

РЕКОМЕНДАЦІЇ З ДІАГНОСТИКИ, ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗУ У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

ЗАТВЕРДЖЕНО ПРЕЗИДІЄЮ АСОЦІАЦІЇ РЕВМАТОЛОГІВ УКРАЇНИ 10.06.2009 р.

Установи-розробники:

ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України
ДУ «Інститут геронтології» АМН України
Український науково-медичний центр проблем остеопорозу
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Підготовлено за пропозицією:

Асоціації ревматологів України
Української асоціації остеопорозу
Української асоціації менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи

Автори:

Президент Асоціації ревматологів України, член-кореспондент АМН України, директор ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска», заслужений діяч науки та техніки України, головний ревматолог МЗ України, професор В.М. Коваленко (тел. (044) 275-66-22)
Президент Української асоціації остеопорозу, Української асоціації менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу, заслужений діяч науки та техніки України, професор В.В. Поворознюк (тел. (044) 431-05-50)

О.П. Борткевич, доктор медичних наук, професор
Н.В. Григор'єва, доктор медичних наук
Н.М. Шуба, доктор медичних наук, професор
Т.В. Орлик, кандидат медичних наук
Г.О. Проценко, кандидат медичних наук
В.М. Вайда, кандидат медичних наук
Н.І. Дзерович

Резюме. Рекомендації розроблено на основі Європейських рекомендацій з діагностики, профілактики та лікування остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді (надруковані в *Osteoporosis International, 2008*), результатів наукових досліджень, проведених та опублікованих авторами, для впровадження в лікувально-профілактичних закладах України.

Рекомендації Асоціації ревматологів України, Української асоціації остеопорозу, Української асоціації менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи з діагностики, профілактики та лікування остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді видаються вперше. У рекомендаціях приділено увагу епідеміології остеопорозу в Україні, важливості визначення мінеральної щільності кісткової тканини для діагностики остеопорозу та оцінки ризику переломів, методам загального та фармакологічного лікування остеопорозу, моніторингу лікування, оцінці ризику переломів, особливостям обстеження хворих на остеопороз.

Зазначені рекомендації призначені для лікарів-ревматологів, геріатрів, ортопедів-травматологів, ендокринологів, гінекологів та ін.

Ключові слова: мінеральна щільність кісткової тканини, діагностика остеопорозу, оцінка ризику переломів, профілактика та лікування остеопорозу.

ВСТУП

Остеопороз — найпоширеніше системне захворювання скелета, яке характеризується зниженням міцності кісткової тканини та подальшим зростанням ризику переломів. Проблема остеопорозу набула особливого значення в останні роки, що зумовлено суттєвим постарінням населення та збільшенням кількості жінок у постменопаузальному періоді. З 2000 по 2010 р. проводиться Міжнародна декада, присвячена патології кістково-м'язової системи (The Bone and Joint Decade). Проведення Декади — результат міжнародної ініціативи, спрямованої на покращання якості життя населення планети, що страждає на захворювання опорно-рухового апарату, та активізацію досліджень щодо розробки ефективних профілактичних, лікувальних та діагностичних заходів при цій патології.

У розвинених країнах остеопороз — одна з основних проблем охорони здоров'я. Зарубіжні фахівці вважають, що захворювання вже набуло характеру епідемії. Головне, що відрізняє його від інших захворювань опорно-рухового апарату, — це майже повна відсутність клінічних проявів аж до виникнення перелому. Остеопороз розвивається в будь-якому віці, як у чоловіків, так і в жінок. За захворювання уражає переважно жінок старшого

віку, що значною мірою зумовлено втратою кісткової маси внаслідок дефіциту естрогенів у цей віковий період. Остеопороз уражає від третини до половини всіх жінок у постменопаузальному періоді. Втрата кісткової маси розпочинається у жінок приблизно із 35–40 років і становить 0,5–1% на рік; з настанням менопаузи, а також у перші 3–5 років постменопаузи цей показник зростає до 3–7% на рік. Отже, в перші роки постменопаузи жінка може втратити до 9–35% кісткової маси. У 4 із 10 жінок розвивається 1 або більше остеопоротичних переломів протягом життя. Летальність внаслідок ускладнень, зумовлених остеопоротичними переломами, в популяції жінок європейської раси віком 50 років і старше становить 2,8%, що відповідає показнику летальності від злоякісних пухлин молочної залози. Разом з тим, ризик перелому стегнової кістки дорівнює об'єднаному ризику раку молочної залози, раку матки та раку яєчників. Тільки у США остеопороз призводить до 250 тис. переломів стегнової кістки, 250 тис. переломів передпліччя й 700 тис.–750 тис. вертебральних переломів щорічно. Остеопоротичні переломи істотно впливають на захворюваність та летальність. Сумарний ризик остеопоротичних переломів у жінок віком 50 років становить 39,7%, у чоловіків — 13,1%. Ця оцінка є не зовсім точною, оскільки включає лише переломи хребців, які діагностуються. Насправді ж істинний ризик переломів вищий. Для порівняння: ризик розвитку в жінок віком 50 років таких поширених захворювань, як рак молочної залози, становить 9%, серцево-судинна патологія — 40%. Внаслідок переломів стегнової кістки середня тривалість життя зменшується на 12–15%. За даними ВООЗ, кількість ліжко-днів на рік для жінок у постменопаузальному періоді з остеопоротичними переломами проксимального відділу стегнової кістки перевищує цей показник для таких захворювань, як рак молочної залози, гострий інфаркт міокарда, хронічні захворювання легень, цукровий діабет тощо. Наведені дані свідчать про значну поширеність остеопорозу.

Характерною локалізацією остеопоротичних переломів є хребет, стегнова кістка, дистальний відділ кісток передпліччя та проксимальна ділянка плечової кістки. У жінок після настання менопаузи ризик виникнення переломів у характерних відділах скелета за період життя, що залишився, перевищує відповідний для раку молочної залози (12%) і становить у розвинених країнах 40% та більше, що наближається до ризику виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС). За оцінками у 2000 р. в Європі у чоловіків та жінок віком 50 років і старше очікувалося 620 тис. нових переломів стегнової кістки, 574 тис. — передпліччя, 250 тис. — проксимальної ділянки плечової кістки та 620 тис. — клінічно значущих переломів хребців, що становить 34,8% таких переломів у світі. Остеопоротичні переломи розвиваються й в інших ділянках скелета (кістки таза, ребра, дистальні ділянки стегнової кістки й великогомілкової кістки).

ПОШИРЕНІСТЬ ОСТЕОПОРОЗУ

Загальна кількість остеопоротичних переломів у Європі у чоловіків та жінок становить 2,7 млн, а прямі витрати на їх лікування — 36 млрд євро. Остеопороз виявляється приблизно у 6% чоловіків і 21% жінок віком 50–84 роки. Його поширеність у чоловіків віком 50 років у 3 рази нижча порівняно з відповідним показником у жінок, що зрівняне з різницею ризику виникнення остеопоротичних переломів за період життя, що залишився.

Остеопоротичні переломи — основна причина захворюваності в популяції. Переломи стегнової кістки пов'язані із втратою функції кінцівки, вираженим больовим синдромом і майже завжди потребують госпіталізації. Видужання настає повільно, а реабілітація часто буває неповною, більшість хворих не можуть повністю обслуговувати себе й потребують перебування у спеціалізованих установах чи будинках-інтернатах. Після перелому стегнової кістки до 20% хворих помирають протягом перших 6 міс, близько 50% пацієнтів не можуть пересуватися без сторонньої допомоги, а 1/3 — втрачають здатність до самообслуговування. Проведені нами дослідження показали, що летальність серед пацієнтів з остеопоротичними переломами проксимального відділу стегнової кістки склала протягом 2 років — 18,6%; 47% хворих із зазначеної групи померли протягом перших 6 міс після виникнення перелому (Поворозник В.В., Форосенко В.С., 2004).

Переломи тіл хребців можуть сприяти виникненню гострого болю в хребті та втраті функції, проте часто бувають і малосимптомними. Переломи хребців часто рецидивують, а ступінь подальшої інвалідизації підвищується зі збільшенням їх кількості. Переломи дистального відділу променевої кістки також викликають гострий біль і втрату функції, проте функціональне відновлення, як правило, хороше.

Широко визнано, що остеопороз та пов'язані з ним переломи є чинниками підвищення смертності (за винятком переломів кісток передпліччя). При переломах стегнової кістки більшість випадків смерті припадає на перші 3–6 міс після перелому, серед яких 20–30% виникають внаслідок перелому як такого. За даними аналізу причин смерті в європейських країнах понад 1% становить смертність внаслідок переломів стегнової кістки, що дещо вище за смертність від раку підшлункової залози й дещо нижче за смертність від раку молочної залози.

Загальним підходом до розрахунку тяжкості хвороби, рекомендованим ВООЗ та Всесвітнім банком, є оцінка спричиненої хворобою інвалідності, що включає смертні випадки внаслідок хвороби та кількість інвалідів, які вижили. Підхід, що базується на кількості інвалідів та кількості втрачених ними років здорового життя (DALYs — Disability And Life-Years lost), дає можливість порівняти наслідки остеопорозу з наслідками інших захворювань.

На рис. 1 наведено порівняння тяжкості остеопорозу з іншими хронічними хворобами в Європі. Остеопороз за цим показником перевищує ревматоїдний артрит, але нижчий за остеоартрит (остеоартроз за прийнятою термінологією в Україні). При порівнянні онкологічної патології остеопороз перевищує рак всіх локалізацій, за винятком раку легені. Високі медико-соціальні та особисті витрати на лікування остеопорозу стають проблемою для охорони здоров'я та лікарів, зокрема тому, що більшість хворих на остеопороз не отримують терапії.



Рис. 1. Тяжкість захворювань, розрахована за кількістю інвалідів та кількістю втрачених ними років здорового життя (DALYs – Disability And Life-Years lost)

За даними DXA у 11% жінок української популяції виявляється остеопороз на рівні шийки стегнової кістки, у 20 та 24% відповідно — в ділянці хребта та передпліччя (табл. 1). При цьому мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) на рівні хребта в жінок віком 50–59 років української популяції є нижчою порівняно з референтними вибірками жінок США, що можна пояснити недостатньою профілактикою втрати кісткової тканини в українських жінок в пре- та постменопаузальному періоді (Povoroznyuk V.V. et al., 2007).

Таблиця 1

Частка остеопорозу та остеопенії в жінок української популяції за даними двоенергетичної рентгенівської денситометрії (Поворознюк В.В. та співавт., 2008)

Показник	Референтна вибірка США, %	Референтна вибірка українська популяція, %
Поперековий відділ хребта (L₁–L₄)		
Остеопороз	31	20
Остеопенія	49	43,9
Шийка стегнової кістки		
Остеопороз	13	11
Остеопенія	54	55
Передпліччя		
Остеопороз	22	24
Остеопенія	46	42

За результатами досліджень в Україні структурно-функціонального стану кісткової тканини у жінок віком 20–89 років остеопороз виявлено: у 13% жінок — у віковій групі 50–59 років, у 25% — у групі 60–69 років, у 50% — у групі 70–79 років та у 53% — у групі 80–89 років (рис. 2) (Поворознюк В.В., 1998).

