

О. М. Ігнат'єв, О. М. Полівода, М. І. Турчин, Т. О. Єрмоленко, Т. Л. Прутіян

КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ДІАГНОСТИКИ, ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ОСТЕОПОРОЗУ

Одеський національний медичний університет

Summary. Ignatiev A. M., Polivoda A. N., Turchin N. I., Ermolenko T. A., Prutiyan T. L. **THE CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR THE DIAGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS.** – *Odessa National Medical University, Ukraine; e-mail: profpat@ukr.net.* The clinical recommendations cover the general issues of the relevance of osteoporosis, clinical risk factors for osteoporosis and low-energy fractures, present features of an objective examination of patients with osteoporosis, modern methods of laboratory and instrumental examination of bone tissue and current trends in preventive care and pharmacology. These guidelines are recommended for physicians, occupational therapists, general practitioners (family doctors).

Key words: osteoporosis, clinical risk factors, bone mineral density, diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis.

Реферат. Ігнат'єв А. М., Полівода А. Н., Турчин Н. І., Ермоленко Т. А., Прутіян Т. Л. **КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОПОРОЗА.** В клинических рекомендациях освещены общие вопросы актуальности остеопороза, клинические факторы риска развития остеопороза и низкоэнергетических переломов, представлены особенности объективного осмотра пациентов с остеопорозом, современные методы лабораторного и инструментального исследования костной ткани, современные тенденции профилактики и фармакологической терапии остеопороза. Данные установки рекомендованы для врачей-терапевтов, профпатологов, врачей общей практики-семейной медицины.

Ключевые слова: остеопороз, клинические факторы риска, минеральная плотность костной ткани, диагностика, профилактика и лечение остеопороза.

Реферат. Ігнат'єв О. М., Полівода О. М., Турчин М. І., Ермоленко Т. О., Прутіян Т. Л. **КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ДІАГНОСТИКИ, ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ОСТЕОПОРОЗУ.** У клінічних рекомендаціях освітлені загальні питання актуальності остеопорозу, клінічні фактори ризику розвитку остеопорозу та низкоенергетичних переломів, представлені особливості об'єктивного огляду пацієнтів із остеопорозом, сучасні методи лабораторного та інструментального дослідження кісткової тканини, сучасні тенденції профілактики і фармакологічної терапії остеопорозу. Дані настанови рекомендовані для лікарів-терапевтів, профпатологів, лікарів загальної практики-сімейної медицини.

Ключові слова: остеопороз, клінічні фактори ризику, мінеральна щільність кісткової тканини, діагностика, профілактика та лікування остеопорозу.

Шифр МКХ-10:

Остеопороз із патологічним переломом (M80)

M80.0 – Остеопороз із патологічним переломом у постменопаузі

M80.1 – Остеопороз із патологічним переломом після оваріектомії

M80.2 – Остеопороз із патологічним переломом внаслідок нерухомості

M80.3 – Остеопороз із патологічним переломом внаслідок післяопераційного порушення всмоктання у кишечнику

M80.4 – Остеопороз із патологічним переломом, зумовлений лікарськими препаратами

M80.5 – Ідіопатичний остеопороз із патологічним переломом

M80.8 – Інший остеопороз із патологічним переломом

M80.9 – Остеопороз з патологічним переломом, неуточнений

Остеопороз без патологічного перелому (M81)

M81.0 – Остеопороз у постменопаузі

M81.1 – Остеопороз після оварієктомії

M81.2 – Остеопороз, зумовлений нерухомістю

M81.3 – Післяхірургічний остеопороз внаслідок порушення всмоктання

M81.4 – Остеопороз, спричинений лікарськими препаратами

M81.5 – Ідіопатичний остеопороз

M81.6 – Локалізований остеопороз (Лекена)

M81.8 – Інший остеопороз

M81.9 – Остеопороз, неуточнений

Остеопороз при хворобах, класифікованих в інших рубриках (M82)

M 82.0 – Остеопороз при множинному мієломатозі (C90.0)

M82.1 – Остеопороз при ендокринних захворюваннях (E00E34)

M82.2 – Остеопороз при інших захворюваннях, класифікованих в інших рубриках

Визначення.

Остеопороз (ОП) – системне метаболічне захворювання скелета, яке характеризується зменшенням кісткової маси, порушенням мікроархітекtonіки кісткової тканини, що призводить до підвищення ламкості кісток і ризику переломів при мінімальній травмі [4]. ОП переломи можуть виникати при падінні з висоти власного зросту, кашлі, чиханні і взагалі без будь-якого травматичного втручання.

Етіологія та патогенез

Розвиток ОП залежить від генетичної схильності, способу життя, ендокринного статусу, фізичної активності, наявності супутньої патології, прийому лікарських засобів, старіння. В середньому пік кісткової маси формується до 20 років, потім настає період відносної рівноваги (плато), а з 35-40 років починається вікова фізіологічна втрата маси кістки зі швидкістю 0,3-0,5% на рік. Після настання менопаузи у жінок ця втрата прискорюється до 2-5% на рік, продовжуючись у такому темпі до 60-70 років. Жінки протягом життя в середньому втрачають до 35% кортикальної і близько 50% трабекулярної кісткової маси, чоловіки - відповідно 15-20% і 20-30% [9].

