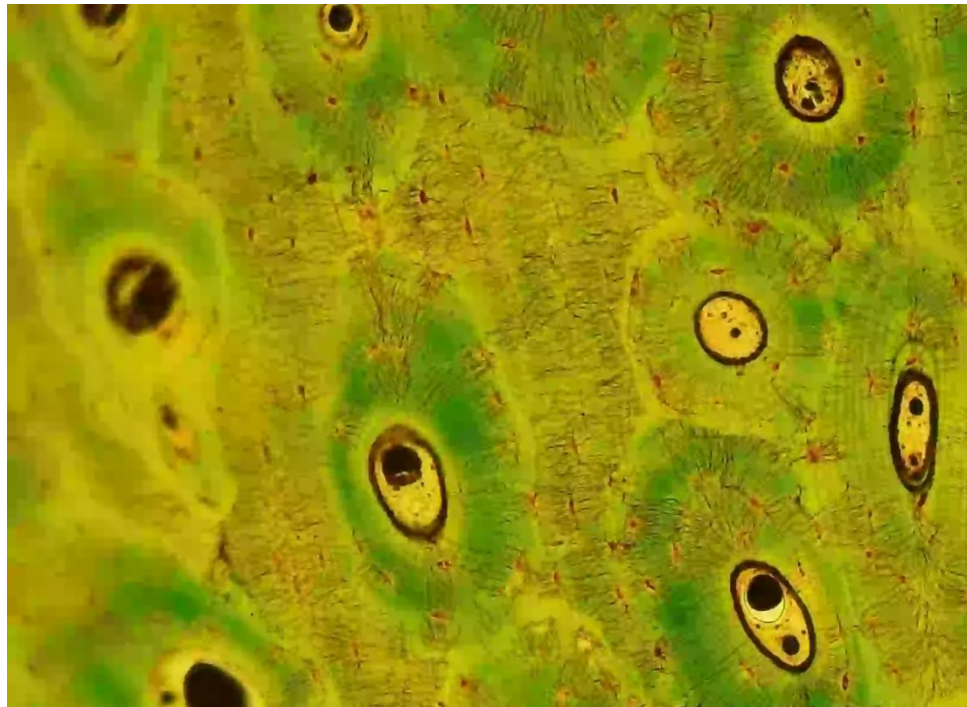


Нарушения минерализации костной ткани. Остеопороз и остеопения



Доклад подготовил студент 6 курса
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Юрьев Андрей Борисович