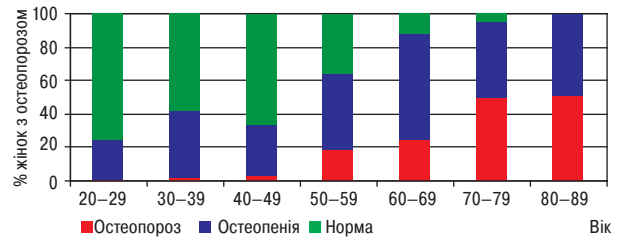


Рис. 2. Частка остеопорозу й остеопенії залежно від віку в жіночого населення України

Населення України старіє. Так, на 1 січня 2004 р. 15,6 млн (32,8%) становили люди віком 50 років і старше, 9,9 млн (21,0%) — 60 років і старше, з яких 6,4 млн (13,5%) — жінки. 70-річного віку досягли 4,7 млн (9,8%) жителів, з яких 3,2 млн — жінки, тобто 6,8% загальної кількості населення (Міністерство статистики України, 2004). Зважаючи на отримані дані щодо поширеності системного остеопорозу в населення України та демографічні показники, нами підраховано ймовірну кількість жіночого населення, в якого показники міцності кісткової тканини перебувають за межею переломів (Т-показник < -2,5 SD) (Поворознюк В.В., Григорьева Н.В., 2004).

Загальна передбачувана кількість жінок України, які страждають на остеопороз, становить 3005 тис., або 11,8% усього жіночого населення. Згідно з отриманими даними суттєве збільшення кількості жінок з остеопорозом спостерігається у віковій групі 50–59 років — 387,0 тис.; у старших вікових групах цей показник зростає (60–69 років — 754,2 тис.; 70–79 років — 1235 тис.) аж до вікової групи 80 років і старше (рис. 3). Зниження показника в останній групі зумовлене зменшенням її кількісного складу.

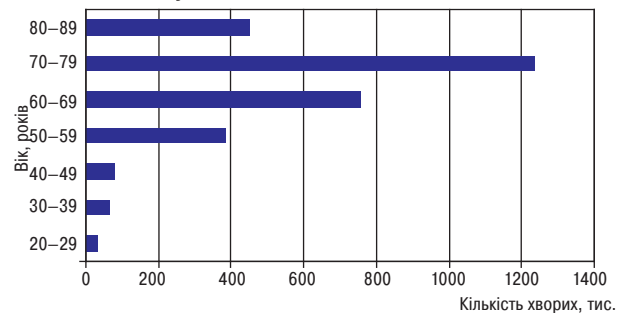


Рис. 3. Передбачувана кількість хворих на остеопороз за віковими групами серед жіночого населення України (Поворознюк В.В., Григорьева Н.В., 2004)

Отримані результати свідчать про те, що остеопороз у нашій державі набуває характеру непередбачуваної за своїми масштабами епідемії, запобігти якій можливо за умови створення загальнодержавної програми діагностики, профілактики й лікування цього захворювання та його загрозливих ускладнень.

Наведені дані свідчать про значну поширеність остеопорозу в усьому світі. Проте постаріння населення, збільшення кількості людей літнього й старечого віку, зміна способу життя свідчать про те, що соціально-економічні наслідки остеопорозу будуть збільшуватися. Кількість остеопоротичних переломів практично подвоїлася за останнє десятиріччя; вже в 1990 р. число переломів шийки стегнової кістки серед жителів нашої планети, за оцінками спеціалістів у галузі математичного моделювання, стано-

вило 1,7 млн, у наш час — 2,5 млн, а до 2050 р. ця цифра може сягнути 6 млн.

МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ТА ДІАГНОСТИКИ ОСТЕОПОРОЗУ

Мета визначення МЩКТ — визначення діагностичних критеріїв, прогностичної інформації про ймовірність розвитку переломів у майбутньому, а також вихідних даних для подальшого моніторингу стану хворого, який отримувач або не отримувач лікування. МЩКТ — це значення маси кістки, що віднесена до одиниці об'єму (об'ємна щільність) або до одиниці площі (поверхнева щільність). Ці показники можна визначити *in vivo* за допомогою методу денситометрії. На сьогодні поряд з рентгенографією кісток скелета використовуються більш сучасні методи, що дозволяють оцінити МЩКТ. Ці методи відрізняються між собою за можливістю виміру МЩКТ, разом або окремо трабекулярних та кортикальних кісток, а також за точністю, дозою опромінення, часом, необхідним для проведення дослідження. Вибір методу дослідження й оцінка його результатів базується на знанні будови кісткової тканини, її фізіології, особливостей патогенезу конкретного варіанта остеопорозу й можливостей застосовуваних методів та методик. У діагностиці остеопорозу провідне місце займають інструментальні променеві дослідження. За останні три-чотири десятиріччя розроблено ряд нових технологій для кількісної оцінки зниження МЩКТ, що поєднуються під загальною назвою «кісткова денситометрія». Для кількісної оцінки МЩКТ використовують рентгенівську абсорбціометрію, одно- та двофотонну рентгенівську денситометрію, кількісну комп'ютерну томографію, ультразвукову денситометрію. Зусиллями дослідників з різних країн світу під егідою ВООЗ затверджені денситометричні критерії щодо МЩКТ (WHO, 1994). В Україні розроблені норми для жінок у постменопаузальному періоді (Поворознюк В.В., 1998 – при використанні ультразвукової денситометрії; Поворознюк В.В., Дзерович Н.І., Карасєвська Т.А., 2007 — при використанні рентгенівської денситометрії).

Радіограметрія — метод виміру розмірів кісток із використанням скелетних радіографів. Вимірюючи ширину кортикального шару метакарпальної ділянки визначають загальну ширину та ширину серединного шару п'ястка з вичисленням метакарпального індексу, ширину кортикального шару, відсоток кортикальної площі, кортикальну площу й відношення кортикальної площі до площі поверхні. В Україні розроблені та запропоновані нормативні дані щодо зазначеного методу для жителів України (Поворознюк В.В., Дмитренко О.П., 2004).

Однофотонна абсорбціометрія (ОФА). Cameron і Sorenson у 1963 р. описали новий метод визначення МЩКТ, що полягає в реєстрації проходження монохроматичного потоку фотонів однієї енергії через кістку й м'які тканини. Проте запропонований авторами алгоритм для визначення МЩКТ за допомогою ОФА, справедливий тільки тоді, коли в зоні сканування товщина кісткової та м'якої тканин постійні, що обмежує сферу застосу-

вання ОФА виміром дистальних відділів скелета, таких як променева й п'яtkова кістки. Погрішність виміру щільності п'яtkової кістки за цією методикою становить <3%. ОФА променевої кістки вірогідно відображає ризик переломів периферичних кісток скелета. Виміряна зазначеним методом щільність променевої кістки є також хорошим критерієм для визначення ризику переломів хребта й загального ризику переломів.

При проведенні **двофотонної абсорбціометрії** (ДФА) використовуються радіонукліди, що випромінюють фотони двох різних енергій. Перевагою цього методу є можливість кількісної оцінки МЩКТ у тих ділянках скелета, що оточені великими й нерівномірними масами м'яких тканин. Найкращим об'єктом для проведення дослідження є поперековий відділ хребта та проксимальні ділянки стегнових кісток. Похибка вимірювання методом ДФА щодо поперекового відділу хребта й проксимальних ділянок стегнових кісток, яка становить 2–4%, дещо обмежує його застосування для оцінки динаміки МЩКТ.

Рентгенівська абсорбціометрія використовується переважно для виміру щільності дистальних відділів променевої, плечової та п'яtkової кісток, хребта. Двохенергетична (ДРА) та одноенергетична (ОРА) рентгенівська абсорбціометрія не пов'язані з використанням радіоактивних ізотопів.

ДРА — найсучасніший метод оцінки МЩКТ. Для методу ДРА доступна більшість відділів скелета. Дослідження хребта можуть виконуватися як у передньозадній, так і в латеральній проекціях, що дає можливість виявити деформації й компресійні переломи тіл хребців. За допомогою ДРА оцінюють МЩКТ проксимальних відділів стегнових кісток, кісток передпліччя й всього скелета. Результати дослідження хребта за допомогою ДРА мають хорошу кореляцію з даними ДФА. Найбільш важливою перевагою методу ДРА є висока точність. Коефіцієнт варіації при дослідженні проксимальних ділянок стегнових кісток становить 0,9%, тому на основі отриманих даних можна виконати максимально точну оцінку ризику переломів.

Кількісна комп'ютерна томографія (ККТ) є фотонною абсорбціометричною методикою, подібною до ОФА, ДФА і ДРА. Її унікальність полягає в можливості отримання тривимірного зображення, завдяки чому можна здійснити пряме визначення МЩКТ і виконувати просторовий поділ сигналів від трабекулярної та кортикальної кістки. У 1976 р. Ruegsegger та співавтори розробили спеціальний периферичний КТ-сканер для виміру променевої кістки. Genant та співавтори використовували наявні КТ-сканери для кількісної оцінки щільності хребців. Цей метод отримав широке клінічне застосування в США та Європі.

Таким чином, денситометрія кісткової тканини на сьогодні широко використовується для оцінки ризику переломів, підтвердження або спростування діагнозу остеопорозу й моніторингу лікування, але залежно від вибраної методики необхідно враховувати специфіку пріоритетності дослідження

периферичного чи аксіального скелета. Денситометричні методи визначають лише проєкційну мінеральну щільність і, таким чином, точність істотно залежить від товщини кістки. Крім того, кісткова тканина неоднорідна, збільшення з віком вмісту жирової тканини в кістковому мозку знижує коефіцієнт поглинання в ділянці виміру, що, у свою чергу, веде до погіршення точності показника МЩКТ. Досі немає універсального апаратного методу, який задовольняв би всі потреби наукової та клінічної медицини.

Визначені точні характеристики різних методів вимірювання (WHO, 1994; Marshall D., Johnell O., Wedel H., 1996; Gluer C.S., 1997). Для оцінки ступеня ризику й діагностики велике значення має характеристика спроможності методу передбачати ймовірність виникнення остеопоротичних переломів. Вона традиційно визначається як підвищення відносного ризику перелому при зменшенні МЩКТ на кожне одне стандартне відхилення (1 SD) від середнього значення для цього віку й має назву коефіцієнт ризику виникнення переломів (табл. 2).

Таблиця 2

Підвищення ризику переломів (95% довірчий інтервал) з віком у жінок при зменшенні МЩКТ на кожне 1 SD (МЩКТ; абсорбціометрія) нижче середнього значення для цього віку

Місце вимірювання	Перелом передпліччя	Перелом стегнової кістки	Перелом хребця	Усі переломи
Дистальна ділянка променевої кістки	1,7 (1,4–2,0)	1,8 (1,4–2,2)	1,7 (1,4–2,1)	1,4 (1,3–1,6)
Шийка стегнової кістки	1,4 (1,4–1,6)	2,6 (2,0–3,5)	1,8 (1,1–2,7)	1,6 (1,4–1,8)
Поперековий хребець	1,5 (1,3–1,8)	1,6 (1,2–2,2)	2,3 (1,9–2,8)	1,5 (1,4–1,7)

Точність вимірювання різними методами різних ділянок скелета істотно відрізняється. Крім того, точність залежить ще й від типу та локалізації перелому, ймовірність якого має бути визначена. Наприклад, для передбачення ймовірності перелому стегнової кістки більш інформативне визначення МЩКТ методом DXA, виконане на рівні стегнової кістки, а не в ділянці передпліччя чи поперекового відділу хребта. Для прогнозу ймовірності перелому стегнової кістки коефіцієнт ризику, виходячи зі значень МЩКТ цієї ділянки скелета, становить 2,6. Інакше кажучи, ризик перелому підвищується в 2,6 рази при зниженні МЩКТ на кожне SD. Отже, у хворого, в якого значення Z^{*}-показника стегнової кістки становить — 3 SD, рівень ризику буде 2,6³, тобто у 15 разів вищий, ніж у особи того ж віку, в якій значення Z-показника дорівнює 0. Для прогнозу остеопоротичних переломів будь-якої локалізації зазвичай користуються таким методом: ризик перелому підвищується в 1,5 рази при зниженні значень МЩКТ на 1 SD. Так, у хворого, в якого значення МЩКТ на 3 SD менше за середні значення для його віку, ризик перелому становитиме 1,5³, тобто у

*Z-показник (Z-score) – число стандартних відхилень (SD), на яке встановлене значення вище чи нижче середнього для осіб даного віку, статі, маси тіла, етнічної або расової групи.