Кісткова тканина – це динамічна система, в якій протягом усього життя проходять два взаємопов'язані процеси кісткової резорбції та кісткоутворення. У науці даний процес отримав назву кісткового ремоделювання. Кісткове ремоделювання представляє собою неперервний і скоординований процес, який забезпечує усунення мікропошкоджень у кістковому матриксі, що виникають протягом життя, зберігає кісткову мікроархітекtonіку і підтримує кісткову міцність. Ремоделювання кісткової тканини залежить від стану фосфорно-кальцієвого обміну, рівня паратиреоїдного гормону, вітаміну D, гормону росту, тиреоїдних гормонів, кальцитоніну, глюкокортикоїдів. Вплив ефектів на стан кісткової тканини реалізується через регуляторні системи остеобластогенеза (канонічний wnt-сигнальний шлях) і остеокластогенеза (RANKL/RANK/OPG). Порушення експресії молекул-регуляторів остеобластогенеза і остеокластогенеза з віком призводить до зниження кісткової маси, мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та порушення її архітекtonіки [14, 18].

Епідеміологія

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) ОП займає четверте місце по поширеності після захворювань серцево-судинної системи (ССС), онкологічної патології і цукрового діабету [11]. ОП виявлений у 75 млн. осіб, які проживають у США, країнах Європи та Японії [17]. Великомасштабні епідеміологічні дослідження, які були проведені у США, показали наявність ОП майже у 30% білих жінок віком 50 та старше років [21]. В Україні при дослідженні структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФС КТ) у жінок віком від 50 – 59 років ОП був виявлений у 13% осіб, а у групі жінок 60 –

69 років у 25% [6].

Найбільш поширене це захворювання у жінок у постменопаузі, тобто хвороба проявляється в процесі старіння. У високорозвинених країнах світу ПМ ОП вражає від 25 до 40% жінок [2, 16]. 80% пацієнтів, що страждають на ОП - це жінки, тому у віці після 45 років дуже важливо визначити ризик виникнення хвороби. Крім найбільш поширеного постменопаузального ОП, в даний час у цивілізованих країнах все частіше зустрічається сенильний ОП, який із майже однаковою частотою розвивається у чоловіків і жінок після 70 років, а також вторинний ОП, зумовлений різними захворюваннями або пов'язаний з тривалим прийомом деяких лікарських препаратів. Припускають, що щорічне число переломів шийки стегна у світі має тенденцію до зростання і становить з 1,7 млн. в 1990 р. до 6,3 млн. до 2050 року [19]. У жінок ризик переломів від ОП протягом життя становить 40-50%, у чоловіків - 13-22% [12].

Щорічно у світі реєструють близько 70 тис. переломів обумовлених ОП, із них 18 тис. – це переломи шийки стегнової кістки [13]. Частота переломів стегнової кістки значно різниться між окремими регіонами земної кулі. Так, в США та країнах Скандинавії найбільша частота переломів складає більше 350 на 100 тис. населення, у Фінляндії та Великобританії середня –150-349 на 100 тис. населення, а в Сінгапурі та Південній Африці низька і становить менше 150 на 100 тис. населення [3].

За даними Kanis J.A. ОП переломи кісток виникають майже у кожної жінки після 65 років, а ризик розвитку наступних переломів, при наявності в анамнезі попередніх переломів, збільшується у декілька разів. Сумарний ризик розвитку низькоенергетичних переломів у жінок віком 50 років та старше складає 39,7% [14].

Переломи внаслідок ОП займають істотне місце в структурі захворюваності, інвалідності та смертності. Так, до 20% пацієнтів із переломами шийки стегнової кістки помирають протягом першого року після перелому, близько 50% осіб потребують для пересування сторонньої допомоги, а майже третина осіб втрачає здатність до самообслуговування [12].

Класифікація

1. Первинний ОП:

- постменопаузальний (I тип)
- сенильний (I тип)
- ідіопатичний (ювенільний та осіб середнього віку)

2. Вторинний:

- при ендокринних захворюваннях
- при аутоімунній патології
- при захворюваннях шлунково-кишкового тракту
- при захворюваннях нирок
- при захворюваннях крові
- при інших станах та патологіях.

Фактори ризику ОП

1. Спосіб життя: надмірна або недостатня маса тіла, недостатнє вживання кальцію, дефіцит вітаміну D, надмірне вживання солі.

2. Генетичні захворювання: муковісцидоз, синдром Елерса-Данло, синдром Марфана, хвороба Гоше, гомоцистинурія, недосконалий остеогенез та інш.

3. Ендокринна патологія: акромегалія, гіперкортицизм, цукровий діабет 1 та 2 типів, гіперпаратиреоз, тиреотоксикоз.

4. Гіпогонадні стани: нервова анорексія, аменорея атлетів, гіперпролактинемія, передчасна менопауза (до 40 років), синдром Шерешевського-Тернера та Клайнфельтера.

5. Захворювання шлунково-кишкового тракту: целіакія, хвороба Крона та неспецифічний виразковий коліт, синдром мальабсорбції, хронічний панкреатит, хронічний гепатит.

6. Захворювання крові: гемофілія, лейкемія, лімфоми, множинна міелома, серповинно-клітинна анемія, системний мастоцитоз, таласемія.

7. Аутоімунні хвороби: анкілюючий спондиліт, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак.

8. Неврологічні та кістково-м'язові фактори ризику: епілепсія, м'язова дистрофія, хвороба Паркінсона, інсульт, множинний склероз.

9. Другі стани та захворювання: хронічне захворювання легень, амліодоз, хронічний метаболічний ацидоз, ВІЛ/СНІД, серцева недостатність, тривала іммобілізація, алкоголізм, термінальна ниркова недостатність, гіперкальциурія, саркоїдоз.