**Пластинчатая костная ткань компактного
вещества диафиза трубчатой кости**

окр. тионином-пикриновой кислотой по Шморлю, x 400

канал остеона (Гаверсов канал)
с кровеносным сосудом

остеоциты

остеоны

промежуточные пластинки

цементирующая линия



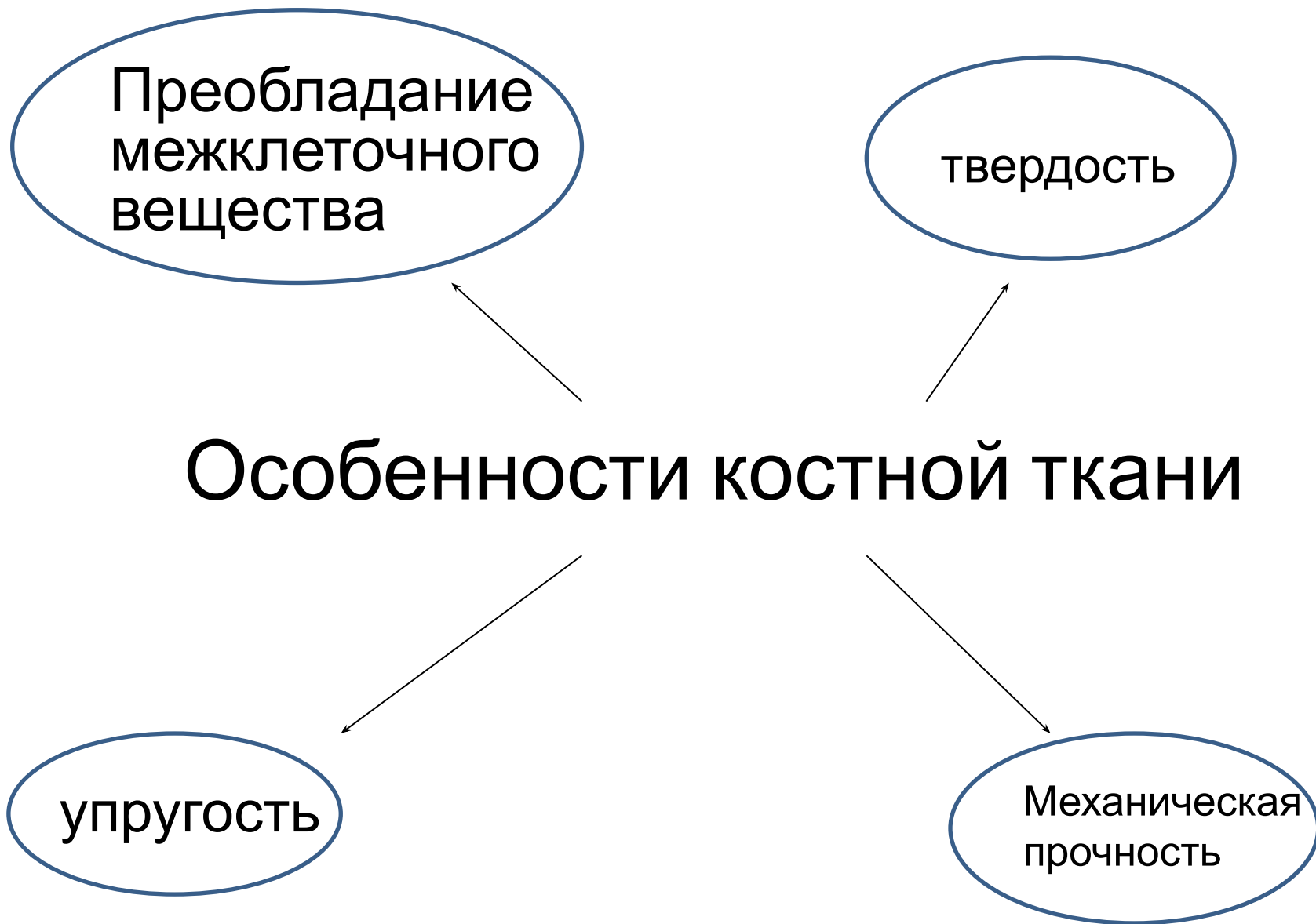
Преобладание
межклеточного
вещества

твёрдость

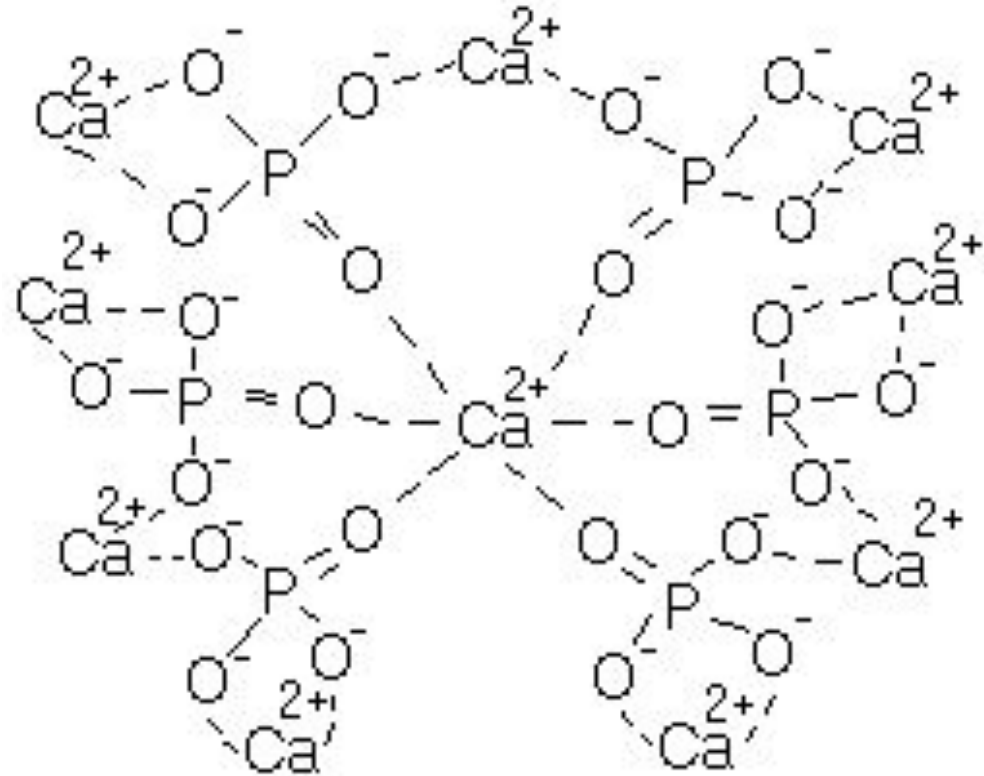
Особенности костной ткани

упругость

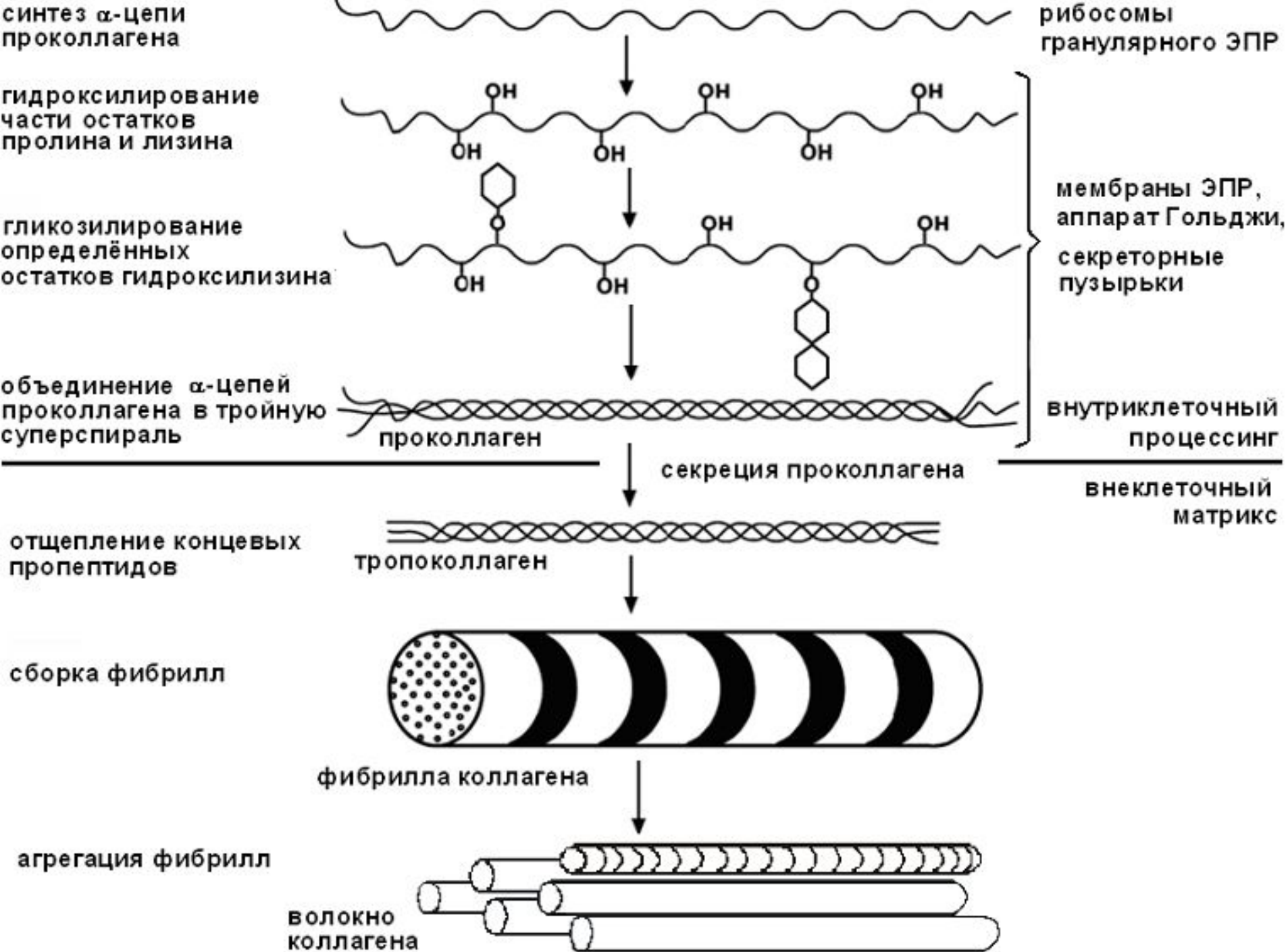
Механическая
прочность



- В компактном веществе кости большая часть минеральных веществ представлена гидроксилпатитом и аморфным фосфатом кальция.
- Фактическое соотношение кальций/фосфор равно 1,5, хотя расчетное соотношение должно быть 1,67.
- Это позволяет кости легко связывать или отдавать ионы фосфата, поэтому