3 рази вищий, ніж у хворого, в якого значення МЩКТ відповідають середнім цифрам норми. Слід відзначити, що ризик переломів у осіб, у яких значення МЩКТ співпадають із середніми для їх віку, менший за середній рівень ризику в популяції, тому що значення МЩКТ у популяції мають нормальний розподіл, тоді як ризик виникнення переломів зі зниженням МЩКТ підвищується експоненціально.

Серед денситометричних методів найпоширенішим методом є **двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія — DXA (dual-energy X-ray absorptiometry)**. Зручність цього методу полягає в можливості визначення МЩКТ як усього скелета, так і окремих його відділів, зокрема тих, що найбільш вразливі до переломів. Під поняттям МЩКТ розуміють МЩКТ у тому відділі, що сканується. Цей показник використовують для розрахунку МЩКТ — ділять мінеральний вміст на площу сканування. Оскільки сканування є двовірним, то цей показник вірогідно характеризує поверхневу щільність (г/см²), а не об'ємну щільність (г/см³). Поверхнева щільність становить 2/3 дисперсії значень міцності кістки, яку визначали *in vitro* на ізольованих кістках (тіла хребців, проксимальна ділянка стегнової кістки). DXA також використовують для отримання бокових (латеральних) зображень хребта від T_{IV} до L_{IV} з метою діагностики деформацій тіл хребців. Визначення наявності переломів тіл хребців покращує оцінку ризику переломів хребців, що має безсумнівну користь у хворих із переломами тіл хребців, значення T-показника в яких може ще не відповідати остеопорозу. Ця процедура потребує меншого опромінення, ніж звичайне рентгенологічне обстеження. Метод чутливий і специфічний, за його допомогою визначають до 90% переломів II та III ступеня (за даними напівкількісного методу Genant). Методом DXA визначають також жирову й нежирову масу, що більшою мірою має значення для наукових досліджень.

Використання методу DXA знайшло значне поширення в усьому світі в клінічній практиці, зокрема дослідження стегнової кістки й поперекового відділу хребта (аксіальна DXA) після багатьох проспективних досліджень, в яких було показано велике значення коефіцієнта ризику для прогнозування виникнення переломів. Наприклад, у метааналізі було відзначено збільшення в 2,6 рази ризику переломів стегнової кістки при зменшенні МЩКТ шийки стегнової кістки на кожне значення 1 SD. Коефіцієнт ризику вищий у жінок при або одразу ж після настання менопаузи.

Ці коефіцієнти ризику вищі за ті, що розраховують при використанні інших методів діагностики остеопорозу. При застосуванні аксіальної DXA можна прогнозувати інші типи переломів з такими ж високими значеннями коефіцієнтів ризику, як і отримані іншими методами. Великий обсяг інформації щодо аксіальної DXA став підставою розглядати цей метод як референтний стандарт. Визнання DXA стандартним референтним методом створює основу для можливості порівняння експлуатаційних характеристик інших менш визнаних методів.

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ

Наведені нижче чотири категорії стану кісткової тканини у дорослих осіб жіночої статі отримані на підставі визначення МЩКТ шийки стегнової кістки.

1. Нормальний: значення МЩКТ відрізняється від стандартних (референтних) середніх значень цього показника в молодих жінок на одне (або більше) стандартне відхилення (T^* -показник ≥ -1 SD).

2. Знижена кісткова маса (остеопенія): значення МЩКТ нижче стандартних (референтних) середніх значень цього показника в молодих жінок більше ніж на 1 SD, але менше $-2,5$ SD (T -показник < -1 SD, але $> -2,5$ SD).

3. Остеопороз: значення МЩКТ нижче стандартних (референтних) середніх значень цього показника в молодих жінок на $-2,5$ SD (або більше) (T -показник $\leq -2,5$ SD).

4. Тяжка форма остеопорозу: значення МЩКТ нижче стандартних (референтних) середніх значень цього показника в молодих дорослих жінок на $-2,5$ SD (або більше) при наявності одного чи більше переломів.

Наведені категорії базуються на даних показників МЩКТ шийки стегнової кістки у жінок віком 20–29 років, отриманих у дослідженні NHANES III і рекомендованих Міжнародним фондом остеопорозу.

Ці діагностичні критерії остеопорозу подібні до запропонованих ВООЗ у 1994 р. і відрізняються специфікацією місця визначення (шийка стегнової кістки), нормальними референтними значеннями для осіб молодого віку, крім того, вони адаптовані для чоловіків.

ВИЗНАЧЕННЯ МЩКТ**У РІЗНИХ ВІДДІЛАХ СКЕЛЕТА**

Критерії ВООЗ 1994 р. були розроблені для діагностики остеопорозу стегнової кістки, поперекової ділянки хребта та передпліччя. Дані, отримані завдяки впровадженню нових технологій, свідчать, що одні й ті ж самі значення T -показника, що визначені різними методами в різних відділах скелета, мають різну інформаційну цінність для прогнозу ризику переломів. Кореляційний аналіз показників МЩКТ, отриманих у різних відділах скелету, також малоприслужний для прогнозування ризику переломів. Саме тому впроваджено вимірювання в референтній зоні. Це не забороняє використання інших технологій та зон вимірювання, проте слід враховувати, що отримані значення T -показника будуть відрізнятися від МЩКТ шийки стегнової кістки.

Значення поширеності остеопорозу в жінок за показниками МЩКТ всієї стегнової кістки або шийки стегнової кістки майже однакові, це є підставою вважати, що із часом, коли результатами метааналізу буде доведена інформативність значень МЩКТ всієї стегнової кістки для оцінки ризику пе-

* T -показник (T -score) – число стандартних відхилень (SD), на яке встановлене значення вище чи нижче середнього для осіб молодого віку.

реломів, цей показник може замінити визначення МЩКТ шийки стегнової кістки.

У ряді методичних рекомендацій для оцінки стану кісткової тканини у хворих з остеопорозом віддається перевага визначенню МЩКТ проксимальної ділянки стегнової кістки та поперекової ділянки хребта. За умови використання такого способу діагностики, підставою для встановлення у хворого діагнозу остеопорозу є низькі значення двох T -показників. Наприклад, Міжнародне товариство з клінічної денситометрії рекомендує визначення МЩКТ поперекового відділу хребта й стегнової кістки. Хворому діагностують остеопороз, коли значення T -показника хребта, шийки стегнової кістки або усього стегна становить $\leq -2,5$ SD. Але при використанні декількох зон діагностики прогнозування ризику виникнення переломів істотно не покращується. Визначення остеопорозу на підставі мінімальних значень 2 показників або більше збільшує кількість виявлення хворих. Аналогічний результат можна отримати при застосуванні менш жорсткого критерію, наприклад змінити значення T -показника з $\leq -2,5$ SD на $\leq -2,0$ SD. Однак це знижує інформативність окремого діагностичного критерію.

Діагностичні критерії відрізняються від критеріїв щодо надання медичної допомоги. Так, ризик виникнення переломів істотно відрізняється в різних популяціях. Наприклад, при T -показнику $\leq -2,5$ SD ймовірність виникнення переломів у жінки віком 80 років буде у 5 разів вища, ніж у жінки віком 50 років. Інші чинники, що визначають обсяг медичної допомоги, включають наявність клінічних факторів ризику, високі значення маркерів метаболізму кісткової тканини, а також витрати й користь від лікування.

УЛЬТРАЗВУКОВА ДЕНСИТОМЕТРІЯ

Ультразвукова денситометрія вперше розроблена С.М. Langton та співавторами у 1984 р. Висловлена гіпотеза, що широкопоздовжнє ослаблення ультразвукової хвилі (broadband ultrasound attenuation, BUA) п'яткової кістки є потенційним індикатором переломів стегнової кістки. Концепція базувалась на тому, що швидкість ультразвуку та ослаблення звукової хвилі залежать від щільності, еластичності й структури тканини, через яку проходить ультразвукова хвиля. BUA залежить від макроскопічної структури кістки — числа й товщини кісткових трабекул.

Метод ультразвукової денситометрії дозволяє отримати дані щодо швидкості ультразвукових коливань, що є основою для висновку про щільність кісткової тканини. Перевагами методу ультразвукової денситометрії є неінвазивність, висока точність, швидкість сканування, легкість в обслуговуванні, неіонізуюче випромінювання, компактність і портативність апаратури. Сучасні апарати дозволяють вимірювати швидкість ультразвукової хвилі у кістковій тканині дистальної ділянки променевої кістки, п'яткової кістки, фаланг пальців та великогомілкової кістки.

Робочі характеристики ультразвукового методу дослідження подібні до методу DXA. У більшості до-

сліджень показано, що широкосмугове ослаблення ультразвуку або швидкість поширення ультразвуку в п'ятковій кістці пов'язані з підвищенням у 1,5–2 рази ризику переломів зі зменшенням МЦКТ на 1 SD. Результати порівняльних досліджень свідчать, що значення цих коефіцієнтів ризику для прогнозу остеопоротичних переломів близькі до отриманих при визначенні МЦКТ на периферичних ділянках абсорбціометричними методами. Дані світових досліджень, а також досліджень, проведених в Україні (Поворознюк В.В. і соавт., 2004), свідчать, що метод ультразвукової денситометрії може бути використаний для скринінгу стану кісткової тканини, особливо при проведенні епідеміологічних досліджень.

СТАНДАРТНА РЕНТГЕНОГРАФІЯ

Це низьковартісний і доступний метод дослідження стану кісткової тканини.

Рентгенологічні ознаки остеопорозу:

- Атрофія кісткового малюнка;
- стоншення кортикального шару;
- редукування трабекулярних структур (витончення поперечних трабекул до їх повного зникнення та потовщення поздовжніх трабекул, що орієнтовані за лініями навантаження: «смуриста кістка»);
- підкресленість контурів кортикального шару всієї кістки («рамкова» структура хребця).
- Великопетлиста кісткова структура.
- Розширення кістковомозкового каналу.
- Спонгіозування кортикального шару довгих і коротких трубчастих кісток.

Проте при використанні рентгенологічного методу для оцінки стану кісткової тканини слід брати до уваги, що до 30–50% втрати губчатої кістки можуть не визначитися на стандартній рентгенографії.

Оцінка стану тіл хребців за боковими рентгенограмами. Внаслідок втрати кісткової тканини тіла хребців втрачають свою міцність, що призводить до типових остеопоротичних деформацій:

- Двояковвігнутої, що характеризується зменшенням середньої висоти тіла хребця.
- Клиноподібної, що характеризується зменшенням передньої висоти тіла хребця.
- Компресійного перелому, що характеризується зниженням усіх трьох висот тіла хребця: передньої, середньої та задньої.

Розрізняють такі ступені зниження висоти тіл хребців (за Н.К. Genant):

- 0 — немає зниження висоти тіла хребця
- 1 — зниження висоти тіла хребця на 20–25%
- 2 — зниження висоти тіла хребця на 25–40%
- 3 — зниження висоти тіла хребця на >40%

Найчастіше остеопоротичні деформації локалізуються в «перехідних зонах», тобто в місцях переходу більш рухливого відділу хребта в менш рухливий, та навпаки. Двояковвігнуті деформації частіше виявляють у сегментах Th_{IV}–Th_{VIII} та L_{II}–L_{IV}, клиноподібні — у сегментах Th_V–Th_{VII}, Th_{XI}–L_I; компресійні переломи — у сегментах Th_{XII}–L_I.