10. Лікарські препарати: антациди, антикоагулянти, антиконвульсанти, барбітурати, пренопаузальна контрацепція, глюкокортикоїди, протипухлинні препарати, інгібітори протонної помпи, тиреоїдні гормони та інші.

11. Неприятливі (шкідливі та небезпечні) фактори виробництва [10].

Діагностика

1. Скарги та анамнез. ОП називають «безмовною» хворобою у зв'язку з відсутністю специфічною кліничною картиною і її проявом лише тоді, коли уже стався низькоенергетичний перелом. Тому на етапі збору анамнезу з метою оцінки клінічних факторів ризику остеопорозу необхідно провести розширений «1-хвилинний тест» (one-minute osteoporosis risk test) (таблиця 1) [7]. Дана методика дозволить скринінгово виділити групи осіб з ОП та ризиком розвитку ОП переломів.

Таблиця 1

Розширений 1-хвилинний тест оцінки факторів ризику остеопорозу (one-minute osteoporosis risk test) [Поворознюк В.В., Дзєрович Н.І., 2008]

Сімейний анамнез	
1.	Хтось із Ваших батьків страждав на остеопороз або в когось із них був переломвнаслідок удару?
2.	У когось із Ваших батьківбуло порушення постанови в літньому віці («горб вдови»)?
Анамнез життя	
3.	Вам 40 років або більше?
4.	У Вас були переломи кісток після незначних ударів або падінь у зрілому віці?
5.	Ви часто падаєте (більше 1 разу за минулий рік) або Ви боїтесь падінь через слабкість?
6.	Ваш зріст зменшився більше ніж на 3 см (після 40 років)?
7.	У вас низька маса тіла (ІМТ <19 кг/м ²) або ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²)?
8.	Ви коли-небудь приймали глюкокортикоїди (кортизон, преднізолон) більше 3 місяців?
9.	Ви хворієте на ревматоїдний артрит?
10.	У Вас підвищена функція щитоподібної або паращитоподібної залози?
Для жінок	
11.	У Вас настала менопауза до 45 років?
12.	У Вас були відсутні менструації 12 і більше місяців, що не було пов'язано з вагітністю, менопаузою або видаленням матки?
13.	Ви перенесли операцію видалення яєчників до 50 років без наступного прийому замісної гормональної терапії?
Для чоловіків	
14.	Ви колись страждали від імпотенції, зниження лібідо чи інших симптомів, пов'язаних зі зниженням рівня тестостерону?
Спосіб життя	
15.	Ви вживаєте алкоголь в дозі, що перевищує безпечну кількість (більше ніж еквівалент) 20 мл спирту на день?
16.	Ви палите чи палили колись?
17.	Ви приділяєте менше 30 хв на день фізичним вправам?
18.	Ви споживаєте мало молочних продуктів (внаслідок алергії ч із інших причин) без замісного прийому препаратів кальцію?
19.	Ви мало часу проводите на свіжому повітрі й сонці (менше 10 хв на день) без замісного прийому вітаміну D?

2. Фізикальне обстеження

- Вимірювання зросту і маси тіла з розрахунком індексу маси тіла. При зниженні зросту на 3 см і більше за життя може свідчити про наявність компресійного перелому хребця чи хребців.

- Наявність складок на спині і боках (симптом «надмірної шкіри»), зменшення

відстані між реберними дугами і гребнями клубових кісток менше ширини 2-х пальців також є фізикальними ознаками компресійних переломів.

- При вимірюванні зросту неможливість повністю випрямитися, поява відстані від стінки до потилиці.

- Характерна кіфотична деформація грудної клітини, відносно збільшення живота в об'ємі («випячування передньої черевної стінки»), відносно подовження верхніх кінцівок [3].

3. Лабораторна діагностика

Лабораторне обстеження є обов'язковим етапом в діагностиці ОП, оскільки дозволяє провести диференційну діагностику між первинним та вторинним ОП.

- Загальний аналіз крові
- Біохімічний аналіз (загальний та іонізований кальцій, фосфор, лужна фосфатаза, креатинін, сечовина, печінкові ферменти, загальний білок, альбумін, глюкоза крові).
- Рівень 25-гідроксивітаміну D, паратгормон.
- Дослідження гормонів щитоподібної залози (при необхідності)
- Біохімічні маркери кісткового метаболізму: маркери формування кістки (остеокальцин, кістковий ізофермент лужної фосфатази (остаза), пропептиди проколагену I типу (PICP і PINP); маркери резорбції кістки: продукти деградації колагену I типу - С-телопептиди (СТх, β -CrossLapsTM), піридинолін і дезоксипіридинолін, тартрат-резистентна кисла фосфатаза; регуляція остеокластогенезу: sRANKL і остеопротегерин (OPG).

4. Інструментальна діагностика.

- Рентгенологічне дослідження хребта з рентгенівською морфометрією хребців. Встановлення діагнозу ОП по даним рентгенологічного дослідження можливо при наявності 2-х критеріїв: підвищення рентгенівської прозорості кісток скелета та наявності деформацій хребців. Компресійний перелом хребця – це зниження висоти тіла хребця в передньому, середньому та задньому відділах на 20% та більше порівняно з іншими відділами цього ж хребця. Рентгенологічну класифікацію деформацій тіл хребців розрізняють по ступеню компресії (0 ступень – нормальна висота тіла хребця, I ступінь – висота тіла хребця знижена на 20%, II ступінь - висота тіла хребця знижена на 20-40%, III ступінь - висота тіла хребця знижена більше 40%) та відділу деформації (передня, середня та задня) (рис. 1).

