta</math>-CrossLaps</li> </ul>

Остановимся на характеристике наиболее значимых маркеров костного обмена и лабораторных методах, которые в настоящее время используются для их количественного определения в сыворотке крови и моче.

***Маркеры костного формирования***

Наиболее точными маркерами костеобразования принято считать уровень *костного изофермента щелочной фосфатазы и остеокальцин*.

*Костный изофермент щелочной фосфатазы (КЩФ)* секретируется остеобластами, участвует в созревании матрикса и его минерализации. Биологическая роль щелочной фосфатазы заключается в расщеплении органического пирофосфата (ингибитора процесса минерализации) до двух неорганических фосфатных остатков, что способствует росту кристаллов гидроксиапатита. Таким образом КЩФ участвует в минерализации костного матрикса и его созревании. КЩФ осуществляет свое действие при участии кальцитриола.

Время полужизни КЩФ в крови составляет 1–2 дня, фермент не разрушается печенью и выводится почками. Определение концентрации КЩФ считается более значимым показателем, чем определение активности общей щелочной фосфатазы, поскольку повышение последней может быть также связано с повышением печеночной фракции изофермента. Значительное увеличение КЩФ в сыворотке или плазме крови наблюдается при росте костей, болезни Педжета, первичном гиперпаратиреозе, остеомалации и связано с высокой активностью остеобластов. Измерение концентрации КЩФ в сыворотке крови целесообразно применять при обследовании пациентов с ОП, почечной остеодистрофией и метастазами в кости для оценки метаболизма остеобластов. Определение общей щелочной фосфатазы принято в качестве метода диагностики и контроля у пациентов с болезнью Педжета.

Отличие ОП от болезни Педжета и почечной остеодистрофии состоит в том, что метаболические костные заболевания отличаются резким изменением обмена костной ткани. Первичный и вторичный гиперпаратиреоз, а также остеомалация, связанная с дефицитом витамина D, наличие костных метастазов также сопровождаются значительным увеличением активности щелочной фосфатазы.

При ОП метаболические изменения могут быть не столь выраженными или отсутствовать.

Повышение активности щелочной фосфатазы у больных с ОП является признаком высокого риска новых переломов костей или сочетания с остеомалацией.

Определение КЩФ иммуноферментным методом с хемилюминесцентной детекцией результата на анализаторе «Access 2» фирмы «Beckman Coulter» (США) получило коммерческое название – определение остасты. Также в лабораторной практике используется методика электрофоретического определения КЩФ, коэффициент корреляции ( $r$ ) между двумя методами определения КЩФ составляет 0,9418.

В ряде исследований показано, что клинически достоверное снижение концентрации КЩФ через 3 и 6 месяцев является индикатором изменения ремоделирования костной ткани под действием алендроната.

К числу наиболее изучаемых маркеров костного формирования относится *остеокальцин (ОК)*, который продуцируется

активными остеобластами. ОК является неколлагеновым белком костного матрикса, состоит из 49 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу 5,7 кДа. В структуре ОК имеются три остатка  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислоты. В синтезе ОК участвует витамин К. Карбоксилированные остатки в структуре ОК способны связывать ионизированный кальций и, таким способом, белок взаимодействует с гидроксиапатитом и участвует в минерализации.

Основная часть остеокальцина (90 %) прочно связана с гидроксиапатитом и только 10% вновь синтезированного ОК поступает в кровь. Циркулирующий в периферической крови ОК считается чувствительным маркером костного ремоделирования. Его определение имеет важное диагностическое значение при ОП, гиперпаратиреозе и остеодистрофии. В крови ОК циркулирует в интактной форме (аминокислоты 1–49). Интактный ОК не связан с костным матриксом. Повышение интактного ОК в сыворотке крови отражает синтез новых остеобластов.

После попадания в кровотоки из внеклеточной жидкости остеокальцин подвергается быстрой протеолитической деградации на полипептидные фрагменты: аминокислоты 1–19 (N-концевой), 20–43 (MID), 1–43 (N-MID), 44–49 (C-концевой), 20–49 (MID-C). Диагностическое значение имеет большой N-MID-фрагмент ОК.

При ОП уровень ОК в крови может не изменяться или быть повышенным. Заметно повышается концентрация ОК в период пубертата, когда наблюдается активный рост костей. Поскольку фрагменты ОК экскретируются почками, при выраженном снижении клубочковой фильтрации (хроническая почечная недостаточность) уровень ОК в крови может быть повышен.

Для определения интактного ОК и его большого фрагмента N-MID (аминокислоты 1–43) разработаны иммуноферментные и хемилюминесцентные методы анализа. Вместе с тем, выявлены большие колебания концентрации остеокальцина при исследовании одной и той же сыворотки с помощью различных тест-наборов. Частично эти различия могут быть связаны с качеством стандартов, используемых для построения калибровочной кривой для остеокальцина, но наиболее вероятно, что причина колебаний заключается в различной специфичности антител к фрагментам ОК. Предполагается, что большинство методов анализа определяет только N-концевой фрагмент ОК, который не дает

информации об истинной концентрации интактного остеокальцина. Вместе с тем, более информативны тест-системы, которые распознают как N-концевой, так и средний участки молекулы остеокальцина (N-MID ОК), что соответствует концентрации интактной молекулы ОК. В настоящее время уже разработаны и автоматизированы методы определения ОК – интактного и N-MID на основе двойных антител.

При определении ОК необходимо учитывать его суточные колебания. Показано снижение уровня этого белка в ранние утренние часы и повышение в вечернее время. Для сведения к минимуму вариабельность результатов, обусловленных циркадными ритмами или пищевыми продуктами, проводить забор крови для анализа рекомендуется утром и натощак.

Остеокальцин является наиболее специфическим маркером остеобластической активности. При первичном ОП определяет-ся нормальный и/или слегка повышенный уровень остеокальци-на. Его повышенное содержание при первичном ОП выявляется у лиц с высоким уровнем костного обмена. Повышение уровня остеокальцина при сенильном ОП может указывать на увеличе-ние риска переломов бедра.

Коллаген I типа – основной белок матрикса кости. Он синте-зируется остеобластами в виде предшественника проколлагена I типа, который имеет дополнительные N- и C-концевые про-пептиды. В процессе фибриллогенеза сначала специфические пептидазы отщепляют от проколлагена I типа дополнительные карбокси- и аминотерминальные фрагменты, молекула колла-гена I типа превращается в молекулу тропоколлагена и включа-ется в построение коллагеновых волокон. Пропептиды коллаген-а I типа высвобождаются в кровь исключительно при синтезе коллагена.

*N-терминальный пропептид проколлагена I типа (P1NP)* имеет глобулярную структуру с молекулярной массой 117 кДа, которая стабилизирована дисульфидными связями. Период полужизни свободного P1NP в сыворотке крови составляет 6 – 8 мин.

*C-терминальный пропептид проколлагена I типа (P1CP)* так-же имеет глобулярную структуру с молекулярной массой 70 кДа, он выводится из кровотока путем связывания с рецепторами эн-дотелиальных клеток печени.

Соотношение между количеством коллагена, откладывае-мого в костный матрикс, и количеством пропептидов P1CP или



P1NP, поступающих в кровоток, теоретически равно 1, поэтому по уровню P1CP (P1NP) можно косвенно судить о способности остеобластов синтезировать коллаген I типа. P1CP не фильтруется почками, и, следовательно, его уровень в крови не зависит от состояния клубочковой фильтрации.

В настоящее время разработан метод определения PINP на хемилюминесцентном анализаторе «Elecys» Roche, Швейцария. Концентрация P1NP в сыворотке крови отражает изменения в синтезе de novo коллагена I типа. Определение PINP применяется при обследовании женщин с подозрением на ОП и для оптимизации терапии.

### ***Маркеры костной резорбции***

*Кислые фосфатазы* относятся к группе лизосомальных ферментов остеокластов, которые проводят гидролиз фосфорных моноэфиров в кислой среде. С помощью электрофореза было выделено шесть изоферментов (тип 0 - 5). В процессе активной резорбции кости, остеокласты секретируют две формы кислой фосфатазы: изофермент с молекулярной массой 100 кДа, который ингибируется тартратом и *тартратрезистентный изофермент (ТРКФ)* с молекулярной массой 34 кДа. Уровень ТРКФ остеокластов увеличивается при действии ПТГ и уменьшается под влиянием кальцитонина. В норме небольшие количества ТРКФ присутствуют в печени, простате, почках, эритроцитах и тромбоцитах.

*Продукты деградации коллагена I типа.* Молекулы костного коллагена образованы тремя субъединицами, каждая из которых представляет собой полипептидную цепь, содержащую примерно 1000 аминокислот. Коллаген I типа содержит две  $\alpha$ -цепи; формула его субъединичной структуры –  $[\alpha_1(I)_2]\alpha_2$ .

Все другие типы коллагенов содержат по три идентичные  $\alpha$ -цепи. Характерной особенностью коллагена I типа является высокое содержание остатков гидроксизина. Отдельная цепь коллагена I типа представляет плотную левозакрученную спираль, содержащую три аминокислотных остатка на виток, а три цепи образуют тройную спираль, которая формируется за счет жестких пирролидиновых колец аминокислот, ограничивающих гибкость цепи и способствующих формированию вторичной структуры в виде трехцепочечной структуры. После образова-

ния тримеров и их объединения в фибриллы между цепями образуются ковалентные связи.

В процессе остеокластической резорбции кости в кислой среде под воздействием протеаз происходит деградация коллагеновых фибрилл на разной величины пептидные фрагменты: поперечносвязанный С-телопептид коллагена I типа (СТх), поперечносвязанный N-телопептид коллагена I типа (NTх), свободные формы пиридинолина (Pyr) и дезоксипиридинолина (Dpyr), а также Pyr и Dpyr, связанные с остатками пептидов различных размеров (общие Pyr и Dpyr), которые появляются в кровотоке и экскретируются с мочой.

В процессе резорбции карбокситерминальный телопептид (СТх), содержащий сшивку из Pyr или Dpyr с фрагментом молекулы коллагена, попадает в кровоток, а затем в мочу. В составе карбокситерминального телопептида коллагена I типа (СТх) имеются две  $\alpha_1(I)$ -цепи. В отличие от NTх, СТх в крови подвергается дальнейшей деградации с образованием большого количества продуктов, различающихся по строению и величине. С-концевой телопептид получил название CrossLaps. Различают  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеры CrossLaps. Доля  $\beta$ -изомеров возрастает при старении кости, поэтому повышение концентрации « $\beta$ -кросслапов» свидетельствует о резорбции кости взрослого человека, а повышение уровня  $\alpha$ -изомеров – о резорбции молодой кости.

Очень часто под термином  $\beta$ -CrossLaps подразумевается С-терминальный телопептид, продукт деградации коллагена I типа. Хемилюминесцентный метод определения этого показателя широко используется в лабораторной диагностике ОП.

Иммунохимическое определение СТх ( $\beta$ -CrossLaps) коррелирует с результатами гистоморфометрии биоптатов кости. Отмечены суточные колебания в крови с пиком концентрации в ночное время. При костном метастазировании наблюдается более чем 20-кратное увеличение концентрации С-телопептида в сыворотке крови, его уровень увеличивается после менопаузы и приходит к норме через год после лекарственной терапии бифосфонатами. Концентрация СТх у детей выше, чем у взрослых.

*Дезоксипиридинолин (Dpyr)* образуется вследствие ферментативного воздействия лизирующей оксидазы на аминокислоту лизин. При резорбции костей Dpyr выделяется в кровоток и экскретируется в мочу в неизмененном виде.

На сегодняшний момент признано, что наибольшей специфичностью отличается определение поперечных сшивок коллагена из пиридинолина и дезоксипиридинолина.

Друг считается более специфичным маркером костной резорбции, чем Руг, так как Руг находится не только в кости, но и хряще и других тканях, содержащих разные типы коллагена. Доля Друг в костной ткани значительно больше. В ряде исследований показано, что экскреция Друг увеличивается при повышении костной резорбции. Выведение Руг с мочой не всегда связано с повышением резорбции костной ткани. Руг отражает обмен коллагена других тканей, которые его содержат, например хряща. При одновременном с костной резорбцией поражении хрящей определение пиридинолина не адекватно степени костной резорбции, поскольку не известна доля Руг, связанного с разрушением коллагена II типа хрящевой ткани. Концентрация Друг не зависит от алиментарного фактора. Уровень Друг обычно приводят в соответствие с концентрацией креатинина в моче.

Для исключения суточных колебаний этого показателя концентрацию Друг определяют во второй порции утренней мочи, которую забирают в одно и то же время (около 11.00 ч).

Пиридинолин и дезоксипиридинолин и мочевые пептиды (N-концевой телопептид и C-концевой) довольно точно отражают костную резорбцию. Эти биохимические маркеры могут быть использованы для оценки риска развития остеопороза, для динамического наблюдения в качестве показателя изменения кости, в том числе на фоне терапии.

Маркеры резорбции (Друг и  $\beta$ -CrossLaps) рекомендуется использовать для предсказания риска переломов. Показано, что превышение более чем на два стандартных отклонения средних значений Друг и  $\beta$ -CrossLaps для женщин в пременопаузе связано с двукратным увеличением риска переломов от ОП.

В настоящее время имеется возможность определения разнообразных соединений, ответственных за определенные стадии обмена костной ткани.

Однако не все из маркеры резорбции имеют одинаковую диагностическую значимость при заболеваниях костной системы. Наиболее эффективными показателями костеобразования признаны остеокальцин и изофермент костной щелочной фосфатазы (определение массовой доли), а маркерами резорбции – Друг и  $\beta$ -CrossLaps в моче.

Клиническое применение современных биохимических маркеров костного обмена представлено в табл. 3.

Таблица 3

**Клиническое применение современных биохимических маркеров ремоделирования костной ткани**

Наименование показателя	Клиническое применение
Остеокальцин (N-MID)	Прогноз темпа потери костной массы – у лиц с высоким дефицитом гормонов; – первичный гиперпаратиреоз; – болезнь Педжета; – гипертиреозидизм с почечной недостаточностью; – мониторинг костного метаболизма (формирования) при назначении антирезорбтивной терапии
Дезоксипиридинолин (Dpyr)	Выявление пациентов с высоким риском развития остеопороза: – маркер резорбции кости; – эффективность антирезорбтивной терапии; – остеолитический рак с метастазами в кость; – первичный гиперпаратиреоз; – гипертиреоз; – болезнь Педжета; – прогноз перелома шейки бедра
Коллагеновые перекрестные группы и С-концевые телопептиды коллагена I типа ( $\beta$ -CrossLaps)	Маркер резорбции кости; – прогноз восстановления минеральной плотности кости после антирезорбционной терапии (гормонозаместительная, бифосфонатами); – прогноз перелома шейки бедра

По данным многочисленных исследователей, биохимические маркеры костного ремоделирования используются для наблюдения за динамикой минерального обмена в костной ткани при длительном лечении ОП, они значительно раньше (несколько

месяцев терапии) позволяют определять эффективность того или иного препарата, чем изменение МПК, измеренное с помощью остеоденситометрии (заметные изменения МПК наступают при терапии в течение 1 года).

В 2004 г. Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам опубликовал рекомендации по использованию маркеров ремоделирования костной ткани ([www.nccls.org](http://www.nccls.org)). Маркеры костного ремоделирования могут использоваться не только для оценки ОП. Они имеют диагностическое значение при других патологиях костной ткани – при болезни Педжета, гиперпаратиреозе (первичном и вторичном) и других метаболических заболеваниях костей. В ряде исследований убедительно показано, что биохимические маркеры костного ремоделирования информативны для раннего выявления лиц, имеющих исходно высокую скорость потери костной массы при скрининге остеопороза в группах риска (преклонный возраст пациента, частые переломы, операции на желудке и др.). С этой же целью проводится измерение концентрации гормонов.

Таким образом, сегодня биохимические маркеры ремоделирования костной ткани диагностически значимы не только при ведении пациентов с ОП. Сферами их использования также являются мониторинг терапии и возможность предсказывать риск переломов. Биохимический мониторинг терапии пациентов с ОП помогает выявлять пациентов, не ответивших на терапию или не принимающих препараты регулярно, что способствует своевременной оптимизации лечения.

Из изложенного следует, что в арсенале современных лабораторий имеются коммерческие тест-системы для определения биохимических маркеров костного ремоделирования, которые позволяют расширить диагностические возможности и дополняют инструментальные методы исследования костной ткани.

### ***Клинические рекомендации по использованию биохимических маркеров ремоделирования костной ткани***

Международной организацией по ОП рекомендуется использовать биохимические маркеры ремоделирования костной ткани у женщин с ОП в постменопаузе для мониторинга антирезорбтивной терапии (табл. 4).

Мониторинг антирезорбтивной терапии  
(IOF, [www.osteofound.org](http://www.osteofound.org))

Тип маркера	Терапия	Ожидаемый результат	Частота измерения
Маркер костной резорбции	Антирезорбтивная терапия	Снижение маркера на 35–55%	До начала лечения, через 3 мес., мониторинг каждые 6 и 12 мес.
Маркер костеобразования	Антирезорбтивная терапия	Снижение маркера на 40%	До начала лечения, через 6 мес., мониторинг каждые 6 мес.
	Анаболическая	Повышение маркера на 40%	До начала лечения, через 3 мес, мониторинг каждые 6 и 12 мес.
Маркер костного ремоделирования	Антирезорбтивная терапия	Снижение маркера на 20–40%	До начала лечения, через 3 мес., мониторинг каждые 6 и 12 мес.

Для мониторинга антирезорбтивной терапии предпочтительно назначать два показателя – по одному из группы маркеров костной резорбции и костеобразования. С помощью автоматических хемилюминесцентных анализаторов можно определить следующие маркеры:

- костная резорбция – Друп (DPD) или  $\beta$ -CrossLaps;
- костеобразование – остаза или ОК (N-MID) и P1NP.

Анализируемыми образцами биологического материала для определения так называемых костных маркеров служат: сыворотка крови и моча.

Сыворотка: кровь из вены забирается утром (до 9.00 ч) натощак.

Моча: забирается порция мочи во время второго после утреннего мочеиспускания в районе 10–11.00 ч натощак.

Референсные значения устанавливаются для здоровых 35–40-летних женщин в менопаузе.

До начала антирезорбтивной терапии достаточно однократного базового измерения уровня маркеров костного ремоделирования.

Высокие уровни маркеров костной резорбции (выше диапазонов, принятых для женщин в пременопаузе на +2SD) связаны с примерно двукратным повышением риска переломов от ОП. Очень высокий уровень маркеров ремоделирования у пациентов с ОП может быть связан с наличием других метаболических заболеваний костной ткани или опухолевой патологией.

### **6.3. Лучевые методы диагностики остеопороза**

Длительное время наиболее распространенным и общепринятым методом диагностики ОП был (остается и по сей день) рентгенологический. Необходимо отметить, что рентгенологические признаки ОП появляются тогда, когда 20–30% костной массы уже потеряно. В настоящее время разработаны четкие критерии, позволяющие поставить диагноз ОП при рентгенологическом исследовании скелета. В то же время, рентгенография костей является единственным методом исследования, позволяющим оценить анатомические особенности костей и структуру костной ткани, а также различные повреждения костей.

В соответствии с клиническими рекомендациями в качестве основного диагностического теста ОП используют оценку минеральной плотности кости в области позвоночника, шейке бедра и в других частях скелета. Используется двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Эта методика получила наиболее широкое признание. Критерии оценки показателей остеоденситометрии для постановки диагноза остеопения и ОП разработаны ВОЗ и были приведены нами выше. Привлекательность метода заключается в отсутствии инвазивности, а главное, он позволяет с высокой точностью определять степень потери костной массы. В сочетании с клиническими признаками и оценкой всех необходимых биохимических маркеров он является незаменимым в диагностике ОП.

Вместе с тем, это не означает, что остеоденситометрию необходимо проводить всем поголовно в возрасте, например, 50 лет. Целесообразность использования метода в сочетании с клиническими данными, оценкой факторов риска значительно повышает его информативность.

Наиболее точным методом оценки риска переломов и снижения минеральной плотности кости является проведение остеоденситометрии в поясничном отделе позвоночника и проксимальных отделах бедренных костей.

Показания к проведению остеоденситометрии:

- женщины в возрасте 65 лет и старше;
- женщины в период постменопаузы в возрасте до 65 лет с факторами риска;
- мужчины в возрасте 70 лет и старше;
- взрослые с переломами при минимальной травме в анамнезе;
- взрослые с заболеваниями или состояниями, приводящими к снижению костной массы, особенно женщины в возрасте старше 45 лет и мужчины в возрасте 60 лет;
- взрослые, принимающие препараты, снижающие костную массу;
- мониторинг эффективности лечения ОП.

Следует подчеркнуть, что стандартная рентгенография и остеоденситометрия в сочетании дают значительно больше информации в отношении оценки ОП, его осложнений, позволяют провести дифференциальный диагноз между различными патологическими процессами в костях.

## **7. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ**

Широкое использованию источников ионизирующего излучения в различных отраслях народного хозяйства, медицине и науке, техногенные катастрофы, военные ядерные испытания способствуют увеличению частоты лучевых поражений. Биологическое действие ионизирующей радиации обусловлено внешним и внутренним облучением вследствие инкорпорации радиоактивных веществ.

Вид излучения, распределение дозы во времени, возраст и индивидуальные особенности облученного организма имеют важное значение в оценке радиационно-обусловленных эффектов.

Лучевые повреждения костной ткани развиваются, главным образом, при поглощенной дозе, превышающей 30 Гр. Поражение кости возникает чаще у лиц молодого возраста при низкоэнергетическом облучении, обычно рентгеновском.

Известна группа радионуклидов, обладающих избирательной способностью к накоплению в костной ткани. К ним относятся: радий, торий, плутоний, цирконий, итрий, барий, стронций и др.



Патологические процессы, развивающиеся в костях в результате внутреннего облучения, по своему характеру напоминают такие при внешнем облучении и определяются не только их количеством и характером излучения, но и продолжительностью периода полураспада и быстротой выведения из организма.

ОП, остеосклероз, атрофии и перестройки костной структуры встречаются в различных сочетаниях и неодинаковой степени выражены при лучевых поражениях. Наиболее часто процесс лучевого поражения начинается с rarefакции костей, а затем развиваются остеосклероз и перестройка. При тяжелых лучевых поражениях на фоне диффузного ОП нередко развивается очаговый некроз, при этом пораженные отделы кости приобретают ноздреватую структуру. В дальнейшем участки остеонекроза постепенно рассасываются и замещаются соединительной тканью или обызвествляются.

По данным литературы, посвященной оценке состояния здоровья участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, у большинства (в 60–85%) имеются жалобы на боли в различных костях скелета и артралгии (в спине, суставах, костях рук и ног).

Анализ рентгенограмм позвоночника участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС показал признаки разной степени выраженности ОП у 81% пациентов, а при оценке рентгенограмм костей голени в 50% случаев обнаружены периостальные наслоения (симптом Пьера Мари–Бомберра), характерные для туберкулезной, раковой и ряда других интоксикаций.

При гистоморфометрическом исследовании биоптатов костной ткани из гребешка подвздошной кости 16 ликвидаторов аварии на ЧАЭС выявлено 3 типа изменений:

- а) в 12,5% – сохранение объема губчатой кости и ОП кортикальной кости;
- б) в 50% – одновременная потеря губчатой и кортикальной кости (смешанная форма ОП);
- в) в 37,5% – увеличение объема губчатой кости, сочетающееся с уменьшением или полным отсутствием линий склеивания в губчатой кости, снижением аппозиции нового костного вещества в кортикальной пластинке и отсутствием остеонидной ткани (остеосклероз).

Обследование мужчин–ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС показало, что с 5–7-го года после аварии у них отмечал-

ся устойчивый рост различных заболеваний костно-мышечной системы. Наиболее отчетливо это прослежено у ликвидаторов, находившихся в месте аварии в 1986 г. и получивших дозу облучения более 20 сГр. У 30–70% ликвидаторов этой группы в указанный период времени после аварии имелись признаки метаболических остеопатий (Алексанин С.С., 2008).

После аварии на ЧАЭС прошло 23 года. Возраст ликвидаторов с выявленной патологией, а также тех, у кого в тот период она не выявлялась, увеличился на 23 года, и большинство из них стали лицами пожилого и старческого возраста. Большинство ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС страдают различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями пищеварительного тракта, эндокринной системы. Предстоит оценить «вклад» этих заболеваний в развитие ОП у данной группы больных. Кроме того, исследованиями многих авторов показано, что комплекс биологических изменений, возникший у ликвидаторов Чернобыльской аварии, на молекулярном уровне предрасполагает к преждевременному старению организма, опережающему их биологический возраст. Проблема ОП у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС до конца не изучена и с каждым годом становится более актуальной.

В связи с этим изучение особенностей патогенеза, ранняя диагностика, лечение и профилактика ОП у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС является важной медико-социальной задачей.

### **7.1. Распространенность остеопороза у мужчин-ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС**

Сотрудниками ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (ВЦЭРМ) проводилось динамическое наблюдение за состоянием здоровья участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде – через 13, 17 и 23 года после катастрофы (рис. 1). Показана высокая частота распространенности остеопенического синдрома (ОПС) – остеопении и ОП среди мужчин.

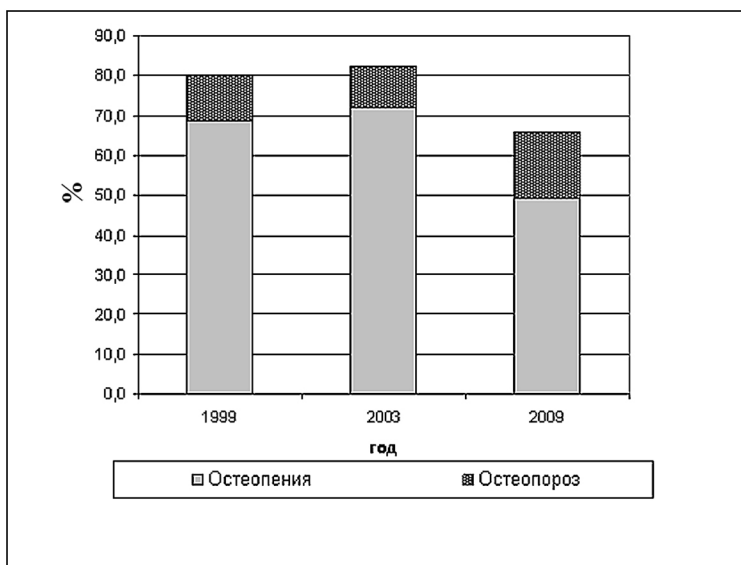


Рис. 1. Частота выявления остеопенического синдрома среди ликвидаторов в отдаленный период после аварии на ЧАЭС

Так, в 1999 г., по данным денситометрического обследования в группе ликвидаторов из 100 человек (медиана возраста – 45 лет), ОПС был выявлен в 80% случаев. Значения Т-критерия находились в пределах от  $-1$  SD до  $-3,2$  SD, и все пациенты имели риск переломов в исследованных участках скелета:

- у 33% ликвидаторов было поражение костной ткани с преимущественно трабекулярным типом строения;

- смешанный тип поражения (трабекулярная и кортикальная кость) наблюдали у 67% (Никифорова И.Д., 1999).

Аналогичные данные по распространенности остеопоротических изменений у ликвидаторов, проживающих в Северо-Западном регионе России, были получены сотрудниками ВЦЭРМ в 2003 г. при обследовании 29 человек (медиана возраста – 45 лет).

Позднее, в 2009 г. при обследовании 79 ликвидаторов ОПС был выявлен в 65,8% случаев. На данный период наблюдения возраст обследованных увеличился в среднем на 10 лет, медиана возраста составляла 56 лет, интервал min–max [45; 80].

Следует отметить, что если в течение динамического наблюдения частота ОПС среди мужчин–ликвидаторов не возросла, то доля пациентов с ОП имела тенденцию к увеличению и в 2009 г. составила 16,4%. Исследования МПК были проведены методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на денситометре DPX-L фирмы «Lunar» (США) одним оператором.

Многоплановое комплексное обследование, клинические данные позволили исключить у ликвидаторов заболевания, приводящие к развитию ОП. Среди сопутствующей соматической патологией были кислото-зависимые заболевания органов пищеварения (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), выявленные у большинства обследованных после участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (болели более 20 лет).

Рентгенологическое и компьютерное исследование костей, наряду с остеоденситометрией, показало, что у ликвидаторов выявляется преимущественное (изолированное и смешанное) поражение костей с трабекулярным типом строения. Это значительно повышает риск компрессионных переломов позвонков. Костная масса кортикальной кости при этом снижается незначительно.

Высокая частота остеопении у ликвидаторов указывает на необходимость широкого использования DEXA для раннего выявления этой патологии.

## **7.2. Влияние возрастных изменений гормонально-метаболических показателей на формирование остеопороза у мужчин-ликвидаторов**

После Чернобыльской катастрофы прошло более 20 лет. За это время лица, подвергшиеся радиационному воздействию перешли в тот возрастной период, когда начинают проявляться инволютивные изменения обмена веществ.

Старение в норме сопровождается потерей костного минерала, изменением плотности костной ткани и преимущественным разрушением трабекулярной архитектуры кости. Зависимые от возраста факторы объясняют формирование сенильного ОП у мужчин.

Мы попытались определить влияние возрастных изменений гормонально-метаболических показателей на формирование ОП

у мужчин, принимавших в возрасте 30 – 50 лет участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. В 2009 г. в клинике ВЦЭРМ обследовано 79 мужчин–ликвидаторов, среди них в возрасте до 60 лет было 52 человека (медиана возраста – 52 года), а в возрасте более 60 лет – 27 человек (медиана возраста – 61 год). На момент обследования данный контингент лиц постарел на 20 лет.

Частота распределения ОПС в зависимости от возраста обследованных лиц представлена на рис 2. По классификации возрастных периодов ВОЗ (1973 г.) мужчины старше 60–74 лет считаются пожилыми. В нашем исследовании 34,2% лиц относились к данной категории. С увеличением возраста изменилась структура потери МПК – среди пожилых пациентов уменьшилась доля лиц без изменения МПК и с остеопенией, но увеличилась – с ОП.

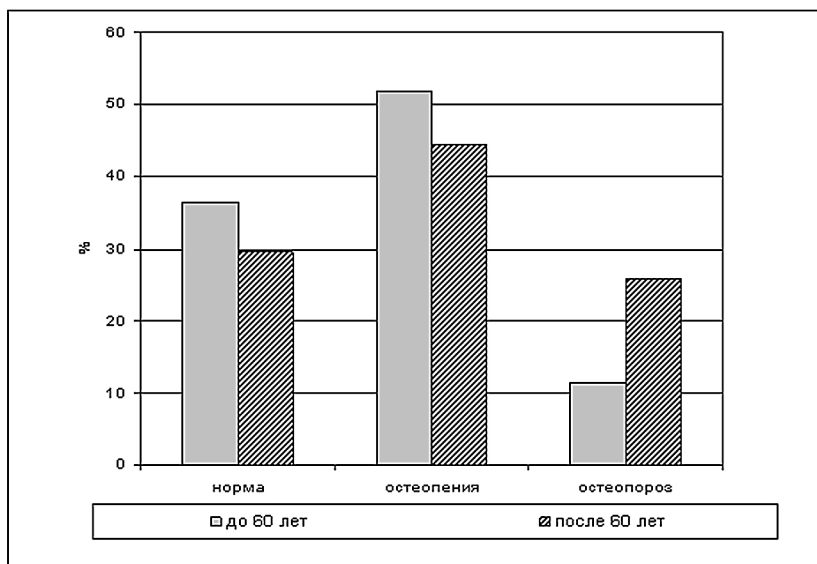


Рис. 2. Структура возрастных остеопоротических изменений у мужчин–ликвидаторов.

Гормонально-метаболические факторы, влияющие на инволюционное изменение скорости потери костной массы у мужчин, по-видимому, играют важную роль в патогенезе ОП.

У мужчин–ликвидаторов без ОПС была выявлена достоверная зависимость от возраста ДГЭА–сульфата, гормона ро-

ста, общего тестостерона и кальцидиола – 25(ОН)D (табл. 5). Результаты исследований, обработанные статистически и представленные в таблице, дают возможность судить о динамике медианы параметра, достоверности и интерквартильном отрезке [25; 75] в соответствии с современными требованиями.

Таблица 5

**Влияние возраста на изменение гормонально-метаболических показателей у мужчин–ликвидаторов**

Параметр	Возраст		p*
	до 60 лет (n=19)	после 60 лет (n=8)	
Са общий, ммоль/л	2,4 [2,2; 2,5]	2,4[2,3; 2,5]	0,5591
Са ион, моль/л	1,19 [1,16; 1,21]	1,20[1,18; 1,20]	0,9418
ТТГ, мМЕ/л	1,5 [1,2; 2,1]	1,2 [0,8; 1,9]	0,3666
ДГЭА-S, мкмоль/л	4,7 [3,1; 7,5]	2,4 [1,8; 2,6]	<b>0,0026</b>
СТГ, нг/мл	0,2 [0,1; 0,5]	0,7 [0,1; 1,3]	<b>0,0790</b>
ИРФ-I, нг/мл	86 [72; 141]	112 [91; 135]	0,1516
Е <sub>2</sub> , пмоль/л	164 [129; 207]	165 [135; 207]	0,8318
Т, нмоль/л	14,6 [10,7; 16,3]	12,9 [11,4; 16,1]	<b>0,0261</b>
ПТГ, пмоль/л	4,7 [3,7; 5,3]	6,5 [3,6; 7,8]	0,3666
Кальцитонин, пг/мл	2,9 [0,9; 6,0]	5,5 [1,1; 9,3]	0,6327
25 (ОН)D, нмоль/л	98 [80; 103]	77 [72; 84]	<b>0,0631</b>
ОК, нг/мл	7,8[ 6,7; 9,0]	6,2[4,1; 7,7]	0,0844
Остаза, мкг/л	12,5 [10,7; 13,2]	10,9 [8,6; 13,2]	0,1932
Друг/Сг, нМ/мМ	3,6[3,1; 4,2]	3,2[2,5; 4,2]	0,1843

\* значение p для U-теста Манна–Уитни, выделены – статистически значимые различия.

Мы не получили изменения показателей минерального обмена, хотя, по данным некоторых авторов, общий и ионизированный кальций немного снижается с возрастом, а экскреция с мочой – увеличивается (Nordin B., 1991). Эти противоречия могут

быть связаны с использованием различных методик и критериев отбора, а также географической вариабельностью гомеостаза кальция.

Возраст оказал небольшое влияние на концентрацию интактного ПТГ, медиана показателя увеличилась у пожилых ликвидаторов, однако эта разница не была достоверной. Возможно, едва уловимая гипокальциемия (в нашем случае гипокальциемия не была подтверждена лабораторными методами) является важной причиной зависимых от возраста изменений секреции ПТГ.

Мы получили достоверное увеличение с возрастом гормона роста. По данным литературы, старение сопровождается прогрессирующим, но изменчивым снижением уровней СТГ и ИРФ-1. Изменчивость статуса СТГ, которая проявляется в любом возрасте, обуславливается циклическим характером секреции гормона и его гетерогенностью.

Достоверное снижение с возрастом уровня 25-гидроксивитамина D является основным фактором, определяющим возрастной дефицит продукции кальцитриола –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Возможно, компенсаторное повышение уровней гормона роста и ИРФ-1 стимулирует почечный синтез кальцитриола. Дефицит витамина D зависит от низкой солнечной инсоляции, характерной для Северо-Запада России, снижения абсорбции кальция в кишечнике, низкого поступления витамина D с пищей.

Показана тенденция к повышению уровня кальцитонина при старении мужчин, хотя роль этого показателя в нормальных физиологических процессах обсуждается. Высказывается мнение, что с возрастом уровень кальцитонита может снижаться. Однако нет данных, подтверждающих негативное влияние низкого кальцитонина на потерю костной массы.

Исследование у мужчин Друг не выявило повышения с возрастом. Наблюдалась тенденция к инволюционному снижению остеокальцина, концентрация костной щелочной фосфатазы практически не изменилась. Можно предположить, что обмен костной ткани у мужчин не повышается с возрастом.

Таким образом, показано, что большинство факторов, связанных с метаболизмом кальция, меняется в процессе физиологического старения. Выявленные возрастные изменения гормонально-метаболических показателей далее будут учтены при сопоставлении групп сравнения – мужчин–ликвидаторов с ОПС и без изменения МПК.

### 7.3. Минеральная плотность кости и биохимические показатели костного метаболизма у мужчин–ликвидаторов

В исследовании приняли участие 79 мужчин–ликвидаторов в возрасте от 43 до 80 лет. После участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС прошло 23 года.

Используя современный метод диагностики ОП – DEXA, было выявлено изменение МПК до остеопении у 39 человек (49,4%), до ОП – у 13 человек (16,4%), без изменения МПК – у 27 человек (34,2%). Пациенты без изменения МПК составили контрольную группу.

При проведении денситометрии измерялись МПК: поясничного отдела позвоночника ( $L_1-L_{IV}$ ), проксимального отдела левой бедренной кости (БК), левого предплечья.

В табл. 6 представлены данные по распространенности ОП и остеопении у мужчин–ликвидаторов в различных отделах скелета.

Таблица 6

#### Распространенность остеопороза и остеопении у мужчин-ликвидаторов в различных отделах скелета (n=79)

Отдел скелета	ОП	Остеопения
$L_1-L_{IV}$	6 (7,6%)	24 (30,4%)
Проксимальный отдел левой БК	5(6,3%)	41 (51,9%)
Кости левого предплечья	9 (11,4%)	32 (40,5%)

Наименьшие изменения наблюдались в области тел позвонков, а наибольшие – в дистальном отделе предплечья и шейки бедра.

Значения T-оценки находились в пределах от  $-1SD$  до  $-3,2SD$ . У ЛПА преобладало изолированное поражение костной ткани, преимущественно с трабекулярным типом строения, в незначительном количестве случаев был выявлен смешанный тип поражения, в единичных случаях – изолированное поражение костной ткани преимущественно с кортикальным типом строения.

В группе мужчин-ликвидаторов с ОПС и без изменения МПК не было выявлено статистически значимых различий между уровнями общего кальция, ионизированного кальция, эстрадиола, тестостерона, кальцитонина, оастазы и дезоксипиридинолина (табл. 7, 8).



## Характеристика групп исследования лиц до 60 лет

Параметр, ед. измерения	Возраст до 60 лет			
	ОП (n=6)	Остеопения (n=27)	Контроль (n=19)	p*
Са общий, ммоль/л	2,5 [2,4; 2,6]	2,4 [2,3; 2,5]	2,4[2,2; 2,5]	
Са ионизир, моль/л	1,19 [1,17; 1,21]	1,19 [1,17; 1,21]	1,19 [1,16; 1,21]	
ТТГ, мМЕ/л	<b>0,95 [0,7; 1,0]</b>	1,5 [1,0; 2,3]	1,5[1,2; 2,1]	<b>0,014</b>
ИРФ-I, нг/мл	102 [78; 117]	90 [74; 112]	86[72; 141]	
Инсулин, мМЕ/л	9,0 [4,3; 10,2]	5,6 [4,3; 10,4]	6 [4; 12]	
E <sub>2</sub> , пмоль/л	153 [137; 171]	181[120; 201]	164 [129; 207]	
T, нмоль/л	17[12; 20]	17 [12; 20]	15[11; 16]	
СССГ. нмоль/л	38 [20; 46]	<b>38 [24; 49]</b>	26[21; 38]	<b>0,037</b>
ПТГ, пмоль/л	5,4 [4,3; 6,4]	5,2 [3,8; 8,1]	4,7 [3,7; 5,3]	
Кальцитонин, пг/мл	4,7 [2,1; 11,2]	2,5 [0,9; 7,6]	2,9 [0,9; 6,0]	
25 (ОН)D, нмоль/л	<b>70 [59; 78]</b>	<b>78 [59; 86]</b>	98 [80; 103]	<b>0,042</b>
ОК, нг/мл	9,2 [8,3; 15,1]	6,1 [3,9; 11,3]	7,8 [6,7; 9,0]	
Остаза, мкг/л	14 [11; 15]	13 [8,7; 17,1]	12,5 [10,7; 13,2]	
Друг/Ст, нмоль/мкмоль	3,9 [2,4; 4,1]	3,8 [3,4; 4,4]	2,9 [3,1; 4,2]	
T-критерий L <sub>I</sub> -L <sub>IV</sub>	<b>-1,9</b> <b>[-2,4; -1,3]</b>	<b>-0,7</b> <b>[-1,4; 0,6]</b>	0 [-0,5; 1,1]	<b>0,046</b>
T-критерий БК	<b>-2,5</b> <b>[-2,4; -1,3]</b>	<b>-1,5</b> <b>[-1,8; -1,2]</b>	0,1 [-0,4; 0,75]	<b>0,000</b>
T-критерий костей предплечья	-0,7 [-2,0; -0,1]	0,4 [-0,5; 1,6]	1,3 [0,3; 1,9]	

\* значение p для U-теста Манна–Уитни, выделены– статистически значимые различия с группой контроля.

## Характеристика групп исследования лиц после 60 лет

Параметр, ед. измерения	Возраст после 60 лет			
	ОП (n=6)	Остеопения (n=27)	Контроль (n=19)	p*
Са общий, ммоль/л	2,4 [2,4; 2,5]	2,4 [2,3; 2,6]	2,4 [2,3; 2,5]	
Са ионизир, моль/л	1,16 [1,11; 1,21]	1,20 [1,16; 1,21]	1,20 [1,18; 1,20]	
ТТГ, мМЕ/л	0,9 [0,7; 2,4]	1,6 [1,1; 1,9]	1,2 [0,8; 1,9]	
ИРФ-I, нг/мл	<b>83 [55; 84]</b>	87 [72; 99]	112 [92; 135]	<b>0,005</b>
Инсулин, мМЕ/л	<b>3,4 [1,9; 5,1]</b>	4,5 [3,8; 7,2]	8 [5; 12]	<b>0,021</b>
E <sub>2</sub> , пмоль/л	175 [126; 236]	173 [164; 203]	165 [136; 207]	
T, нмоль/л	14 [11; 22]	15 [12; 18]	13 [11; 16]	
СССГ, нмоль/л	45 [28; 62]	42 [33; 51]	27 [21; 32]	
ПТГ, пмоль/л	5,8 [4,4; 9,2]	<b>5,2 [4,1; 7,8]</b>	6,5 [3,6; 7,8]	<b>0,049</b>
Кальцитонин, пг/мл	1,5 [1,0; 2,4]	4,6 [1,4; 6,9]	5,5 [0,9; 8,6]	
25(OH)D, нмоль/л	58 [44; 89]	<b>82 [68; 103]</b>	77 [72; 84]	<b>0,019</b>
ОК, нг/мл	<b>10,4 [6,6; 13,5]</b>	10,2 [8,9; 20,1]	6 [4; 8]	<b>0,037</b>
Остаза, мкг/л	12 [9; 13]	12 [9; 14]	11 [9; 13]	
Друг/Сг, нмоль/мкмоль	3,6 [1,9; 4,7]	4,0 [3,1; 4,9]	3,2 [2,5; 4,2]	
T-критерий L <sub>I</sub> -L <sub>IV</sub>	<b>-2,6 [-3,7; -1,5]</b>	<b>-0,8 [-1,3; 0,4]</b>	0,6 [0,6; 1,1]	<b>0,004</b>
T-критерий БК	<b>-2,3 [-3,4; -1,6]</b>	<b>-1,3 [-1,5; -1,1]</b>	-0,4 [-0,7; 0,3]	<b>0,004</b>
T-критерий костей предплечья	<b>-3,1 [-3,8; -2,9; ]</b>	-1,0 [-1,4; 0,0]	1,25 [0,4; 2,2]	<b>0,001</b>

\* значение p для U-теста Манна Уитни, выделены статистически значимые различия с группой контроля.

При анализе возрастных изменений гормональных и метаболических показателей установлено, что у более молодых мужчин при ОП наблюдается достоверное понижение уровня ТТГ.

У мужчин с ОПС в возрасте до 60 лет концентрация СССГ достоверно выше, а кальцидиол – ниже, чем в группе контроля.

В более поздний возрастной период влияние гормональных показателей на формирование ОПС меняется.

Так, у пациентов с ОП наблюдается тенденция понижения уровня ТТГ и кальцидиола. Достоверно понижается концентрация инсулина и ИРФ-I. Достоверно повышается концентрация остеокальцина.

В экспериментальных исследованиях установлено, что гипертиреозидизм или введение тиреоидных гормонов повышают костный обмен и могут вызывать снижение костной массы (Риггз Б.Л., 2000). Микседема, наоборот, повышает МПК. Молекулярные механизмы этих процессов пока не изучены. Под действием высоких концентраций тиреоидных гормонов в крови снижается секреция ТТГ. Нами показано уменьшение уровня ТТГ при ОП. Наиболее выраженное снижение уровня ТТГ было у мужчин до 60 лет.

Тенденция к повышению уровня ПТГ при ОПС наблюдается у лиц до 60 лет. У пожилых мужчин ПТГ при остеопении, наоборот, достоверно понижается. ПТГ стимулирует выход кальция из костной ткани и повышает его концентрацию в сыворотке крови. Выявленные нами разнонаправленные изменения уровня ПТГ способствуют поддержанию кальциевого гомеостаза.

На клеточном уровне ПТГ является мощным гормоном резорбции, который повышает количество и активность остеокластов, выражающуюся в появлении «гофрированного края» (Риггз Б.Л., 2000). Предполагается, что ПТГ проявляет опосредованные эффекты на остеокласты, поскольку рецепторы к ПТГ имеются на остеобластах и отсутствуют на остеокластах.

Прямым ингибитором остеокластической активности и образования остеокластов служит кальцитонин. На клеточном уровне его активность проявляется в исчезновении «гофрированного края». Тенденция к повышению уровня кальцитонина при ОП показана у пациентов до 60 лет. У лиц с ОП до 60 лет выявлена корреляционная связь кальцитонина с ИРФ-I ( $r = -0,886$ ) и ионизированным кальцием плазмы крови ( $r = 0,829$ ), а после 60 лет – с ПТГ ( $r = -0,406$ ) и ТТГ ( $r = -0,868$ ).

У лиц с остеопеническим синдромом наблюдается достоверное снижение уровня 25-гидроксивитамина D, что свидетельствовало о дефиците витамина D. При остеопении выявлена высокая корреляция уровня витамина D с ИРФ-I ( $r=0,829$ ), а при ОП – с СТГ ( $r=0,820$ ) и уровнем фосфора ( $r=0,829$ ). Низкие концентрации ИРФ-I и СТГ не могут способствовать компенсаторному повышению синтеза кальцитриола. Возможно, уровень активного метаболита витамина D – кальцитриола у обследованных лиц так же низок.

Выявлена высокая корреляция ИРФ-I в сыворотке крови и T-критерием бедра ( $r=-0,841$ ) и уровнем ионизированного кальция плазмы ( $r=-0,886$ ). Основным эффектом ИРФ-I является стимуляция костеобразования. Остеобласты обладают рецепторами к ИРФ-I. При ОП с возрастом усиливается влияние ИРФ-I, вероятно, направленное на восстановление процессов костного ремоделирования у пожилых мужчин.

У лиц с остеопенией и ОП наблюдается повышение уровня СССГ. В настоящее время накоплено достаточно данных, что СССГ депонирует половые гормоны – тестостерон и эстрадиол у мужчин. СССГ связывает T более интенсивно, чем E2, поэтому при изменении концентрации транспортного белка содержание свободного T меняется в большей степени, чем эстрадиола. Получена высокая корреляция между уровнем СССГ и концентрацией T в сыворотке крови ( $r=0,943$ ). Интенсивность синтеза СССГ в печени зависит от концентрации половых гормонов: эстрогены увеличивают, а андрогены снижают его продукцию. В регуляции синтеза СССГ принимают участие инсулин, ИРФ-I и СТГ.

### ***Недостаточность половых желез***

В процессе обследования установлено, что у мужчин-ликвидаторов в возрасте от 43 до 80 лет уровень тестостерона был снижен в 31,6% случаев. Лабораторная гипоандрогения (T менее 12,0 нмоль/л) была выявлена как у лиц без изменения МПК, так и с остеопеническим синдромом (табл. 9).

Вместе с тем, при понижении уровня T не наблюдалось компенсаторного увеличения секреции ЛГ или ФСГ. Медианы значений общего тестостерона, ЛГ и ФСГ не зависели от изменения МПК и достоверно не отличались в подгруппах обследованных.

**Показатели андрогенного статуса у мужчин-ликвидаторов  
в зависимости от МПК**

Показатель, ед. измерения	МПК в норме (n=27)	Остеопения (n=39)	Остеопороз (n=13)
Возраст, годы	55,5 [46; 66,5]	57,8 [50; 67,5]	57,8 [50; 80]
Гипоандрогения (Т менее 12,0 нмоль/л)	11 (41%)	9 (23%)	5 (38%)
ЛГ, МЕ/л	3,3 [2,4; 5,6]	4,2 [2,3; 6,4]	3,8 [3,0; 6,5]
ФСГ, МЕ/л	6,4 [3,7; 8,1]	6,9 [3,8; 13,2]	4,9 [3,2; 15,7]
Т, нмоль/л	13,8 [10,7; 16,3]	15,6 [12,1; 20,2]	15,3 [10,9; 21,5]

Среди обследованных лиц не выявлены случаи явного гипонадизма. Снижение уровня тестостерона было пропорционально возрасту. Уровень общего тестостерона составлял ( $15,2 \pm 0,65$ ) нмоль/л и соответствовал ранее полученным данным. Было показано, что у ликвидаторов 40–50 лет с остеопеническим синдромом средняя концентрация Т составляла ( $15,06 \pm 0,52$ ) нмоль/л и достоверно отличалась от группы сравнения – молодых мужчин в возрасте 20–30 лет, которые не участвовали в работах на ЧАЭС, ( $18,05 \pm 0,93$ ) нмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Концентрация общего Т не всегда адекватно отражает истинный уровень биологически активного Т. Для выполнения биологической функции необходимо связывание Т с рецепторами андрогенов в тканях-мишенях. Способностью к связыванию обладают свободный Т и Т, нестабильно связанный с альбумином. Именно эти две фракции Т принято объединять понятием биодоступного тестостерона (BioТ). Прочное связывание Т с СССГ препятствует проникновению гормона из плазмы в клетку, эта фракция не является биологически доступной. Расчет BioТ и свободного Т (сFT) проводится с помощью калькулятора тестостерона [www.issam.ch/freetesto](http://www.issam.ch/freetesto).

Анализ андрогенного статуса ликвидаторов с учетом коррекции по возрасту представлен в табл. 10 и 11.

Таблица 10

Показатели костного метаболизма и андрогенный статус  
ликвидаторов до 60 лет

Параметр, ед. измерения	Ликвидаторы			Референт- ная норма
	ОП(n=13)	Остеопения (n=39)	Контроль (n=27)	
E <sub>2</sub> /Т	10 [10; 13]	10 [8; 13]	13 [9; 17]	
ИСА, %	42 [37; 50]	41 [36; 52]	54 [39; 75]	
cFT, пмоль/л	320 [311; 347]	287** [248; 350]	283** [261; 345]	398 [118; 853]
cFT от Т, %	1,9 [1,7; 2,5]	1,9[1,6; 2,3]	2,3[1,9; 2,6]	
ВіоТ, нмоль/л	7,5** [7,3; 8,1]	6,7** [5,8; 8,2]	6,6** [6,1; 8,1]	9,7 [2,9; 21,7]
ВіоТ/Т, %	46 [41; 58]*	45 [38; 54]*	54 [44; 61]	
Т св., пмоль/л	26 [24; 27]*	30 [22; 56 ]	36 [24; 79]	

\* различия с контрольной группой достоверны (p<0,05).

\*\* различия с референтной нормой достоверны (p<0,05).

Таблица 11

Показатели костного метаболизма и андрогенный статус  
ликвидаторов после 60 лет

Параметр, ед. измерения	Ликвидаторы			Рефе- рентная норма
	ОП (n=13)	Остеопения (n=39)	Контроль (n=27)	
E <sub>2</sub> /Т	14 [9; 16]	13 [9; 15]	14 [10; 19]	
ИСА, %	41 [27; 49]	36 [31; 40]	46 [44; 51]	
cFT, пмоль/л	244** [230; 395]	277** [224; 302]	296 [242; 348]	333 [93; 634]
cFT от Т, %	1,8 [1,4; 2,2]*	1,8[1,6; 2,0]*	2,3[2,1; 2,5]	
ВіоТ, нмоль/л	5,7** [5,4; 9,3]	6,5** [5,3; 7,1]	6,9 [5,7; 8,2]	8,0 [2,0; 15,1]
ВіоТ/Т, %	42 [32; 51]*	42 [37; 46]*	53 [49; 59]	
Т св., пмоль/л	21 [14; 40]	27 [16; 30]	19 [15; 29]	

\* различия с контрольной группой достоверны (p<0,05).

\*\* различия с референтной нормой достоверны (p<0,05).

При исследовании андрогенного статуса у мужчин-ликвидаторов были выявлены следующие особенности:

- наблюдается достоверное инволюционное повышение соотношения эстрадиол–общий тестостерон сыворотки крови, которое отражает компенсаторное изменение синтеза половых гормонов в сторону повышения уровня эстрадиола при старении;
- индекс свободных андрогенов с возрастом понижается, наиболее низкие значения ИСА выявлены у мужчин с остеопоротическим синдромом;
- уровень свободного тестостерона в сыворотке крови, измеренный прямым методом иммуноферментного анализа, в 10 раз ниже уровня свободного тестостерона, определенного с помощью калькулятора концентрации фракций тестостерона;
- уровень биодоступного тестостерона у ликвидаторов достоверно ниже референтной нормы для мужчин аналогичного возраста;
- у ликвидаторов с остеопоротическим синдромом наблюдается снижение доли свободного тестостерона сыворотки крови.

### ***Дефицит витамина D***

Нами обследованы ликвидаторы, проживающие в г. Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Как известно, эти регионы относятся к зоне недостаточной инсоляции. Небольшое количество солнечных дней в году создает условия для формирования дефицита витамина D у проживающего здесь населения.

Для определения статуса витамина D используется измерение концентрации 25-гидроксикальциферола. Сегодня принято считать достаточное количество витамина D в диапазоне 75–250 нмоль/л, дефицит – менее 25 нмоль/л, недостаток витамина D – 25–75 нмоль/л.

Среди обследованных ликвидаторов при неизменной МПК недостаток витамина D выявлялся в 28% случаев, при остеопении – в 46%, при остеопорозе – 61%.

Таким образом, наиболее выраженный дефицит витамина D наблюдался при ОП. Витамин D играет важную роль в поддержании и росте костей за счет усиления всасывания кальция в кишечнике. Недостаточность витамина D является основной причиной мышечной слабости, приводящей к падениям и, как следствие, к переломам.

## *Заключение*

В процессе обследования установлены следующие патогенетические особенности:

- содержание ионизированного кальция в плазме крови у всех обследованных было смещено к нижней границе нормы, медиана составляла 1,19 ммоль/л;

- концентрация фосфора у ликвидаторов находилась в границах референтной нормы;

- в подгруппе с ОПС остеокальцин имел тенденцию к повышению по отношению к скорректированной по возрасту норме, а остаса находилась в пределах нормы ( $p > 0,05$ ). Такое соотношение маркеров костного формирования обычно свидетельствует об активации или нормальном остеогенезе;

- продукты деградации костного матрикса Друг соотносены с концентрацией креатинина в моче, как в целом по группе ликвидаторов, так и у ликвидаторов с ОПС, существенно не отличались от нормы; превышение верхней границы референтной нормы для биохимического маркера резорбции не установлено;

- в среднем у 40% мужчин–ликвидаторов уровень общего тестостерона в сыворотке крови был снижен;

- «индекс свободных андрогенов», биодоступного и свободного тестостерона у обследованных ликвидаторов на 20–50% ниже референтной нормы. Это свидетельствует о том, что частичный андрогенный дефицит является одним из факторов развития ОП;

- у ликвидаторов с ОП выявлены достоверно повышенные уровни провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  и эпидермального фактора роста;

- сниженная продукция тестостерона приводит к отрицательному балансу кальция, мобилизации кальцийрегулирующих гормонов, факторов роста и провоспалительных цитокинов;

- концентрация паратгормона и кальцитонина у ликвидаторов с ОП зависела от возраста, у пациентов до 60 лет уровни гормонов были повышены, а после 60 лет – понижены;

- у всех обследованных пациентов выявлен дефицит витамина D, наиболее выраженным он был у пациентов с ОП.

Выявленная положительная корреляционная зависимость между ДНЕА и МПК ( $r=0,829$ ), 25-гидроксивитамином D и МПК ( $r=0,943$ ), соотношением эстрадиол/тестостерон и МПК



( $r=0,886$ ), долей биодоступного тестостерона от общего количества тестостерона и МПК ( $r=0,845$ ).

При остеопении и ОП у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС не наблюдается четких биохимических признаков повышения костной резорбции.

Полученные результаты обследования свидетельствуют о сниженном костеобразовании и ОП с низким костным обменом. При этом степень формирования кости меньше, чем степень усиления резорбции.

Ведущими показателями при формировании ОПС у мужчин-ликвидаторов служат низкий тестостерон, дефицит витамина D, низкий дегидроэпиандростерон и высокий уровень секстероидсвязывающего гормона.

## **8. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА**

По данным S. Amin и D.P. Felson (2001), Nguyen T.V. et al. (2004), у 75% женщин и 90% мужчин ОП диагностируется несвоевременно, соответственно, и лечение оказывается запоздалым.

В связи с этим своевременная диагностика, профилактика и лечение ОП является важнейшей задачей здравоохранения, поскольку позволяет значительно предотвратить наиболее тяжелые последствия – переломы костей скелета, ассоциирующиеся с высоким риском смерти, особенно у пожилых людей. Лечение ОП должно быть комплексным, при этом лекарственная терапия ОП занимает центральное место.

Целью лекарственной терапии ОП является стремление к уменьшению костной резорбции, стимулированию костеобразования, что, в конечном итоге, приводит к повышению (предотвращению дальнейшего снижения) МПК, снижению частоты переломов, улучшению качества жизни больных.

Препараты, применяемые для лечения ОП, можно разделить на несколько основных групп.

1. Влияющие на патогенетические механизмы развития остеопороза.

В этой группе следует выделить: а) препараты, замедляющие костную резорбцию (бисфосфонаты, кальцитонин, эстрогены, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов; б) стимулирующие костеобразование (анаболические стероиды, андрогены,

фториды); в) препараты, оказывающие многоплановое действие на кость (препараты кальция, витамин D и его активные метаболиты, стронция ранелат, паратиреоидный гормон).

2. В комплексном лечении ОП применяются также миорелаксанты, анальгетики системные и дающие местный анальгетический эффект.

### ***Бисфосфонаты***

Бисфосфонаты (БФ) широко применяются в настоящее время для лечения остеопороза и являются препаратами первой линии (Торопцова Н.В., 2008; Mellstrom D.D., 2004). Снижение костного ремоделирования с преобладающим ингибированием костной резорбции и стимулированием костеобразования определяет лечебный эффект этой группы препаратов. Патогенетические механизмы действия БФ на кость в значительной степени обеспечиваются их химической структурой.

БФ являются синтетическими аналогами пирофосфата, относятся к дифосфоновым кислотам. Отличием их от пирофосфата является замена в молекулярной структуре пирофосфатных соединений атома кислорода P–O–P на углерод P–C–P. Имеющиеся две боковые цепи, одна из которых содержит R1–ОН-группу и обеспечивает физико-химическое связывание препарата с гидроксиапатитом, а другая R2 – обеспечивает биологический эффект БФ на костные клетки. Гидроксильные группы БФ обеспечивают наиболее оптимальное положение для связи кальций – фосфор. Это свойство определяет селективность и высокое сродство к кристаллам гидроксиапатита. Замена атома кислорода на углерод обеспечила устойчивость этих БФ к ферментному расщеплению, существенно повысила способность адсорбции на поверхности гидроксиапатитных кристаллов в местах, где происходит активное ремоделирование кости, и их сохранению до тех пор, пока старая кость не заменяется новой (Eastell R., 1998; Davidson M.R., 2003).

Механизм действия БФ основан на способности усиливать апоптоз остеокластов, основных клеток, вызывающих резорбцию костной ткани. Способность БФ связываться с минералами кости, адсорбироваться в местах ремоделирования, куда устремляются остеокласты, обеспечивает патогенетический механизм их действия. Как уже подчеркивалось, высокое сродство к кри-

сталлам гидроксиапатита позволяет БФ адсорбироваться на поверхности кости, с наиболее высоким содержанием в лакунах, где происходит резорбция и скопление активных остеокластов. По данным М.Ж. Rogers (2003), исследования *in vitro* показали, что БФ способны уменьшать глубину лакун резорбции. После прикрепления остеокласта к кости и растворения матрикса БФ начинают высвобождаться и проникать в кислую среду остеокласта, приводя к их разрушению – апоптозу.

Антирезорбтивная активность БФ отличается и существенно зависит от их химической структуры. Введение в боковую цепь атома азота (азотсодержащие бисфосфонаты) значительно усилило их антирезорбтивный эффект. Представители первого поколения БФ, в молекулярную структуру которых атом азота не входил (этидронат, клодронат, тилудронат), менее активны. Добавление в структуру боковой цепи атома азота привело к созданию препаратов нового поколения, активность которых в десятки раз превышает активность препаратов первого поколения в отношении ингибирования костной резорбции. К ним относятся памидронат (аредиа, аминомакс), алендронат (фосомакс, остеотаб), ризедронат (актонель), ибандронат (бонвива), золедронат (зомета, акласта) (табл. 12).

Таблица 12

### Сравнительная характеристика активности бисфосфонатов

Название препарата	Активность
«Этидронат» («Ксидифон», «Дидронель»)	1
«Клодронат» («Бонефос», «Лодронат», «Остак») «Тилудронат» («Скелид»)	x 10
«Памидронат» («Аредиа», «Аминомакс»)	x 100
«Алендронат» («Фосомакс», «Остеотаб»)	x 1000
«Ризендронат» («Актонель»), «Ибандронат» («Бонвива»), «Золедронат» («Зомета», «Акласта»)	x 10000

БФ первого поколения уступают азотсодержащим БФ не только по антирезорбтивной активности, но отличаются от них и по механизму патогенетического воздействия на остеокласт. БФ, не содержащие в своей структуре атома азота, метаболизируются внутри остеокласта до цитотоксичных аналогов аденозинтри-

фосфата (Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., 2007; Мкртумян А.М. и соавт., 2008).

Многочисленные исследования, посвященные БФ, позволили значительно расширить представления о механизмах их клеточного действия. Основной эффект БФ – прямое ингибирование активности и подвижности остеокластов, нарушение их связывания с костной тканью (Шварц Г.Я., 2002; Rogers M.J., 2003). Азотсодержащие БФ захватываются остеокластами, блокируют в них синтез фермента фарнезилпирофосфатсинтетазы, что приводит к уменьшению образования мевалоната, необходимого для нормальной жизнедеятельности остеокласта и его цитоархитектоники (Roges M.J., 2003; Rodan et al., 2004). В результате повреждения цитоскелета нарушается способность остеокласта прикрепляться к костной ткани, снижается секреция лизосомальных ферментов.

Способность азотсодержащих БФ подавлять процесс модификации белков, необходимых для поддержания структуры и функции, что неизбежно приводит к апоптозу, доказана специфическими изменениями в клеточной структуре, в ядрах остеокластов (Hughes D.E. et. al., 1995; Paparoulos S.E., 2003). Утрата способности к дифференцировке и созреванию остеокласта в дальнейшем приводит к значительному уменьшению клеточно-пула остеокластов (Monier-Faugere M.C. et al., 1999).

В работе А.М. Мкртумяна и Е.В. Бирюковой (2007) суммированы известные к настоящему времени механизмы клеточного действия БФ. Это: воздействие на цитоскелет остеокластов; блокирование синтеза мевалоната; подавление активности тирозинфосфатазы; блокирование связывания остеокластов с костной тканью; стимулирование апоптоза остеокластов; подавление активности протонного насоса остеокластов; снижение секреции матриксных металлопротеаз; подавление образования, дифференцировки из предшественников и созревания остеокластов; подавление секреции остеобластами остеокластстимулирующего фактора.

Помимо антирезорбтивного эффекта, БФ подавляют процессы минерализации скелета и мягких тканей (Шварц Г.Я., 2002; Recker R.R. et. al., 2004).

Изучение механизма действия БФ показало, что они, подавляя апоптоз остеобластов и остеоцитов, стимулируют костеобразование (Hughes D.E. at al., 1995; Eastel R., 1998).

Еще одной важной особенностью БФ является их способность улучшать микроархитектонику костной ткани. Гистоморфологическое исследование показало, что длительное применение БФ увеличивает толщину трабекул кости (Риггз Б.Л., Мелтон Л.Д., 2000; Recker R.R. et al., 2004).

При пероральном применении БФ всасывается около 1–10% препарата, в основном в тонкой кишке (Шварц Г.Я., 2000; Davidson M.R., 2003). В костях депонируется 50–60% всосавшегося препарата.

Особенностью действия всех БФ является длительное их сохранение в костной ткани, практически на протяжении всей жизни пациента, принимавшего препарат (Eastell R., 1998; Rodan G. et al., 2004). По данным Б.Л. Риггз (2000), после приема БФ в течение 10 лет в дозе 10 мг/сут содержание его в костях составляет 75 мг на 2 кг минералов. БФ распределяется в кортикальной и трабекулярной кости, не влияя на ее механические свойства. БФ не метаболизируются в организме, выводятся с мочой в неизменном виде.

Хорошо известны побочные эффекты БФ при пероральном их использовании. К ним относятся нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (у 20–30% пациентов) и эти побочные эффекты нередко являются причиной отказа от лечения (Каратеев А.Е., 2010). К числу осложнений относят появление диспепсических расстройств (изжога, тошнота, рвота, эрозивный эзофагит). До настоящего времени не выяснены причины указанных расстройств. Однако полагают, что это связано с контактным (локальным) действием пирофосфатного комплекса на эпителиальные клетки пищевода (Каратеев А.Е., 2010). В связи с этим, при назначении пациентам с ОП бисфосфонатов необходимо знать факторы риска в отношении желудочно-кишечной патологии у данного пациента, рекомендовать строгое соблюдение правил приема препаратов (утром натощак, запивая не менее 200 мл воды, в вертикальном положении не менее 1 часа). Если у пациента имеются в анамнезе желудочно-кишечные заболевания (хронический гастрит, язвенная болезнь, гастроэзофагеальная болезнь) и данные заболевания в фазе обострения, необходимо провести соответствующую терапию (ингибиторы протонной помпы) и только после этого начать лечение БФ. В таких ситуациях более целесообразно рекомендовать лекарственную форму препарата с редкими приемами (1 раз в неделю или в месяц – фо-

сомакс, фосованс, бонвива, золедроновая кислота), отказаться от одновременного приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Результаты применения БФ у больных с ОП оцениваются по снижению частоты переломов, повышению минеральной плотности кости. Лечение БФ способствует постепенному увеличению МПК. В течение первых недель применения препаратов активизируется процесс минерализации костной ткани (I фаза). II фаза повышения МПК, преимущественно за счет увеличения минерального компонента, занимает годы. При этом утолщаются костные трабекулы. Важным является то, что при применении БФ увеличивается МПК в местах наиболее высокой нагрузки (бедро и позвоночник). Многочисленные исследования показали, что БФ снижают частоту множественных переломов позвонков на 90%, бедра на 51–56%, предплечья на 48%.

Эффективность применения БФ значительно возрастает, если до начала их применения устранена гипокальциемия, усиливается при одновременном применении с 1000–1500 мг солей кальция в сутки и 500–800 МЕ витамина D.

Эффективность применения любого лекарственного препарата значительно возрастает при высокой приверженности пациента к лечению. В связи с этим проводились многочисленные исследования по использованию различных лекарственных форм БФ (таблетки ежедневно, 1 раз в неделю, 1 раз в 3 мес, инъекции ибандроната 2 мг в 2 мес и 3 мг в 3 мес). Результаты исследований показали сравнимую эффективность лечения одного и того же препарата в режиме ежедневного или более редкого приема (или внутривенного введения). Однако приверженность пациентов к лечению неизменно была значительно более высокой при «редком» режиме приема (или внутривенном введении) препарата, что, в конечном итоге, определяет успех лечения.

Представителем современного поколения бисфосфонатов является золедроновая кислота – акласта, эффективный аминокислотный бисфосфонат.

Акласта вызывает дезорганизацию цитоскелета остеокласта, нарушает внутриклеточное передвижение везикул, утрату щеточной каймы и апоптоз остеокласта. Акласта ингибирует остеобластический фермент фарнезилпирофосфатсинтазу (ФПС). Обладает высоким сродством к ферменту. Ингибируя костную резорбцию, акласта не ухудшает формирование, мине-

рализацию и прочность кости. Особенностью механизма действия акласты является продолжительность антирезорбтивного эффекта. Вероятным объяснением длительности действия препарата (до 1 года) является большая интенсивность захвата костной тканью вследствие высокого сродства к компонентам минералов костей, устойчивостью к разрушению ферментами, способностью повторно связываться с костными минералами при рециркулировании.

Для оценки эффективности препарата акласта проведены ряд исследований. В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проводимое в течение трех лет HORIZON (The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly, 2006), были включены 7765 женщин с постменопаузальным ОП. Пациентки были разделены на две группы: группа лечения (5 мг золедроновой кислоты 1 раз в год) и группа плацебо. Все пациентки принимали дополнительно по 1000–1500 мг кальция и 400–1200 МЕ витамина D.

Исследования, касающиеся влияния акласты на профилактику остеопоротических переломов, показали, что после внутривенной инфузии 5 мг препарата 1 раз в год в течение трех лет снижается риск развития переломов тел позвонков на 70%, бедренной кости на 40%. В группе больных, получающих золедроновую кислоту, отмечено достоверное повышение МПК: бедра на 6,2%, поясничного отдела позвоночника на 6,71% по сравнению с показателями в группе плацебо.

Анализ биохимических маркеров костного обмена в группе лечения достоверно снижался по сравнению с анализами в группе плацебо. У 152 пациентов, получавших лечение или плацебо в рамках проводимого исследования, через 3 года проведены биопсия подвздошной кости, микрокомпьютерная томография и гистоморфометрия. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что лечение золедроновой кислотой снижало костный обмен на 63%, значительно уменьшало поверхность активного ремоделирования, сохраняло костную архитектуру. Минерализация скелета в исследованных группах не отличалась (Recker O.P. et al., 2008).

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучено влияние акласты на частоту новых переломов и летальность после перелома проксимального отдела бедра у мужчин и женщин. Препарат вводился внутри-

венно в первые 90 дней после хирургического лечения в связи с переломом проксимального отдела бедренной кости. Повторное введение препарата проводилось через 12 месяцев. Анализ полученных данных свидетельствует о снижении частоты новых переломов позвонков, периферических переломов в группе, получающих лечение золедроновой кислотой. Число летальных исходов также ниже в группе лечения золедроновой кислотой (Lyles K. W. et al., 2007).

Целью еще одного рандомизированного двойного многоцентрового исследования явилось сравнение МПК, костных биомаркеров, гистоморфометрии и нежелательных явлений у постменопаузальных женщин с низкой МПК. Группа пациенток, получавших ранее алендронат не менее 1 года, была разделена на две подгруппы: одну из которых составили пациентки, получающие акласту 5 мг 1 раз в год, другую – продолжающие получать алендронат 70 мг в неделю в течение 12 мес. МПК в поясничном отделе позвоночника в группе пациенток, получавших алендронат, составила 0,828%, в группе, получающей золедроновую кислоту, – 0,12%. Маркеры костного метаболизма в группе лечения алендронатом на протяжении наблюдения не менялись. У пациентов, получавших золедроновую кислоту, через 3 мес уровень костных биомаркеров снизился в сравнении с исходными данными, через 6 мес вернулся к базальному уровню, через 12 мес повысился, но оставался в пределах границ, характерных для пременопаузы. Биопсия костной ткани показала, что в обеих группах наблюдается снижение костного обмена, характерного для ОП.

Сделан вывод о возможности перевода пациентов, получавших ранее алендронат, на лечение золедроновой кислотой в режиме 5 мг в год внутривенно с сохранением терапевтического эффекта.

Во всех приведенных исследованиях тщательно оценивались нежелательные явления. Суммируя эти данные, следует отметить, что количество летальных исходов, серьезных нежелательных явлений или пациентов, прекративших лечение в связи с ними, в группах лечения и плацебо достоверно не различалось. В исследовании HORIZON, тем не менее, отмечено, что у лиц, получавших золедроновую кислоту, чаще, чем в группе плацебо, выявляли мерцательную аритмию (50 человек против 20 в группе плацебо). У 47 из 50 обследованных женщин пароксизм мер-



цательной аритмии развился более чем через 30 дней после внутривенной инфузии препарата. Частота инсультов, возникших в период лечения, в группах достоверно не различалась, смерть от инсульта на фоне золедроновой кислоты составил 0,5%, в группе плацебо – 0,3%.

Описанные постинфузионные симптомы в группе лечения акластой у женщин встречаются значительно чаще, чем в группе плацебо (повышение температуры тела, миалгии, гриппоподобные симптомы, головные боли, артралгии). Как правило, в течение трех дней эти симптомы купировались. Характерно, что при повторных инфузиях препарата отмечалось существенное уменьшение описанных проявлений. У части пациентов через 9–11 дней после инфузии отмечали незначительное преходящее повышение уровня креатинина в крови, который вскоре возвращался к норме.

Остеонекроз челюсти описан: по 1 случаю и в группе лечения золедроновой кислотой и в группе плацебо. В обоих наблюдениях пациенткам было выполнено хирургическое вмешательство в полости рта, наблюдалась замедленная консолидация. Санация и антибиотикотерапия ликвидировали воспалительный процесс в ротовой полости.

Показания к применению акласты:

- постменопаузальный остеопороз;
- профилактика последующих остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедра;
- остеопороз у мужчин;
- профилактика и лечение ОП, вызванного применением глюкокортикоидов;
- костная болезнь Педжета.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к золедроновой кислоте или к какому-либо другому компоненту препарата, или к любым бисфосфонатам;
- тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальциемию;
- беременность, кормление грудью;
- дети и подростки до 18 лет;
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 35 мл/мин).

## 8.1. Опыт применения акласты у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

В исследовании приняли участие 79 мужчин-ликвидаторов в возрасте от 43 до 80 лет.

Всем мужчинам с установленным диагнозом ОП проводилось лечение.

4 пациентам в связи с выраженным болевым синдромом был назначен миакальцик (5 инъекций в/м по 1 мл), затем в виде назального спрея по 200 МЕ/сут; Уже после инъекций миакальцика отмечено значительное уменьшение болевого синдрома: 6 пациентам была введена акласта 5 мг; 3 пациентам назначен осталон. Все получали кальций  $D_3$  по 1000 мг/сут.

При обследовании через 1 год, выяснилось, что больные, которым был назначен миакальцик, применяли его не более трех мес.

Пациенты, которым был назначен осталон, через 2 мес также прекратили прием препарата.

В группе миакальцика и осталона пациенты продолжали принимать кальций  $D_3$  еще 4 мес.

Пациенты, которым была введена золендроновая кислота, принимали кальций  $D_3$  по 1000 мг в течение 9–10 мес. У 4 пациентов отмечались постинфузионные симптомы: повышение температуры тела в течение 3 дней, в отдельных случаях до  $39^{\circ}C$  мышечные боли, купировавшиеся применением парацетамола.

Обследование через 1 год показало, что только у пациентов, получивших акласту, возросли показатели минеральной плотности кости в позвоночнике и в шейке бедра. Маркеры костного метаболизма имели некоторую тенденцию к снижению, хотя оно не было достоверным.

Таким образом, наш опыт применения акласты невелик, но полученные нами результаты дают основание полагать, что применение её у мужчин дает положительный эффект в отношении повышения минеральной плотности кости.

Таким образом, акласта является мощным ингибитором ФПФ-синтеза и резорбции костной ткани, способствует увеличению минеральной плотности кости у мужчин-ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Учитывая низкую приверженность к лечению мужчин, при наличии показаний золендроновая кислота является одним из основных препаратов, приемлемым для лечения данной категории больных.

Следует заметить, что, помимо БФ, являющихся в настоящее время «золотым стандартом» лечения практически всех вариантов ОП, применяются и другие препараты.

К препаратам, подавляющим костную резорбцию и стимулирующим образование кости, относится ранелат стронция (в состав которого входят два атома стабильного стронция, связанного с ранеловой – органической – кислотой). Показана эффективность препарата в отношении увеличения МПК проксимальных отделов бедра, позвонков, снижения риска периферических переломов и переломов позвонков при постменопаузальном ОП. Применяется по 2 г/сут ежедневно в течение нескольких лет (3–5) одновременно с витамином D и кальцием, дозы которых определяются в зависимости от ежедневного их поступления с пищевыми продуктами. Этот препарат рекомендуется принимать женщинам с постменопаузальным ОП. Побочные эффекты препарата головная боль, судороги, потеря сознания, венозные тромбозы и тромбоэмболии. Последнее диктует необходимость с осторожностью назначать данный препарат пациентам с риском тромбоэмболии.

Хорошо себя зарекомендовал в лечении ОП кальцитонин лосося – миакальцик, применяемый в двух лекарственных формах: инъекции по 1 мл (100 МЕ) и назальный спрей, используемый в суточной дозе по 200 МЕ. Биологическая активность парентеральной формы миакальцика в 2–4 раза выше интраназальной. Кальцитонин обладает гипокальциемическим и гипофосфатемическим свойством. Он подавляет дифференцировку и активность остеокластов и, таким образом, снижает костную резорбцию. Доказана эффективность кальцитонина в отношении повышения МПК, предотвращения риска вертебральных переломов и переломов проксимального отдела бедра как у мужчин, так и у женщин. Известен анальгетический эффект кальцитонина при внутримышечном введении. И хотя до настоящего времени механизм его полностью не изучен, полагают, что он связан с повышением уровня бета-эндорфинов и подавлением простагландина E<sub>2</sub>. Лечение кальцитонином рекомендуют начинать при ОП с болевым синдромом (сначала внутримышечно по 100 МЕ в течение 10 дней, а затем применять в виде назального спрея по 200 МЕ).

Побочные эффекты препарата тошнота, ощущение приливов к лицу, рвота, раздражение слизистой оболочки носа. Воз-

можен прерывистый режим лечения кальцитонином (3 мес, затем 2–3 мес, перерыв, затем по 10–12 дней в месяц). Лечение кальцитонином также требует назначения препаратов кальция и витамина D.

Вопросам применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин посвящено огромное количество исследований. Показано, что применение ЗГТ наиболее эффективно у женщин для профилактики ОП и связанных с ним переломов. Чем раньше после наступления менопаузы оно начинается, тем наиболее эффективно (Cheung A.M. et al., 2004; Stevenson J.C., 2005). Эффект применения ЗГТ основан на способности эстрогенов подавлять резорбцию костной ткани, увеличивать МПК. Исследования, касающиеся эффективности ЗГТ в лечении ОП, свидетельствуют о ее недостаточности (Gallanger et al. 2002; Davas I. et al., 2003). Наиболее эффективной является комбинированная терапия (ЗГТ, препараты кальция и витамина D или ЗГТ и бисфосфонаты с кальцием).

Показана нецелесообразность применения ЗГТ у женщин в возрасте старше 60 лет. Перед назначением ЗГТ женщина должна быть тщательно обследована, должны быть оценены все возможные риски осложнений назначения этой группы препаратов. И только при отсутствии противопоказаний они могут быть назначены.

Таким образом, в настоящее время имеется достаточно большой арсенал препаратов для выбора лечения ОП. Следует подчеркнуть, что в каждом конкретном случае важнейшей задачей врача является выбор наиболее эффективных, патогенетически обоснованных препаратов. При назначении их необходимо учесть степень тяжести ОП, вариант клинического течения, наличие сопутствующих заболеваний, показания и противопоказания для тех или иных препаратов. Всегда предпочтительно комбинированное лечение (назначение не менее двух групп препаратов: например, препараты кальция и витамина D и заместительная гормональная терапия и т.д.).

С учетом немалой стоимости современных эффективных препаратов для лечения ОП большое значение имеет заинтересованность больного в лечении. Для этого необходимо объяснить пациенту особенности течения этого коварного заболевания и последствия в случае отказа от лечения.

Понятно, что пациенты, обратившиеся с жалобами и уже имеющие в анамнезе переломы, более склонны к лечению. В слу-

чае отсутствия таковых необходимы не только беседы врача, но и соответствующая литература, создание образовательных программ, аналогичных школам больных с сахарным диабетом.

Говоря о медикаментозном лечении ОП, следует помнить, что успешное лечение этого заболевания и профилактика его возможно при изменении образа жизни. Подразумевается отказ от вредных привычек (курения, злоупотребления алкоголя, употребления большого количества кофе, несбалансированных диет). Необходимы достаточные физические нагрузки, изменение характера питания – сбалансированная диета в отношении содержания кальция, фосфора, витаминов, нормализация веса массы тела.

Важное значение имеет профилактика падений, особенно среди пожилых людей. Люди, имеющие склонность к падениям, подвержены высокому риску перелома. Поэтому создаются специальные программы, выявляющие факторы риска падений (плохое зрение, слух, вестибулярные расстройства, использование снотворных, седативных и психотропных препаратов, низкая физическая активность, мышечная слабость, головокружение, деменция, неудобная обувь и т.д), а также создаются индивидуальные программы специальных физических упражнений и нагрузок, необходимых для усиления мышечной силы, устойчивости, улучшения координации. Необходима эффективная просветительная работа среди населения, направленная на предотвращение прогрессирования ОП и связанных с ним переломов, особенно среди лиц пожилого возраста. Поистине, эта проблема является общемедицинской. Пациент, обращающийся в терапевту или невропатологу с жалобами на головокружение и связанную с этим шаткость походки, получающий адекватное лечение, избавляется таким образом от лишних падений и возможных переломов. Продуманно назначенное лечение (вернее, возможность избежать назначения препаратов, способных усилить прогрессирование ОП) пожилому человеку также помогает противостоять преждевременным переломам.

В заключение следует подчеркнуть, что основными критериями эффективности профилактики и лечения остеопороза являются прекращение потери или увеличение минеральной плотности кости, отсутствие новых переломов, улучшение состояния больного, уменьшение боли в костях, расширение двигательного режима, улучшение качества жизни больного.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С., Корнилов А.В., Суханов В.Г., Емельянов А.С. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани. – СПб : НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, 1998. – 67 с.
2. Беневоленская Л.И., Финогонова С.А. Генетика остеопороза: I. Исследование значимости генетических факторов в детерминации заболевания (Обзор литературы) // Остеопороз и остеопатии. – 1999 а. – № 2. – С. 23–25.
3. Беневоленская Л.И., Финогонова С.А. Генетика остеопороза: II. Изучение роли гена рецептора витамина D (Обзор литературы) // Остеопороз и остеопатии. – 1999 в. – № 3. – С. 21–25.
4. Брикман А. Нарушение обмена кальция и фосфора у взрослых // Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. – М. : Практика, 1999. – С. 413–479.
5. Власова И.С. Компьютерная томография в диагностике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 13–15.
6. Дедов И.И., Дедов В.И. Чернобыль: радиоактивный йод – щитовидная железа. – М. : Б. и., 1996. – 234 с.
7. Дедов И.И., Марова Е.И., Рожинская Л.Я. Состояние костной системы у участников ЛПА на ЧАЭС // Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС: состояние здоровья. – М., 1995. – С. 114–119.
8. Долгов В.В., Ермакова И.П. Лабораторная диагностика нарушений минералов и заболеваний костей (учебное пособие). – М. : МАПО, 1998. – 63 с.
9. Древаль А.В., Марченкова Л.А., Тишенина Р.С. и [др]. Избирательное воздействие комбинированной терапии миакальциком и малыми дозами альфакальцидола на минеральную плотность кости различных отделов скелета при тяжелом постменопаузальном остеопорозе // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 3. – С. 39–41.
10. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Назарова А.В., Новикова И.В. Факторы риска остеопороза и переломов // Остеопороз и остеопатии. – 2009. – № 1. – С. 33–38.
11. Ершова О.Б., Семенова О.В., Дегтярев А.А. Результаты проспективного изучения исходов переломов проксимального отдела бедра // Остеопороз и остеопатии. – 2000. – № 1. – С. 9–10.
12. Зазерская Е.И., Асеев М.В., Кузнецова Л.В., Москаленко М.В. и др. Остеопороз. Генетическая предрасположенность, современная диагностика, профилактика // Методическое пособие / Под ред. Л.И. Беневоленской и С.А. Финогоновой. – СПб, 2003. – 32 с.
13. Зедгенидзе Г.А., Жарков П.Я. Радиационные повреждения // Клиническая рентгенология: Руководство в 5 т. / Под ред. Г.А. Зедгенидзе. – М., 1983. – Т. 3: Рентгенодиагностика повреждений и заболеваний костей и суставов. – 463 с.

14. Зилов А.В. Шейлор И.М., Гусова А.А. Возрастной гипогонадизм. Особенности диагностики, клиники и лечения // Фарматека (эндокринология). – 2007. – № 11. – С. 1–6.

15. Ильин Л.А. Реалии и мифы Чернобыля. – М. : ALARA Ltd., 1996. – 474 с.

16. Каратеев А.Е. Лечение бисфосфонатами и патология пищевода // Современная ревматология. Фармакотерапия. – 2010. – № 3. – С. 1–6.

17. Карлова Н.А., Рохлин Г.Д., Котова С.М. Лучевая диагностика инволютивной остеопении // Вестн. рентгенологии и радиологии. – 1998. – № 6. – С. 34–36.

18. Кишковский А.Н., Тютин Л.А. Рентгенологическое исследование при термических и радиационных поражениях // Военно-полевая рентгенология. – Л., 1979. – С. 34–355.

19. Коваленко А.Н. Остеопенический синдром как следствие нарушений биоэнергетических процессов при действии ионизирующей радиации // Введение в радиационную тиреоидологию / Под ред. А.Н.Коваленко, Д.Е. Афанасьева, А.А.Самойлова. – Киев, 2006. – С. 427–437.

20. Крылов В.М. Изменения костной ткани после лучевой терапии и при острой радиационной травме // Мед. радиология. – 1982. – Т. 27, № 11. – С. 80–89.

21. Марова Е.И. Классификация остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 8–12.

22. Матвеев С. Ю. Патогенез, клиника и лечение костно-суставных изменений у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1998. – 39 с.

23. Меньшикова Л.В., Храмова Н.А., Ершова О.Б. и др. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования) // Остеопороз и остеопатии. – 2002. – № 1. – С. 8–11.

24. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов // Руководство по остеопорозу. – М.: Бинум, 2003. – С. 10–53.

25. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Баркова Т.В. Эпидемиологическая характеристика переломов конечностей в популяционной выборке лиц 50 лет и старше // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 2. – С. 2–6.

26. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Новые перспективы успешной терапии постменопаузального остеопороза // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2007. – № 3. – С. 2–7.

27. Мкртумян А.М., Недосугова Л.В., Бирюкова Е.В. Акласта – новый стандарт эффективной антирезорбтивной терапии. Одна инъекция в год // Современная ревматология. – 2008. – № 1. – С. 65–69.

28. Моргунов Л.Ю. Остеопороз и возрастной дефицит андрогенов // Клин. лаб. консилиум. – 2007. – № 15. – С. 82–85.

29. Мурзин Б.А. Лучевая диагностика системного остеопороза // Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза. – СПб., 1998. – С. 40–49.

30. Насонов Е.Л. Глюкокортикоидный остеопороз: современные рекомендации // Новости медицины и фармации. – 2004. – № 7. – С. 8–9.

31. Никифорова И.Д. Состояние скелета у мужчин, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – СПб., 1999. – 15 с.

32. Никифорова И.Д., Дрыгина Л.Б., Калинина Н.М., Зыбина Н.Н. Заболевания опорно-двигательного аппарата // Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения. / Под ред. проф. С.С. Алексанина. – СПб.: ЭЛБИ. – 2008. – С. 370–408.

33. Никифорова И.Д., Шантырь И.И., Тютин Л.А. и [др]. Заболеваемость костно-мышечной системы и минеральная плотность костной ткани у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Мед. радиол. радиац. безопасн. – 2000. – № 45 (6). – С. 14–20.

34. Новикова Э.З. Рентгенологические изменения в скелете при заболеваниях системы крови. – М.: Медицина, 1982. – 256 с.

35. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 269 с.

36. Рахманов А.С., Бакулин А.В. Костная денситометрия в диагностике остеопении // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 28–30.

37. Риггз Б.Л., Мелтон Л.Д. Остеопороз. Этиология. Диагностика, лечение. – М.: Бинном, 2000. – 558 с.

38. Рожинская Л.Я. Нарушения минерального обмена, костного метаболизма и их коррекция при болезни Иценко Кушинга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1991.

39. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. Практическое руководство для врачей. – М.: «Издатель Мокеев», 2000. – 195 с.

40. Рожинская Л.Я., Марова Е.И. Миакальцик (синтетический кальцитонин лосося) в лечении и профилактике остеопороза // Клин. фармакол. и тер. – 1996. – № 1. – С. 75–78.

41. Торопцова Н.В. Остеопороз у мужчин: взгляд на проблему // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 3. – С. 182–186.

42. Торопцова Н.В. Остеопороз: роль алендроната в лечении и профилактике заболевания // Consilium medicum. – 2008. – № 10 (5). – С. 12–17.

43. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. – М.: Медицина, 1995. – 300 с.

44. Хамзабаев Ж.Х., Рахимжанова Р.И., Батпенев Н.Д. и [др.]. Роль экстраскелетных факторов и остеоденситометрических показателей в



оценке риска переломов позвоночника // Медицинская визуализация. – 2006. – № 6. – С. 118–121.

45. Харченко В.П., Рожкова Н.И., Зубовский Г.А. и [др.]. Дигитальная остеоденситометрия // Вестн. рентгенологии и радиологии. – 1993. – № 2. – С. 4–8.

46. Харченко В.П., Рожкова Н.И., Зубовский Г.А. и [др.]. Показатели минеральной насыщенности костей у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Вестн. рентгенологии и радиологии. – 1994. – № 2. – С. 38–40.

47. Шотемор Ш.Ш., Третьяков А.Е., Кожевникова Т.Л. Диагностика остеомалации // Клин. медицина. – 1984. – № 3. – С. 144–148.

48. Щварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. – М. : Медицинское информационное агентство, 2002. – 64 с.

49. Alsina M., Boyce B., Devlin N.P. et al. Development of an in vivo model of human multiple myelomabone disease // Blood. – 1996. – N 87. – P. 1485–1501.

50. American association of endocrinologists medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocrine Practice. 2003. – Vol. 9, N 6. – P. 544–564.

51. Amin S., Felson D.P. Osteoporosis in men // Rheumatic disease clinics of North America. – 2001. – Vol. 27. – N 1. – P. 19–47.

52. Amory J., Watts N., Easley K. et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with lov serum testosterone // J. Clin. Endocrin. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 503–510.

53. Bakhireva L.N., Barrett-Connor E., Kritz-Silverstein D., Morton D.J. Modifiable predictors of bone loss in older men : a prospectiv study // Am. J. Prev. Med. – 2004. – Vol. 26. – P. 436–442.

54. Binckly N. Osteoporosis in men // Arg ras Endocrinol Metabol. – 2006. – Vol. 4, N 50. – P. 764–774.

55. Blake G.M., Fogelman I. Applications of bone densitometry for osteoporosis // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 1998. – Vol. 27, N 2. – P. 26–288.

56. Bremner W., Vitiello M., Prinz P. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men // Clin. Endocrinol. Metab. – 1983. – Vol. 56. – P. 1278–1282.

57. Brown J.P., Joss R.G. 2002 clinical practice guidelines for diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ. – 2002. – N 167 (10 suppl). – S 1. – 34.

58. Burger H., de Laet C.E., van Dael P.L., Witterman J.C. et al. Risk factors for increased bone loss in elderly population: the Rotterdam study // Am. J. Epidemiol. – 1998. – Vol. 147. – P. 871–879.

59. Cann C.E., Genant H.K. Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography // J. Comput. Assist. Tomogr. – 1980. – Vol. 4, N 4. – P. 493–500.

60. Cheung A.M., Feid D.S., Kapral M. et al. Prevention of osteoporosis and osteoporosis fractures in postmenopausal women: recommendation Statement from the Canadian Task Force on prevention Health Care // CMAJ. – 2004. – Vol. 170. – P. 503–1513.

61. Czerwiec F.S., Liaw J.J., Liu S.B. et al. Absence of androgen-mediated transcriptional effects in osteoblastic cells despite presence of androgen receptors. // Bone. – 1997. – Vol. 21 (1). – P. 49–56.

62. Davas I., Altintas A., Yoldemir T. et al. Effect of daily hormone therapy and alendronate use on bone mineral density in postmenopausal women // Fertil. Steril. – 2003. – Vol. 80. – P. 536–540.

63. Davidson M.R. Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment // J. Midwifery Womens Helth. – 2003. – Vol. 48. – P. 39–52.

64. De La Mata J., Uy H.L., Guise T.A. et al. IL-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by PTH-r P in vivo // J. Clin. Invest. – 1995. – N 95. – P. 2846–2852.

65. Delmas P.D., Eastell R., Garneo P. et al. [Scientific advisors of the international osteoporosis foundation]. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of scientific advisors of international osteoporosis foundation // Osteoporos Int. – 2000. – 11 (Suppl 6). – S. 2–17.

66. Dhonukshe-Rutten R.A.M. Homocysteine and Vitamine B Status Relate to Bone Turnover Markers, Broadband Ultrasound Attenuation and Fractures in Healty Elderly People // J. Bone Miner. Res. – 2005. – Vol. 20. – P. 921–929.

67. Dimic A., Stancovic A., Markovic Z., Nedovic J. The comparison of the influence of the age onset of the menopause and its duration on bone mineral density-DEXA assesment. 12th International Bone Densitometry Workshop. Scotland. UK // Osteoporosis Int. 1997. – Vol. 7 (3). – P. 84.

68. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis // N. Engl. Med. J. – 1998. – Vol. 338, N 11. – P. 736–746.

69. Eriksen E.F., Colvald D.S., Berg N.J. et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells // Science. – 1988. – Vol. 241 (1). – P. 84–86.

70. Espallargues M., Sampietro-Colom L., Estrada M.D. et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry: a systemic review of the literature // Osteoporos Int. – 2001. – Vol. 12. – P. 811–822.

71. Feopari L., Jiang G., Eastell R. Longitudinal evaluation of morphometric –ray absorptiometry for identification of vertebral deformities // Osteoporosis Int. – 2001. – Vol. 12, N 8. – P. 661–671.

72. Fukunaga M., Sone T. X-ray absorptiometry // Nippon Rinsho. – 1998. – Vol. 56. N 6. – P. 1469–1473.

73. Gallagher C.J., Rapuri P.B., Haynatzki G., Detter J.R. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone

density and bone markers? // *J. of Clin. Endocrinol. Metabolism.* – 2002. – Vol. 87, N 11. – P. 4914–4923.

74. Garneo P. Markers of bone turnover for prediction of fracture risk // *Osteoporos Int.* – 2000. – 11 (Suppl 6). – S. 55–65.

75. Garneo P., Delmas P.D. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women // *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* – 2004. – Vol. 4, N 1. – P. 50–63.

76. Garneo P., Sorney-Randu E., Claustrat B. et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study // *J. Bone Miner. Res.* – 2000. – Vol. 15, N 8. – P. 1526–1536.

77. Genant H.K., Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research // *Osteoporosis Int.* – 2003. – 14 (Suppl 3). – S. 43–55.

78. Gjesdal C.G. Plasma Homocysteine, Folate, and Vitamin B12 and the Risk of Hip Fractures: the Hordaland Homocysteine Study // *J. Bone Miner. Res.* – 2007. – Vol. 22, N 5. – P. 747–756.

79. Gluer C.C., Steiger P., Selvidge R. et al. Comparative assessment of dual-photon absorptiometry and dual-energy radiography // *Radiology.* – 1990. – Vol. 174, N 1. – P. 223–228.

80. Grados F., Brazier M., Kamel S. et al. Effects on bone mineral density of calcium and vitamin D supplementation in elderly women with vitamin D deficiency // *Joint Bone Spine.* – 2003. – Vol. 70, N 3. – P. 157.

81. Gray A., Feldman H., McKinlay J. et al. Age, disease, and changing sex-hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts male aging study // *Clin. Endocrinol.* – 1991. – Vol. 73, N 2. – P. 1016–1025.

82. Green A.D., Colon-Emeric C.S., Bastian L. et al. Does this woman have osteoporosis? // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292, N 23. – P. 2890–2900.

83. Greendale G.A., Edelstein S., Barrett-Connor E. Endogenous sex steroids and bone density in older women and men: the Rancho Bernardo Study // *J. Bone Miner Res.* – 1997. – Vol. 12 (11). – P. 1833–1843.

84. Guglielmi G., Schneider P., Lang T.F. et al. Quantitative computed tomography at the axial and peripheral skeleton // *Eur. Radiol.* – 1997. – Vol. 7, suppl 2. – P. 32–42.

85. Haidekker M.A., Andresen R., Evertsz C.J. et al. Evaluation of the cortical structure in high resolution CT images of lumbar vertebrae by analysing low bone mineral density clusters and cortical profiles // *Br. J. Radiol.* – 1997. – Vol. 70, N 840. – P. 1222–1228.

86. Hammond C.B., Maxson W.S. *Physiology of the Menopause / Series Current Concepts.* – New York, 1983.

87. Hannan M.T., Felson D.T., Dowson-Hughes B., Tucker K.L. et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study // *J. Bone Miner. Res.* – 2000. – Vol. 15. – P. 710–720.

88. Holland P. et al. In vivo expression of mRNA for Ca-binding protein SPARK (osteonectin) revealed by in situ hybridization / P. Holland., S. Harpes., J. McVey et al. // *J. Cell. Biol.* – 1987. – Vol. 105, N 1. – P. 473–478.

89. Hughes D.E., Wright K.R., Uy H.L. et al. isphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo // *J. Bone. Miner. Res.* 1995. – Vol. 10. – P. 1478–1487.

90. Institute for Clinical Systems Improvement (ICS) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 3rd edition, July 2004.

91. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline for Patients and Families, July 2006.

92. Khan A. , Hodsman A., Papaioannou A. et al. Management of osteoporosis in men: an update and case example 2007.

93. Krege J.H., Siminoski K., Adachi J.D. et. al. // A simple method for determining the probability a new vertebral fracture is present in postmenopausal women with osteoporosis // *Osteoporos. Int.* – 2006. – Vol. 17, N 3. – P. 379–386.

94. Kroger H., Reeve J. Diagnosis of osteoporosis in clinical practice // *Ann. Med.* – 1998. – Vol. 30, N 3. – P. 278–287.

95. Liu H., Paige N.M., Goldzweig C.L. et al. Screening for osteoporosis in men: A systematic review for an American college of physicians guideline // *Annals of internal medicine.* – 2008. – Vol. 148, N 9. – P. 685–701.

96. Lommeau J. SHBG and BM // *Bone.* – 2004. – Vol. 34. – P. 933–939.

97. Lowik CWGM., van der Pluijm G., Bloys H. et al. Parathyroid hormone and PTH-like protein stimulate interleukin-6 production by osteogenic cells: a possible // *Res. Commun.* – 1999. – N 162. – P. 1546–1552.

98. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture // *New Engl. J. Med.* – 2007. – N 3 – P. 357.

99. Machann J., Schick F., Seitz D. et al. Untersuchung spongioser Knochenanteile im Fussskelett mit bildgebenden MR-Verfahren // *Biomed. Tech.* – 1998. – Bd. 43, N 7–8. – S. 202–209.

100. Malkin C.J., Pugh P.J., Jones R.D., et. al. Testosterone as a protective factor against atherosclerosis – immunomodulation and influence upon plaque development and stability // *J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 178, N 3. – P. 373–380.

101. McClung M.R., Geusens P., Miller P.D. et al. Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 333–340.

102. McCormick R. Osteoporosis: Integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility // *Alternative Medicine Review.* – 2007. – Vol. 12, N 2. – P. 113–145.

103. Mellstrom D.D., Sorensen O.H., Goemaere S. et al. A seven years of treatment with risendronate in women with postmenopausal osteoporosis // *Calcif. Tissue Int.* – 2004. – Vol.75, N 6. – P. 462–468.

104. Monier-Faugere M.C., Geng Z., Paschalis E.P. et al. Intermittent and continuous administration of the bisphosphonate ibandronate in ovariectomized beagle dogs: effects on bone morphometry and mineral properties // *J. Bone Miner. Res.* – 1999. – Vol. 14. – P. 1768–1778.

105. Nguyen T.V., Center J.R., Eisman J.A. Osteoporosis: underdiagnosed and undertreated // *Med. J. Aust.* – 2004. – Vol. 180, N 5. – P. 18–22.

106. Nordin B.E.C., Need H.A., Morris H.A., et al. Evidence for renal calcium leak in postmenopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1991. – Vol. 72 – P. 401–407.

107. Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol. 77, Suppl. 4 – P. 34–41.

108. Papapoulos S.E. Ibandronate: a potent new bisphosphonate in the management of postmenopausal osteoporosis // *IJCP.* – 2003. – Vol. 57. – P. 417–422.

109. Prince R.L., Devin A., Dick I.M. The clinical utility of measured kyphosis as a predictor of presence of vertebral deformities // *Osteoporos Int.* – 2007. – Vol. 18, N 5. – P. 621 – 627.

110. Prior J. Progesterone as bone trophic hormone // *Endocr. Rev.* – 1990. – Vol. 11(4). – P. 380–398.

111. Radioactive Heaven and Earth. The Health and Environmental Effects of Nuclear Weapons Testing In, On and Above the Earth: A Report of the IPPNW International Commission To Investigate the Health and Environmental Effects of Nuclear Weapons Production and the Institute for Energy and Environmental Research / Ed. A. Robbins et al. – New York: The Apex Press, 1991. – 193 p.

112. Recker O.P., Delmas P.D., Halse J. et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure // *J. Bone Miner. Res.* – 2008. – Vol. 23, N 1. – P. 6–16.

113. Recker R.R., Weinstein R.S., Chesnut C.H. et al. Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the the BONE study // *Osteoporos Int.* – 2004. – Vol. 15, N 3. – P. 231–237.

114. Rehman O., Lane N. Bone loss: Therapeutic approaches for preventing bone loss in inflammatory arthritis // *Arthritis Res.* – 2001. – Vol. 3, N 4. – P. 221–227.

115. Reid D.M. Methods of measurement of bone turnover and clinical evaluation of osteoporosis: relevance to asthma and corticosteroid therapy // *Respir. Med.* – 1993. – Vol. 87. – P. 9–14.

116. Rodan G., Reszka A., Golub E., Rizzoli R. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2004. – Vol. 20, N 8. – P. 1291–1300.

117. Rogers M.J. New insights into molecular mechanisms of action of bisphosphonates // *Curr. Pharm. Des.* – 2003. – Vol. 9. – P. 2643–2658.

118. Roodman G.D. Advances in Bone Biology // *The Osteoclast Endocr. Rev.* – 1996. – Vol. 17 (4). – P. 308–332.

119. Roux C., Garneo P., Thomas T. et al. Comit Scientifique du GRIO. Recommendations for monitoring antiresorptive therapies in postmenopausal osteoporosis // *Joint Bone Spine*. – 2005. – Vol. 72, N 1. – P. 26–31.

120. Saag K., Lindsay R., Kriegman A. et al. A single zoledronic acid infusion reduced bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density // *Bone*. – 2007. – Vol. 40, N 5. – P. 1238–1243.

121. Shimizu Y., Kato H., Schull W.J. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86) // *Radiat. Res*. – 1990. – Vol. 121, N 2. – P. 120–141.

122. Siminoski K., Jiang G., Adachi J.D., et al. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures // *Osteoporos Int*. – 2005. – Vol. 16, N 4. – P. 403–410.

123. Siminoski K., Warshawski R.S., Jen H., Lee K. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women // *Osteoporos Int*. – 2006. – Vol. 17, N 2. – P. 290–296.

124. Stevenson J.C. Oostification for the use of HRH in the long-term prevention of osteoporosis // *Maturitas*. – 2005. – Vol. 51, N 2. – P. 113–126.

125. Treatment of Osteoporosis. Workshop, Medical Products Agency, Uppsala, 1998. – P. 220.

126. University of Michigan Health System. Guidelines for Clinical Care: Osteoporosis: Prevention and Treatment, July 2005.

127. Van Staa T.P., Laan R.F., Barton I.P. et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy // *Arthritis Rheum*. – 2003. – Vol. 48, N 11. – P. 3224–3229.

128. Von Muhlen D.G. Vitamin D, Parathyroid hormone levels and bone mineral density in community-dwelling older women: a Rancho Bernardo study // *Osteoporosis Int*. – 2005. – N. 16. – P. 1721–1726

129. Whitworth N.S., Meeks G.R. Hormone metabolism: Body weight and extraglandular estrogen production // *Clin. Obstet. Gynec*. – 1985. – Vol. 28 (3). – P. 580–587.

130. WHO Study Group «Assesment of fracture risk its application to screening for postmenopausal osteoporosis». Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1994.