ОСТЕОПЕНІЯ

На сьогодні у деяких рекомендаціях пропонується застосовувати вищенаведені критерії лише для діагностики остеопорозу, а остеопенію не відносити до критеріїв хвороби. Тим часом, важливим є виділення терміну «osteopenia», хоча він більшою мірою використовується при епідеміологічній оцінці остеопорозу, ніж як його діагностичний критерій. Проте за даними проведених досліджень у більшості осіб, у яких визначено остеопенію, протягом наступних 10 років розвивається остеопороз.

ОЦІНКА РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПЕРЕЛОМІВ

Збільшення поширення остеопорозу, поглиблення знань механізмів його розвитку та перебігу, а також розробка ефективних методів лікування зумовили необхідність підвищення вимог до моніторингу хворих з цією патологією. Це, у свою чергу, потребує широкого використання устаткування для оцінки ступеня тяжкості остеопорозу. Визначення МЦКТ є основним компонентом діагностики остеопорозу, тому що ступінь вираженості цієї патології встановлюється за показниками МЦКТ та порушенням мікроархітекtonіки кісткової тканини. Досі ще відсутні клінічні прилади визначення якості кістки за допомогою показників, які не залежать від щільності кістки, тому на практиці оцінка ступеня тяжкості остеопорозу базується на визначенні маси скелета, яку вимірюють за даними МЦКТ.

Клінічне значення остеопорозу полягає у збільшенні кількості переломів та підвищенні показників захворюваності та смертності, пов'язаних з ним. Саме тому основну увагу зосереджують на виявленні хворих із високим ризиком виникнення переломів, а не чоловіків та жінок з остеопорозом. Хоча маса кістки є важливою складовою ризику переломів, інші порушення скелета також мають певний вплив на ламкість кістки. Крім того, схильність до падінь, сила удару також впливають на величину ризику переломів. Оскільки МЦКТ є лише однією зі складових ризику переломів, при оцінці ризику слід враховувати також значення інших показників ризику переломів, які є додатковою інформацією до МЦКТ.

МІНЕРАЛЬНА ЩІЛЬНІСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Використання значень маси кістки для прогнозу ризику переломів залежить від точності її визначення. На сьогодні усі абсорбційні методики мають високу специфічність, проте низьку чутливість, яка залежить від вибору величини значення МЦКТ, що приймається за показник високого ризику. За даними багатьох перехресних проспективних популяційних досліджень ризик виникнення переломів зростає від 1,5 до 3,0 разів при зниженні значення МЦКТ на кожне стандартне відхилення. Ступінь інформативності показника МЦКТ у прогнозуванні переломів приблизно такий самий, як і інформативності рівня артеріального тиску для прогнозування ризику виникнення інсульту, й значно вищий за від-

повідний щодо концентрації холестерину в сироватці крові у прогнозуванні інфаркту міокарда.

Незважаючи на технічні характеристики, слід визнати, що нормальне значення МЩКТ зовсім не гарантують того, що не трапиться перелому, вони лише інформують про знижений ризик можливості його виникнення. Навпаки, характерні для остеопорозу значення МЩКТ свідчать лише про високий ризик переломів, а не про неминучість їх виникнення. У віці 50 років частка жінок з остеопорозом, у яких в наступні 10 років виникнуть переломи стегнової кістки, хребта, передпліччя або проксимальної ділянки плечової кістки, становить приблизно 45% (тобто позитивні прогнозовані значення). Ступінь точності (чутливість) прогнозу дуже низький — 96% переломів стегнової кістки, хребта, передпліччя або проксимальної ділянки плечової кістки виникнуть у жінок, в яких немає остеопорозу. Низька чутливість є однією із причин, чому при проведенні популяційного скринінгу показники МЩКТ у жінок у постменопаузальному періоді широко не використовують.

ВІК

Інформативність прогнозу остеопорозу може бути підвищена одночасним урахуванням інших, незалежних від МЩКТ, факторів ризику. Можливо, найкращим прикладом є вік. Однакові значення Т-критерію, які визначені одним і тим самим методом на одній і тій самій ділянці, мають різне інформативне значення у хворих різного віку, а при будь-якому показнику МЩКТ ризик виникнення переломів у людей літнього віку набагато вищий, ніж у молодих. Це є наслідком того, що важливий внесок віку в розвиток переломів не залежить від показників МЩКТ. При значенні Т-показника $-2,5$ SD ймовірність виникнення переломів у європейській популяції населення залежно від віку коливається від 1,4 до 10,5%. Таким чином, одночасне врахування віку й даних МЩКТ підвищує ступінь ризику, який визначається. Крім того, існує значна кількість додаткових незалежних від віку та МЩКТ факторів ризику виникнення переломів.

ІНШІ КЛІНІЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ

На сьогодні визначені значна кількість додаткових факторів ризику виникнення переломів. Для оцінки їх ризику інтерес викликають ті фактори, внесок яких у ризик переломів перевищує МЩКТ або вік. Деякі фактори ризику взагалі не мають відношення до певного виду лікування, у зв'язку із чим так важливо встановити зв'язок між абсолютною ймовірністю переломів та даним фактором ризику. Наприклад, схильність до падіння — фактор високого ризику виникнення переломів, проте лікування препаратами, які впливають на активність процесів ремоделювання кісткової тканини мало або зовсім не впливає на ступінь вираженості цього фактора.

За останні кілька років у ряді метааналізів показано, що визначення клінічних факторів ризику остеопорозу можна використовувати з або без даних МЩКТ.

Низький індекс маси тіла (ІМТ). Низький ІМТ — істотний фактор ризику переломів стегнової кіст-

ки. Так, ризик переломів у особи з ІМТ 20 кг/м² майже у 2 рази вищий, ніж відповідний при ІМТ 25 кг/м². Важливо відзначити, що при порівнянні осіб з ІМТ 25 і 30 кг/м² значення ризику не знижуються наполовину, тобто недостатня маса тіла є фактором ризику остеопорозу, тоді як надмірна маса тіла є протекторним фактором. Також слід відзначити, що інформативність ІМТ у прогнозуванні переломів значно знижується при зіставленні його з показником МЩКТ.

Дані численних досліджень свідчать про те, що **наявність в анамнезі переломів**, спричинених остеопорозом, є важливим фактором ризику виникнення наступних переломів, при цьому за наявності в анамнезі переломів ризик їх подальшого виникнення збільшується майже в 2 рази. Підвищення ризику переломів хребців стає ще більш значущим при наявності в минулому переломів тіл хребців, при цьому ступінь ризику частково не залежить від значень МЩКТ. Взагалі, зіставлення фактора ризику з МЩКТ знижує значення відносного ризику на 10–20%.

Наявність у сімейному анамнезі переломів, зумовлених остеопорозом, є важливим фактором ризику, який значною мірою не залежить від МЩКТ. Наявність переломів стегнової кістки є більш вагомим фактором ризику, ніж наявність у сімейному анамнезі остеопоротичних переломів іншої локалізації.

Тютюнопаління — фактор ризику, що частково залежить від МЩКТ.

Глюкокортикоїди — одна з важливих причин остеопорозу та переломів. Ризик виникнення переломів, спричинений прийомом глюкокортикоїдів, не пов'язаний виключно з втратою кісткової маси, а із впливом на гормональний гомеостаз організму та ін.

Прийом алкоголю. Між вживанням алкоголю та ступенем ризику переломів встановлено дозозалежний зв'язок. Вживання щодня 2 одиниць алкоголю або менше (1 одиниця алкоголю=10 мл, або 8 г абсолютного етилового спирту) його не підвищує. У деяких дослідженнях навіть відзначено при цьому зниження ризику переломів, проте вживання 3 одиниць та більше алкоголю дозозалежно підвищує ризик розвитку остеопоротичних переломів.

Ревматоїдний артрит. Підвищення ризику виникнення переломів може бути наслідком впливу багатьох вторинних причин остеопорозу (наприклад запальні захворювання кишечника, ендокринні розлади тощо), проте в більшості випадків залишається нез'ясованим, до якої міри високий ризик переломів залежить від низької МЩКТ або інших факторів ризику (наприклад прийому глюкокортикоїдів). На противагу цьому, ревматоїдний артрит спричиняє підвищення ризику виникнення переломів незалежно від значень МЩКТ та застосування глюкокортикоїдів.

Біохімічні маркери обміну кісткової тканини. Після настання менопаузи значення біохімічних маркерів ремоделювання кісткової тканини підвищуються; за даними деяких досліджень, інтенсивність втрати кісткової маси корелює з динамікою їх значень. Це свідчить про доцільність викорис-

тання біохімічних показників метаболізму кісткової тканини при оцінці ступеня ризику виникнення переломів. У кількох проспективних дослідженнях показано, що в жінок у постменопаузальному періоді рівень маркерів, які характеризують обмін кістки, в сироватці крові та їх екскреція із сечею корелюють із рівнем ризику переломів. У деяких дослідженнях продемонстровано, що жінки в постменопаузальному періоді, в яких значення цих маркерів вищі за відповідні у пременопаузі (25–40% жінок у постменопаузальному періоді), мають приблизно в 2 рази вищий ризик переломів хребців і неverteбральних переломів (зокрема, переломів стегнової кістки) незалежно від віку та середніх значень МЩКТ.

ВИЯВЛЕННЯ ХВОРИХ З ОСТЕОПОРОЗОМ

На сьогодні немає єдиних рекомендацій щодо скринінгу населення з метою виявлення хворих на остеопороз або пацієнтів із високим ризиком виникнення переломів. Зі збільшенням можливостей медикаментозного лікування остеопорозу, збільшенням кількості антиостеопоротичних препаратів та зниженням їх вартості підхід до вирішення проблеми змінюється, зокрема, це стосується людей літнього та старечого віку. За відсутності дотримання цих рекомендацій хворих виявляють при періодичних оглядах за наявності в анамнезі низькоенергетичних переломів або істотних факторів ризику. Перелік факторів ризику, на які необхідно звернути увагу при клінічній оцінці стану хворого, наведений у табл. 3. У нього не внесені показники щільності кісткової тканини, оскільки вони не пройшли апробації на великих когортах хворих у всьому світі з тим, аби впровадити їх до алгоритму обстеження.

Таблиця 3

Клінічні фактори ризику, які використовуються при оцінці ризику виникнення переломів

Фактори ризику
Вік
Стать
Низький ІМТ
Наявність в анамнезі переломів внаслідок остеопорозу, зокрема стегнової кістки, зап'ястка та хребців, у тому числі морфометричні переломи тіл хребців
Переломи стегнової кістки в батьків
Лікування глюкокортикоїдами (щоденно більше 5 мг преднізолону чи його аналога протягом 3 місяців або більше)
Тютюнопаління
Вживання 3 одиниць або більше алкоголю на день
Вторинні причини остеопорозу
Ревматоїдний артрит
Гіпогонадізм у чоловіків та жінок (передчасна менопауза, двосторонній оваріоектомія або орхіектомія, невротична анорексія, хіміотерапія раку молочної залози, гіпопітуїтаризм)
Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт), ризик частково залежить від прийому глюкокортикоїдів
Тривале зниження рухливості, наприклад травми спинного мозку, хвороба Паркінсона, інсульт, м'язова дистрофія, анкілозивний спонділіт
Трансплантація органів
Цукровий діабет I типу
Розлади функціонального стану щитоподібної залози (нелікований гіпертиреоз, передозування гормональних препаратів при лікуванні гіпотиреозу)
ХОЗЛ

На сьогодні лікування остеопорозу значною мірою спрямоване на жінок із клінічними факторами ризику. Дані про те, що останні модулюють ймовірність виникнення переломів (і, відповідно, рентабельність лікування), стали підставою для спрямування терапії на зниження ймовірності виникнення переломів, а не лише на корекцію МЩКТ.