Ступінь 0

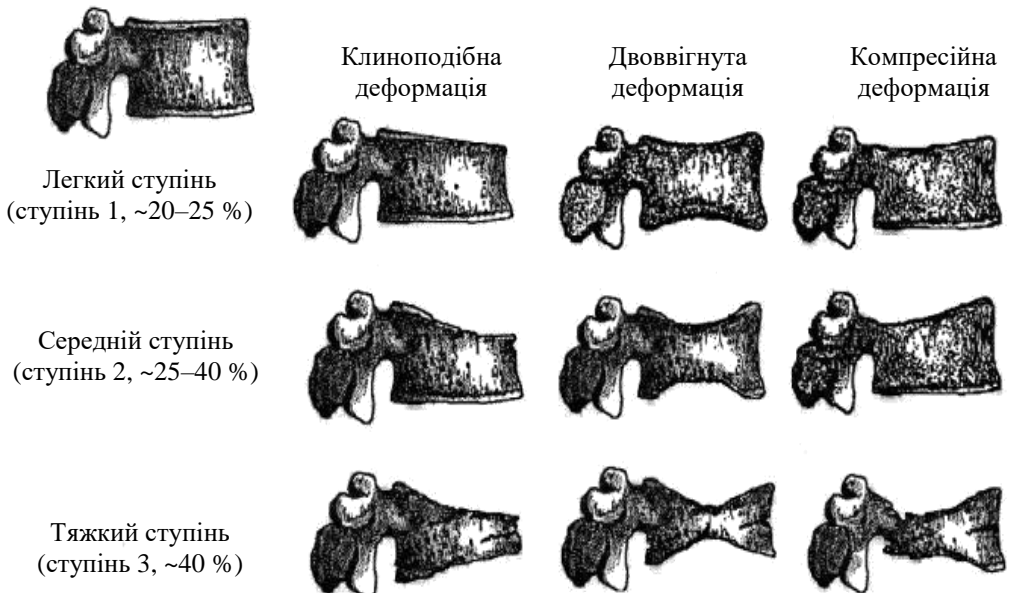


Рис. 1 Типи та ступені тяжкості деформації тіл хребців (Genant H. K. et al., 1993)

- Комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія відділів хребта (призначається як додаткові методи інструментального дослідження) (рис. 2 - 4).



Рис. 2 Пацієнтка П, 63 р., МРТ картина компресійного перелому L2, L4 хребців II ст., дегенеративно-дистрофічні зміни попереково-крижового відділу хребта. Грижі дисків L4 – S1. Спондилоартроз.

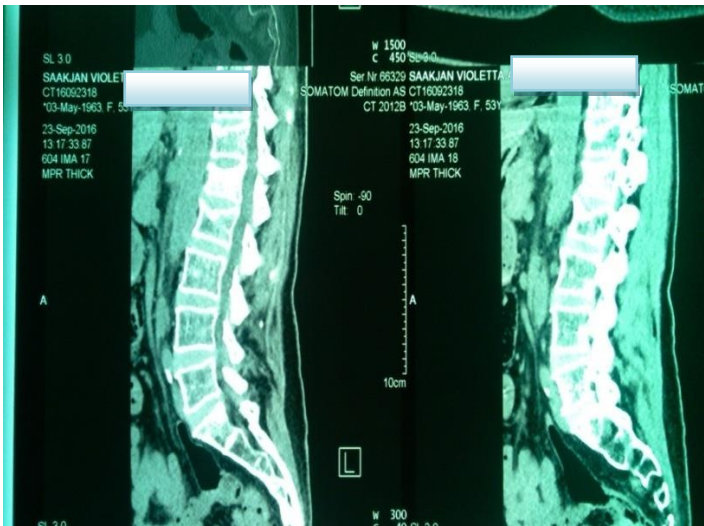


Рис. 3 Пацієнтка С. 53 р., КТ картина поперекового відділу хребта, компресійний перелом L1 хребця II ст. Osteохондроз, деформуючий спондиліоз, спондилоартроз попереково-крижового відділу хребта з наявністю протрузії диска L3-L4, L5-S1.



Рис. 4 Пацієнтка С. 58 р., МРТ картина компресійного перелому Th 12 хребця III ст, L3- L4 хребців II - III ст. Osteохондроз поперекового відділу хребта. Протрузії дисків L1 – L4. Грижі Шморля Th12, L2 – L4.

- Двухенергетична рентгенівська денситометрія (DXA), проводиться з метою встановлення або підтвердження діагнозу ОП та моніторингу ефективності лікування (але не раніше ніж чим через 1 рік від початку лікування).

- Ультразвукова денситометрія (УЗД), проводиться для скринінгового виявлення осіб зі зниженою МЩКТ та моніторингу ефективності лікування ОП (дозволяє оцінювати ефективність терапії уже через 3-6 міс. від початку лікування).

Діагностичні критерії (по даним денситометрії):

T-критерій - це стандартне відхилення вище або нижче середнього показника піка кісткової маси у молодих осіб віком 20-29 років. T-критерій використовують для жінок у постменопаузі та чоловіків старше 50 років. Дослідницька група ВООЗ запропонувала 4 категорії T-критерію (ВООЗ, 1994):

- Норма: зміна T-критерію у межах одного стандартного відхилення (SD) від референтного значення, отриманого в результаті виміру МЩКТ в осіб молодого віку;

- Остеопенія: зниження T-критерію $> 1\text{ SD}$ і $< 2,5\text{ SD}$ від референтного значення;

- Остеопороз: зниження T-критерію $> 2,5\text{ SD}$ від референтного значення;

- Важкий остеопороз: зниження T-критерію $> 2,5\text{ SD}$ від референтного значення з одним або більше патологічними переломами кісток.

