

УДК 616.71–007.234–005–039(048.8)

## Профилактика остеопороза и остеопоротических переломов

Н.А. Корж, Н.В. Дедух

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины», Харьков

**Ключевые слова:** остеопороз, переломы, факторы риска

Остеопороз — тяжелое прогрессирующее заболевание, приводящее к системным изменениям скелета, что проявляется снижением костной массы, минеральной плотности кости, нарушением ее микроархитектуры. Остеопороз рассматривают как мультифакториальное системное метаболическое заболевание, при котором изменения в кости происходят вследствие нарушения баланса костного ремоделирования, приводящего к несостоятельности костной ткани.

Остеопороз ассоциируется с повышением риска возникновения переломов. Одними из наиболее тяжелых являются переломы проксимального отдела бедренной кости, которые приводят к смерти и стойкой инвалидизации. По статистике, смертность от этой патологии составляет приблизительно 20% у женщин и 30% у мужчин, которые умирают на протяжении первого года после перелома. При проведении сравнительного анализа выявлено, что летальность пациентов в течение года после перелома шейки бедренной кости была в 6 раз выше по сравнению с контрольной группой людей без переломов аналогичного возраста и места проживания (19% по сравнению с 3%) [32].

Сложным остеопоротическим типом переломов являются переломы тел позвонков. Ежегодный риск таких переломов, которые обнаруживают при помощи рентгенографии, составляет 1% для женщин и 0,6% для мужчин [24]. Остеопороз приводит также к переломам многих других костей — верхних и нижних конечностей, ребер.

Однако в практике остеопороз в большинстве случаев диагностируют только после случившегося у пациента атравматического перелома или после повторных переломов. Это поднимает вопрос профилактики остеопороза и остеопоротических переломов в ранг важнейших медико-социальных и экономических проблем, учитывая высокие затраты на лечение переломов вследствие остеопороза.

В 1990 году в мире было зафиксировано 1,26 млн. переломов. Предполагалось увеличение количества таких переломов до 2,32 млн. в 2008 году и 3,64 млн. — в 2020 году [26]. Более чем 90% переломов возникают после падений с высоты, не превышающей рост человека [29].

Факторами риска остеопоротических переломов являются возраст, пол, низкое потребление кальция и витамина D, преждевременная менопауза у женщин и гипогонадизм у мужчин, ранее перенесенный перелом, лечение глюкокортикоидами, переломы проксимального отдела бедренной кости в семейном анамнезе, низкая масса тела, табакокурение, избыточное потребление алкоголя, длительная иммобилизация, нервно-мышечные заболевания, снижение остроты зрения [25]. Остеопоротические переломы связывают также с низким качеством костной ткани и склонностью к падению [28].

В связи с этим современная стратегия профилактики переломов основана на исключении факторов риска, повышении качества кости, предотвращении падений, достаточном потреблении кальция и витамина D и применении базовых препаратов для лечения остеопороза [26].

*Представление о качестве кости.* Возрастные изменения костной ткани сопровождаются снижением механической прочности. Обычно этот показатель ассоциируют с нарушением минеральной плотности кости, выступающей в качестве важной детерминанты остеопоротических переломов. Одним из современных методов оценки остеопороза является исследование минеральной плотности кости (ВМД), основанное на использовании метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. При сканировании предплечья, поясничного отдела позвоночника, тазобедренного сустава, всего тела пациента полученные T- и Z- критерии, представляющие собой стандартные отклонения, сравнивают с референтной базой молодых здоро-

вых людей и людей соответствующего возраста, пола и национальности. Однако многолетний опыт использования костных денситометров показал, что если этот метод является «золотым стандартом» диагностики остеопороза, то в отношении выявления высокого или низкого риска остеопоротических переломов он не всегда показателен [31]. В клинической практике на основе ВМД достоверно возможно оценить только около 60% пациентов, входящих в группу риска по переломам, что требует выявления и изучения других факторов [34]. В связи с этим новым стратегическим направлением является оценка качества костной ткани, отражающая процессы костного ремоделирования. Качественные критерии, которые ассоциируются с механическими свойствами, — это особенности структурной организации трабекулярной сети губчатой кости, специфика строения остеонных конструкций, кристалличности, ультраструктурной и молекулярной организации [9, 10, 11, 15]. Скорость костного ремоделирования, установленная на основе использования маркеров костного метаболизма, также имеет большое значение при оценке факторов риска остеопоротических переломов, так как показано, что при высокой скорости ремоделирования механическая прочность кости снижается за счет истончения костных трабекул [8].