Міжнародна асоціація остеопорозу (IOF, 2006) для скринінгу пацієнтів пропонує використовувати 1-хвилинний тест для оцінки факторів ризику остеопорозу (табл. 4).

Таблиця 4

Хвилинний тест оцінки факторів ризику остеопорозу (one-minute osteoporosis risk test)

	Запитання	Відповідь
1	Чи мав хтось із Ваших родичів діагноз остеопороз чи перелом стегнової кістки (шийки стегнової кістки) після мінімального (незначного) удару чи падіння?	Так Ні
2	Чи був у Вас перелом кісток після мінімального (незначного) удару чи падіння?	Так Ні
3	Чи приймаєте Ви кортикостероїди (кортизон, преднізолон та ін.) понад 3 місяці?	Так Ні
4	Чи зменшився Ваш зріст більше ніж на 3 см?	Так Ні
5	Чи приймаєте Ви регулярно алкоголь у дозі, яка б перевищувала небезпечну?	Так Ні
6	Чи палите Ви більше 20 цигарок на день?	Так Ні
7	Чи страждаєте Ви на часту діарею, зумовлену такими захворюваннями, як целіакія, хвороба Крона?	Так Ні
8	Чи настала у Вас менопауза до 45 років?	Так Ні
9	Чи були у Вас періоди аменореї (відсутність менструації) протягом 12 місяців та більше (не пов'язані з вагітністю чи менопаузою)?	Так Ні
10	Чи страждали Ви коли-небудь від імпотенції, зниження лібідо та інших симптомів, які пов'язані з низьким рівнем тестостерону?	Так Ні

Згідно з результатами досліджень, проведених в Україні, використання 1-хвилинного тесту дає можливість виявляти пацієнтів зі структурно-функціональними порушеннями кісткової тканини (Поворознюк В.В., Дзерович Н.І., 2008). Серед питань тесту найвищу вірогідну інформативність мають: 1 (Чи мав хтось із Ваших родичів діагноз остеопороз чи перелом стегнової кістки (шийки стегнової кістки) після мінімального (незначного) удару чи падіння?); 2 (Чи був у Вас перелом кісток після мінімального (незначного) удару чи падіння?); 3 (Чи приймаєте Ви кортикостероїди (кортизон, преднізолон та ін.) понад 3 місяці?); 4 (Чи зменшився Ваш зріст більше ніж на 3 см?).

У 2008 р. Міжнародна асоціація остеопорозу (IOF) запропонувала розширений 1-хвилинний тест для оцінки факторів ризику остеопорозу (табл. 5). Зазначені тести було переведено українською мовою та адаптовано (Поворознюк В.В., Дзерович Н.І., Карасевська Т.А., Поворознюк Р.В., 2007; 2009); український варіант розміщений на сайті IOF (Міжнародної асоціації остеопорозу).

Таблиця 5

Розширений хвилинний тест оцінки факторів ризику остеопорозу (one-minute osteoporosis risk test)

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

Один з алгоритмів виявлення та лікування хворих на остеопороз наведений на рис. 4. Він базується на даних про взаємодію клінічних факторів ризику, віку та значень МЩКТ і впроваджений у Великобританії. Алгоритм ведення хворих з остеопорозом дає можливість проводити лікування без визначення МЩКТ, тому що наявність переломів в анамнезі є одним із найвагоміших факторів ризику, що значною мірою не залежить від МЩКТ. При наявності інших факторів ризику є можливість проводити економічно рентабельне лікування жінок віком понад 65 років, проте молодшим жінкам слід додатково визначити МЩКТ. Лікування жінок, у батьків яких були переломи стегнової кістки, буде ефективним, коли значення Т-показника шийки або всієї стегнової кістки буде ≤ -1 SD. Для жінок, які тривалий час вживають глюкокортикоїди, мінімальний Т-показник має становити $-2,0$ SD, тоді як при наявності більш слабких факторів ризику (вторинні причини остеопорозу, тютюнопаління, вживання 3 одиниць і більше алкоголю на день) Т-показник

становить $-2,5$ SD. Перевагою цього алгоритму є можливість призначення лікування без визначення Т-показника, що є цілком рентабельним.

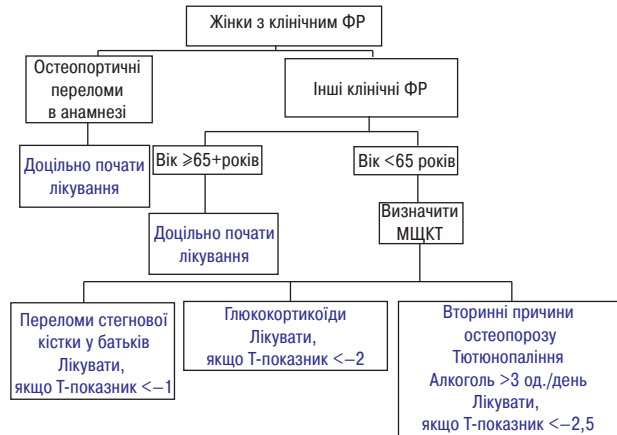


Рис. 4. Алгоритм виявлення та лікування жінок з остеопорозом у постменопаузальному періоді, що базується на економічному аналізі витрат у системі охорони здоров'я Великобританії

Ця схема із врахуванням економічних підстав може бути широко впроваджена в клінічну практику.

ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ НА ОСТЕОПОРОЗ ТА ВСТАНОВЛЕННЯ ДІАГНОЗУ

При діагностиці остеопорозу в усіх хворих незалежно від наявності переломів, зумовлених втраченою кістковою тканиною, використовують один підхід. Обсяг клінічного та лабораторного обстеження залежить від тяжкості захворювання, віку хворого та наявності чи відсутності переломів хребців. Мета збору анамнезу, об'єктивного обстеження та лабораторних аналізів:

- виключити наявність захворювань та патологічних станів, що нагадують остеопороз (остеомаляція, міеломна хвороба);
- виявити всі випадки остеопорозу та фактори, що призвели до нього;
- оцінити ступінь тяжкості остеопорозу для визначення прогнозу, тобто визначити ризик зумовлених ним переломів;
- вибрати найбільш доцільне лікування;
- визначити показники, необхідні для подальшого моніторингу.

Процедури, що виконують при діагностиці остеопорозу, наведені у табл. 6.

Таблиця 6

Процедури, які рекомендуються при діагностиці остеопорозу

Процедури	
Типові	Анамнез та об'єктивне обстеження Клінічний аналіз крові, ШОЕ, кальцій, альбумін, креатинін, фосфати, лужна фосфатаза і трансаминази у сироватці крові Рентгенографія грудного та поперекового відділів хребта в боковій (латеральній) проекції Денситометрія кісток (двохенергетична рентгеновська абсорбціометрія – DXA)
Інші	Рентгенографія – визначення переломів хребців Маркери метаболізму кістки (при можливості)

На підставі цих обстежень має бути:

1. Встановлено діагноз остеопорозу (методами DXA або рентгенографічним).
2. Виявлено причину (наприклад тестування функціонального стану щитоподібної залози для визначення

ня гіпертиреозу, визначення вільного кортизолу в сечі для діагностики синдрому Кушинга).

3. Проведено диференційну діагностику (наприклад електрофорез білків для визначення мієломної хвороби, визначення рівня кальцію та активність лужної фосфатази для діагностики остеомаліації).

Обстеження, що зазвичай проводяться у спеціалізованих центрах, включають визначення біохімічних маркерів метаболізму кістки, рівень паратиреоїдного гормону в сироватці крові, рівень 25-гідроксिवітаміну D, електрофорез білків у сироватці крові або сечі, рівень кальцію в сечі натще або його добову екскрецію, рівень вільного кортизолу в сечі, тестування функціонального стану щитоподібної залози та біопсію клубової кістки.

У чоловіків доцільно визначати вільний тестостерон, гонадотропіни та пролактин. Оцінка базується на даних клінічного обстеження; так, у хворих із явним остеопорозом одночасно можуть виявляти легкий гіперпаратиреоз або гіпертиреоз, системний мастоцитоз, пізні прояви недосконалого остеогенезу або остеомаліацію.

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗУ

Специфічні чинники втрати кісткової маси виявляють у чоловіків частіше, ніж у жінок. У значній кількості чоловіків із симптоматичними переломами тіл хребців виявляють такі чинники розвитку остеопорозу, як гіпогонадізм, лікування пероральними стероїдами або алкоголізм. У контрольованих дослідженнях виявлено істотне підвищення ризику переломів тіл хребців, що пов'язане з тютюнопалінням, вживанням алкоголю, лікуванням пероральними глюкокортикоїдами, антиконвульсантами, а також із гіпогонадізмом та іншими чинниками, що призводять до остеопорозу. Фактори ризику виникнення переломів стегнової кістки у чоловіків і жінок однакові.

Остеомаліація та злоякісні пухлини часто спричиняють втрату кісткової маси та переломи. Остеомаліація характеризується дефектом мінералізації кісткового матриксу, що найчастіше є наслідком недостатнього надходження, утворення або порушення обміну вітаміну D. Іншими причинами є порушення транспорту фосфатів або тривале застосування деяких препаратів, наприклад солей алюмінію (та інших антацидів, що зв'язують фосфор), фтору або етидронату у високих дозах, а також тривале лікування антиконвульсантами. У переважній більшості випадків остеомаліацію діагностують на підставі даних анамнезу та патологічних значень біохімічних аналізів (низькі рівні кальцію в сироватці крові та сечі, фосфатів і вітаміну D у сироватці крові та високі значення показників активності лужної фосфатази й концентрації паратиреоїдного гормону). Для однозначного підтвердження дефекту мінералізації слід виконувати транслюбову біопсію кісткової тканини після введення тетрацикліну в якості мітки (тетрациклінова мітка).

Системний остеопороз з або без патологічних переломів часто розвивається у пацієнтів із мієломною хворобою, станом, для якого ха-

рактерні виражений біль у кістках, підвищення ШОЕ та протеїнурія Бенса-Джонса; що виявляється при дослідженні аспірату кісткового мозку, та за даними (імуно)електрофорезу білків у сироватці крові та сечі. Остеопороз можуть імітувати патологічні переломи, спричинені метастазами злоякісних пухлин, які можна виявити при клінічному та рентгенологічному обстеженні, при визначенні маркерів пухлин та за допомогою сцинтиграфії або інших візуалізаційних технологій. Остеопоротичні переломи хребців слід диференціювати з іншими деформаціями хребта, такими, як сколіози, остеоартрози та хвороба Шойермана — Май.

ПРИНЦИПИ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ОСТЕОПОРОЗ

РУХОВА АКТИВНІСТЬ І ПАДІННЯ

Обмеження рухової активності є важливим чинником втрати кісткової маси. Прикуті до ліжка хворі за тиждень втрачають стільки ж кісткової маси, скільки за звичайних умов вони втрачають за рік. Тому слід уникати будь-якого обмеження рухливості. Обсяг вправ із підняття ваги, що оптимально впливає на стан скелета у хворих на остеопороз, досі невідомий, проте фізичні вправи є невід'ємним компонентом ведення хворих. Фізіотерапія — важливий лікувальний чинник при реабілітації хворих після переломів. Підвищення фізичної сили хворого сприяє профілактиці падінь завдяки підвищенню впевненості у своїх силах та координації рухів, а також підтримання кісткової маси за рахунок стимуляції процесів утворення кістки та гальмування її резорбції. Ці заходи можуть бути поєднані із програмою зменшення імовірності падінь у осіб, які належать до груп високого ризику. Фактори ризику падінь наведено у табл. 7.