Z-критерій - це стандартне відхилення вище або нижче середнього показника МЩКТ у здорових осіб аналогічного віку. Z-критерій показано визначати у жінок до менопаузи, чоловіків молодше 50 років та дітей. Відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства з клінічної денситометрії (ISCD) значення Z-критерія $-2,0\text{ SD}$ та нижче, оцінюють як «низьку МЩКТ для хронологічного віку» або «нижче очікуваних за віком значень», а вище $-2,0\text{ SD}$ – «в межах очікуваних за віком значень».

- інструмент FRAX. Дозволяє визначити ймовірність виникнення 10-річного перелому стегнової кістки (%) та інших основних ОП переломів (%) (компресійних переломів хребців, кісток дистального відділу передпліччя) у чоловіків та жінок віком понад 40 років за допомогою моделі Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) адаптованої для української популяції. Отримані дані FRAX оцінюють як інструмент вибору пацієнтів для проведення остеотропної терапії [19].

Профілактика і лікування

1. Лікувальна фізкультура. Фізична активність важливий фактор у профілактиці падінь та підтриманні кісткової маси. Призначення фізичних вправ пацієнтам зі зниженою МЩКТ проводиться індивідуально залежно від початкового рівня фізичної підготовки, віку, ступеня вираженості компресії хребців, наявності супутньої патології. Лікувальну фізкультуру проводять на основі спеціально розроблених методик кінезотерапії за допомогою пасивних й активно-силових вправ та використання апаратного комплексу «Huber» [1, 10].

2. Харчування. Для осіб із ОП характерний дефіцит кальцію, білка та вітаміну D. Добова потреба кальцію для хворих на ОП складає не менше 1000-1500 мг, білка – 1 г/кг маси тіла та вітаміну D – 800-2000 МО. Збільшення в добовому раціоні кальцію, білка та вітаміну D проводиться з метою профілактики ОП. Необхідно пам'ятати, що у осіб старших вікових груп засвоєння кальцію знижене у зв'язку із інволюційною перебудовою.

3. Відмова від шкідливих звичок. Доведено, що МЩКТ у курців знижується в 1,5 – 2 рази швидше, ніж у некурців. Куріння підвищує резорбцію кісткової маси та ризик переломів стегнової кістки. Вживання алкоголю чинить антипроліферативну дію на остеобласти, порушує метаболізм вітаміну D. Щоденне вживання алкоголю пов'язують зі зниженою МЩКТ та високим ризиком переломів стегнової та променевої кістки [5].

4. Медикаментозна терапія. Фармакологічне лікування ОП направлене на збільшення приросту кісткової маси та зниження ризику виникнення переломів. Виділяють наступні групи лікарських засобів для лікування ОП.

- препарати кальцію та вітаміну D – це базова профілактика та терапія ОП у осіб різних вікових категорій. Розрізняють натуральні препарати вітаміну D (холекальциферол), його активні метаболіти (кальцитріол) та комбіновані форми кальцію та вітаміну D: аквадетрим, декстрим, альфа Д3 - тева, кальцемін аванс, кальцій Д3 - нікомед, остеогенон. Особам старших вікових груп у зв'язку зі зниженням активності 1 α -гідроксилази в нирках та кліренсу креатиніну, доцільно призначати активні метаболіти вітаміну D або їх комбінацію з холекальциферолом [8].

- бісфосфонати – препарати першої лінії вибору, аналог неорганічних пірофосфатів, мають високу спорідненість до апатиту кісток, пригнічують резорбцію кісткової тканини та ефективно знижують ймовірність остеопоротичних переломів. До найбільш поширених бісфосфонатів відносять алендронат, ризендронат, ібандронат, золендронат.

- деносуаб – перший таргетний препарат для лікування ОП. Представляє собою людське моноклональне антитіло (ізотип IgG2), з високим ступенем спорідненості до RANKL. Деносуаб зв'язує RANKL і запобігає його взаємодію з відповідним рецептором, повністю імітуючи фізіологічну функцію OPG, знижує кісткову резорбцію шляхом пригнічення диференціювання та функціонування остеокластів. Деносуаб ефективно підвищує МЩКТ, уповільнює кісткове ремоделювання і достовірно знижує ризик нових і повторних переломів [22].

- терипаратид – геноінженерний фрагмент молекули паратгормону, відноситься до анаболітичних препаратів. Механізм дії направлений на підвищення життєдіяльності та зниження апоптозу кісткоутворюючих клітин – остеобластів. Має виражений анальгезуючий ефект та більш виражений терапевтичний ефект порівняно з бісфосфонатами.

- кальцитонін – представляє собою гормон, який впливає на кістковий обмін, пригнічує резорбцію кісткової тканини шляхом прямого впливу на остеокласти. Кальційзнижуючий ефект забезпечується зниженням реабсорбції кальцію в ниркових каналцях.

- селективні модулятори естрогенових рецепторів (SERM). SERM сповільнюють процеси кісткового метаболізму, обумовлені менопаузою, попереджають втрату кісткової маси, знижують ризик розвитку низькоенергетичних переломів. Однак, призначення замісної гормональної терапії на тривалий час обмежено у зв'язку з високим ризиком розвитку раку молочної залози (30%), гострих порушень мозкового кровообігу (40%) [20].

5. Фізіотерапевтичне лікування (ДЕНС-терапія, бальнеотерапія, пелоїдотерапія).