В качестве факторов риска остеопоротических переломов рассматривают анатомические особенности строения костей. Доказано, что чем длиннее шейка бедренной кости, тем более высокий риск переломов. Наружный диаметр и толщина компактной кости тоже относятся к показателям, которые должны быть учтены при оценке риска. Показано, что наружный диаметр длинных костей обуславливает до 55% вариабельности прочности кости [7].

При изучении пациентов с переломами шейки бедренной кости в анамнезе было выявлено, что на момент перелома у 98% пациентов имел место дефицит витамина D, который после перелома усиливался [35]. Дополнительную информацию можно получить при интегральной оценке маркеров костного метаболизма и минеральной плотности кости.

То есть, наряду с оценкой изменений минеральной плотности кости, необходимо использовать и другие критерии, которые бы позволили предсказать переломы с большей точностью.

*Профилактика падений.* Изучение предотвращения переломов сфокусировано на профилактике падений, также как и на оптимизации здоровья кости. В среднем у одной трети пожилых женщин

в течение года зарегистрирован хотя бы один случай падения. Причины падений можно классифицировать по следующим категориям: острые и хронические соматические состояния, прием препаратов, алиментарный фактор, слабость мышц, негативное влияние факторов окружающей среды. Доказано, что модификация факторов риска (включая медикаментозную терапию, тренировку походки, удержания равновесия и улучшения функциональных навыков) приводит к значительному (на 31%) сокращению риска переломов [28].

В последние годы получены достоверные данные о корреляционной зависимости между концентрацией в сыворотке крови витамина D и падениями [40]. Витамин D повышает силу мышц нижних конечностей, выступая как профилактическое звено в снижении падений. При дефиците витамина D развивается мышечная слабость, нарушается нервно-мышечная проводимость, снижается подвижность суставов [1]. Уже через 3 месяца после лечения пожилых женщин витамином D у них увеличиваются количество и размер мышечных фибрилл [30]. Одним из механизмов увеличения силы мышц может быть экспрессия высокоспецифических рецепторов витамина D, которая выявлена при культивировании миобластов [37] и в скелетных мышцах человека [23]. Эти данные свидетельствуют о том, что витамин D влияет на клеточный рост и принимает участие в биосинтезе белков. Снижение экспрессии рецепторов витамина D в мышечных клетках с возрастом [41] определенным образом влияет на силу мышц у людей пожилого и старческого возраста, что негативно отражается на биомеханических характеристиках костей [22]. Профилактика падений основана также на достаточном потреблении кальция. При оценке маркеров костного метаболизма выраженная гипокальциемия в моче зафиксирована у пациентов из группы с падениями, что указывает на дефицит кальция [36].

*Медикаментозное лечение остеопороза и профилактика остеопоротических переломов.* Конечной целью медикаментозной терапии является улучшение качества, минеральной плотности кости и общего состояния организма [2, 6]. Программы профилактики и лечения любых форм остеопороза основываются на достаточном потреблении кальция, витамина D, а также на использовании других антиостеопорозных препаратов.

Значение кальция для метаболизма кости и в целом для организма высокое. Кальций снижает скорость резорбции кости, способствует пролиферации и дифференцировке остеобластов; активизирует

внутриклеточную ДНК; взаимодействует с G-протеином; участвует в образовании и секреции инсулинового фактора роста-1; запускает каскад процессов костного моделирования, вовлекает в него кальцитриол и факторы роста; оптимизирует фосфорный метаболизм [1].