Таблиця 7

Фактори ризику падінь

1	Порушення рухової активності, безпорадність
2	Порушення ходи й рівноваги
3	Розлади нервово-м'язової та кістково-м'язової систем
4	Вік
5	Порушення гостроти зору
6	Захворювання серцево-судинної та нервової систем
7	Падіння в анамнезі
8	Прийом лікарських засобів
9	Когнітивні розлади

Вплив на фактори ризику, а саме порушення зору, зменшення застосування лікарських засобів, які порушують пильність та здатність підтримувати рівновагу, оптимізація домашнього середовища (неслизька підлога, звільнення від перешкод, покращення освітлення, встановлення поручнів у ванній кімнаті та туалеті) є важливими заходами попередження падінь. Хоча в численних дослідженнях і показано, що ці заходи зменшують імовірність падінь, у рандомізованих дослідженнях не підтверджено істотного зниження ризику виникнення переломів. У деяких рандомізованих дослідженнях продемонстровано зниження ризику переломів стегнової кістки при використанні пристосувань, що захищають стегно, особливо в людей літнього віку, які мешкають у

будинках-інтернатах. Проте результати проведеного недавно метааналізу рандомізованих досліджень ставлять під сумнів протипереломну ефективність таких попереджувальних заходів.

ХАРЧУВАННЯ

Серед людей старших вікових груп поширений дефіцит кальцію, білків та вітаміну D. За даними наших досліджень встановлено, що у жінок старших вікових груп існує виражений дефіцит кальцію (42% від рекомендованих величин). Рівні застосування основних макронутрієнтів, які впливають на ремоделювання кісткової тканини (кальцію, магнію, фосфору), у добовому раціоні жінок усіх вікових груп були достовірно нижчими за рекомендовані. Лише у 3,2% жінок вміст кальцію в харчовому раціоні перевищував 1000 мг/добу, більше ніж у половини пацієнток був меншим 200 мг/добу (рис. 5).

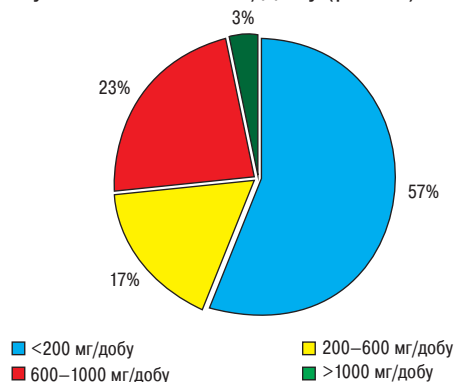


Рис. 5. Розподіл обстеженого жіночого населення України залежно від добового рівня вживання кальцію (Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В., 2004)

Кальцій — основний негормональний засіб, що застосовується для профілактики остеопорозу. Доведено, що додаткове його введення (500–1500 мг/добу) вірогідно зменшує втрату кісткової маси в постменопаузальному періоді. Застосування кальцію сприяє зниженню частоти переломів хребців та стегнової кістки у осіб літнього та старечого віку. Результати проведених досліджень свідчать про зниження на 60% числа переломів стегнової кістки серед чоловіків та жінок, у яких вміст кальцію у фактичному раціоні харчування становив понад 700 мг/добу порівняно з тими, хто приймав його менше 500–700 мг/добу.

Споживання вітаміну D понад 700 МО/добу може сприяти зниженню ризику падінь. Якщо поступове зменшення споживання калорій з віком можна розглядати як певне пристосування до зниження енергетичних витрат, то паралельне зменшення вживання білків може згубно впливати на підтримання цілісності та функції низки органів і систем, у тому числі скелетних м'язів і кісток. Споживання кальцію та вітаміну D знижує вторинний гіперпаратиреоз та ризик переломів проксимальної ділянки стегнової кістки, зокрема, у людей літнього віку, які проживають у будинках-інтернатах.

Хворим на остеопороз рекомендується вживати щонайменше 1000 мг/добу кальцію, 800 МО вітаміну D та 1 г/кг маси тіла білка на добу.

Достатнє вживання білка необхідне не лише для підтримання функції кістково-м'язової системи, але й для зниження імовірності розвитку ускладнень після остеопоротичних переломів. Корекція недостатності білків у дієті хворих, які нещодавно перенесли перелом стегнової кістки, значно знижує частоту випадків розвитку таких ускладнень, як пролежні, тяжка анемія та супутні інфекційні захворювання легень і нирок. Окрім того, зменшується середня тривалість перебування в стаціонарі осіб літнього віку після переломів стегнової кістки.

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОПОРОЗУ

Фармакологічне лікування остеопорозу довготривале, спрямоване на ефективне зниження ризику переломів. Недотримання режиму лікування може призвести до погіршення перебігу захворювання. В Україні на сьогодні зареєстровані стронцію ранелат та бісфосфонати (алендронат, ібандронат, ризендронат, золендронат), які в Європі належать до основної групи, та кальцитонін і замісна гормональна терапія, які класифікуються, як інші. Усі ці препарати знижують ризик переломів хребців. Деякі з них також знижують ризик невертебральних переломів та переломів стегнової кістки (табл. 8).

Ефективність впливу основних фармакологічних препаратів на ризик виникнення переломів хребців та стегнової кістки наведена у табл. 8.

ОСНОВНІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ПРЕПАРАТИ СТРОНЦІЮ РАНЕЛАТ

Стронцію ранелат складається з двох атомів стабільного стронцію й молекули ранелової кислоти та використовується для лікування постменопаузального остеопорозу й зниження ризику переломів хребців та стегнової кістки. Він зменшує інтенсивність резорбції кісткової тканини й одночасно стимулює її формування, впливаючи на обидва процеси ремоделювання.

Проведені 8-річні дослідження довели ефективність стронцію ранелату в запобіганні виникненню як переломів хребців, так і невертебральних переломів. Дослідження проводили на великій когорті хворих, а саме пацієнтів з остеопенією, жінок віком понад 80 років, пацієнтів з/без остеопорозу та перелому хребців в анамнезі. Зниження частоти виникнення переломів стегнової кістки також продемонстровано в жінок віком понад 74 роки з низькою мінеральною щільністю шийки стегнової кістки. У рандомізованих контрольованих дослідженнях отримані дані, що через 3 роки лікування стронцію ранелатом відносний ризик переломів тіл хребців знижується на 41% (BP=0,59; 95% довірчий інтервал), абсолютний ризик переломів хребців — на 12% (NNT=9) (Meunier P.J. et al., 2004); відносний ризик переломів стегнової кістки знижується на 36% (BP=0,64; 95% довірчий інтервал), а абсолютний ризик переломів стегнової кістки — на 2,1% (NNT=48) (Reginster J.Y. et al., 2005).

Ефективність препаратів основної групи для лікування остеопорозу в постменопаузальному періоді у попередженні переломів (адаптовано за даними рандомізованих контрольованих досліджень)

Препарат	Вплив на ризик переломів хребців		Вплив на ризик неverteбральних переломів	
	Остеопороз	Остеопороз з переломом ^a	Остеопороз	Остеопороз з переломом ^a
Стронцію ранелат	+	+	+ (у т.ч. стегнової кістки)	+ (у т.ч. стегнової кістки)
Алендронат	+	+	ДВ	+ (у т.ч. стегнової кістки)
Ризедронат	+	+	ДВ	+ (у т.ч. стегнової кістки)
Ібандронат	ДВ	+	ДВ	+ ^b
Золендронат	+	+	ДВ	ДВ (+ ^b)

ДВ – дані відсутні; + препарат ефективний; *жінки з переломами хребців в анамнезі; ^bза даними тільки підгрупи хворих (ретроспективний аналіз); ^aзмішана група хворих з/без множинних переломів тіл хребців. Усі препарати використовували в комплексі з кальцієм та вітаміном D.

Рекомендується приймати по 2 г (1 саше) стронцію ранелату 1 р/добу. Його всмоктування сповільнюють їжа, молоко та молочні продукти, тому цей препарат слід приймати у проміжках між прийомом їжі, найкраще — перед сном, принаймні через 2 год після їжі. При цьому немає потреби підбирати дозу відповідно до віку або хворим із порушеннями функції нирок легкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну — 30–70 мл/хв). Стронцію ранелат не слід призначати хворим з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну — <30 мл/хв).

Побічні реакції при лікуванні стронцію ранелатом зазвичай незначні й швидко усуваються. Найчастіше відзначають нудоту та пронос, які виникають на початку лікування й зникають після 3 міс прийому препарату.

При об'єднанні всіх даних III фази досліджень остеопорозу відзначено підвищення частоти виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ; відносний ризик — 1,42; довірчий інтервал 1,02–1,98). Причинно-наслідкового зв'язку між ризиком ВТЕ та лікуванням стронцію ранелатом не виявлено, й офіційні органи не вважають наявність у анамнезі ВТЕ протипоказанням для його призначення. Проте стронцію ранелат слід використовувати з обережністю у хворих із підвищеним ризиком виникнення ВТЕ, у тому числі тих, хто мав ВТЕ в анамнезі. При лікуванні осіб із підвищеним ризиком розвитку ВТЕ слід приділяти увагу скаргам і симптомам ВТЕ та можливим профілактичним заходам.

Згідно з дослідженнями, проведеними в Україні на базі Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу (Поворознюк В.В., Дзерович Н.І., Орлик Т.В., Вайда В.М., 2008) стронцію ранелат через 6 міс лікування істотно (на 45%) знижував вертебральний больовий синдром ($p=0,005$) та на 33% покращував якість життя ($p=0,0001$) у жінок з остеопорозом у постменопаузальному періоді. Терапія стронцію ранелатом вірогідно підвищувала МЩКТ поперекового відділу хребта на 3,4% через 6 міс ($p=0,03$), на 5,1% — через 9 міс ($p=0,02$) та на 7,7% — через 12 міс лікування ($p=0,004$) та МЩКТ стегнової кістки — на 1,9% через 6 міс, на 3,7% — через 9 міс та на 4,1% — через 12 міс лікування ($p=0,01$).

БІСФОСФОНАТИ

Бісфосфонати — стабільні аналоги пірофосфату — характеризуються наявністю зв'язків Р-С-Р. На сьогодні синтезовано низку бісфосфонатів, активність яких залежить від довжини та структури бокового ланцюга. Бісфосфонати мають велику спорідненість до

апатиту кісток як *in vitro*, так і *in vivo*, що є основою для їх клінічного застосування. Вони є сильними інгібіторами резорбції кісткової тканини за рахунок зменшення кількості остеокластів шляхом підвищення їх апоптозу. Здатність бісфосфонатів пригнічувати резорбцію кісткової тканини *in vitro* широко варіює в різних сполуках (до 10 тис. разів), що зумовлює застосування у клініці різних доз. Механізм впливу на остеокласти полягає у пригніченні активності аденозинтрифосфатази, порушенні цитоскелета й гофрованої облямівки. Амінобісфосфонати також пригнічують кілька етапів мевалонного шляху, що модифікує ізопренілювання зв'язуючого білка.

Біодоступність бісфосфонатів при прийомі середину достатньо низька й становить від 1 до 3% прийнятої дози, й ще більше знижується під впливом їжі, кальцію, заліза, кави, чаю та апельсинового соку. Бісфосфонати швидко виводяться із плазми крові, приблизно 50% потрапляє в кісткову тканину, а решта виводиться із сечею. Період їх напіввиведення з кісток досить тривалий.

Найбільш поширеними бісфосфонатами у світі є алендронат (70 мг) та ризедронат (35 мг). У дослідженні FIT (Fracture Intervention Trial — дослідження щодо лікування переломів) показано, що терапія алендронатом знижує майже наполовину частоту виникнення переломів хребців, зап'ястка та стегнової кістки у жінок, які в минулому мали переломи тіл хребців. У жінок без таких переломів не відзначено істотного зменшення клінічно значущих переломів порівняно із загальною популяцією, проте в 1/3 хворих, у яких до лікування Т-показник МЩКТ стегнової кістки був <–2,5 SD, кількість таких переломів вірогідно зменшилася. За 3 роки лікування алендронатом знижував відносний ризик переломів хребців на 47% (BP=0,53; 95% довірчий інтервал), абсолютний ризик переломів хребців — на 7% (NNT=14); відносний ризик переломів стегнової кістки — на 51% (BP=0,49; 95% довірчий інтервал), абсолютний ризик переломів стегнової кістки — на 1,1% (NNT=91) (Black D.M. et al., 1996).