Критерії ефективності лікування ОП:

- приріст МЩКТ, по даним денситометричного дослідження;
- нормалізація лабораторних маркерів кісткового обміну;
- зниження частоти нових остеопоротичних переломів при 3-5 річному спостереженні.

Власні дослідження

В даний час особливий інтерес у патогенетической терапії ОП представляє відкриття сигнального шляху, що складається з рецептора активатора ядерного фактора Каппа-В (RANK), ліганда RANK (RANKL) і остеопротегерина (OPG). Система RANK/RANKL/OPG регулює процеси формування, диференціювання і функціонування остеокластів. Зміна співвідношення RANKL/OPG з переважання RANKL лежить в основі розвитку ПМ ОП. Тому підтримка співвідношення між RANKL і OPG є головним завданням в збереженні рівноваги між процесами кісткової резорбції і кісткоутворення [22].

Патофізіологічне розуміння ролі сигнальної системи в розвитку ОП, зумовило створення препарату нової лінії - деносуаба. За даними численних досліджень, було встановлено, що RANKL є мішенню для впливу на кісткову резорбцію, механізм дії якого спрямований у фізіологічних умовах знижувати експресію RANKL [22, 23]. Таким чином, таргетний вплив сигнального шляху RANK/RANKL/OPG на ремоделювання кісткової тканини і кісткову резорбцію відкриває нові можливості у лікуванні ПМ ОП і профілактики ОП переломів.

Мета роботи - оцінити вплив деносуабу в поєднанні з альфакальцидолом і холекальциферол на систему RANKL/RANK/OPG і рівень вітаміну D у жінок в постменопаузі.

Матеріали та методи. Обстежено 118 жінок у віці від 48 до 64 років ($57,6 \pm 4,3$ року) в постменопаузі (ПМ) тривалістю $7,9 \pm 3,5$ років. Пацієнтки розділені на 2 групи: в 1-ї групи (основну групу) увійшло 85 жінок зі зниженою МЩКТ, 2-у групу склали 33 жінки з нормальними показниками МЩКТ. В 1 групі були виділені 2 підгрупи: 1А - 46 пацієнток приймали деносуаб 60 мг, альфакальцидол 1 мкг і холекальциферол 2000 МО (патент України на винахід № 116961 МПК (2006.01): А61К 31/593 G01N 33/48)); 1Б - 39 жінок отримували деносуаб 60 мг і альфакальцидол 1 мкг. Групи були співставні за віком і

тривалістю постменопаузи. Клінічне обстеження включало визначення остеопротегерину (OPG), біомаркеру кісткової резорбції - С-термінального телопептиду колагену 1 типу (CTX) і 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D). Дослідження МЩКТ проводили за допомогою ультразвукової денситометрії (AOS-100NW, Aloka (Японія)). Динаміку клінічних параметрів проводили через 6 і 12 міс.

Результати дослідження. Початковий рівень OPG в 1А групі був $1,19 \pm 1,26$ пмоль/л, в 1Б групі - $1,22 \pm 1,18$ пмоль/л ($p > 0,05$). Через 6 міс. відзначалося підвищення рівня OPG в 1А групі до $1,65 \pm 1,13$ пмоль/л ($p < 0,01$), через 12 міс. до $2,07 \pm 1,2$ пмоль/л ($p < 0,01$); у 1Б групі - $1,56 \pm 1,15$ пмоль/л ($p < 0,01$) і $1,92 \pm 1,17$ пмоль/л ($p < 0,01$) відповідно.

До лікування СТх в 1А групі склав $0,926 \pm 0,04$ нг/мл, у 1Б - $0,931 \pm 0,05$ нг/мл ($p > 0,05$). На тлі проведеної терапії вже через 3 міс. відзначалося зниження СТх в 1А групі до $0,652 \pm 0,04$ нг/мл ($p < 0,01$) і 1Б - до $0,689 \pm 0,04$ нг/мл ($p < 0,01$).

Початковий рівень 25(OH)D в 1А групі - $18,26 \pm 2,3$ нг/мл, в 1Б групі - $18,04 \pm 1,86$ нг/мл ($p > 0,05$), що відповідало дефіциту вітаміну D (ДВД). Через 6 міс. рівень 25(OH)D збільшився в 1А групі до $28,6 \pm 2,4$ нг/мл ($p < 0,01$), в 1Б групі - $23,5 \pm 2,1$ нг/мл ($p < 0,01$) і відповідав недостатності вітаміну D (НВД). Через 12 міс. в 1А групі рівень 25(OH)D досяг оптимальних значень (ОВД) $32,7 \pm 2,5$ нг/мл ($p < 0,01$), в 1Б групі - $27,6 \pm 2,3$ нг/мл 25(OH)D, що відповідало НВД.

Приріст МЩКТ у пацієток 1А групи через 6 міс. склав - $4,18\%$ ($p < 0,05$), через 12 міс. - $8,97\%$ ($p < 0,05$), в 1Б групі динаміка приросту МЩКТ через 6 міс. - $3,76\%$ ($p < 0,05$), 12 міс. - $8,84\%$ ($p < 0,05$).

Виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем OPG і рівнем 25(OH)D ($r = 0,65$, $p < 0,001$), рівнем OPG і ступенем приросту МЩКТ ($r = 0,56$, $p < 0,001$) і негативний зв'язок між рівнем OPG і рівнем СТх ($r = -0,72$, $p < 0,001$). Таким чином, комплексне використання деносумабу, альфакальцидолу і холекальциферолу ефективно підвищує рівень вітаміну D, пригнічує процеси кісткової резорбції, сприяє приросту кісткової маси.