Ионы кальция принимают участие в регуляции таких важнейших физиологических процессов, составляющих основу функциональной активности большинства клеток организма млекопитающих, как секреция ключевых гормонов, ферментов и белков, электрическая активность нервной ткани, сокращение и расслабление скелетной мускулатуры и, особенно, обеспечение прочности костей скелета [3].

Дефицит кальция в организме длительно протекает бессимптомно. Даже при полноценной диете трудно пополнить нужды организма за счет продуктов питания. Поскольку 99% кальция содержится в костях, они служат основным резервуаром кальция в организме человека. Для поддержания содержания кальция в крови интенсифицируются процессы резорбции, что постепенно ведет к снижению массы и минеральной плотности костей и, в конечном итоге, приводит к развитию остеопении и остеопороза. Метаанализ результатов многочисленных проспективных плацебо-контролируемых исследований показал, что у лиц, получавших адекватное количество кальция, потеря костной массы составляет менее 1% в год, в то время как у лиц, не получавших кальций, она превышает 1%. Однако если монотерапия препаратами кальция эффективна для повышения минеральной плотности кости, то вопрос о целесообразности такого подхода в предотвращении риска переломов костей является дискуссионным. С позиции доказательной медицины, при оценке медикаментозной монотерапии кальцием, проводимой с целью снижения риска невертебральных переломов и переломов проксимального отдела бедренной кости, однозначных результатов не получено. Одним из последних был метаанализ 7 проспективных кохортских исследований, включающий 170991 женщину и 68606 мужчин [12]. Результаты рандомизированного контролируемого исследования, отраженные в клинических трайлах, показали, что монотерапия кальцием не снижает риск переломов проксимального отдела бедренной кости и оказывает нейтральный эффект на невертебральные переломы.

Доказано, что с возрастом в развитии и прогрессировании остеопороза большее значение имеет дефицит витамина D. Витамин D увеличивает абсорбцию кальция в желудочно-кишечном тракте,

что предупреждает резорбцию кости, обусловленную паратиреоидным гормоном, биосинтез которого возрастает в условиях снижения концентрации кальция в крови. В связи с этим проводили изучение монотерапии с использованием только витамина D в профилактике остеопоротических переломов.

Однако в опубликованном в 2010 году исследовании, которое отражает результаты анализа 7 основных рандомизированных трайлов (DIPART — vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials), показано, что витамин D в ежедневной дозе 10 мкг или 20 мкг не способствует снижению частоты переломов [4]. Исследование основано на анализе данных 68517 пациентов.

Наиболее широко используют комбинированную терапию — кальций в сочетании с витамином D для лечения остеопороза и профилактики остеопоротических переломов [38]. Большое значение имеет доза витамина D, которая сочетается с препаратами кальция. В проведенных клинических испытаниях было показано, что если доза витамина D не превышает 400 МЕ, снижение риска переломов не происходит [13, 17]. Повышение дозы витамина D от 600 до 1000 МЕ приводило к снижению на 29% риска переломов шейки бедренной кости по сравнению с группой плацебо. В двух проведенных метаанализах и других клинических испытаниях RECORD было показано, что использование в достаточной дозировке препаратов кальция и витамина D (1000 мг карбоната кальция и 800 МЕ витамина D) снижает риск переломов шейки бедренной кости [19].

При проведении анализа 29 клинических испытаний, куда были включены 63897 пациентов 50-летнего возраста и старше, сделан вывод о том, что комбинация кальция в дозе 1200 мг в сочетании с 800 МЕ витамина D достоверно (на 24 %) снижает риск переломов [39].

На основании анализа 177203 пациентов и 4561 переломов показано, что снижение риска остеопоротических переломов было тесно связано с режимом назначения кальция и дозой витамина D, а не с возрастом, полом или причиной перелома. Лечение комбинированными препаратами кальция и витамина D сокращает риск перелома шейки бедренной кости и других невертебральных переломов [27], но при этом наиболее эффективно использование концентраций витамина D, превышающих 400 МЕ. Эффективность комбинации кальция и витамина D в снижении риска невертебральных переломов была продемонстрирована в четырехлетнем рандомизированном плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании: Decalys I (3270 женщин, получавших 1200 мг кальция и 800 мг витамина D)

[16, 42] и Decalys II (639 пациентов) [14]. В первом исследовании у женщин с низким поступлением кальция с пищевыми продуктами (в среднем 513 мг в день) и недостатком у 44% пациентов витамина D (менее 12 нг/мл) через 18 месяцев риск переломов шейки бедренной кости был снижен на 43%, а неverteбральных переломов — на 32%. При этом минеральная плотность шейки бедренной кости была увеличена на 2,7%, в то время как в группе плацебо снижена на 4,6%. Через 36 мес лечения риск переломов шейки бедренной кости был снижен на 29%, неverteбральных переломов — на 24%. Во втором исследовании со сходным дизайном получены аналогичные результаты.

Препараты кальция и витамин D достоверно снижают риск переломов шейки бедренной кости у пациентов старшей группы по сравнению с молодыми пациентами. Полученные данные, по всей вероятности, связаны со спецификой повышенной потери костной массы у пациентов пожилого и старческого возраста [33].

В исследовании, опубликованном в 2010 г. Abrahamsen B. et al. [4], было показано (исследование DIPART), что только сочетание кальция с витамином D приводит к редукции переломов.

Кроме того, доказано, что сочетанное применение препаратов кальция и витамина D приводит не только к редукции переломов, но и снижает смертность. Было обследовано 28710 человек, средний возраст 77,7 года. Сокращение смертности отмечено только при приеме витамина D в сочетании с кальцием, в то же время один витамин D снижению смертности не способствовал [43].

Препараты кальция и витамина D широко используют при терапии бисфосфонатами, ралоксифеном и ренелатом стронция [18, 20, 21]. Кроме того, основные проводимые Европейские клинические испытания новых препаратов, антирезорбционных или анаболических, рекомендуемых для лечения остеопороза, включают препараты кальция и витамина D, являющиеся интегральным компонентом в стратегии лечения [5].

Итак, на основе анализа научных данных о роли кальция и витамина D в повышении минеральной плотности и сокращении риска переломов можно заключить, что высокие дозы витамина D и кальция могут быть рекомендованы всем женщинам как для лечения остеопороза, так и снижения риска остеопоротических переломов. Мишенями действия комбинированных препаратов являются: повышение костной массы, обусловленное вторичным гиперпаратиреозом, снижение склонности к падениям за счет увеличения мышечной силы,

снижение риска остеопоротических переломов. Эффективной является комбинация кальция 1000—1200 мг в сочетании с витамином D не менее 800 МЕ в сутки. Перспективными могут быть исследования, включающие оценку сочетанного влияния препаратов кальция и витамина D с другими антирезорбтивными препаратами, направленные на изучение регенерации кости после остеопоротического перелома.

## Литература

1. Дамбахер М.А. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: мысли, которые приходят в голову [Текст] / М.А. Дамбахер, Е. Шахт. — М.: S.Y.S. Publishing, 1996. — 140 с.
2. Значение минеральной плотности и показателей качества костной ткани в обеспечении ее прочности при остеопорозе [Текст] / С.С. Родионова, М.А. Макаров, А.Ф. Колондаев, Н.С. Гаврюшенко // Вестник травматологии и ортопедии. — 2001. — № 2. — С. 76–80.
3. Насонов Е.Л. Кальций и витамин D: роль в профилактике и лечении остеопороза и других заболеваний человека [Текст] / Е.Л. Насонов // Consilium Medicum. — 1999. — Т. 1, № 5. — С. 212–213.
4. Abrahamsen B. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe [Text] / B. Abrahamsen // BMJ. — 2010. — №. 340. — P. 54–63.
5. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence [Text] / S. Boonen, H.A. Bischoff-Ferrari, C. Cooper et al. // Calcif. Tissue Int. — 2006. — № 78. — P. 257–270.
6. Akkus O. Age-related changes in physicochemical properties of mineral crystals are related to impaired mechanical function of cortical bone [Text] / O. Akkus, F. Adar, M.B. Schaffler // Bone. — 2004. — Vol. 34, № 3. — P. 443–453.
7. Bone density and shape as determinants of bone strength in IGR-1 and/or panidronate-treated ovariectomized rats [Text] / P. Ammann, R. Rizzoli, J.M. Meyer, J.P. Bonjour // Osteoporosis Int. — 1996. — Vol. 6. — P. 219–227.
8. Ammann P. Эффективность профилактики переломов и качество костной ткани: мечта или реальность? [Text] / P. Ammann // Медикография. — 2004. — Т. 24, № 3. — С. 11–17.
9. Ascenzi M.G. Structural differences between «dark» and «bright» isolated human osteonic lamellae [Text] / M.G. Ascenzi // J. Struct. Biol. — 2003. — Vol. 141, № 1. — P. 22–33.
10. Bell K.L. Super-osteons (remodeling clusters) in the cortex of the femoral shaft: influence of age and gender [Text] / K.L. Bell // Anat. Rec. — 2001. — Vol. 264, № 4. — P. 378–386.
11. Boskey A. Bone mineral crystal size [Text] / A. Boskey // Osteoporosis Int. — 2003. — Vol. 14, № 5. — P. 16–21.
12. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a metaanalysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials [Text] / H.A. Bischoff-Ferrari, B. Dawson-Hughes, J.A. Baron et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 2007. — № 86. — P. 1780–1790.
13. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures [Text] / R.D. Jackson, A.Z. LaCroix, M. Gass et al. // N. Engl. J. Med. — 2006. — № 354. — P. 669–683.
14. Combined calcium and vitamin D<sub>3</sub> supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and fracture risk: the Decalys II study [Text] / M.C. Chapuy, R. Pamphile, E. Paris et al. // Osteoporosis. — 2002. — № 13. — P. 257–264.
15. Crofts R.D. Aging changes in osteon mineralization in the hu-

- man femoral neck [Text] / R.D. Crofts, T.M. Boyce, R.D. Bloebaum // *Bone*. — 1994. — Vol. 15, № 2. — P. 147–152.
16. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women [Text] / M.C. Chapuy, M.E. Arlot, P.D. Delmas et al. // *BMJ*. — 1994. — № 308. — P. 1081–1082.
  17. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / H.A. Bischoff-Ferrari, W.C. Willett, J.B. Wong et al. // *JAMA*. — 2005. — № 293. — P. 2257–2264.
  18. Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study [Text] / S. Boonen, P. Autier, M. Barette et al. // *Osteoporos Int*. — 2004. — № 15. — P. 87–94.
  19. Grant A.M. Oral vitamin D<sub>3</sub> and calcium for secondary prevention of low trauma fractures in elderly people (Randomized Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomized placebo-controlled trial [Text] / A.M. Grant, A. Avenell, M.K. Campbell // *Lancet*. — 2005. — № 365. — P. 1621–1628.
  20. Guggenbuhl P. Proportion of patients with osteoporosis in postmenopausal women performing a bone mineral density diagnosis measurement: The presage study [Text] / P. Guggenbuhl, R. Dufour, S. Liu-Leage // *Bone*. — 2009. — Vol. 44, № 2. — P. 415.
  21. Hauselmann H.J. A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis [Text] / H.J. Hauselmann, R. Rizzoli // *Osteoporos Int*. — 2003. — № 14. — P. 2–12.
  22. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement [Text] / H. Glerup, K. Mikkelsen, L. Poulsen, E. Hass et al. // *Calcif. Tissue Int*. — 2000. — № 66. — P. 419–424.
  23. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in human skeletal muscle tissue [Text] / H.A. Bischoff, M. Borchers, F. Gudat, U. Duermueller et al. // *Histochem J*. — 2001. — № 33. — P. 19–24.
  24. Johnell O. Остеопороз: заболевание, которому все еще уделяется недостаточно внимания [Текст] / O. Johnell // *Медикография*. — 2004. — Т. 24, № 3. — С. 1–3.
  25. Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk [Text] / J.A. Kanis // *Lancet*. — 2002. — Vol. 359. — P. 1929–1936.
  26. Kiel D.P. Prevention of fractures by hip protectors [Text] / D.P. Kiel // *Bone*. — 2009. — Vol. 44, № 2. — P. 204.
  27. Low doses of vitamin D with calcium reduce the risk of fractures: patient level analysis of 68500 patients from seven major vitamin D trials in the US and Europe [Text] / B. Abrahamson, T. Masud, J.A. Robbins et al. // *Bone*. — 2009. — Vol. 44, № 2. — P. 228.
  28. Massud T. Falls risk assessment and management [Text] / T. Massud // *Bone*. — 2009. — Vol. 44, № 2. — P. 203.
  29. Melton L.J.I. Biomechanical aspects of fractures. Osteoporosis: etiology, diagnosis and management [Text] / L.J.I. Melton, E.Y.S. Chao, J. Lane. — New York: Raven Press, 1998. — С. 111–113.
  30. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium [Text] / O.H. Sorensen, B. Lund, B. Saltin, B. Lund et al. // *Clin. Sci*. — 1979. — № 56. — P. 157–161.
  31. Nielsen S.P. The fallacy of BMD: a critical review of the diagnostic use of dual X-ray absorptiometry [Text] / S.P. Nielsen // *Clin. Rheumatol*. — 2000. — Vol. 19, № 3. — P. 174–183.
  32. Preventing osteoporotic fractures with antiresorptive therapy: implications of microarchitectural changes [Text] / S. Boonen, P. Haentjens, L. Vandepunt, D. Vanderschueren // *J. Intern. Med*. — 2004. — № 255. — P. 1–12.
  33. Riggs B.L. Overview of osteoporosis [Text] / B.L. Riggs // *West. J. Med*. — 1991. — № 154. — P. 63–77.
  34. Ross P.D. Risk factors for osteoporotic fracture [Text] / P.D. Ross // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am*. — 1998. — Vol. 27, № 2. — P. 289–301.
  35. Rossini M. Post-surgical management of elderly patients with hip fracture [Text] / M. Rossini, P. Olivi, C. Dartizio // *Bone*. — 2009. — Vol. 44, № 2. — P. 444.
  36. Ryan D.J. Biomechanical indices of bone turnover in stroke patients are comparable to that of hip fracture patients [Text] / D.J. Ryan, J.G. Browne, M. Healy et al. // *Bone*. — 2009. — Vol. 44, № 2. — P. 276.
  37. Simpson R.U. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors and activities in muscle [Text] / R.U. Simpson, G.A. Thomas, A.J. Arnold // *J. Biol. Chem*. — 1985. — № 260. — P. 8882–8891.
  38. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis [Text] / R. Rizzoli, S. Boonen, M.L. Brandi et al. // *Bone*. — 2008. — № 42. — P. 246–249.
  39. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis [Text] / B.M. Tang, G.D. Eslick, C. Nowson et al. // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P. 657–656.
  40. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people [Text] / H. Janssen, M. Samson, H. Verhaar et al. // *Am J Clin Nutr*. — 2002. — Vol. 75. — P. 611–615.
  41. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age [Text] / H.A. Bischoff-Ferrari, M. Borchers, F. Gudat et al. // *J. Bone Miner. Res*. — 2004. — № 19. — P. 265–269.
  42. Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in elderly women [Text] / M.C. Chapuy, M.E. Arlot, F. Duboeuf, P.J. Meunier // *N. Engl. J. Med*. — 1992. — № 327. — P. 1637–1642.
  43. www.bestmedisrael.com, 2009.