Лікування ризедронатом у жінок, які в минулому мали переломи тіл хребців, знижує частоту подальших переломів хребців на 40–49%, а неverteбральних переломів — на 30–36%. На великій популяції жінок літнього та старечого віку продемонстровано, що призначення ризедронату вірогідно знижує ризик переломів стегнової кістки (на 30%), цей ефект був більш вираженим у жінок віком 70–79 років (на 40%), але не спостерігався у жінок віком 80 років без остеопорозу. Дослідження S.T. Harris et al. (1999) проде-

монструвало, що лікування ризендронатом дозволяє за 3 роки знизити відносний ризик переломів хребців на 41% (BP=0,59; 95% довірчий інтервал), та абсолютний ризик переломів хребців — на 5% (NNT=20). M.R. Mac Clung et al. (2001) показали, що лікування ризендронатом за 3 роки знижує відносний ризик переломів стегна на 40% (BP=0,6; 95% довірчий інтервал), а абсолютний ризик переломів стегна — на 1,1% (NNT=91).

Застосування 2,5 мг ібандронату щоденно знижувало на 50–60% ризик виникнення переломів хребців, проте вплив препарату на рівень ризику невертебральних переломів продемонстровано лише у жінок, у яких до лікування Т-показник МЦКТ був < -3 SD. C.H. Chesnut III et al. (2004) показали, що лікування ібандронатом за 3 роки знижує відносний ризик переломів хребців на 62% (BP=0,38; 95% довірчий інтервал), а абсолютний ризик переломів хребців — на 5% (NNT=20). Результати досліджень у паралельних групах показали, що прийом всередину 1 раз на місяць 150 мг ібандронату підвищує МЦКТ і знижує рівень біохімічних маркерів ремоделювання кісткової тканини так само ефективно (або й краще), як і щоденний прийом препарату, що стало підставою для затвердження цієї дози для лікування остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді. Аналогічні дані досліджень у паралельних групах, в яких порівнювали ефективність внутрішньовенного введення й щоденного прийому всередину ібандронату, стали підставою для затвердження застосування внутрішньовенного введення 3 мг ібандронату кожні 3 міс для лікування постменопаузального остеопорозу.

Нещодавно завершено III фазу досліджень, проведено за участю 7500 жінок з постменопаузальним остеопорозом, у якій протягом 3 років оцінювали ефективність щорічного введення 5 мг золедронату. Порівняно із групою плацебо лікування золедронатом знижувало на 70% відносний ризик виникнення переломів хребців (BP=0,3; 95% довірчий інтервал), а абсолютний ризик переломів хребців — на 8% (NNT=13), відносний ризик переломів стегна — на 41% (BP=0,59; 95% довірчий інтервал), та абсолютний ризик переломів стегна — на 1,1% (NNT=91) (Black D.M. et al., 2007).

Зараз цей препарат широко використовують для лікування при постменопаузальному остеопорозі. Внутрішньовенне введення золедронату через короткий проміжок часу після першого перелому стегнової кістки знижує ризик виникнення подальших переломів та рівень пов'язаної з ними смертності.

Загалом лікування бісфосфонатами достатньо безпечно. При прийомі їх *per os* можуть виникати шлунково-кишкові розлади, деякі амінобісфосфонати (алендронат) рідко спричиняють розвиток езофагіту. Внутрішньовенне введення бісфосфонатів може індукувати тимчасові фазні реакції з лихоманкою, болем у кістках і м'язах, які послаблюються і зникають при подальших курсах лікування. У хворих на рак, яким вводили внутрішньовенно памідронат або золедронат у великих дозах, описано розвиток остеонекрозу щелепи. Частота його виникнення у хворих на остеопороз винятково низька (порядку 1/100 тис. випадків), а причинно-наслідковий зв'язок його з лікуванням бісфосфонатами не доведений.

ІНШІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ПРЕПАРАТИ

КАЛЬЦИТОНІН

Кальцитонін — ендогенний поліпептидний гормон, який пригнічує резорбцію кісткової тканини остеокластами. Кальцитонін, виділений з риб родини лососевих, у 40–50 разів активніший за людський, у зв'язку з чим у більшості досліджень використовують кальцитонін лосося. Для лікування використовують ін'єкції препарату або спрей для інтраназального введення, біологічний ефект якого становить 20–50% порівняно з ін'єкцією (200 МО назального препарату еквівалентні 50 МО ін'єкційного).

Кальцитонін помірно підвищує МЦКТ поперекових хребців та кісток передпліччя, знижує ризик виникнення переломів хребців, проте вираженість цього впливу залишається сумнівною. Його вплив на ризик невертебральних переломів також залишається невизначеним. Крім того, кальцитонін має виражену аналгетичну дію в жінок при гострих переломах хребців, що (як вважається) не залежить від його впливу на остеокластичну резорбцію. Проте необхідність повторних ін'єкцій та висока вартість назальної форми препарату стають на заваді тривалому застосуванню кальцитоніну як лікарського засобу першої лінії для лікування остеопорозу, а його анальгезивний вплив слід враховувати при гострому болю після переломів тіл хребців.

ЗАМІСНА ГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ

Естрогени гальмують підвищення метаболізму кісткової тканини, яке було спричинене менопаузою, та запобігають втраті кісткової маси всього скелета незалежно від віку і тривалості лікування. Результати рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень свідчать про те, що естрогени знижують ризик розвитку вертебральних та невертебральних переломів (у тому числі переломів стегнової кістки) приблизно на 30% незалежно від вихідних значень МЦКТ. Після припинення замісної гормональної терапії інтенсивність втрати кісткової маси підвищується до постменопаузального рівня, але зниження ризику переломів може (що має бути доведеним) тривати ще кілька років.

Проте за результатами дослідження Національного інституту здоров'я США (Women's Health Initiative — WHI) показано, що ризики, які виникають при тривалій замісній гормональній терапії, перевищують користь від неї. У великому дослідженні, проведеному за участю жінок у постменопаузальному періоді, показано, що під час комбінованого прийому кон'югованих естрогенів і медроксипрогестерону ацетату підвищується на 30% ризик розвитку ІХС та раку молочної залози та на 40% — інсульту. При цьому незначно підвищився ризик розвитку деменції, але не виявлено клінічно значущого впливу на залежну від стану здоров'я якість життя (розлади сну, вазомоторні реакції). Подальшим аналізом показано, що рівень ризику раку молочної залози підвищувався значно менше у жінок, які раніше не проходили курси замісної гормональної терапії. У жінок, у яких було видалено матку, лікування кон'югованими естрогенами також призводило до істотного підвищення кількості випадків інсульту, але не впливало на ризик розвитку ІХС і раку молочної залози, що свідчило про шкідливу дію медроксипрогестерону ацетату. Обговорюється питання, якою мірою користь

замісної гормональної терапії іншими естрогенами й прогестинами у жінок у постменопаузальному періоді більш молодшого віку перевищує її ризик; але досі не проведено плацебо-контрольованих досліджень з безпеки такого тривалого лікування. Тому замісну гормональну терапію більше не рекомендують використовувати як засіб першої лінії для профілактики та лікування остеопорозу.

КОМБІНОВАНЕ ТА ЕТАПНЕ ЛІКУВАННЯ

Режими лікування остеопорозу включають комбіноване або послідовне застосування препаратів з однаковою дією (наприклад ≥ 2 інгібітори резорбції кістки) або з різною дією (наприклад інгібітор резорбції та препарат, який впливає на формування кісткової тканини). Сподіванням, що комбіноване лікування має бути більш ефективним, поки що не виправдалися.

Більшість сучасних даних свідчить, що комбіноване застосування двох інгібіторів сприяє більш вираженому зниженню резорбції кістки та, відповідно, більшому підвищенню значень МЩКТ, ніж використання кожного препарату окремо. Проте дані про більш виражений вплив на зниження ризику виникнення переломів не були достовірно доведені. Результати досліджень жодної з опублікованих робіт не спроможні довести відмінностей у ризику виникнення переломів між групами лікування.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОПОРОЗУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ ЩОДО ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ОСТЕОПОРОТИЧНИХ ПЕРЕЛОМІВ

Оцінка ризику виникнення переломів на тлі фармакологічного лікування проводиться за показниками зниження відносного, абсолютного ризику та показника кількості пацієнтів, яких необхідно пролікувати для попередження одного перелому (Number Needed to Treat — NNT).

Зниження відносного ризику демонструє зниження ризику виникнення переломів у пацієнтів на тлі лікувальної інтервенції. Відносний ризик вимірюється у відсотках або коефіцієнті ризику. Відносний ризик вказує на здатність лікування знижувати ризик у вибраній популяції хворих. При цьому популяції можуть відрізнятися за вихідним ступенем ризику (наявність переломів у анамнезі, вік, МЩКТ тощо). Навіть при високих показниках зниження відносного ризику зменшення абсолютного ризику переломів може бути незначним.

Зниження абсолютного ризику дозволяє отримати об'єктивні дані про результати терапії щодо зменшення ризику переломів. Зниження абсолютного ризику — це різниця між кількістю переломів у групі активного лікування та кількістю переломів у групі плацебо, яка вказує на вірогідність того, що індивідуум отримає певний результат за певний час лікування.

Показник NNT також є наглядним щодо ефективності різних втручань. Він дорівнює кількості пацієнтів, яких необхідно пролікувати для попередження одного перелому. Показник NNT дорівнює 1/зниження абсо-

лютного ризику. Чим нижчий показник NNT, тим ефективніше втручання щодо попередження переломів.

Згідно з вимогами Консолідованих стандартів представлення досліджень (CONSORT) інформація щодо результатів рандомізованих контрольованих досліджень має включати як показники зниження відносного ризику, так і зниження абсолютного ризику та кількості пацієнтів, яких необхідно лікувати для попередження однієї події.

МОНІТОРИНГ ЛІКУВАННЯ

ВИКОРИСТАННЯ ДЕНСИТОМЕТРІЇ ДЛЯ МОНІТОРИНГУ ЛІКУВАННЯ

Мета медикаментозної терапії хворих на остеопороз — підвищення міцності кісткової тканини для зниження ризику виникнення переломів.

У чоловіків та жінок, які не отримують контрольованого лікування, одним із основних чинників міцності кісткової тканини є рівень її мінеральної щільності, а низькі значення показників МЩКТ є важливим предиктором переломів. Дані щодо залежності довготривалої ефективності антиостеопоротичних препаратів від рівня підвищення і підтримання МЩКТ суперечливі. За результатами метарегресійного аналізу продемонстрована більш сильна кореляційна залежність між динамікою значень МЩКТ та зниженням ризику переломів порівняно з даними при аналізі результатів окремого хворого.

Лише 16% зниження ризику переломів тіл хребців після лікування алендронатом пояснювалося підвищенням МЩКТ на рівні поперекових хребців, але більш значуще підвищення МЩКТ на рівні хребта і стегнової кістки після лікування алендронатом більшою мірою знижувало ризик виникнення неverteбральних переломів. Між тим у хворих, які лікувалися ризедронатом, зміни МЩКТ погано прогнозували ступінь зниження ризику виникнення неverteбральних переломів. Зниження ризику виникнення неverteбральних переломів при лікуванні ризедронатом на 12 і 7% пов'язане зі змінами МЩКТ хребта й шийки стегнової кістки відповідно.

За попередніми даними значна частка (до 74%) протипереломної ефективності стронцію ранелату корелює з підвищенням МЩКТ усєї стегнової кістки або її шийки. Вимірювання МЩКТ для хворих, яких лікують стронція ранелатом, є чітким прогностичним критерієм зниження ризику переломів і має бути використано для моніторингу клінічної ефективності.

МОНІТОРИНГ ЛІКУВАННЯ ЗА ДОПОМОГОЮ БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ ОБМІНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

За останні 20 років виявлено лабораторні маркери, які відображають інтенсивність формування і/або резорбції кісткової тканини. Більшість із них імунологічні, в яких використовують антитіла, що розпізнають специфічні компоненти кісткового матриксу (наприклад, колаген I типу або неколагенові білки), які виділяються у кровотік під час формування кісткової тканини остеобластами або її резорбції остеокластами. За допомогою інших методів визначають активність ферментів, які відображають активність остеоблас-

тів (кісткова лужна фосфатаза) або остеокластів (тартрат-резистентна кисла фосфатаза). Найбільш інформативними маркерами при дослідженні остеопорозу для оцінки формування кістки є остеокальцин та N-кінцевий пропептид проколагену I типу, для оцінки резорбції кістки — C-телопептид колагену I типу, який є продуктом деградації колагену I типу.

Лікування антирезорбентами (кальцитонін, естрогени, бісфосфонати) веде до зниження до пременопаузального рівня значень біохімічних маркерів резорбції кістки за 3–6 міс, а формування кістки — за 6–9 міс. Зниження значень маркерів ремоделювання кісткової тканини при лікуванні алендронатом або естрогенами є дозозалежним і корелює з довготривалим (2–3 роки) підвищенням МЦКТ хребта та стегнової кістки. Важливим є те, що встановлено достовірний зв'язок між швидким зниженням абсолютних значень маркерів ремоделювання кісткової тканини при застосуванні антирезорбентів (бісфосфонатів) та величиною зниження ризику вертебральних і невертебральних переломів. Крім того, у великому проспективному дослідженні встановлено, що використання маркерів ремоделювання кісткової тканини для моніторингу при терапії бісфосфонатами сприяє більш ретельному дотриманню режиму лікування хворими порівняно з тими, в кого не визначали рівень цих маркерів. Таким чином, визначення маркерів ремоделювання кісткової тканини після кількох місяців терапії бісфосфонатами не лише дає важливу інформацію, але й підвищує схильність хворих до лікування.

При застосуванні стронцію ранелату протягом перших 3 міс рівень маркерів формування кісткової тканини (кістковий ізофермент лужної фосфатази, N-термінальний пептид проколагену I типу) зростає, а рівень маркерів резорбції (C-телопептид колагену I типу) знижується, що в подальшому стабільно підтримується протягом 3 та більше років терапії.

ВИСНОВКИ

Зазначені рекомендації включають основні настанови щодо діагностики остеопорозу та виявлення факторів ризику переломів, а також його лікування та запобігання переломів у жінок в постменопаузальному періоді, обґрунтовані на базі доказової медицини та рекомендуються до впровадження у практику лікарів-ревматологів, терапевтів, травматологів, геріатрів, гінекологів і ендокринологів.

У зв'язку з відчутним постарінням населення України, збільшенням питомої ваги жіночого населення віком понад 50 років, нагальними екологічними та соціальними проблемами, остеопороз у жінок в постменопаузальному періоді та його ускладнення можуть призвести до епідемії цього захворювання в нашій державі з непередбачуваними медико-соціальними наслідками. Тому колектив авторів висловлює надію, що наведені рекомендації допоможуть спільноті лікарів України у діагностиці та лікуванні остеопорозу та його ускладнень у жінок в постменопаузальному періоді і покращать якість життя жінок у цей період.

ЛІТЕРАТУРА

- Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика і лікування** (2002) Под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, І.А. Зупанца. Золоті сторінки, Харьков, 648 с.
- Поворознюк В.В.** (1997) Вікові особливості стану губчастої кісткової тканини у жителів України: дані ультразвукової денситометрії. Журн. АМН України, 3(1): 127–133.
- Поворознюк В.В.** (1998) Инволюционный остеопороз: механизмы развития, клиника, диагностика, профилактика и лечение. Новости науки и техн. Сер. мед. вып. геронтол. гериатр. ВИНТИ, 1: 3–24.
- Поворознюк В.В.** (1998) Постменопаузальный остеопороз: механизмы развития, факторы риска, клиника, диагностика, профилактика та лікування. Педіатрія, акушерство та гінекологія, 1: 98–111.
- Поворознюк В.В.** (2001) Остеопороз позвоночника: механизмы развития, факторы риска, клиника, диагностика, профилактика и лечение. В кн.: Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы, клиника, диагностика, лечение). Под ред. Н.Е. Полищука, Н.А. Коржа, В.Я. Фищенко. Книга плюс, Киев, с. 272–304.
- Поворознюк В.В.** (2002) Остеопороз и биохимические маркеры метаболизма костной ткани. Лабораторная диагностика, 1: 53–61.
- Поворознюк В.В.** (2004) Захворювання кістково-м'язової системи (у 2 т.). Експрес, Київ, 482 с.
- Поворознюк В.В., Віленьський А.Б., Григор'єва Н.В.** (2001) Остеопеничний синдром у дітей та підлітків: фактори ризику, діагностика, профілактика. (Метод. посібник), Київ, 27 с.
- Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В.** (2001) Застосування препаратів кальцію та вітаміну D у профілактиці та лікуванні остеопорозу. Укр. ревматол. журн., 3–4: 33–38.
- Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В.** (2002) Менопауза і остеопороз. Експрес, Киев, 356 с.
- Поворознюк В.В., Макогончук А.В., Бондаренко Е.В.** (2000) Остеопороз позвоночника. Журн. практ. лікаря, 1: 11–17.
- Поворознюк В.В., Нейко Є.М., Головач І.Ю.** (2000) Глюкортикоїд-індукований остеопороз. ТМК, Київ, 206 с.
- Подрушняк Е.П.** (1997) Остеопороз — проблема века. Одиссей, Симферополь, 216 с.
- Профілактика та лікування остеопорозу** (2001) Метод. рекомендації. Поворознюк В.В., Баяндіна О.І., Терехова Г.М. та ін. Київ, 25 с.
- Сучасні принципи діагностики та лікування захворювань кістково-м'язової системи в людей різного віку** (2008) За ред. Поворознюка В.В. Карбон-сервіс, Київ, 220 с.
- Татарчук Т.Ф., Поворознюк В.В.** (1999–2000) Замісна гормональна терапія у профілактиці та лікуванні постменопаузального остеопорозу. Лікування та діагностика, 4(1): 62–67.
- Delmas P.D.** (2002) Treatment of postmenopausal osteoporosis. Lancet, 359: 2018–2026.
- Douglas G., Altman, Kenneth F. Schulz, David Moher et al. for the CONSORT Group** (2001) The Revised CONSORT Statement for Reporting Randomized Trials: Explanation and Elaboration. Ann. Int. Med., V 134(8): 663–694.
- Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al.** (2008) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int., 19: 399–428.
- Kanis J.A., Delmas P., Burckhardt P. et al.** (1997) Guidelines for Diagnosis and Management of Osteoporosis Osteoporos Int., 7: 390–406.
- Kanis J.A., on behalf of the World Health Organization Scientific Group** (2007) Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, Sheffield.
- Povoroznjuk V.V., Dzerovich N.I., Karasevskaya T.A.** (2007) Bone mineral density in Ukrainian women of different age. Annals of the New York Academy of Sciences, 1119: 243–252.
- Steven Boonen, Jean-Jacques Body, Yves Boutsen et al.** (2005) Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. Osteoporos Int., 16: 239–254.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СИСТЕМОГО ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В.Н. Коваленко, В.В. Повороznyuk, О.П. Борткевич, Н.В. Григорьева, Н.М. Шуба, Т.В. Орлик, Г.А. Проценко, В.М. Вайда, Н.И. Дзерович

Резюме. Рекомендации разработаны на основании Европейских рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде, результатов научных исследований, проведенных и опубликованных авторами, для внедрения в лечебно-профилактических учреждениях Украины.

Рекомендации Ассоциации ревматологов Украины, Украинской ассоциации остеопороза, Украинской ассоциации менопаузы, андропазузы и болезней костно-мышечной системы по диагностике, профилактике и лечению остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде публикуются впервые. В рекомендациях особое внимание уделено эпидемиологии остеопороза в Украине, важности определения минеральной плотности костной ткани для диагностики остеопороза и оценке риска переломов, методам общего и фармакологического лечения остеопороза, мониторингу лечения, оценке риска переломов, особенностям обследования больных с остеопорозом.

Указанные рекомендации предназначены для врачей-ревматологов, гериатров, ортопедов-травматологов, эндокринологов, гинекологов.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, диагностика остеопороза, оценка риска переломов, профилактика и лечение остеопороза.

GUIDANCE FOR DIAGNOSTIC, PREVENTION AND MANAGEMENT OF OSTEOPOROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

V.N. Kovalenko, V.V. Povoroznyuk, O.P. Bortkevych, N.V. Grygorieva, N.M. Shuba, T.V. Orlyk, G.O. Protsenko, V.M. Vayda, N.I. Dzerovych

Summary. These recommendations were developed on the base of European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women, results of scientific investigations, which were done and published by the authors of guidance, in order to provide in medical institutions of Ukraine. Guidance for diagnostic, prevention and management of osteoporosis in postmenopausal women prepared by Association of rheumatologists of Ukraine, Ukrainian association of osteoporosis, Ukrainian association of menopause, andropause and musculoskeletal diseases are published for the first time. These guidance pay attention to the osteoporosis epidemiology, the role of bone mineral density measurement for the diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk; general and pharmacological management of osteoporosis; monitoring of treatment; assessment of fracture risk; case finding strategies; investigation of patients.

These guidance are intend for rheumatologists, geriatricians, orthopaedist-traumatologists, endocrinologists, gynaecologists.

Key words: bone mineral density, diagnosis of osteoporosis, fracture risk assessment, treatment of osteoporosis. □

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Осторожно: антибиотикорезистентность!

По материалам www.scripnews.com

Как сообщает журнал «Scrip», применение некоторых антибактериальных средств фторхинолового и цефалоспоринового ряда должно быть запрещено у животных с целью сохранения эффективности этих лекарственных средств при лечении инфекционных заболеваний у людей. Об этом говорится в годовом отчете главного медицинского советника правительства Великобритании Лайама Дональдсона (Liam Donaldson).

Так, за последние 10 лет количество штаммов *Escherichia coli*, резистентных к цефотаксиму, возросло с 1 до 12%. В сельском хозяйстве Великобритании в 2007 г. было применено 387 т антибактериальных средств: появление антибиотикорезистентных бактерий у животных может представлять угрозу для здоровья человека.

Как отмечает Л. Дональдсон, уровень бактериальной резистентности может не только возрастать, но и снижаться. Об этом свидетельствуют ре-

зультаты образовательной кампании для населения о рациональном применении антибиотиков, проведенной в Бельгии, вследствие которой количество штаммов *Streptococcus pyogenes*, резистентных к эритромицину, уменьшилось с 17% (в 2001 г.) до 2% (в 2007 г.). Ранее Л. Дональдсон представил данные о том, что 25–35% назначений противомикробных средств в Великобритании являются неуместными.

Рассматривается необходимость нанесения на упаковку антибактериальных средств соответствующего предупреждения о том, что препараты этой группы следует применять надлежащим образом и со всей ответственностью, а также подчеркивается необходимость приостановить реклассификацию антибиотиков как ОТС-препаратов до тех пор, пока дискутируются последствия этого шага для здоровья населения. Также будут поощряться исследования новых антибактериальных препаратов.