Деносуаб, в поєднанні з альфакальцидолом і холекальциферол, має виражену позитивну дію на процеси кісткового ремоделювання і знижує ризик розвитку низькоенергетичних переломів у жінок зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини в постменопаузі.

Висновки

Клінічні рекомендації включають основні питання клінічних факторів ризику розвитку остеопорозу та низькоенергетичних переломів, особливостей діагностики, профілактики та лікування остеопорозу, тому рекомендуються для впровадження в практику лікарів-терапевтів, профпатологів, лікарів загальної практики – сімейної медицини.

Література:

1. Игнатъев А.М. Использование многофункционального аппаратного комплекса для коррекции структурно-функциональных изменений костно-мышечной системы / Игнатъев А.М., Турчин Н.И., Прутян Т.Л. // Вісник морської медицини. 2018. – 4. С. 79-86.
2. Исаева А.С.. Сердечно-сосудистый риск и его связь с гормональным статусом у пациенток в период перименопаузы/ А.С. Исаева, А.В. Мартыненко, В.И. Волков // Український кардіологічний журнал.– №6.– 2013.–С.82-87.
3. Исмаилов С.И., Ходжамбердиева Д.Ш., Рихсиева Н.Т. Остеопороз и низкоэнергетические переломы шейки бедра как осложнение различных эндокринных заболеваний (обзор литературы) / Международный эндокринологический журнал, ISSN 2224-0721 № 5(53) • 2013 С. 113-120
4. Корж Н.А., Дедух Н.В., Зупанец И.А. Остеопороз: клиника, диагностика, профилактика и лечение. Х.: Золотые страницы, 2002. – 468 с.
5. Лесняк О.М. Остеопороз: клин. рекомен. / О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленская. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 272 с.
6. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В., Орлик Т.В., Нишкумай О.И., Дзерович Н.И., Балацкая Н.И. // Остеопороз в практике врача-интерниста. – К., 2014. – 198с.
7. Поворознюк В.В., Борткевич О.П., Григор'ева Н.В. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді / Український ревматологічний журнал. 2009. – 3 (37). С. 23-39.

8. Пат. 116961 Україна, МПК (2006.01) А61К 31/593 А61Р 3/02 G01N 33/48 Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах / Ігнат'єв О.М., Прутіян Т.Л., Добровольська О.О., Турчин М.І., Шанигін А.В. ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. - № А 2017 05005 ; заявл. 23. 05. 17 ; опубл. 25. 05. 18, Бюл. № 22. – 4 с.

9. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Стрoение и функции костной ткани в норме и при патологии // Нефрология. – 2014. 6 (18). С. 9-25.

10. Сучасні методи діагностики, прогнозування, лікування та профілактики остеопорозу у працівників виробничих підприємств: метод. Рекомендації МОЗ України / О.М. Ігнат'єв, Т.О. Єрмоленко, О.М. Полівода, К.А. Ярмула, М.І. Турчин, Г.К. Кирдогло, О.О. Добровольська, Т.Л. Прутіян, А.В. Шанигін. – К., 2016. – 29 с

11. Шуба Н.М. Остеопороз — актуальна проблема ХХІ століття: сучасне уявлення про патогенез і терапію /Н.М. Шуба // Український ревматологічний журнал. — 2008. — №2(32). — С. 5—14.

12. Яблучанский Н. И., Лисенко Н. В. Остеопороз. В помощь практическому врачу, Харьков: ХНУ, 2011. — 172 с.

13. Dempster D.W. Osteoporosis and the burden of osteoporosis-related fractures. Am J Manag Care. 2011;17 Suppl 6:S164-S169.

14. Findlay D.M., Atkins G.J. Relationship between serum RANKL and RANKL in bone. Osteoporos Int 2011;22(10):2597–602

15. Kanis J.A. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK / J.A. Kanis, O. Johnell, A. Oden, H. Johansson, E. Closkey // Osteoporos. Int. – 2008. – Vol. 19. – P. 385-397.

16. Maghraoui A., Sadni S., El Maataoui A. et al. Influence of obesity on vertebral fracture prevalence and vitamin D status in postmenopausal women // Nutr. Metab. (London). — 2015. — Vol. 12. — P. 44. doi: 10.1186/s12986-015-0041-2.

17. Nayak N.K., Khedkar C.C., Khedkar G.D., Khedkar C.D. Osteoporosis. In: Caballero B., Finglas P.M., Toldrá F., editors. Encyclopedia of Food and Health. Academic Press; Oxford, UK: 2016. pp. 181–185.

18. Takada R., Satomi Y., Kurata T. et al. Monounsaturated fatty acid modification of Wnt protein: its role in Wnt secretion. Dev Cell 2006;11(6):791–801.

19. The Eastern European & Central Asian Regional Audit Epidemiology, costs & Burden of osteoporosis in 2010 // International Osteoporosis Foundation (IOF). – 2011. – P. 61.

20. The Women's Health Initiative Hormone Therapy Trials: Update and Overview of Health Outcomes During the Intervention and Post-Stopping Phases. JAMA. 2013 Oct 2; 310(13): 1353–1368. doi: [10.1001/jama.2013.278040](https://doi.org/10.1001/jama.2013.278040)

21. Wright N.C., Looker A.C., Saag K.G., et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. J Bone Miner Res. 2014; 29:2520-2526.

22. Wensel T.M., Iranikhah M.M., Wilborn T.W. (2011) Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. Pharmacotherapy., 31(5): 510–523.