Строение кристалла $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$



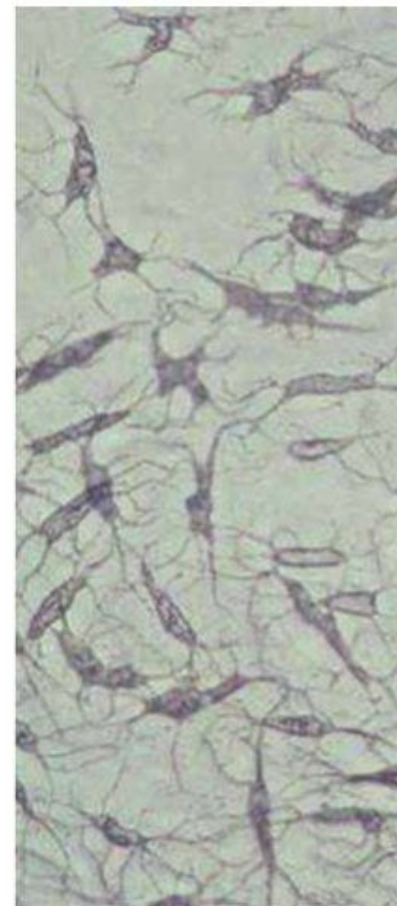
Клетки костной ткани

Остеобласты

- Os – кость; blastos – зародыш;
- Образуются из клеток мезенхимы, которые теряют связи, округлые;
- Содержат в цитоплазме много гранулярной ЭПС;
- Функция – секреция белка (для межклеточного вещества).

Остеоциты

- Клетка неправильной формы, сдавленная межклеточным веществом;
- Не способны секретировать белок;
- Функция – регуляция извлечения солей Ca, P, т.е. обеспечивают минерализацию кости.



Остеокласты (*klav* – разрушать)

- Костные макрофаги – гигантские клетки, многоядерные (от 10 до 100 и более ядер);
- Выделяют CO_2 – для декальцинации костного вещества;
- Функция – разрушают старое межклеточное вещество, для построения нового.

1-ый этап минерализации

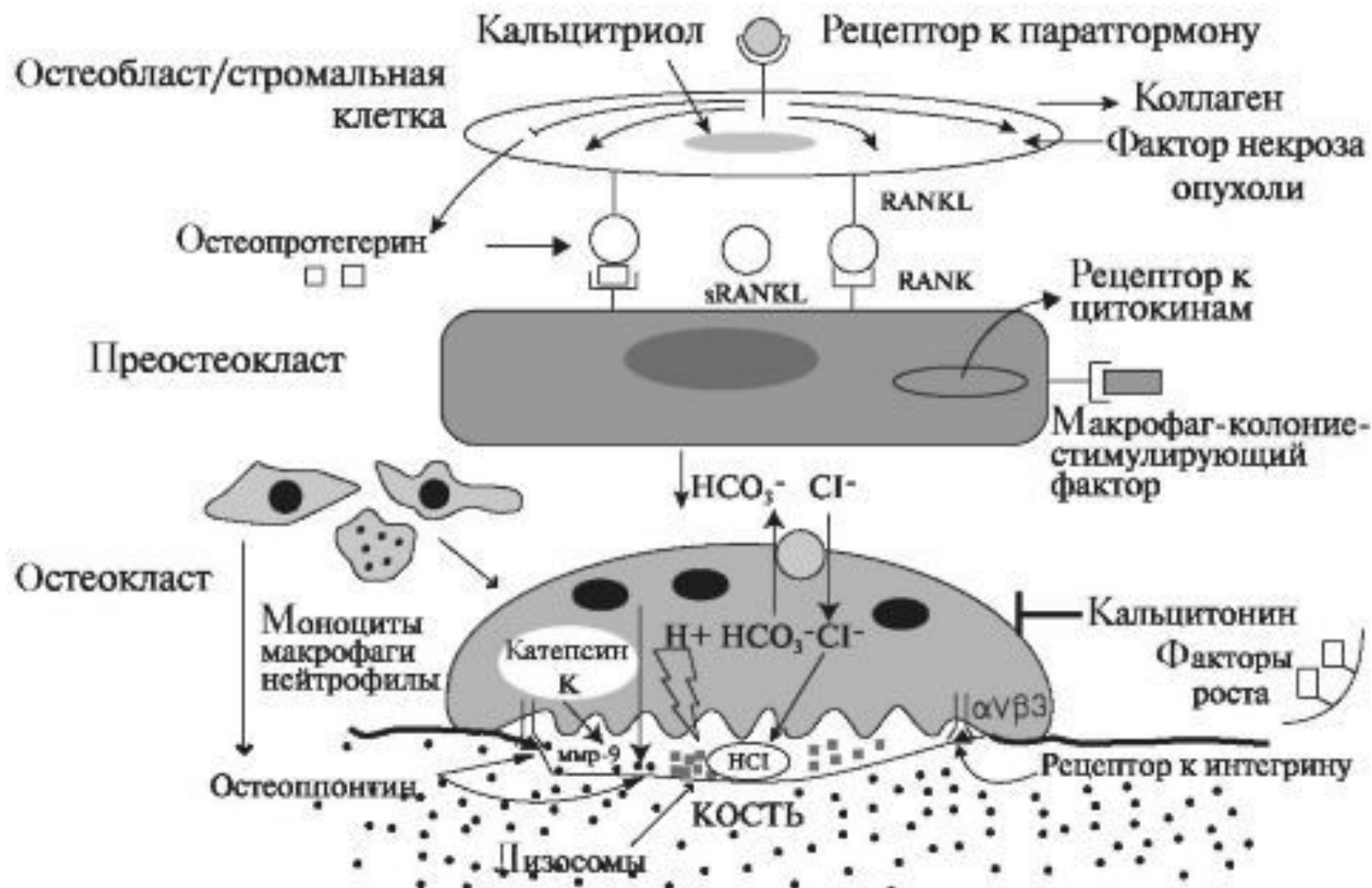
- Osteoblastы синтезируют коллаген 1 типа, формируют остеоид (костная ткань на стадии формирования) и его минерализацию
- Osteocalcin и матриксный карбоксиглутамил-содержащий белок также связывают кальций
- Параллельно, через тромбоспондин, остонектин и остепонтин, эти фиксаторы кальция закрепляются на коллагеновой матрице



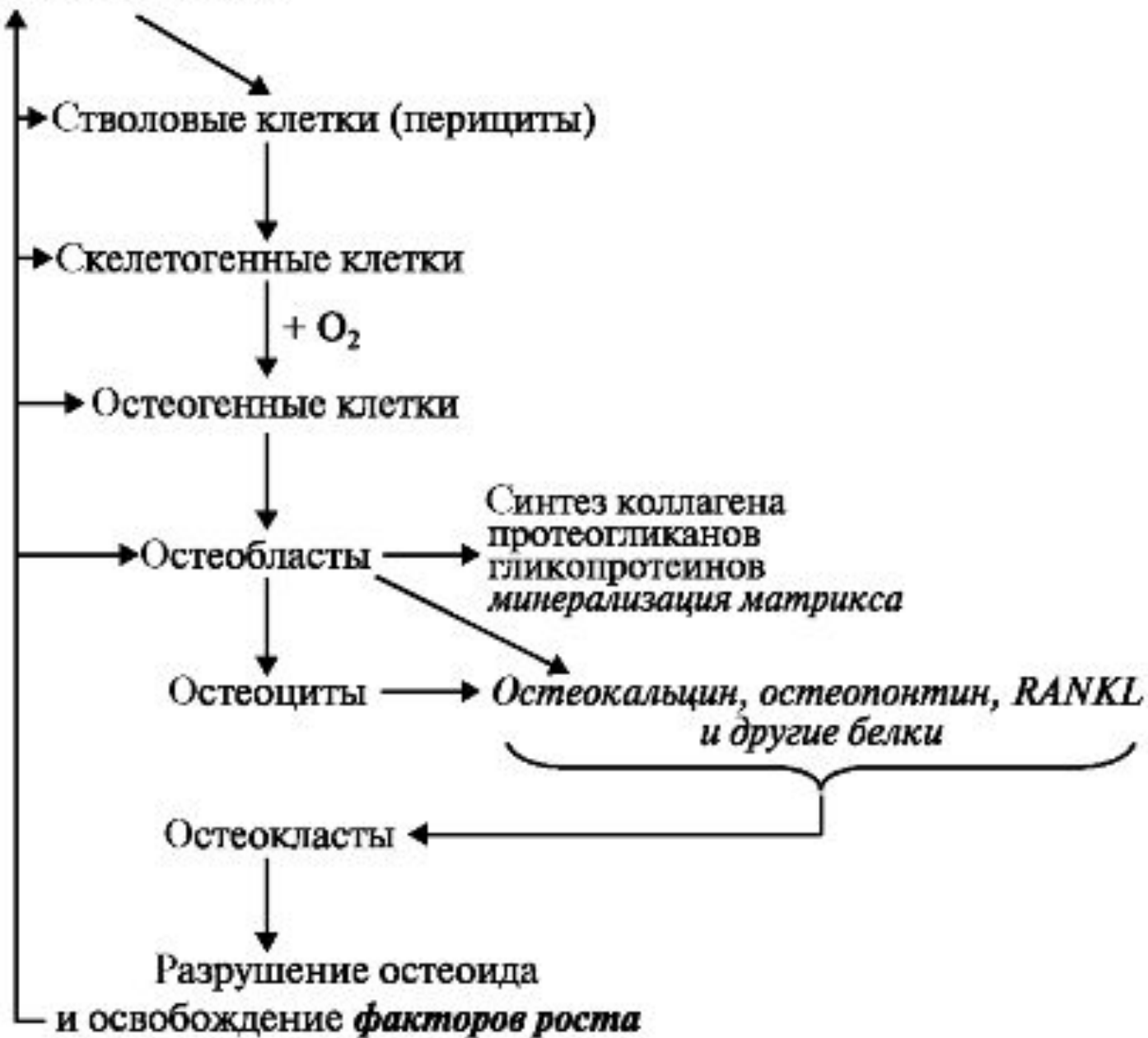
2-ой этап минерализации

- Усиление окислительных процессов, распад гликогена, синтез АТФ
- В остеобластах увеличивается количество цитрата для синтеза аморфного фосфата кальция
- Из лизосом остеобластов выделяются кислые гидролазы, реагируют с белками. Образуются ионы аммония и ОН-ионов, соединенных с фосфатом, формируются ядра кристаллизации
- Ионы кальция и фосфора переходят в растворимое состояние и формируют кристаллы гидроксиапатита
- По мере роста кристаллы гидроксиапатита вытесняют протеогликаны и воду до почти полностью обезвоженного состояния
- Окружая себя минерализованным остеоидом, остеобласты становятся остеоцитами

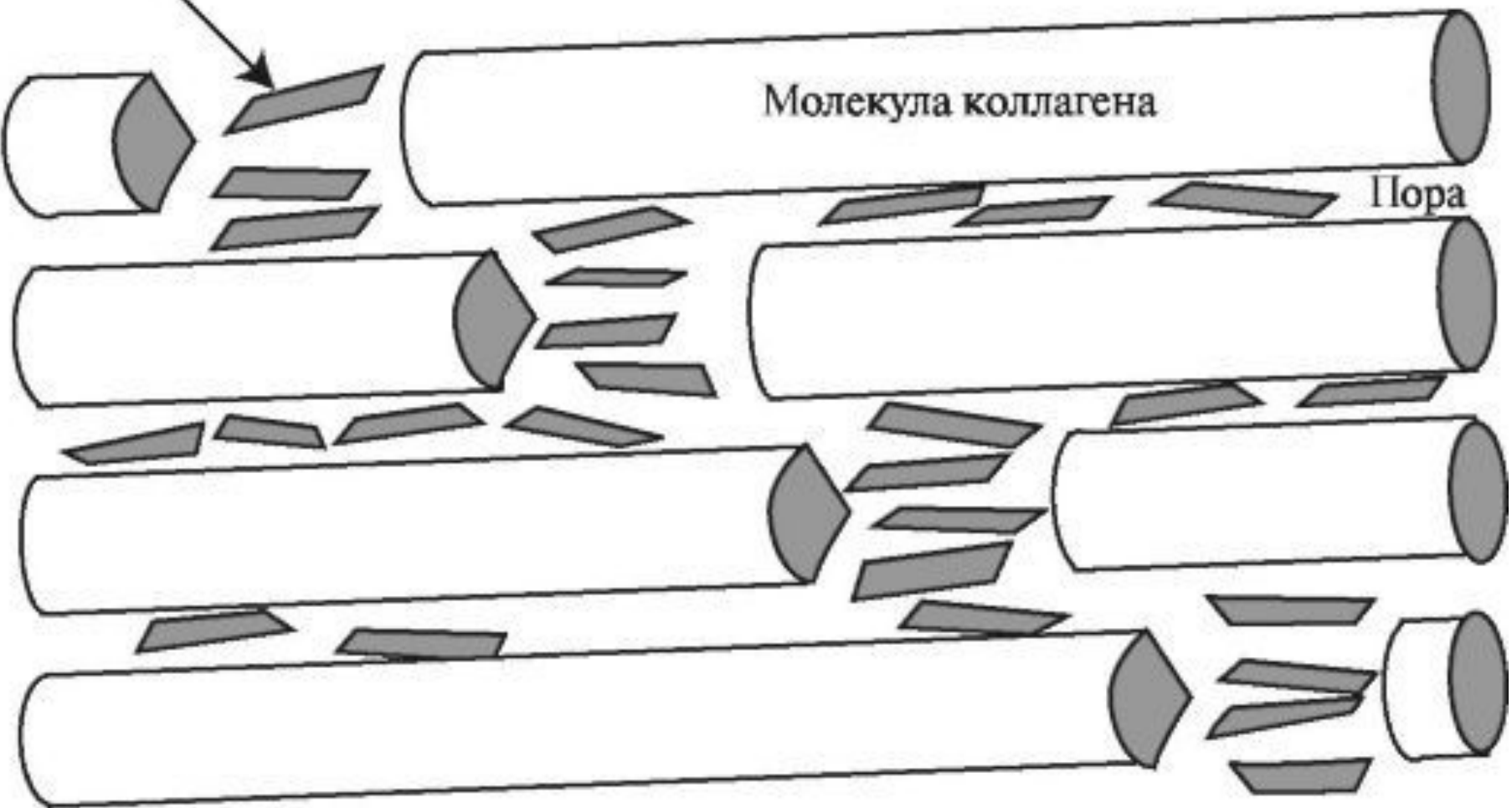




Морфогенетический белок кости



Кристаллы гидроксиапатита



Нарушение минерализации КОСТНОЙ ТКАНИ

- **Остеопения** – заболевание костей, при котором снижается минеральная плотность и объем костной ткани
- **Остеопороз** — заболевание скелета, причиной которого является снижение прочности и нарушение строения костей.
- **Остеомаляция** – это заболевание, характеризующееся размягчением костей с последующей их деформацией.



- **Остеопороз** – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением ее качества (микроархитектоники), приводящее к хрупкости костей, которая проявляется переломами при незначительной травме. Наиболее часто остеопороз проявляется компрессионными переломами позвонков, переломами дистального отдела предплечья (перелом Коллеса), проксимального отдела бедренной кости и проксимального отдела плечевой кости.

Диагностика остеопороза на основании снижения МПК согласно критериям ВОЗ для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет

Определение остеопороза на основании МПК (ВОЗ)

Классификация	МПК	T-критерий
Норма	В пределах 1 стандартного отклонения (SD) от среднего значения у молодых представителей здоровой популяции	-1 и выше
Остеопения	От 1,0 до 2,5 SD ниже среднего значения по сравнению с молодыми представителями здоровой популяции	От -1 до -2.5
Остеопороз	На 2,5 SD или ниже среднего значения у молодых представителей здоровой популяции	-2.5 и ниже
Тяжелый	На 2,5 SD или ниже среднего значения у молодых представителей здоровой популяции	-2.5 и ниже + патологический

Факторы риска остеопороза и переломов

Немодифицируемые факторы

- Пожилой возраст
- Перелом во взрослом возрасте в анамнезе
- Европеоидная раса
- Женский пол
- Деменция

Факторы риска падений

- ◆ немощность
- ◆ низкая физическая активность
- ◆ нарушение зрения
- ◆ снижение клиренса креатинина
- ◆ нарушение сна

Модифицируемые факторы

- Курение
- Низкая масса тела
- Дефицит эстрогенов
- **Недостаточное поступление в организм кальция/витамина D в течение всей жизни**
- Алкоголизм
- Нарушение зрения
- Частые падения
- Неадекватная физическая активность

Сочетание нескольких факторов риска остеопороза и переломов имеет **кумулятивный эффект**, при увеличении их числа риск возрастает (А).

- Что фактически обозначает термин "остеопения"? Остеопороз? Или остеопения принципиально чем-то отличается от остеопороза?
- В статье "[What is osteopenia, and what should be done about it?](#)" Nelson B. Watts, MD. рассказывает о том, как он, опытный специалист, руководитель учреждения, занимающегося именно проблемами здоровья костной ткани и, соответственно, остеопорозом, отвечает на подобные вопросы ([мнение оппонентов Watts](#))
- Прежде всего он приводит несколько примеров — лаконичных выдержек из историй болезни женщин разного возраста:

- **женщина, 35 лет, в пременопаузе, факторы риска остеопороза отсутствуют.** Почти всю жизнь вела малоподвижный образ жизни, но относительно недавно начала заниматься спортом (марафонским бегом) вследствие чего начались травмы — так называемые «усталостные» переломы левой стопы («маршевая стопа»). Специалистом была рекомендована двойная энергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) — исследование плотности костей позвоночника и бедер. Диагноз — остеопения, самое низкое значение Т-критерия (T-score): -1.1;
- **женщина, 52 года, недавно начавшаяся менопауза, другие факторы риска остеопороза отсутствуют.** ДЭРА рекомендована без особой на то надобности. Диагноз — остеопения, самое низкое значение Т-критерия: -1.3;
- **женщина, 57 лет, естественную менопаузу перенесла около десяти лет назад, другие факторы риска остеопороза отсутствуют.** Проходила обследование по месту жительства. Диагноз — остеопения, самое низкое значение Т-критерия: -1.7;

- **женщина, 66 лет, естественную менопаузу перенесла около пятнадцати лет назад, другие факторы риска остеопороза отсутствуют.** Направлена участковым врачом на ДЭРА, поскольку имеются рекомендации соответствующих служб охраны здоровья проводить скриннинг в отношении остеопороза лицам в возрасте 65 лет. Диагноз — остеопения, самое низкое значение Т-критерия: -1.8;
- **женщина, 76 лет, естественную менопаузу перенесла четверть века назад.** Потеряла в росте тела примерно 9 см. Направлена участковым врачом на ДЭРА. Диагноз, как можно уже легко догадаться, остеопения, а самое низкое значение Т-критерия: -2.3;

- **Что мы видим? Во всех перечисленных случаях диагноз один — остеопения, но риски возникновения переломов и показания к фармакологической коррекции состояния — разные. Вывод: диагноз «osteopenia» ничего полезного в себе не содержит и пользы от него никакой. Более того — иногда он может и навредить. Утверждает**

- Рабочая группа ВОЗ ясно дала понять, что их система оценок относится только к женщинам в периоде постменопаузы. Международное общество клинической денситометрии (The International Society for Clinical Densitometry — ISCD) не рекомендовало использовать T-критерий в отношении женщин в пременопаузе, молодых лиц мужского пола и, особенно, детей. Вместо T-критерия для этих лиц надо использовать Z-критерий (сравнение показателя испытуемого со нормальными показателями той же половой, возрастной и расовой группы).

- **Watts пишет, что старается избегать использования термина «остеопения» в описаниях результатов ДЭРА и других документах. Для тех, у кого T-критерий расположен между -1.0 и -2.5, он использует формулировку «low bone density» — «пониженная плотность костной ткани», что еще не звучит, как медицинский диагноз, требующий вполне определенных и конкретных мер действий, но как сигнал к включению клинического мышления.**

- Женщины в постменопаузе, чьи критерии находятся в верхней части диапазона (-1.0/-1.5), должны быть успокоены и проходить периодические обследования примерно раз в 5 лет.
- Женщины в постменопаузе из средней части диапазона (-1.5/-2.0) должны обследоваться чаще (раз в 3–5 лет) и обычно не нуждаются в фармакологическом лечении.
- Женщин в постменопаузе из нижней части диапазона (-2.0/-2.5) надо проверять каждые 1–2 года, и они могут часто нуждаться в приеме медикаментозных препаратов, что зависит от сочетания пониженных величин костной плотности и других факторов риска возникновения переломов.

**Какова в таком случае
тактика у
вышеупомянутых
пациенток?**

- **женщина, 35 лет, в пременопаузе, факторы риска остеопороза отсутствуют.** Почти всю жизнь вела малоподвижный образ жизни, но относительно недавно начала заниматься спортом (марафонским бегом) вследствие чего начались травмы — так называемые «усталостные» переломы левой стопы («маршевая стопа»). Специалистом была рекомендована двойная энергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) — исследование плотности костей позвоночника и бедер. Диагноз — остеопения, самое низкое значение Т-критерия (T-score): -1.1;
- **женщина, 52 года, недавно начавшаяся менопауза, другие факторы риска остеопороза отсутствуют.** ДЭРА рекомендована без особой на то надобности. Диагноз — остеопения, самое низкое значение Т-критерия: -1.3;
- **женщина, 57 лет, естественную менопаузу перенесла около десяти лет назад, другие факторы риска остеопороза отсутствуют.** Проходила обследование по месту жительства. Диагноз — остеопения, самое низкое значение Т-критерия: -1.7;

- **женщина, 66 лет, естественную менопаузу перенесла около пятнадцати лет назад, другие факторы риска остеопороза отсутствуют.** Направлена участковым врачом на ДЭРА, поскольку имеются рекомендации соответствующих служб охраны здоровья проводить скриннинг в отношении остеопороза лицам в возрасте 65 лет. Диагноз — остеопения, самое низкое значение Т-критерия: -1.8;
- **женщина, 76 лет, естественную менопаузу перенесла четверть века назад.** Потеряла в росте тела примерно 9 см. Направлена участковым врачом на ДЭРА. Диагноз, как можно уже легко догадаться, остеопения, а самое низкое значение Т-критерия: -2.3;

О скрининге

- До развития низкотравматического перелома остеопороз не имеет клинических проявлений
- Скрининг для выявления групп с высокой вероятностью переломов рекомендован с использованием алгоритма FRAX (fracture risk assessment tool) среди всех женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет

- В ходе опроса с использованием алгоритма FRAX наряду с другими факторами риска врач уточняет наличие перелома в анамнезе. При положительном ответе на этот вопрос необходимо уточнить локализацию перелома и характер травмы
- При наличии низкотравматических переломов крупных костей скелета (бедря, тел(а) позвонков(а), множественных переломов) в анамнезе или, выявленных при обследовании рекомендовано устанавливать диагноз остеопороза и назначать лечение независимо от результатов денситометрии или FRAX (при условии исключения других заболеваний скелета).



Физикальное обследование

- Измерение роста, массы тела + ИМТ
- При снижении роста на 2 см и более за 1-3 года или на 4 см и более за жизнь необходимо заподозрить компрессионный(ые) перелом(ы) тела позвонка.
- Наличие складок кожи на спине и боках (симптом «лишней кожи»), уменьшение расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей меньше ширины 2 пальцев являются физикальными признаками компрессионных переломов тел позвонков
- Кроме того, при физикальном обследовании следует обращать внимание на наличие симптомов заболеваний, приводящих к вторичному остеопорозу, которые достаточно специфичны для каждой патологии.

ТАБЛИЦА 4. Возможности лабораторных методов исследования для исключения вторичных причин остеопороза и других метаболических заболеваний скелета.

ПЛАЗМА или СЫВОРОТКА
<i>Обязательный набор исследований при впервые установленном остеопорозе</i>
Полный общеклинический анализ крови (анемии, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – симптомы онкологической (в том числе множественной миеломы), ревматической и др. патологии)
Биохимический анализ (кальций, креатинин, подсчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ), фосфор, магний, щелочная фосфатаза, печеночные ферменты, глюкоза) – исключение вторичного остеопороза, исключение ограничений для назначения терапии
<i>ПО ПОКАЗАНИЯМ (при наличии клинической картины, по мнению врача)</i>
Тиреотропный гормон (ТТГ) +/- свободный Т4 (патология щитовидной железы)
25(ОН)-витамин D (диагностика нарушений минерализации скелета)
Паратиреоидный гормон (ПТГ) (диагностика гипер и гипопаратиреоза)
Общий тестостерон и гонадотропины у молодых мужчин/женщин (исключение гипогонадизма)
<i>Проведение у отдельных групп пациентов (редко)</i>
- Электрофорез белков в сыворотке крови (SPEP), иммунофиксация белков сыворотки крови, определение свободных легких цепей иммуноглобулинов (диагностика злокачественных моноклональных гаммапатий: множественная миелома и др.)
- Антитела к тканевой трансглутаминазе (IgA и IgG) (диагностика глютеновой энтеропатии)
- Железо и ферритин (нарушения всасывания, анемии)
- Гомоцистеин (наследственный синдром гомоцистинурии)
- Пролактин (гиперпролактинемия как причина гипогонадизма у мужчин и женщин)
- Триптаза (для диагностики костного поражения при системном мастоцитозе)
МОЧА
(при условии скорости клубочковой фильтрации выше 60мл/мин)
<i>Проведение у отдельных групп пациентов (редко)</i>
- Электрофорез белков (UPEP) (диагностика множественной миеломы и др. моноклональных гаммапатий)
Определение кальция, фосфора в суточной или разовой порции мочи (с коррекцией по креатинину) (в ряде случаев при диагностике гиперпаратиреоза, фосфопенических форм остеомаляции)
- Свободный кортизол в суточной моче (эндогенный гиперкортицизм)
- Гистамин в моче (системный мастоцитоз, некоторые гормонально-активные карциноидные опухоли)

ТАБЛИЦА 5. Биохимические маркеры костного ремоделирования

Маркеры костеобразования	Маркеры костной резорбции
Костно-специфическая щелочная фосфатаза Остеокальцин *N-концевой проколлаген 1 типа (PINP)	Пиридинолин и дезоксипиридинолин *C- и N-концевые телопептиды коллагена 1 типа (CTX, NTX)

Примечание: * N-концевой проколлаген 1 типа и C-концевой телопептид коллагена

1 типа считаются наиболее стабильными, с хорошей воспроизводимостью и рекомендуются для определения большинству пациентов.




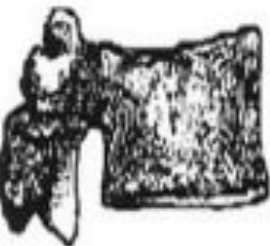


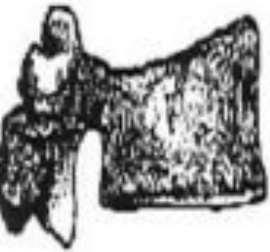



- Эти маркеры рекомендуется определять исходно и через 3 месяца после начала терапии

Кстати, зачем?

Чем дальше в лес, тем больше дров

- Пациентам с болевым синдромом в спине, снижением роста на 4 см за жизнь или на 2 см при регулярном медицинском контроле, принимающим глюкокортикоиды, больным с длительно некомпенсированным СД 2 типа или на инсулинотерапии, а также с диагностированными переломами другой локализации рекомендовано проведение стандартного рентгенологического исследования грудного и поясничного отделов позвоночника (Th4-L5) в боковой проекции для выявления компрессионных переломов тел

ТАБЛИЦА 6. Метод оценки компрессионных деформаций тел позвонков [41, 46]

<p>Норма (0 степень)</p> 	<p>Передняя деформация</p>	<p>Средняя деформация</p>	<p>Задняя деформация</p>
<p>Перелом 1 степени (начальная деформация, снижение высоты тела на 20%)</p>			
<p>Перелом 2 степени (средняя деформация, снижение высоты тела на 20-40%)</p>			
<p>Перелом 3 степени (выраженная деформация, снижение высоты тела позвонка более 40%)</p>			

- Проведение двухэнергетической рентгеновской денситометрии (DXA) рекомендовано лицам с индивидуальной 10-летней вероятностью переломов (FRAX) в интервале между низкой и высокой вероятностью переломов (Табл.7), то есть, когда назначение терапии остеопороза сомнительно; для оценки эффективности проводимой терапии, а также динамики состояния МПК у лиц без терапии с интервалом не менее 12 месяцев от первого исследования.

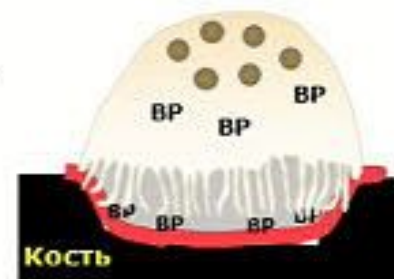
- Рекомендовано устанавливать диагноз остеопороз и назначать терапию при снижении МПК на 2,5 и более стандартных отклонения (SD) по T-критерию в шейке бедра и/или в целом в бедре и/или в поясничных позвонках (L1-L4, L2- L4), измеренной двухэнергетической рентгеновской денситометрией (DXA), у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет.

Консервативное лечение

- Антирезорбтивные (бифосфонаты, деносумаб) – подавляют костную резорбцию, действуя на остеокласт
- Анаболические (терипаратид) – усиливают костеобразование
- Эффективность терапии оценивается по снижению количества переломов и косвенное по МПК и маркерам костного ремоделирования

Механизм действия бисфосфонатов: тормозят разрушение кости, способствуя апоптозу остеокластов.

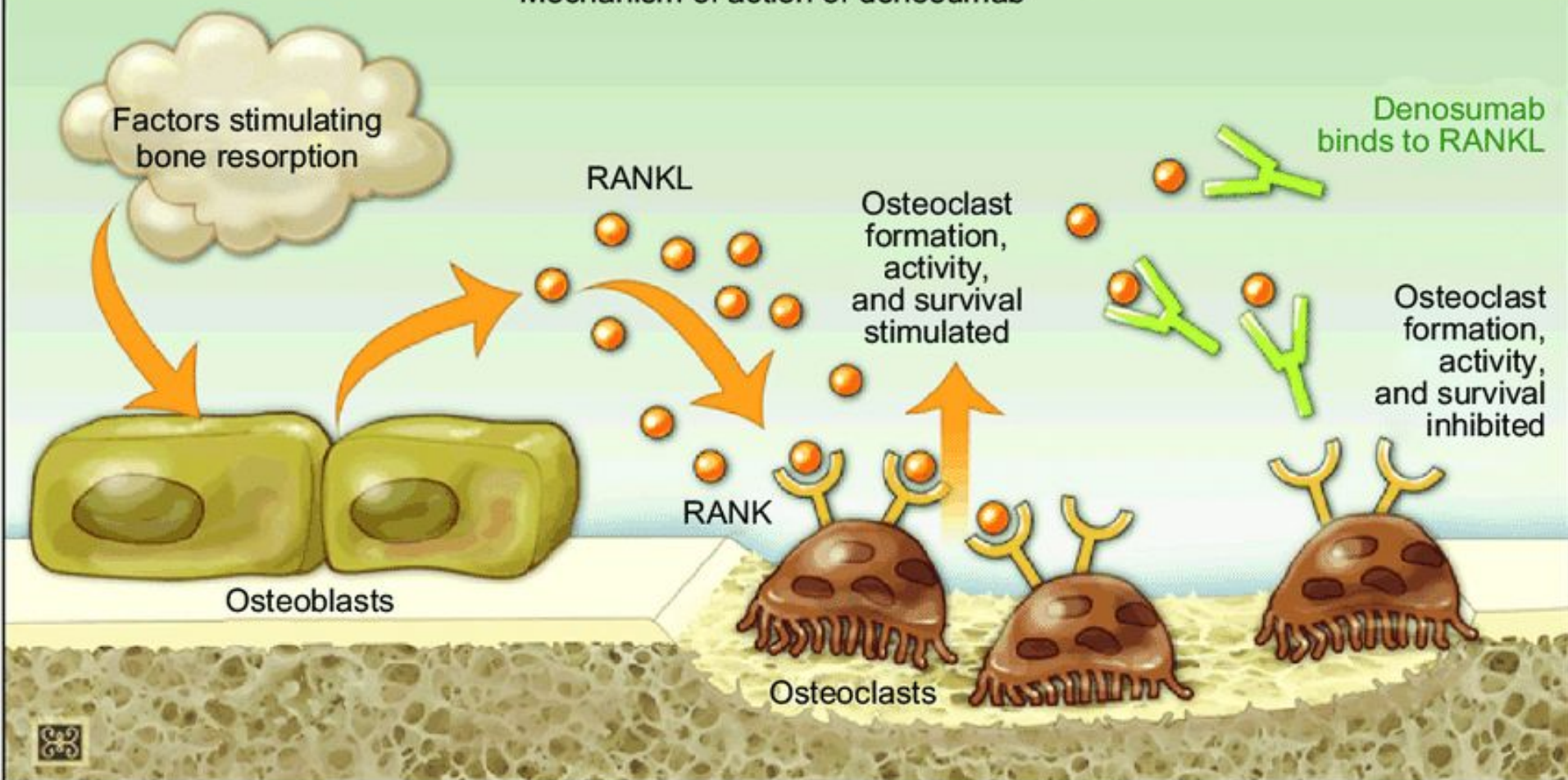
Необратимое
связывание
с минеральными
компонентами
костей



Название получили по строению молекулы: содержат два фосфоната.
BP = бисфосфонаты. Courtesy of Professor M. Rogers.

- БФ рекомендованы для предупреждения низкотравматических переломов и повышения МПК у пациентов с постменопаузальным остеопорозом (алендронат**, ризедронад, ибандронат, золедронат**), остеопорозом у мужчин (алендронат**, ризедронат, золедронат**), глюкокортикоидным остеопорозом (ГКО) (алендронат**, ризедронат, золедронат**).

Mechanism of action of denosumab



RANKL – лиганд рецептора ядерного фактора каппа-бета

- Деносумаб** 60 мг 1 раз в 6 месяцев рекомендован для предупреждения низкотравматических переломов и повышения МПК у женщин с постменопаузальным остеопорозом, у мужчин с остеопорозом, а также для предупреждения потери костной массы и переломов при отсутствии костных метастазов у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы и у мужчин с раком предстательной железы, получающим гормон-депривационную терапию.

- Ввиду особенностей фармакокинетики и результатов сравнительных исследований деносумаб** дополнительно рекомендуется назначать лицам с большей потерей МПК в кортикальной кости (шейка бедра, лучевая кость), у лиц с компрометированной функцией почек, а также у пациентов, у которых лечение БФ было неэффективно или не удалось достичь желаемой прибавки МПК.

Механизм действия лекарств при лечении остеопороза



- Рекомендуется продолжать непрерывное лечение остеопороза таблетированными БФ 5 лет, внутривенными БФ - 3 года, максимальная изученная продолжительность непрерывной терапии БФ – 10 лет; максимально изученная продолжительность непрерывной терапия деносумабом** – 10 лет; максимально разрешенная терапия терипаратидом** – 24 месяца

- При достижении клинического эффекта терапии остеопороза (МПК до -2 T-критерий в шейке бедра и лучше, отсутствие новых переломов) рекомендовано временно прекратить терапию БФ с последующим динамическим наблюдением; после терапии терипаратидом или деносумабом рекомендовано дальнейшее лечение антирезорбтивными препаратами (1-2 года терапии).

Внутрикапсульные переломы или медиальные переломы шейки бедра кодируются по классификации АО/ОТА(3) на 3 подгруппы по тяжести перелома и по прогнозу его лечения: 31В1, 31В2, 31В3 (Рисунок 3).



РИСУНОК 3. Внутрикапсульные переломы шейки бедренной кости

Наиболее благоприятными в плане прогноза лечения являются переломы типа 31В1 (вколоченные переломы), наиболее тяжелыми- 31В3.

Внекапсульные (чрезвертельные) переломы также подразделяются на 3 подгруппы- 31A1, 31A2, 31A3 (Рисунок 4).



31A1



31A2



31A3

РИСУНОК 4. Внекапсульные переломы проксимального отдела бедренной кости

Аналогично переломам шейки бедра, самым простым в плане лечения и прогноза считается перелом типа 31A1, самым тяжелым - тип 31A3.

- 1) Все пациенты с переломом проксимального отдела бедра должны быть госпитализированы в специализированное отделение не позднее 4 часов с момента поступления в стационар
- 2) Все пациенты с переломом проксимального отдела бедра должны быть оперированы в течение 48 часов
- 3) Все пациенты с переломом проксимального отдела бедра должны получать соответствующий уход для профилактики образования пролежней
- 4) Все пациенты с переломом бедра на фоне остеопороза должны быть осмотрены терапевтом при поступлении
- 5) Всем пациентам с низкотравматическим переломом бедра должна в последующем быть назначена специфическая терапия остеопороза

- Противопоказаниями к проведению срочного хирургического лечения (остеосинтеза перелома или артропластики) являются:
- 1) Острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения
- 2) Пневмония с необходимостью перевода больного на ИВЛ
- 3) Острое хирургическое заболевание, требующее немедленного хирургического лечения
- 4) СД в стадии декомпенсации (требуется срочный перевод на инсулинотерапию или контроль инсулинотерапии медперсоналом для подготовки к хирургическому лечению)
- 5) Кома любой этиологии
- 6) Хроническая или острая гнойная инфекция в зоне предполагаемого разреза
- 7) Терминальная стадия заболевания, приведшая к невозможности передвигаться больному еще до перелома
- 8) Выраженные когнитивные нарушения или психическое заболевание больного, приведшее к невозможности передвигаться до наступления перелома

Профилактика

- Физические упражнения с осевыми нагрузками в молодости для набора пика костной массы и поддержания МПК у здоровых пожилых людей
- Умеренные силовые тренировки для укрепления мышечного корсета, улучшения координации
- Витамин Д
- Достаточное количество кальция с пищей
- Менопаузальная гормональная терапия



**Любите свои кости!
Спасибо за
внимание!**