23. Wright H. (2009) RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. Curr. Rev. Musculoskelet. Med., 2: 56–64.

Referenses:

1. Ignatiev A.M. The use of multifunctional hardware complex for the correction of structural and functional changes in the musculoskeletal system / Ignatiev A.M., Turchin N.I., Prutiyan T.L. // News of medical medicine. 2018. -- 4: 79-86.

2. Isaeva A.S. Cardiovascular risk and its relationship with hormonal status in patients during perimenopause / A.S. Isaeva A.V. Martynenko, V.I. Volkov // Ukrainian Journal of Cardiology. - No. 6. - 2013.-S. 82-87.

3. Ismailov S.I., Khodzhamberdieva D.Sh., Rikhsieva N.T. Osteoporosis and low-energy femoral neck fractures as a complication of various endocrine diseases (literature review) / International Endocrinological Journal, ISSN 2224-0721 No. 5 (53) • 2013 C . 113-120

4. Korzh N.A., Dedukh N.V., Zupanets I.A. Osteoporosis: clinic, diagnosis, prevention and treatment. X. : Golden Pages, 2002. -- 468 p.

5. Lesnyak O.M. Osteoporosis: wedge. recommended. / O.M. Lesnyak, L.I. Benevolenskaya. - M.: GEOTAR-Media, 2012. -- 272 p.

6. Povoroznyuk V.V., Grigoryeva N.V., Orlik T.V., Nishkumay O.I., Dzerovich N.I., Balatskaya N.I. // Osteoporosis in the practice of an internist. - K., 2014. -- 198c.
7. Povoroznyuk V.V., Bortkevich O.P., Grigorova N.V. Recommendations for diagnosis, prophylaxis and prevention of systemic osteoporosis in women in postmenopausal periods / Ukrainian rheumatology journal. 2009. -- 3 (37). S. 23-39.
8. Pat. 116961 Ukraine, IPC (2006.01) A61K 31/593 A61P 3/02 G01N 33/48 Methods of correcting the deficiency of Vitamin D in women, such as in unsuccessful minds / Ignatiev O.M., Prutiyan T. L., Dobrovolska O. O., Turchin M.I., Shanigin A.V. ; Applicant and patentee Odessa. nat. honey. un-t - No. A 2017 05005; declared 23. 05. 17; publ. 25. 05. 18, Bull. No. 22. - 4 p.
9. Smirnov A.V., Rumyantsev A.Sh. The structure and function of bone tissue in normal and pathological conditions // Nephrology. - 2014.6 (18). S. 9-25.
10. Advanced methods of diagnosis, prognosis, prevention and prevention of osteoporosis in children with viral diseases: method. Recommendations of the Ministry of Health of Ukraine / O.M. Ignatiev, T.O. Ermolenko, O.M. Polivoda, K.A. Yarmula, M.I. Turchin, G.K. Kirdoglo, O.O. Dobrovolska, T.L. Prutiyan, A.V. Shanigin. - K., 2016. -- 29 s
11. Fur coat N.M. Osteoporosis is an urgent problem of the 21st century: nowadays there is a notice about pathogenesis and therapy / N.M. Fur coat // Ukrainian rheumatology journal. - 2008. - No. 2 (32). - S. 5-14.
12. Yabluchansky N.I., Lisenko N.V. Osteoporosis. To help a practical doctor, Kharkov: KhNU, 2011. - 172 p.
13. Dempster D.W. Osteoporosis and the burden of osteoporosis-related fractures. Am J Manag Care. 2011;17 Suppl 6:S164-S169.
14. Findlay D.M., Atkins G.J. Relationship between serum RANKL and RANKL in bone. Osteoporos Int 2011;22(10):2597-602
15. Kanis J.A. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK / J.A. Kanis, O. Johnell, A. Oden, H. Johansson, E. Closskey // Osteoporos. Int. – 2008. – Vol. 19. – P. 385-397.
16. Maghraoui A., Sadni S., El Maataoui A. et al. Influence of obesity on vertebral fracture prevalence and vitamin D status in postmenopausal women // Nutr. Metab. (London). — 2015. — Vol. 12. — P. 44. doi: 10.1186/s12986-015-0041-2.
17. Nayak N.K., Khedkar C.C., Khedkar G.D., Khedkar C.D. Osteoporosis. In: Caballero B., Finglas P.M., Toldrá F., editors. Encyclopedia of Food and Health. Academic Press; Oxford, UK: 2016. pp. 181–185.
18. Takada R., Satomi Y., Kurata T. et al. Monounsaturated fatty acid modification of Wnt protein: its role in Wnt secretion. Dev Cell 2006;11(6):791–801.
19. The Eastern European & Central Asian Regional Audit Epidemiology, costs & Burden of osteoporosis in 2010 // International Osteoporosis Foundation (IOF). – 2011. – P. 61.
20. The Women's Health Initiative Hormone Therapy Trials: Update and Overview of Health Outcomes During the Intervention and Post-Stopping Phases. JAMA. 2013 Oct 2; 310(13): 1353–1368. doi: [10.1001/jama.2013.278040](https://doi.org/10.1001/jama.2013.278040)
21. Wright N.C., Looker A.C., Saag K.G., et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. J Bone Miner Res. 2014; 29:2520-2526.
22. Wensel T.M., Iranikhah M.M., Wilborn T.W. (2011) Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. Pharmacotherapy., 31(5): 510–523.
23. Wright H. (2009) RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. Curr. Rev. Musculoskelet. Med., 2: 56–64.

Робота надійшла в редакцію 12.07.2018 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування