

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

Шевченко Владислав Валерійович

УДК-616.71-007.234-07(043.3)

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ОСТЕОПОРОЗУ

14.01.21 - травматологія та ортопедія

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:

Шищук Володимир Дмитрович,

доктор медичних наук, доцент,

завідувач кафедри

ортопедії і травматології

з курсами анестезіології

та інтенсивної терапії, урології,

невідкладних станів, офтальмології

Суми-2011

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ІМТ – індекс маси тіла

ККТ – кількісна комп'ютерна томографія

КУС – кісткова ультрасонометрія

МЩК – мінеральна щільність кісткової тканини

ОП – остеопороз

ВР – відносний ризик

РКД – рандомізовані клінічні дослідження

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	2
ВСТУП.....	4
Розділ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	4
1.1. Сучасні принципи та методи вимірювання мінеральної щільності кісткової тканини.....	14
1.2. Діагностика остеопороза та ризику переломів на основі абсолютного ризику.....	32
Розділ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	38
2.1. Характеристика методів дослідження.....	38
Розділ III. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	41
3.1. Загальна характеристика обстежених хворих.....	41
Розділ IV. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	49
ВИСНОВКИ.....	50
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	51

ВСТУП

Актуальність теми дослідження

Остеопороз — найбільш поширене метаболічне захворювання скелета, що характеризується зменшенням кісткової маси, порушенням мікроархітекτονіки кістки з наступним підвищенням її крихкості та збільшенням ризику переломів. В останні десятиріччя дана проблема набула особливого значення внаслідок двох тісно пов'язаних демографічних процесів: різкого збільшення в популяції кількості людей літнього й старечого віку, зокрема жінок у постменопаузальному періоді життя (Поворознюк В. В., 2000; Riggs B. L., Melton L., 1986). Приблизно у кожній третій жінки після 65 років спостерігається як мінімум один перелом кісток (Kanis J. A., 1993). Остеопоротичні переломи істотно впливають на захворюваність і смертність. Переломи стегнової кістки призводять до зниження очікуваної середньої тривалості життя на 12–15 % (Lees B. et al., 1993). Після такого перелому до 20 % хворих помирають протягом перших 6 місяців, близько 50 % пацієнтів не можуть пересуватися без сторонньої допомоги, а третина втрачає здатність до самообслуговування. Дослідження показали, що летальність серед хворих із остеопоротичними переломами проксимального відділу стегнової кістки склала протягом двох років 18,6 % (Поворознюк В. В., Форосенко В. С., 2004); 47 % хворих із зазначеної групи померло протягом перших 6 місяців після виникнення перелому. Сумарний ризик остеопоротичних переломів у віці 50 років становить 39,7 % для жінок та 13,1 % — для чоловіків (Kanis J. A., Pitt F. A., 1992).

Протягом останніх століть спостерігається значне поліпшення якості життя людей, медичного обслуговування та в цілому соціального статусу людини, і як результат — збільшення тривалості життя. Однак цей загалом позитивний факт є причиною зростання частоти розвитку атеросклерозу, онкологічної патології та остеопорозу в загальній

популяції. У світі зареєстровано понад 210 мільйонів хворих на остеопороз. На думку експертів ВООЗ, у рейтингу основних медико-соціальних проблем сучасності остеопорозу належить четверте місце серед неінфекційних захворювань, його випереджають захворювання серцево-судинної системи, онкопатології та цукровий діабет[135, 139].

Остеопороз часто перебігає безсимптомно, поки у пацієнтів не виникнуть переломи скелета. Тільки в США, за приблизними оцінками, остеопороз не діагностовано у 80 % пацієнтів, у яких це захворювання наявне. Недавні дослідження підтвердили, що переломи у хворих на остеопороз мають велике соціальне значення: вони порушують працездатність, а один випадок перелому свідчить про ризик виникнення наступних. Переломи різного типу внаслідок крихкості кісток (найважливіше значення мають патологічні переломи кісток, у тому числі компресійні переломи тіл хребців, переломи дистального відділу кісток передпліччя, шийки стегнової кістки та под.) спричиняють як фізичні, так і негативні психологічні наслідки. Тому, з огляду на надзвичайну поширеність остеопоротичних переломів, це захворювання становить одну з пріоритетних проблем сучасної медицини.

Актуальність проблеми остеопорозу (ОП) в Україні зумовлює, по-перше, значне постаріння населення — 13,2 млн людей (25,6%) мають вік 55 років і більше, а по-друге, те, що велика частина населення живе на радіаційно забруднених територіях та має незбалансований харчовий раціон. Результати досліджень, проведених в Інституті геронтології АМН України [110, 118, 120], виявили, що в період життя від 30 до 80 років знижується мінеральна насиченість компактної кісткової тканини (КТк) — у жінок на 27 %, у чоловіків на 22 %, а губчатої КТк — відповідно на 33 та 25%. Це призводить до значного підвищення ризику переломів та реального збільшення їхньої кількості. Результати епідеміологічних та демографічних досліджень в Україні дають підставу для висновку, що ризик виникнення остеопоротичних переломів мають

4,4 млн жінок та 235 тис. чоловіків — загалом 4,7 млн осіб, або 10,7% населення [118].

За кордоном проблему ОП активно вивчають з 60-х років ХХ ст. У США розроблено національну програму профілактики та лікування ОП, реалізація якої потребує великих фінансових затрат. Якщо в 1994 році на фінансування такої програми в США витрачено 10 млрд доларів, то в 2020 р., за підрахунками спеціалістів, її вартість може зрости до 62 млрд доларів, вкрай потрібними, а успіх профілактики залежить від терміну діагностування захворювання.

Остеопороз — це системне захворювання скелета, що характеризується зниженням кісткової маси, порушенням мікроархітекtonіки кісткової тканини, яке зумовлює підвищення ламкості кістки та ризику переломів.

ОП розглядається як результат порушення процесів ремоделювання КТк та звичайно виникає спочатку в метаболічне більш активній трабекулярній тканині, де зменшується кількість та товщина пластинок, а порожнини між ними збільшуються внаслідок перфорації трабекул. Ці зміни є наслідком порушення балансу між глибиною резорбованих порожнин та товщиною утворених пластинок [110].

Процес перебудови КТк відбувається під впливом низки системних та локальних чинників, які в сукупності утворюють складну систему взаємодії з багаторазовим дублюванням на різних рівнях. До чинників системної дії, які впливають на перебудову кісткової тканини, відносять аліментарні, гормональні, зокрема паратиреоїдний гормон, гормони щитоподібної залози, естрогени, андрогени, соматотропний гормон (гормон росту), кальцитонін, глюкокортикоїди (ГК), вітамін D, дію деяких медикаментів (напр. метотрексат, циклоспорин, преднізолон, нестероїдні протизапальні препарати й ін.) та вік пацієнта. Усі вони зумовлюють звільнення та активацію чинників місцевої дії, що справляють автокринний або паракринний вплив на КТк, як-от: інтерлейкіни, TNF (-альфа, -бета), інсуліноподібні фактори росту (ІФР),

GTF (-альфа, - бета), тромбоцитарні фактори росту (ТФР), фактори росту фібробластів, альфа2-мікроглобулін, колонієстимулювальний фактор (КСФ) макрофагів, вазоактивний пептид кишечника, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор (ГМ-КСФ), простагландини, протеїни морфогенезу кістки, генопосередкований пептид кальцитоніну.

Маючи морфологічні властивості, подібні до деяких ліній кістковомозкових стромальних клітин, остеобласти здатні синтезувати цитокіни (КСФ, інтерлейкіни). Останнє передбачає участь остеобластів як у процесі ремоделювання кісткової тканини, так і в мієлопоезі. Оскільки остеокласти походять з гемопоетичних гранул оцитарно-макрофагальних колонієвірних одиниць, які є попередниками моноцитів/макрофагів, то ранні етапи гемопоезу та остеокластогенезу регулюють-ся подібним чином. У розвитку остеобластів беруть участь цитокіни, які одночасно відіграють провідну роль у регуляції локальних та системних запальних реакцій під час різних захворювань людини, — інтерлейкіни 1, 3, 6, 11, фактор некрозу пухлин, ГМ-КСФ. Важливо також, що дію цитокінів з остеокластогенними (інтерлейкіни 6,11) та остеобластогенними (лейкемічний інгібуючий фактор) властивостями опосередковують подібні молекулярні механізми, а саме модуляція глікопротеїну 130 (ГП-130), що бере участь у переданні цитокін-опосередкованого активаційного сигналу клітинам-мішеням. Естрогени пригнічують, а 1,25-(ОН)₂-D₃ та паратиреоїдний гормон (ПТГ) посилюють експресію ГП-130 у клітинах кісткового мозку. Зміни рівня гормонів (зокрема на тлі гострофазової відповіді, пов'язаної з автоімунним запаленням під час ревматичних захворювань) можуть впливати на чутливість попередників остеокластів та остеобластів до впливів цитокінів, які беруть участь у процесі ремоделювання КТк.

Вважається, що порушення в системі імунних медіаторів відіграють важливу роль у патогенезі вторинного ОП на тлі ревматичних захворювань [112, 115-117]. Тому вивчення остеопорозу за наявності цих

захворювань протягом останніх років при-вертає увагу не тільки ревматологів, а й учених інших медичних спеціальностей [128, 153]. Для цього є кілька підстав. В основі ревматичних захворювань лежать важкі порушення в системі імунітету, які зумовлюють розвиток і прогресування хронічного запалення, тому ці патології є унікальною моделлю для розшифрування ролі імунних медіаторів у патогенезі остеопорозу [123]. Частота ревматичних захворювань (як і остеопорозу) зростає у жінок, що свідчить про участь статевих гормонів у патогенезі обох захворювань. Наявність ревматичних захворювань є одним з основних показань для глюкокортикоїдної терапії, а остеопороз, індукований ГК, часто стає причиною вторинного остеопорозу [129]. Є дані про те, що механізми дії деяких ефективних антиостеопоротичних препаратів (бісфосфонати, активні метаболіти вітаміну D, кальцитонін та ін.) також можуть бути частково опосередковані їхнім впливом на запальні та імунні процеси, які причетні до патогенезу як остеопорозу, так і запальних ревматичних захворювань [153].

До чинників розвитку вторинних остеопеній у хворих ревматологічного профілю відносять:

- стать та вік хворих;
- тривалість та виразність запального компонента захворювання;
- рухову активність;
- ступінь вимушеної іммобілізації;
- лікування самого захворювання глюкокортикоїдами, базовими препаратами та ін.;
- менопаузальний статус у жінки;
- розвиток вторинного гіперпаратиреозу.

Як уже зазначено, процес перебудови КТк контролює низка системних та місцевих чинників. Розглянемо детальніше чинники системної дії на КТк.

До аліментарних чинників, які підвищують ризик розвитку ОП, належать:

- різноманітні порушення дієти;
- недостатнє надходження Кальцію з їжею;
- недостатнє надходження в організм вітаміну D;
- дієта з високим вмістом протеїнів або фосфатів;
кофеїн;
- дієта з високим вмістом Натрію;
алкоголь;
- недостатнє надходження в організм флюоритів;
цинга;
- дефіцит вітамінів B6, B12, K.

На метаболізм та гомеостаз КТк впливають також численні гормональні чинники. Скажімо, гормони анаболічної дії (естрогени, андрогени) стимулюють кісткотворення, а антианаболічні гормони (наприклад ГК) посилюють резорбцію кістки. На думку деяких дослідників, ПТГ, кальцитонін та вітамін D, більшою мірою беруть участь у регуляції кальцієвого гомеостазу, ніж безпосередньо впливають на функціональну активність остеобластів та остеокластів.

Про вплив естрогенів на кісткову тканину свідчать такі факти: жінки втрачають найбільше кісткової маси в постменопаузальний період; синтез анаболічних стероїдів у жінок у постменопаузальний період зменшується на 80% (у чоловіків — на 50%), водночас синтез кортикостероїдів — тільки на 10%; кількість жінок серед хворих на пресенільний ОП в 6—7 разів перевищує кількість чоловіків; жінки з ранньою (зокрема штучно спричиненою) менопаузою втрачають кісткову масу швидше, ніж жінки того ж віку з фізіологічною менопаузою; остеопороз часто є ознакою гіпогонадізму; застосування замісної терапії естрогенами протягом останніх 10 років сприяло зниженню постменопаузальної втрати КТк і, як наслідок, — зменшенню кількості переломів [110, 136].

Оскільки дефіцит естрогенів зумовлює місцевий дисбаланс в одиницях ремоделювання, то метаболічні зміни, які підвищують

швидкість ремоделювання кістки, прискорюватимуть втрати кісткової маси надалі [133].

З огляду на те, що одним з основних патогенетичних механізмів розвитку первинного ОП є дефіцит естрогенів, замісна гормональна терапія (ЗГТ) належить до числа найефективніших методів профілактики та лікування захворювання [148].

Глюкокортикоїди є нині найпотужнішими серед протизапальних препаратів, їх застосовують для лікування широкого спектра захворювань вже понад 40 років. Клінічно ГК-індуковане порушення обміну Кальцію проявляється остеопенією, ОП, асептичним некрозом кісток, гіперпаратиреозом, міопатією, кальцифікацією тканин та іншими порушеннями.

Основні патогенетичні механізми ГК-індукованих остеопеній [144]:

- зменшення абсорбції Кальцію в кишечнику.
- зниження ниркової канальцевої реабсорбції і посилення втрати Кальцію із сечею.
- зниження експресії рецепторів до вітаміну D.
- посилення синтезу ПТГ.
- пригнічення синтезу статевих гормонів.
- зниження синтезу колагену та неколагенових білків.
- зниження синтезу локальних факторів росту кісткової тканини.
- порушення експресії молекул адгезії і взаємодії остеобластів з кістковим матриксом.

Роз'єднуючи процеси кісткотворення та резорбції, ГК зумовлюють швидку втрату кісткової маси, прямо пригнічуючи формування кістки й тим самим знижуючи синтез головних компонентів матрикса, зокрема колагену та протеогліканів [126]. Порушення гомеостазу Кальцію та Фосфору належать до найпоширеніших наслідків терапії ГК. Індуковані останніми порушення фосфорно-кальцієвого обміну пов'язані як з прямим впливом препаратів на тканини та органи, так і з розладом функцій кальцієрегулювальних гормонів.

Провідною ланкою в цьому патологічному процесі є пригнічення всмоктування кальцію та фосфору в кишечнику, пов'язане з порушенням метаболізму або фізіологічної дії вітаміну D. Зниження абсорбції Кальцію в кишечнику внаслідок пригнічення синтезу протеїну, що зв'язує Кальцій і відповідає за його транспортування в стінку кишечника, призводить до збільшення екскреції Кальцію із сечею, негативного кальцієвого балансу та підвищує резорбцію кістки [122].

Вплив ГК на процеси диференціювання клітин КТк залежить від застосовуваних доз і типу ГК, тривалості приймання препарату (експозиції), специфічності. Виявлено, що після внутрішньосуглобового введення ГК спостерігається зниження рівня піридиноліну та деоксипіридиноліну. Однак відомості стосовно ролі ГК у розвитку остеопорозу в разі ревматоїдного артрити (РА) є дуже суперечливими. Попри те, що здатність ГК зумовлювати розвиток остеопорозу не викликає сумніву [129], у хворих на РА багато інших чинників впливають негативно на масу кісткової тканини (хронічне запалення, порушення рухової активності тощо). Слід мати на увазі, що найшвидша втрата кісткової маси спостерігається протягом перших 6—12 місяців від початку ГК-терапії. Оцінюючи вплив ГК на розвиток остеопорозу у хворих на РА, потрібно брати до уваги особливості патогенезу цього захворювання і механізмів дії ГК. Є відомості про те, що адекватна терапія низькими дозами ГК (5—7,5 мг/д) зумовлює менше зниження мінеральної насиченості кістки, ніж лікування дуже високими (понад 10 мг/д) або дуже низькими (менше за 5 мг/д) дозами [150]. У зв'язку з цим привертає увагу той факт, що в деяких хворих на РА спостерігається гіпоталамічний дефект синтезу кортизолу (прихована недостатність надниркових залоз), що може бути додатковим чинником хронізації запалення в разі цього захворювання [143].

Нині більшість дослідників зауважує важливість закладення кісткової маси в період активного формування скелета та досягнення так званого піку кісткової маси (peak bone mass) [124, 132, 133]. Цей

важливий показник, що залежить від багатьох чинників, визначає структурно-функціональний стан кісткової системи у людей старших.

Вікове зниження утворення кальцитріолу за принципом зворотного зв'язку спричиняє підвищення синтезу ПТГ. У свою чергу надлишок останнього посилює резорбцію кісткової тканини та призводить до її рарефікації.

Значні успіхи клінічної медицини за останні роки в області лікування остеопорозу привели до розробки та широкому впровадженню сучасних принципів діагностики та лікування захворювання. Добре визначені фактори ризику, що дозволяє грамотно проводити профілактичні заходи. Хоча остеопоротичні переломи - головна причина захворюваності, інвалідності та смертності успішна профілактика їх стає можливою завдяки сучасним методам діагностики, зокрема ультразвуковій денситометрії.

Мета дослідження: аналіз результатів дослідження мінеральної щільності кісткової тканини у хворих з остеопоротичними переломами та у практично здорових людей для оптимізації ранньої діагностики, вироблення показів до скринінгового обстеження пацієнтів.

Завдання дослідження:

- визначити результати обстеження хворих з остеопоротичними переломами різних статевих груп,
- порівняти результати обстежених хворих з кістковою патологією та у практично здорових осіб,
- визначити причини пізньої діагностики низької мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів з остеопоротичними переломами,
- обґрунтувати необхідність скринінгового ультразвукового обстеження певних вікових груп населення.

Наукова новизна отриманих результатів

В роботі виконаний аналіз літературних даних відносно різних методів діагностики остеопорозу, вивчені клініко-статистичні особливості порушення мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів різних вікових та статевих груп, що проходили обстеження та лікування на базі ортопедо – травматологічних відділень, акцентовано увагу на ранній діагностиці представленої патології, зокрема методом ультразвукової денситометрії.

Практична значимість отриманих результатів

Узагальнений досвід роботи ультразвукового денситометра на базі КУ СМКЛ №1 з хворими ортопедо - травматологічних відділень та амбулаторного прийому, доведена доцільність скринінгового обстеження пацієнтів за для визначення рівня мінеральної щільності кісткової тканини при попередженні остеопоротичних переломів.

Розділ I

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні принципи та методи вимірювання мінеральної щільності кісткової тканини

Для оцінки стану кісткової тканини нині використовують наступні технології: двохенергетична рентгенівська абсорбциометрія (dual-energy X-ray absorptiometry – DXA), кількісна комп'ютерна томографія (ККТ). Останнім часом з'явилися методи магнітно-резонансної візуалізації та мікрокомп'ютерна томографія, які в більшій мірі відображають параметри мікроархітекtonіки та поки що мають обмежене розповсюдження. Найбільш широке визнання в діагностиці остеопорозу отримала технологія DXA, так як на основі багатьох методів оцінки було показано, що розповсюдженість переломів корелює з показниками мінеральної щільності кісткової тканини (МЩК) в аксіальному скелеті : в поперековому відділі хребта та проксимальних відділах стегнових кісток (рівень доказовості А). DXA аксіального скелета проводиться з використанням пучкової або технології віяла, а також пучка у вигляді вузького віяла. Ці методи забезпечують отримання точних та відтворюваних результатів визначення МЩК.

Денситометрія аксіального (центрального) скелета – стандартний метод діагностики остеопорозу, оскільки в багатьох дослідженнях було доведено ефективність цього методу дослідження при оцінці ризику перелому в основному у білих жінок у фазі пост менопаузи, так як в першу чергу підбір баз даних та груп контролю проводився для жінок білої раси (рівень доказовості А). Необхідно відзначити, що врешті контрольні групи було розширено як для жінок інших рас так і для чоловічої популяції, але бази порівняння не однакові у різних виробників сенситометричної апаратури. Основні показники

мінералізації кісткової тканини при обстеженні методом DXA: кістковий мінеральний компонент (bone mineral content BMC) – показує кількість мінералізованої тканини (г) при скануванні кісток, звичайно визначається довжиною скануючого шляху (г/см); мінеральна щільність кісткової тканини (МЩК або bone mineral density, BMD) – звичайно оцінюється кількість мінералізованої кісткової тканини на сканованій площі – (г/см²). Трьохплощинний вимір МЩК, що проводиться при ККТ, визначає кількість мінералізованої кісткової тканини на об'єм кістки (г/см³) і теоретично повинно бути кращим за двоплоскостове визначення МЩК, однак, згідно клінічним даним, його переваги незначні. Має значення більше променеве навантаження, що отримується при ККТ, порівняно з технологією DXA. Найбільш оптимальні для клінічної практики показники базуються на двоплоскостовому визначенні МЩК (г/см²), що проводиться в DXA.

В сучасній практиці індивідуальна МЩК порівнюється з референсною базою даних. Із-за різних методів вимірювання в залежності від різної апаратури, найбільш оптимальний спосіб оцінки мінеральної щільності кісткової тканини – оцінка з використанням T- та Z- критеріїв.

T-критерій являє собою кількість стандартних відхилень вище або нижче середнього показника піку кісткової маси молодих жінок. T-критерій зменшується паралельно з поступовим зниженням кісткової маси при збільшенні віку обстежуваних осіб.

Z-критерій представляє собою кількість стандартних відхилень вище або нижче середнього показника для осіб аналогічного віку.

Визначення остеопорозу розроблене ВОЗ для жінок європейської раси та ґрунтується на визначенні МПК у будь якій точці за T-критерієм [2].

Показання для проведення оцінки мінеральної щільності кісток [8 адаптовано] :

- жінки у віці 65 років та старші;

- жінки в постменопаузі у віці до 65 років з факторами ризику переломів;
- чоловіки у віці 70 років і старші;
- чоловіки молодші 70 років з факторами ризику переломів;
- дорослі, що перенесли остеопоротичні переломи (переломи при низькому рівні травми);
- дорослі із захворюваннями або станами, що асоціюються з низькою кістковою масою або кістковими втратами;
- будь-який пацієнт, якому планується лікування остеопорозу;
- будь-який пацієнт, якому планується терапія остеопорозу, для оцінки ефекту лікування.

Скринінг всіх жінок, що знаходяться в періоді постменопаузи, економічно недоцільний, оскільки він в 2-10 разів перевищує вартість лікування всіх остеопоротичних переломів (рівень доказовості C). Тому найбільш виправдана стратегія – селективний скринінг в обумовлених групах ризику. Так, було показано, що при скринінгу всієї популяції жінок у віці 50 років та старше витрати на кожну хвору з діагностованим остеопорозом складають 304 євро, тоді як скринінг серед жінок у віці 60 років і старше при індексі маси тіла (ІМТ) менше 27 кг/м² дає зниження витрат на 39% (185 євро) (рівень доказовості C).

Інтерпритація результатів дослідження мінеральної щільності кісткової тканини (рівень доказовості A) Нормальними показниками МЩК вважаються показники Т-критерія від +2,5 стандартних відхилень до -1 стандартних відхилень по піковій кістковій масі. Остеопенія – показники Т-критерія від -1 до -2,5 стандартних відхилень. Остеопороз показники Т-критерія -2,5 стандартних відхилень та нижче. Важкий остеопороз - показники Т- критерія -2,5 стандартних відхилень та нижче з наявністю в анамнезі одного та більше переломів.

DXA є точним методом моніторинга терапії, при цьому інтервали між динамічними дослідженнями варіюють від 12 до 24 міс. Різні фірми. Що виробляють денситометри, використовують різні бази даних

порівняння. Крім того, існують різні модифікації апаратів. Це створює окремі проблеми при динамічному оцінюванні хворих. Впровадження міжнародних стандартів у всі сенситометричні апарати та єдиного калібрувального стандарту дозволить позбутися цієї проблеми в майбутньому [2].

Використання двоенергетичної рентгенівської кісткової абсорбциометрії (DXA) для діагностики остеопороза [7,8 адаптовано]

Рекомендовано використовувати уніфіковану нормативну базу даних Національного об'єктивного дослідження по здоров'ю та харчуванню III (NHANES III), розроблену для жінок та чоловіків європеїдної раси, для жінок та чоловіків інших етнічних груп. Міжнародний референтний стандарт діагностики остеопорозу у відповідності з критеріями ВОЗ складає $-2,5$ SD або нижче показників МЩК у білих жінок у віці 20-29 років (по T-критерію).

Діагноз остеопороза може бути встановленим жінкам в постменопаузальному періоді та чоловікам у віці 50 років та старше, якщо показники T- критерія в поперековому відділі хребта (L1 – LIV) загальному показникові для проксимальних відділів стегнових кісток або в області шийки стегна складає $-2,5$ SD або менше. При певних обставинах для діагностики остеопорозу можна використовувати програму «дистальна третина кісток передпліччя».

DXA поперекового відділу хребта (L1 – LIV)

1. Для вимірювання МЩК необхідно використовувати пряму проекцію L1 – LIV. При цьому треба обстежити всі доступні хребці та виключити з дослідження хребці, що уражені локальними структурними змінами або артефактами, а також якщо різниця між T- критерієм двох сусідніх хребців складає 1 SD.

2. Для діагностики остеопорозу можна використовувати чотири, три або два поперекові хребці. Основана на МЩК діагностична класифікація не повинна застосовуватися для одного хребця . Якщо є тільки один

поперековий хребець, доступний для оцінки, діагноз повинен базуватися на даних вимірювання в інших точках скелету.

3. Бокова проекція хребта не повинна використовуватися для діагностики, але може грати певну роль при моніторингу лікування.

DXA проксимального відділу стегнової кістки

1. Для визначення МЦК та діагностики остеопороза необхідно використовувати область шийки стегна та весь проксимальний відділ стегнової кістки (Total hip), обираючи для діагностики найменший показник T- критерія. Інші регіони інтересу включають область Варда та великий вертлюг, не повинні використовуватися для діагностики.

2. Вимірювання МЦК може бути рівноцінно проведеним на правій або лівій стегновій кістці. На сьогоднішній день немає задовільного підтвердження можливості використання для діагностики середнього значення МЦК по двом кульшовим суглобам. Середнє значення МЦК по двом кульшовим суглобам може бути використаним для моніторинга, при цьому бажаною зоною лишається весь проксимальний відділ стегнових кісток (Total hip).

DXA периферичних відділів скелета

1. При відсутності аксіальних рентгенівських денситометрів для діагностики остеопорозу можна використовувати результати DXA дистальних відділів кісток передпліччя. Використовуються 33% променевої кістки (іноді називається середньою третиною променевої кістки) недомінантної руки для встановлення діагнозу. Інші регіони інтересу області передпліччя не рекомендовані для діагностики.

2. DXA кісток передпліччя рекомендовано також проводити при гіперпаратиреозі; при неможливості визначити МПК в поперековому відділі хребта (виражений сколіоз та деформація тіл хребців) та в проксимальних відділах стегнової кістки (протезування, переломи, виражений артроз та деформація кісток); при значній вазі пацієнта, якщо вага перевищує допустимі нормативи для апаратури та неможлива укладка пацієнта.

3. Кількісний критерій ВОЗ (Т-критерій) не повинен використовуватися для діагностики остеопорозу при змінах МПК в периферичних відділах скелету.

4. Периферійні зміни необхідні для оцінки ризику переломів та не повинні використовуватися для моніторингу лікування остеопорозу.

Оцінка мінеральної щільності кістки у чоловіків та жінок [8, адаптовано]

1. Оцінка по МЦК у жінок в постменопаузальному періоді та у чоловіків у віці 50 років і старше. Бажано використовувати Т-критерії. Для діагностики використовують денситометричну класифікацію ВОЗ.

2. Оцінка МЦК у жінок до початку менопаузи і у чоловіків молодших 50 років. Перевага надається Z-критеріям. У чоловіків молодше 50 років діагноз остеопороза не може бути встановленим на основі лише даних МЦК. Діагностичні критерії остеопорозу ВОЗ (Т-критерій) можуть використовуватися у жінок в період перименопаузи.

DXA у дітей та підлітків у віці 5 – 19 років

Діагноз остеопорозу та відповідне призначення лікування у дітей та підлітків не повинно базуватися лише на денситометричних показниках. Визначення МЦК – складова частина визначення кісткового здоров'я у пацієнтів з підвищеним ризиком переломів. Діагноз остеопорозу у дітей потребує наявності в анамнезі клінічно підтверджених переломів довгих трубчатих кісток верхніх та нижніх кінцівок, компресійних переломів тіл хребців і низьких показників кісткової маси та кісткової щільності.

Рекомендоване визначення МЦК усім пацієнтам даного віку з первинними захворюваннями кісток або хронічними захворюваннями, що впливають на обмін кальцію в кістковій тканині. Рекомендоване визначення МЦК в поперековому відділі хребта і за показаннями по програмі «все тіло» до початку лікування препаратами, що чинять вплив на мінералізацію кісткової тканини, і для моніторинга ефективності проваджуваної антирезорбтивної терапії в поєднанні з іншими клінічними дослідженнями. Мінімальний часовий інтервал для

повторного визначення МЩК при моніторингу ефективності терапії складає 6 місяців. В стандартних, неускладнених випадках визначення МЩК рекомендується проводити не частіше рази на рік. DXA – найбільш оптимальний метод оцінки кісткової маси та МЩК у дітей та підлітків [8].

Найбільш точні та відтворювані програми для вимірювання МЩК та мінеральної кісткової маси у дітей та підлітків – дослідження поперекового відділу хребта в прямій проекції та дослідження МЩК за програмою «все тіло». Оцінка м'яких тканин в поєднанні зі скануванням всього тіла може бути корисною при виявленні пацієнтів з хронічними захворюваннями та станами, які пов'язані з недостатнім харчуванням (нервова анорексія, запальні захворювання кишківника) або з м'язовим та скелетним дефіцитом (ідеопатичний ювенільний остеопороз, недосконалий остеогенез).

Визначення МПК в проксимальному відділі стегнової кістки – ненадійний метод оцінки мінералізації кісткової тканини у дітей що ростуть внаслідок значної варіабельності скелетного розвитку та відсутності відновлюваних регіонів інтересу при денситометричних дослідженнях. У дітей з затримкою лінійного росту та розвитку результати дослідження МЩК в поперекових хребцях і за програмою «все тіло» повинні аналізуватися з урахуванням абсолютного росту та ростового віку та порівнюватися з відповідними педіатричними базами даних, що включають специфічні для віку, статі та зросту Z – критерії.

Термін «остеопороз» не повинен з'являтися в педіатричних денситометричних заключеннях без даних анамнезу про випадки переломів кісток. T- індекс не може бути використаним у дітей та підлітків для оцінки МЩК. Висновок про «зниження кісткової маси порівняно з віковою нормою» може бути зробленим тільки на основі Z – критерія більше ніж $-2,0$ SD. При Z – критерії більше $-2,0$ SD можна казати про мінеральну щільність кісткової тканини в межах вікової норми. Z- критерії повинні бути специфічними для конкретної популяції,

якщо існують адекватні референсні бази даних. Для оцінки з використанням Z –критеріїв використовують етнічну приналежність, яку називає пацієнт. Референсна база даних повинна включати вибірку здорової популяції, достатньо велику для того, щоб охарактеризувати нормальну варіабельність кісткових визначень з урахуванням статі, віку і расової/етнічної приналежності.

Значення результатів дослідження МЦК для прогнозу переломів не визначено [8].

Застосування ультразвукових приладів для діагностики остеопорозу

Одна з основних перешкод при організації профілактики та лікування остеопорозу в нашій країні – нестача сучасної апаратури для точної кількісної діагностики (аксіальних денситометрів технології DXA). В таких умовах придбання ультразвукових приладів для периферичних ділянок скелета (кісткових ультра сонометрів, КУС) звичайно пояснюють тим, що вони дешевші та вільні від променевих технологій.

КУС мають ряд особливостей, що обумовлені фізичною основою методу. Ультразвук добре розповсюджується по тканинам з високою щільністю та рідким середовищам, тоді як жирова тканина, повітря та межі розподілу двох середовищ складають для нього значну перешкоду та джерело похибок. Тому область вимірювання занурюють у воду або змазують гелем. За допомогою КУС виконують вимірювання на кістках периферичного скелету (фаланги пальців, кістки передпліччя, поверхня великогомілкової кістки та п'яткова кістка) де представлена в основному компактна кісткова тканина (за виключенням п'яткової кістки) в той час як у більшості випадків при остеопорозі в першу чергу страждають ділянки з губчатою кістковою структурою. Основні показники, що приймаються в розрахунок при роботі КУС – швидкість ультразвуку

(speed of sound, SOS) та широкополосне затушення ультразвуку (broad-band ultrasound attenuation, BUA). Виробники приладів пов'язують ці показники опосередкованими математичними викладками з кількістю кісткового мінералу або міцністю (жорсткістю) кістки і навіть з ризиком переломів [9]. На приладах за допомогою яких досліджують п'яткову кістку, візуалізація дозволяє автоматично встановити область дослідження (ROI) та оцінити позиціонування при повторному вимірюванні.

На якість дослідження за допомогою КУС впливає значно більше суб'єктивних факторів ніж при DXA- денситометрії. Якість акустичного контакту – головне джерело помилок при використанні КУС. Так, сила притискання ультразвукових датчиків в ділянці вимірювання змінює не тільки товщину підлеглих тканин, яка може бути врахована прибором, але і якість акустичного контакту. Стан шкіри в ділянці вимірювання (волога, жирна чи суха), не дивлячись на використання спеціальних гелів або детергентів, неможливо стандартизувати, що негативно впливає на відтворюваність метода. Крім того, метод дуже чутливий до температури [10]. Встановлення ділянки вимірювання або області інтересу (ROI) для КУС в ручному або автоматичному режимі пов'язане з більшими похибками, ніж при DXA. Так, чутливість методу КУС відносно центрального DXA для п'яткової кістки складає 0,34, а для пальця – 0,23 [11]. Остеопороз, діагностований за допомогою КУС, визначається при інших значеннях T- та Z- критеріїв, ніж при DXA [12].

Серед різноманіття КУС, не дивлячись на наведені вище недоліки, прилади призначені для дослідження п'яткової кістки, представляють інтерес, оскільки в п'ятковій кістці в більшій мірі представлена метаболічно активна губчата структура. Крім того, ці прибори представляють форми, що зарекомендували себе виробництвом аксіальних DXA – денситометрів. За оцінкою ризику переломів такі прибори наближаються до периферичної DXA [17]. Слід відзначити, що в теперішній час КУС- єдиний спосіб наблизитися до оцінки «якості»

кістки або її щільності та після вдосконалення апаратури, проведення порівняльних досліджень та накопичення нормативних даних метод може мати перспективи [13].

Порівняльні дослідження, проведені між КУС та периферичними DXA – денситометрами, показали, що питання про можливість використання результатів дослідження кісток периферичного скелета для діагностики остеопорозу є більш актуальним, ніж питання точності методу КУС [14]. Так при значних втратах МПК в поперекових хребцях (9,2%) та шийці стегна (7,8%) під час вагітності КУС п'яткової кістки (BUA) виявилась непридатною для динамічного спостереження [19].

В теперішній час КУС не стандартизовані. Кожен виробник встановлює на своєму приладі власні нормативні дані та по своєму інтерпретує ризик переломів [18]. Точність та відтворюваність вимірювань у КУС нижче, ніж у DXA [10]. Аналіз співвідношень затрати / ефективність для КУС п'яткової кістки показує, що при приблизно однакових витратах вона дозволяє визначати остеопороз лише в 56% випадків [15]. Сучасні периферичні КУС не слід розглядати як інструмент для кількісної діагностики остеопорозу, і вони не можуть бути альтернативою DXA при скринінгу [11,16]. Досвід використання КУС в нашій країні показує, що спеціалісти не завжди правильно виконують дослідження, в багатьох випадках відчувають ускладнення в інтерпретації отримуваних даних та допускають помилки в діагностиці. В результаті профілактичні та лікувальні заходи стають не ефективними або просто неадекватними і частина пацієнтів не отримує необхідного лікування або навпаки не виправдано вживає дорогі препарати. Очевидно, що при цьому ці фінансові витрати як державні так і приватних осіб набагато перевищують економію коштів при закупівлі діагностичної апаратури.

Рентгенологічна діагностика остеопорозу

Рентгенографія кістково – суглобової системи як метод оцінки зниження МЦК не втратила свого значення і до теперішнього часу лишається єдиним методом дослідження, що дозволяє оцінювати анатомічні особливості та структуру кісткової тканини, а також різні пошкодження кісток як у чоловіків так і у жінок. Один із недоліків рентгенографії в діагностиці первинного остеопорозу – низька чутливість, що дозволяє оцінювати анатомічні особливості та структуру кісткової тканини, а також різноманітні пошкодження кісток як у чоловіків так і у жінок. Один із недоліків рентгенографії в діагностиці первинного остеопорозу – низька чутливість, що дозволяє визначати зменшення кісткової маси тоді, коли ступінь зниження мінералізації досягає 20-40%. В той же час, на відміну від рентгенівської денситометрії, стандартна рентгенографія дозволяє оцінити структуру, справжню форму та розміри кісток. В теперішній час ці два методи променевої діагностики доповнюють одне одного. Використання їх у поєднанні дає значно більше об'єктивної інформації по оцінці остеопорозу та його ускладнень, що дозволяє з'ясувати причину зниження МПК та провести при необхідності диференційний діагноз між різними патологічними процесами в кістковій тканині при первинному та вторинному остеопорозі.

Основна ознака остеопорозу – підвищення рентгенконтрасності кісткової тканини, що визначається переважно в кістках, де переважає трабекулярна кісткова тканина, - неспецифічна і в значній мірі залежить від технічних умов зйомки та якості проявки рентгенограм.

В кортикальній кістковій тканині коротких та довгих трубчатих кісток остеопороз проявляється зменшенням товщини кортикальної кістки та розширенням кістковомозкових просторів за рахунок типової для первинного остеопорозу ендостальної, субендостальної та інтракортикальної кісткової резорбції. При первинному остеопорозі не виявляється периостальної та субпериостальної резорбції кісток.

Зовнішній контур метадіафізів трубчатих кісток при первинному остеопорозі завжди має чіткі, рівні межі.

На вимірюванні товщини кортикальної кістки в області діафізів 2-ої п'ястної та стегнової кістки базується кількісний метод визначення кортикального індекса – об'єктивний показник поширеності остеопорозу. Визначення кортикального індекса здійснюється наступним способом: в центральному відділі 2-ої п'ястної кістки або на 10 см нижче основи малого вертлюга стегнової кістки вимірюють загальний діаметр діафіза кістки та ширину кістковомозкового каналу. Різниця між цими двома показниками відповідає сумарній товщині кортикальної кістки. Кортикальний індекс рівний відношенню сумарної товщини кортикальної кістки до загального діаметру діафізу. За норму приймають п'ястний індекс, що дорівнює 0,43 (43%) та більше, та стегновий індекс 0,54 (54%) та більше. Якщо кортикальний індекс менший цих величин, можна казати про стоншення кортикальної кістки та, відповідно, про поширений характер остеопорозу.

Індекс Сінгаха відноситься до напівкількісних методів визначення зниження МЩК та базується на оцінці трабекулярного малюнка проксимального відділу стегнової кістки (витончення переривання контурів або повне розсмоктування трабекул, зменшення кількості трабекул на одиницю щільності кістки). Класифікація по Сингху розділяє зміни в проксимальному відділі стегнової кістки на 6 ступенів: 6,5 та 4 ступені відносяться до норми або компенсованої втрати МЩК; зміни 3,2 та 4 ступенів – ознаки остеопорозу. Остеопороз проксимального відділу стегна 3 ступеня за даними рентгенографії кульшового суглобу характеризується відсутністю трабекулярного малюнка в центральній частині проксимального відділу стегнової кістки (в міжвертлюговій частині, на межі шийки та головки стегнової кістки), витонченням та зменшенням кількості трабекул в основі великого вертлюга, верхнього відділу шийки стегнової кістки та нижньої частини

стегнової головки. При 1 ступені остеопорозу на рентгенограмах спостерігаються окремі трабекули в основному стегнової головки.

Хребет – один із обов'язкових відділів скелета, де проводиться оцінка стану кісткової тканини. Відомо, що тіла хребців в основному складаються з губчатої тканини і саме вона першою страждає від де мінералізації, що пов'язане з більш активними процесами ремоделювання кісткової структури при порівнянні з кортикальною кісткою. Подразнення трабекулярної кісткової тканини виявляється в тому випадку, коли присутнє стоншення та/або зменшення кількості кісткових трабекул на одиницю площі кістки. В тілах хребців першим розсмоктуванню піддаються горизонтально розташовані трабекули, за рахунок чого на певному етапі розвитку остеопорозу з'являється типовий рентгенологічний симптом – «вертикальна посмугованість» тіл хребців. Подальше розсмоктування трабекул, у тому числі і вертикально розташованих, а також кортикальної кістки, що вкриває тіла хребців, призводить до появи іншого рентгенівського симптому – «рамочної структури» тіла хребця. На рентгенограмах хребців ці симптоми характеризуються стоншенням кортикального шару та підсиленням контурів тіла хребця при відсутності губчатої структури всередині тіла хребця. На цій стадії розвитку остеопорозу починають визначатися найбільш точні, але пізні признаки остеопорозу хребта у вигляді патологічних деформацій та/або переломів тіл хребців. Деформаційні зміни найбільш точно та об'єктивно можуть бути виявлені при рентгеноморфометричному дослідженні на бічних рентгенограмах грудного (Th4-Th12) та поперекового (L1-L4) відділів хребта [22,24-27], виконаних із дотриманням ряду вимог:

- в положенні хворого на лівому боці;
- з обов'язковим випрямленням сколіотичного викривлення хребта спеціальними поролоновими валиками так, щоб лінія, проведена по остистим відросткам, йшла паралельно столу;

- з використанням при рентгенографії грудного відділу хребта спеціального режиму дихання; знімок поперекового відділу проводиться при затримці дихання;

- бажаним є використання рентгенівських касет зі спеціальними вирівнюючими екранами для рентгенографії хребта.

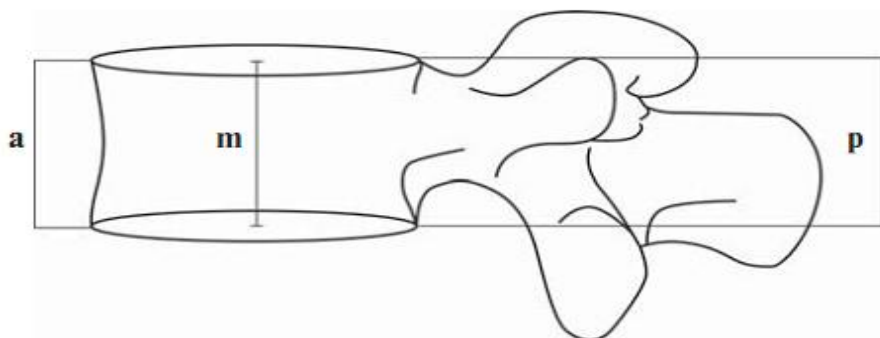
Рентгеноморфометричний аналіз тіл хребців включає вимірювання висоти тіла хребця: передньої (а), середньої (m), і задньої (p) на бічній рентгенограмі (рис.1-1) та вирахування індексів тіл хребців:

- передній/задній індекс (a/p) (співвідношення передньої та задньої висоти тіла хребця);

- середній/задній індекс (m/p) (відношення середньої висоти тіла хребця до задньої висоти);

- задньо/задній індекс (p/p1 або p/p2) (відношення задньої висоти тіла досліджуваного хребця до задніх висот одного – двох вище лежачих та одного - двох нижче лежачих тіл хребців) [23].

Рис.1-1. Вимірювання висот тіла хребця:



передньої (а), середньої (m) та задньої (p) на бічній рентгенограмі.

Для оцінки деформацій хребців застосовуються різноманітні кількісні методи [21,23], частіше за все – метод Дженанта [23]. При цьому індекс тіла хребця більше 0,8 (80%) говорить про нормальну конфігурацію тіла хребця; індекс, рівний 0,76 – 0,79, про слабкі деформаційні зміни; 0,61 – 0,75 – про помірні деформації та менше 0,61 про виражені остеопоротичні деформації тіл хребців [23], при виключенні інших запальних та не запальних захворювань хребта.

Для остеопорозу хребта характерні певні види деформацій тіл хребців:

- передня клиноподібна деформація – найбільше зменшення передньої висоти, в меншому ступені вираженості середньої висоти та незмінена задня висота тіла хребця;
- задня клиноподібна деформація – найбільше зниження задньої висоти, в меншому ступені вираженості середньої висоти та невелике зниження (або його відсутність) передньої висоти тіла хребця;
- одnobічна увігнута деформація тіла хребця (пролапс верхнього чи нижнього опорного майданчика всередину тіла хребця) – зменшена середня висота та невелике зниження або відсутність зниження передньої та задньої висоти досліджуваного тіла хребця;
- двобічна деформація або деформація тіла хребця за типом «риб'ячого» - значно зменшена середня висота та невелике зменшення або відсутність зменшення передньої та задньої висот досліджуваного тіла хребця;
- компресійна деформація – рівномірне або нерівномірне зниження всіх висот тіла хребця.

Деформація переднього краю тіла хребця – ізольоване зниження передньої висоти при нормальних значеннях середньої та задньої висоти – не характерна для первинного остеопорозу хребта, а більш характерна для остеохондрозу хребта.

Діагноз перелому хребта не викликає складностей при виражених клиноподібних, вдавлених або компресійних змінах. Проблема виникає там, де існуючі зміни знаходяться на межі норми та патології, так як переломи тіл хребців при остеопорозі рідко розвиваються моментально, як при травмі. Для остеопорозу більш характерні повільно прогресуючі деформації тіл хребців протягом тривалого періоду часу. Тому діагноз перелому тіла хребця в багатьох випадках є складним. Оцінка форми тіла хребця при діагностиці перелому може бути пов'язана із суб'єктивною помилкою дослідника. Серйозне значення при цьому слід надавати

досвіду читання рентгенограм з різними ураженнями хребта та якістю отриманих рентгенограм [24].

Всі випадки виявлених переломів, що є наслідками остеопорозу, потребують диференціальної діагностики, оскільки не тільки первинний, але і вторинний остеопороз, але і інші захворювання супроводжуються подібними деформаційними змінами тіл хребців. Найбільше значення серед них мають остеомаліяція, різного генезу остеодистрофії, наслідки старої травми хребта, деформуючий спондиліоз, остеохондроз, дисплазії скелету (хвороба Шоєрмана – Мау), специфічні та не специфічні спондиліти, вторинні пухлини скелету та деякі інші захворювання хребта, що призводять до кіфотичного викривлення хребта та зниженню зросту у пацієнтів [28].

За наявності остеопорозу ознаки перелому, як правило, відповідають аналогічним, але менш вираженим деформаціям. Змінені хребці часто чергуються з мало зміненими або незміненими хребцями (симптом «клавіш») або розташовуються серед тіл хребців із близькими за значенням лінійними розмірами їх передніх країв (симптом «вирівнювання») [20]. Для остеопоротичних переломів не характерне розплющування тіла хребця («плоский хребець»). Остеопоротичні деформації можуть бути виявлені на фоні виражених вторинних дистрофічних змін хребта у вигляді остеохондрозу та спондиліозу. При первинному остеопорозі ніколи не спостерігається деструктивних змін, внутрішньокісткових ущільнень, переривань контурів або збільшення в об'ємі тіл хребців, виражених звужень між хребцевих дисків. При одноразовому дослідженні хребта в окремих випадках не можна точно дати оцінку тій чи іншій деформації, що потребує динамічного спостереження за пацієнтом.

Лабораторна діагностика кісткового та мінерального обміну при остеопорозі

Ремоделювання – природній процес підтримання міцності кістки, за живлення мікропереломів та регулювання гомеостазу кальцію. В процесі ремоделювання остеобласти синтезують та виділяють в циркулюючу кров ряд білків ферментів, цитокінів та факторів росту. Концентрація цих продуктів в сироватці крові визначає швидкість формування кістки. До маркерів кісткового формування відносяться остеокальцин (OC), карбокси – та амінотермінальні препарати проколагену типу I (PI CPI, PINI), загальна лужна фосфатаза (ALP) та її кістковий ізофермент (bALP). Під час резорбції кісткової тканини остеобластами утворюються продукти деградації кісткової тканини, які також виділяються в циркулюючу кров та далі виводяться з сечею. До маркерів кісткової резорбції відносяться окси- та дезокси – піридиноліни (PYR, DPYR), оксипринолін (ONPr) та кальцій в сечі, N- та C- телопептиди молекул колагена I типу, що зв'язані поперечними зшивками (NTX, CTX) в сироватці крові або сечі, а також тартратрезистентна кисла фосфатаза (TRACP) в плазмі крові, котра характеризує активність остеокластів. Маркери утворення та резорбції кісткової тканини в даний час використовуються для оцінки швидкості обміну кістки та спареності процесів ремоделювання. Прискорення кісткового обміну та розрізнення процесів ремоделювання ведуть до втрати кісткової тканини, розвитку остеопорозу та остеопенії, які ускладнюються переломами. Раніше одномоментними та проспективними дослідженнями було показано, що у жінок в постменопаузі відбувається прискорення кісткового обміну і високі базові рівні маркерів формування та резорбції асоціюються з більш швидкими та більш вираженими втратами МЩК тіл хребців та або шийки стегна [46]. Декількома проспективними дослідженнями, що включають великі когорти жінок в пост менопаузі, було також показано, що маркери кісткового обміну (NTX, CTX, OC, bALP та P1NP) – предиктори переломів тіл хребців та периферичних переломів, а у жінок

похилого віку та літніх жінок – предиктори переломів стегна [46, 56, 57]. При цьому встановлено, що поєднання підвищених маркерів резорбції (частіше СТХ), або маркерів формування (bALP) у жінок в постменопаузі зі зниженою МЦК та/або передуючим переломам асоціюються зі збільшенням ризику виникнення переломів в 2- 2,5 рази [58]. Але можливість використання кісткових маркерів для передбачення втрат МЦК та ризику переломів в клінічній практиці не була доведена, що в значній мірі пов'язано з вираженою індивідуальною варіабельністю значень досліджуваних маркерів. Разом з тим проблема вибору та можливості використання різних маркерів кісткового обміну для прогнозу ступеню зниження МЦК та ризику переломів у постменопаузальних жінок в різноманітні часові інтервали постменопаузи, а також для оцінки ефективності різних схем лікування постменопаузального остеопорозу лишається актуальною.

В результаті додаткового пошуку літератури виявлено декілька значних когортних досліджень, присвячених аналізу можливості використання біохімічних маркерів кісткового метаболізму для діагностики постменопаузального остеопорозу (передбачення зниження МЦК або передбачення ризику виникнення переломів у жінок, що не отримують лікування). Останнім великим порівняльним дослідженням показано, що P1N1 у жінок з остеопорозом на 74% вище, ніж у здорових жінок в пременопаузі ($p < 0,001$) та що P1NP, таким чином, може бути корисним для моніторингу постменопаузального остеопорозу [59] (рівень доказовості А). Іншим представним дослідженням когорти жінок в пери- та ранній менопаузі також показано, що маркери кісткового обміну (ALP, bALP, ОС, СТХ в сечі) достовірно вище у жінок з остеопорозом порівняно з жінками із нормальною МЦК [69] (рівень доказовості В). Крім того, проспективними дослідженнями, проведеними на великих групах жінок в ранній менопаузі протягом 15 років після менопаузи, показано, що індивідуальні базальні значення маркерів кісткового обміну (ALP, ОС, ОНPr в сечі) корелює із наявним

через 5 років кістковими втратами (в області передпліччя), а на груповому рівні – з кістковими втратами у всіх відділах скелету [68]. Авторами статистично (ROC-аналіз) доведено, що маркери кісткового обміну здатні передвіщати індивідуальні кісткові втрати. Так, їх прогностична цінність для МЦК передпліччя складає 76%, для стегна – 55%, для хребта – 65% [68] (рівень доказовості B). Підтверджено також, що маркер резорбції NTX в сечі незалежний пре диктор кісткових втрат у хребті та шийці стегна протягом 1-3 років спостереження, а маркер формування ОС – пре диктор кісткових втрат в області шийки стегна у жінок в пізній менопаузі (>20 років) [58] (івень доказовості A). Дані FRT-дослідження також доводять, що жінки з постменопаузальним остеопорозом та високими значеннями маркерів кісткового обміну мають самий високий абсолютний (але не відносний) ризик переломів [48]. Ризик переломів тіл хребців та периферичних переломів, в тому числі і переломів стегна у жінок в пост менопаузі , не залежно від віку, вище в два рази , якщо рівень маркерів кісткового обміну у них перевищує пременопаузальний на 25-40% [47,63] (рівень доказовості A). Проспективним 9- річним дослідженням великої когорти жінок в постменопаузі (OFFLY) показано, що високі базальні значення маркерів кісткового мозку (ОС bALP та СТХ в сироватці крові), разом з віком та передуючими переломами - незалежні предиктори підвищеного ризику переломів. Так для найвищої квантилі bALP ризик (HR) переломів склав 2,2 (95% ДИ 1,4; 3,8) а для поєднання високої bALP, низької МЦК та передуючих переломів – 5,3 (95% ДИ 2,3; 11,8) [88] (рівень доказовості A). Ступінь підвищення маркерів кісткового обміну ОС та дезоксипіридиноліну, DPYD) у жінок в постменопаузі залежить від ступеню зниження біоактивного естрадіолу, та жінки із самими низькими значеннями естрадіолу мають найбільш високі маркери кісткового обміну та підвищений ризик остеопоротичних переломів [66]. Таким чином, маркери кісткового обміну, особливо P1NP та NTX сечі, судячи з усього можуть бути корисними в клінічній практиці для

діагностики або передбачення виникнення постменопаузального остеопорозу (знижена МЩК або ризик переломів при відсутності лікування).

Пошук літератури, присвяченій можливості використання біохімічних маркерів кісткового обміну для моніторингу лікування постменопаузального остеопорозу, виявив велику кількість рандомізованих клінічних досліджень. Залучені для лікування постменопаузального остеопорозу біофосфонати, естрогени, селікотвні модулятори рецепторів естрогенів (СМЕР), кальцитонін та тирепаротид підвищують хоча і врізному ступені, МЩК, одначе їх вплив на кістковий обмін має суттєві відмінності.

1.2 Діагностика остеопороза та ризику переломів на основі абсолютного ризику

Оскільки основні характеристики міцності кісткової тканини – кісткова маса та якість кістки, діагностика остеопорозу зосереджена навколо цих параметрів. Нині відсутні методи оцінки кості кісткової тканини незалежно від МЩК, тому в клінічній практиці діагностика ОП базується на визначенні кісткової маси еквівалентом якої є МЩК,

Основна мета лікування ОП – зниження ризику переломів, та непрямий доказ цього – підвищення МЩК. Однак сучасні методи визначення МЩК із використанням DXA, володіючи достатньою специфічністю, мають низьку чутливість та не завжди доступні. Нормальна МЩК, виміряна за допомогою DXA, не гарантує, що перелом не настане, тому недоцільно проводити популяційний скринінг (наприклад, всіх жінок в постменопаузальному періоді) [95]. Добре вивчені фактори ризику (ФР) ОП, їх легко визначити у кожного пацієнта. У зв'язку з цим в основу виявлених хворих, що підходять для призначення терапії, покладено стратегію пошуку, що полягає в установленні осіб з високим ризиком переломів, та пріоритетним направленням в діагностиці стає не факт наявності остеопорозу, а оцінка

ризик розвитку перелому [96-98]. Для виявлення осіб з високим ризиком переломів широко використовується підхід з оцінкою тих ФР, які вносять значний та незалежний «вклад» в підвищення ризику переломів, особливо шийки стегна. До них, перш за все, відносяться низька маса тіла [99], попередні переломи, що пов'язані з крихкістю кісток [100], переломи стегна в сімейному анамнезі [101], паління [102], тривале використання пероральних глюкокортикоїдів [103], зловживання алкоголем [104], ревматоїдний артрит [103], причини, що викликають вторинний ОП [105].

Підвищення рівня маркерів кісткового метаболізму в сироватці крові та сечі на 25-40% від пременопаузального рівня збільшує в 2 рази ризик розвитку переломів тіл хребців та периферичних переломів, включаючи переломи стегна, незалежно від віку та МЦК [106] (рівень доказовості А). Але на сьогоднішній день кісткові маркери не включені в алгоритм діагностики ризику переломів у зв'язку з тим, що в репрезентативних когортах не доведено відповідність їх змін ступеню зниження міцності кістки.

Імовірність перелому залежить від віку, очікуваної тривалості життя та від наявного відносного ризику перелому, що на практиці використовувати достатньо проблематично. Тому, згідно рекомендацій Міжнародної асоціації по остеопорозу та Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), ризик перелому, обумовлений крихкістю кісток, повинен виражатися у вигляді короткотермінового абсолютного ризику (імовірність події за 10-літній період часу). Період 10 років вибраний тому, що він перекриває передбачувану тривалість лікування та включає розвиток сприятливих ефектів, що продовжуються після закінчення терапії [97].

Основна перевага застосування показника абсолютного ризику – те, що він стандартизує кінцеві показники різних інструментальних методів та ділянок вимірювання, що застосовуються для оцінки ризику. Більше того, цей показник дозволяє враховувати наявність чи відсутність

інших важливих факторів ризику переломів, крім МЦК, та представляти все в єдиній системі вимірювань.

Згідно алгоритму оцінки імовірності переломів, МЦК повинна вимірюватися тільки у пацієнтів із середньою імовірністю, тобто в тих випадках, коли вимірювання МЦК може вплинути на прийняття рішення про початок терапії. В деяких випадках у пацієнтів з високим ризиком, наприклад, з наявністю попередніх переломів, лікування можна починати без результатів денситометрії. Але якщо є можливість вимірювання МЦК, її треба проводити з метою наступного спостереження за ефективністю терапії.

Алгоритм виявлення осіб з високим ризиком переломів розроблений у Великобританії експертною групою спеціалістів ВОЗ під керівництвом J.Kanis. Він базується на взаємодії клінічних ФР переломів, в тому числі віку, з урахуванням наявності чи відсутності даних про МЦК. Використовуючи комп'ютерну програму FRAX, можливо розрахувати 10 – річну імовірність перелому шийки стегна та інших типових переломів, що пов'язані з ОП (хребців, променевої та плечової кістки) у осіб у віці 40 – 90 років [107] (рівень доказовості А).

Можливість перелому протягом наступних 10 років може бути розрахована у жителів країн, для яких встановлена категорія ризику переломів. Країни, в тому числі Україна та Росія, які на сьогоднішній день не ранжовані по ризику переломів (із-за відсутності повних епідеміологічних даних по переломам), можуть використовувати категорію країни, показники поширеності переломів в якій подібні до локальних статистичних даних [108].

Розповсюдженість переломів різних локалізацій в Україні в середньому близька до такої в європейських країнах (Англії, Германії), які віднесено до високих категорій ризику. В тих країнах, яким не присвоєна категорія ризику переломів та які не внесені в комп'ютерну програму, можна використовувати ряд таблиць та діаграм, що оснований на комплексній оцінці ФР, запропонованих моделлю FRAX. Наприклад,

індивідуальний ризик розвитку типових для остеопорозу переломів протягом наступних 10 років можна розрахувати на основі вимірювання МЦК та присутнього комплексу факторів ризику.

У жінок у віці 60 років з МЦК шийки стегна $-3,0$ стандартних відхилень з ревматоїдним артритом, що приймає глюкокортикоїди (2 ФР), імовірність розвитку перелому в наступні 10 років життя складає 25% (19-34%), де 19-34% - не довірний інтервал, а реальний діапазон абсолютних ризиків. Вторинні причини ОП, за виключенням ревматоїдного артриту, не враховуються при оцінці ризику переломів як окремі ФР. Так, у жінок у віці 60 років з МЦК шийки стегна $-3,0$ SD, з передуючим переломом променевої кістки та виразково – некротичним колітом в анамнезі (1 ФР) 10 – річний ризик розвитку перелому рівний 18% (15-21%).

10 – літня імовірність розвитку типових для остеопорозу переломів для жінок може бути визначена і без зміни МЦК. Для жінок у віці 60 років з індексом маси тіла (ІМТ) 20 кг/м^2 , з передуючими переломами променевої кістки, що мають некротично – виразковий коліт (2ФР), ризик розвитку остеопоротичних переломів протягом наступних 10 років життя буде рівним 15% (9-24%).

Новий підхід до діагностики остеопорозу, що базується на оцінці імовірності переломів, дозволяє починати лікування у пацієнтів з передуючими переломами за мінімальної травми у віці 65 років та старше з наявністю інших ФР (групи високого ризику розвитку переломів) без зміни МЦК, оскільки економічно обґрунтований вклад цих ФР в розвиток переломів незалежно від МЦК. Жінкам молодше 65 років, що не мають переломів, для призначення терапії повинно бути рекомендованим вимірювання МЦК. У цього контингенту терапевтична тактика визначається поєднанням ФР та МЦК: якщо у батьків пацієнтки були переломи шийки стегна, то специфічну терапію потрібно починати при наявності Т-критерію $<-1 \text{ SD}$; якщо використовуються глюкокортикоїдні препарати, то лікування починається при Т-критерії $<$

-2SD. Терапія також починається при виявленні низької МЩК (Т-критерій $<-2,5$ SD) при наявності або відсутності інших факторів ризику остеопорозу та переломів.

Запропонована модель оцінки абсолютного ризику в наступні 10 років життя має певні обмеження:

а) вона не оцінює рівні (ступені вираженості) факторів ризику. Наприклад два передуючі переломи мають у два рази більшу вагу в оцінці сумарного ризику, ніж один передуючий перелом, але в моделі це не враховується. Глюкокортикоїди також чинять дозозалежний вплив на формування сумарного ризику;

б) в моделі FRAX використовуються тільки МШК (Т-критерій) шийки стегна та не можна використовувати результати вимірювань в інших локалізаціях, так як Т- та Z-критерії дуже залежні від устаткування, на якому проводиться вимірювання кісткової маси. Тільки у жінок (але не у чоловіків) можна використовувати загальний показник МЩК проксимального відділу стегна (Total hip).

Таким чином, модель оцінки абсолютного ризику не може передбачати всі сценарії розвитку захворювання, і в практичній діяльності треба покладатися на професіоналізм та клінічне мислення лікаря. Більш об'єктивно оцінювати абсолютний ризик переломів у людей, які ще не почали лікування, оскільки на фоні лікування показник ризику переломів буде переоцінений в залежності від ефективності здійснюваної терапії.

Розділ II

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика методів дослідження

Зовнішній вигляд апарату Achilles Express (мал. 2.1)



На апараті Achilles Express ведеться дослідження МЩ п'яткової кістки. Своє дослідження ми будували на даних цього апарату. Дослідження на апараті не інвазивне, обстеження займає близько 7 хвилин. Недоліки: відсутність комунікації з ком'ютером, обмежена портативність.

Зовнішній вигляд апарату Sunlight MiniOmni (мал. 2.2)

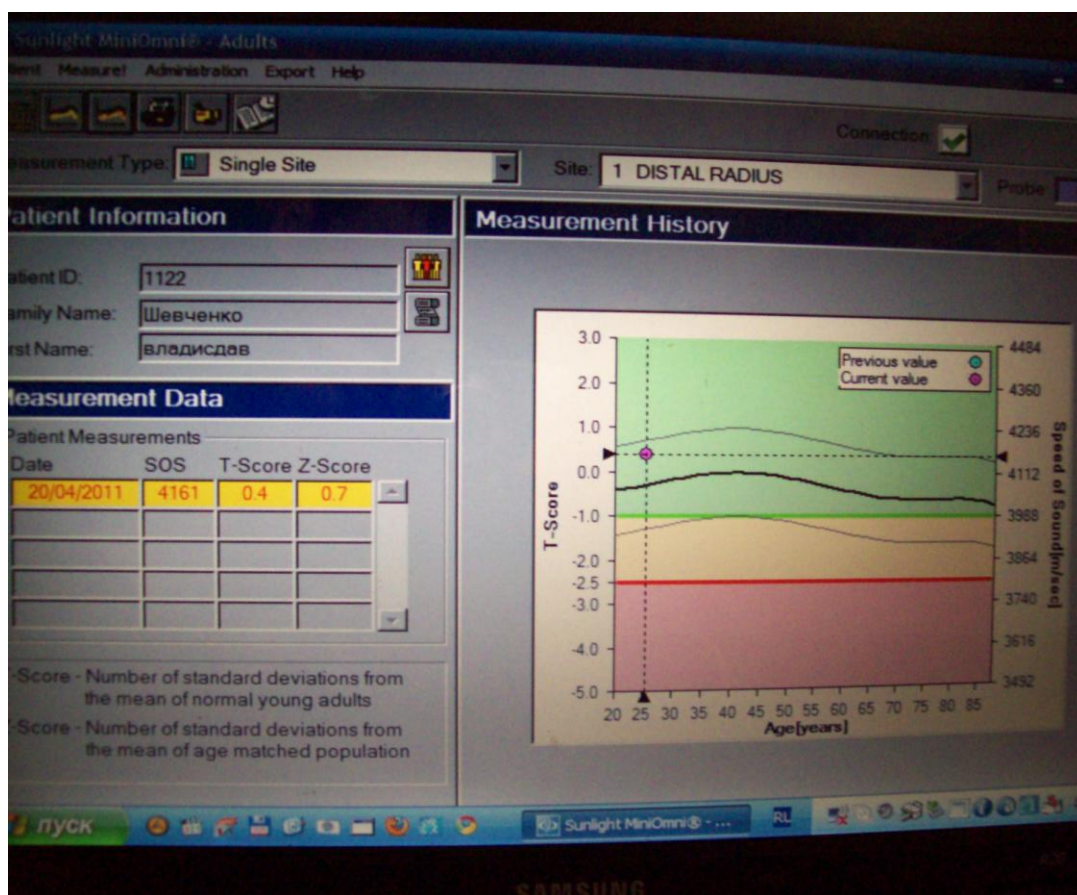


Апарат нового покоління Sunlight MiniOmni МЩК визначають обстежуючи дистальний відділ променевої кістки. Апарат портативний, здатен живитися від автономного джерела. Sunlight MiniOmni під'єднується до персонального комп'ютера, що дозволяє швидше обробляти отриману інформацію та зберігати базу даних обстежених хворих. В прилад закладено 4 етнічні бази даних. Також при заданні параметрів обстеження враховуються шкідливі звички та препарати які вживає хворий.

Значення T критерю при оцінці МЦК:

- >-1 Норма
- -1 до $-2,5$ Остеопенія
- $<-2,5$ Остеопороз

Результати дослідження МЦК апараті Sunlight MiniOmni (мал. 2.3)



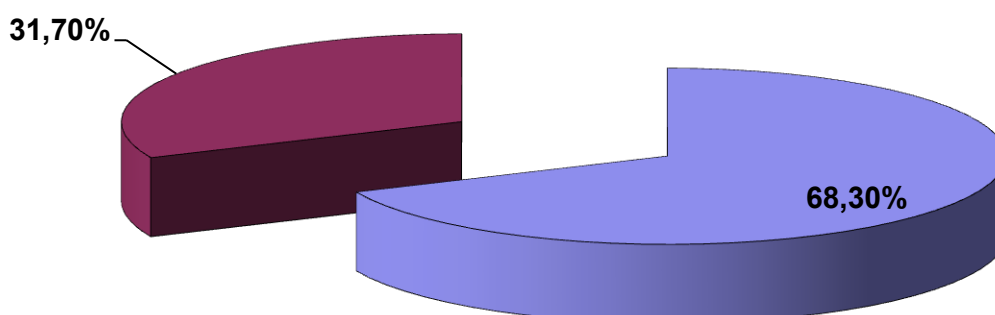
Розділ III

3.1 Загальна характеристика обстежених хворих

Виконаний ретроспективний аналіз обстеження 1720 осіб на ультразвуковому денситометрі Achilles Express фірми Lunar (США) в умовах КУ СМКЛН№1 за 2009-2010 роки.

Всього за два роки було обстежено 1720 хворих, з них 1098 (63,8%) жителі міста, 615 (35,8%) представники Сумської області та 7 (0,4%) чоловік з інших областей. Жінок серед обстежених 1174 (68,3%), чоловіків 546 (31,7%).

Розподіл обстежуваних за статтю (мал. 2.4)



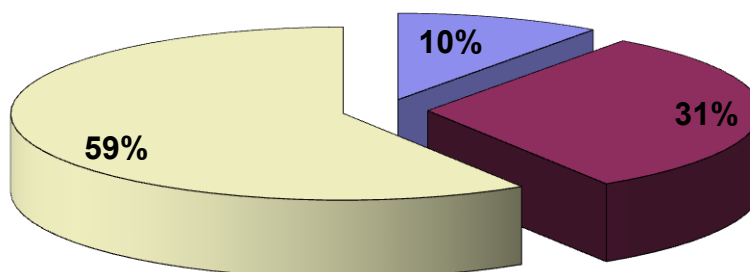
Як видно з мал. 2.4 відзначається перевага осіб жіночої статі

З числа обстежених на ультразвуковому денситометрі 1210 (70,3%) чоловік були направлені ортопедичною службою, включаючи поліклініку та стаціонар 510 (29,7%) іншими відділеннями СМКЛН№1.

В 2009 році на денситометрі Achilles Express проведено дослідження мінеральної щільності кісткової тканини у 918 осіб. З них 630 (68,6%) жінок та 288 (31,4%) чоловіків.

Серед чоловіків обстежених в 2009 році було проаналізовано результати: рівень МЦК, що свідчить про остеопороз виявлено у 29 (10%), остеопенія спостерігалась у 89 (31%), нормальний показник МЦК спостерігався у 170 (59%) чоловік.

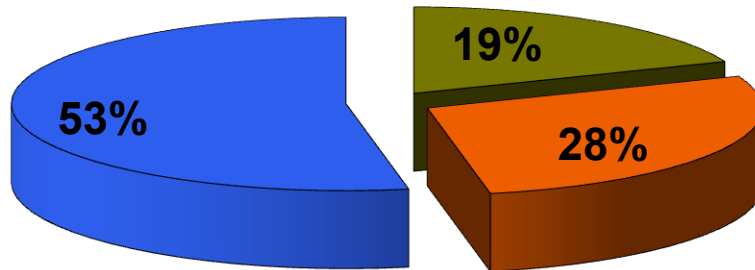
Показники МЦК у чоловік обстежених в 2009 році (мал. 2.5)



Як видно з малюнку 2.5 більша частина обстежених в 2009 році чоловіків має нормальний рівень МЦК, але значною є кількість осіб рівень МЦК у яких знаходиться на нижній межі норми.

Ми проаналізували результати обстеження жінок на ультразвуковому денситометрі за 2009 рік та встановили: рівень МЦК, що відповідає остеопоротичним змінам в кістковій тканині було виявлено у 119 (19%) чол., остеопенія спостерігалась у 180 (28%), нормальний вміст кальцію в кістковій тканині був характерний для 331 (53%) обстежених жінок.

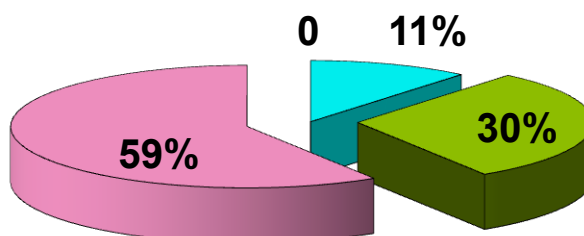
Показники МЩК у жінок обстежених в 2009 році (мал. 2.6)



Виконаний аналіз обстежених пацієнтів на рівень МЩК в 2010 році. Всього було обстежено 802 особи з них 544 (67,8%) жінки та 258 (32,2%) чоловіки.

Серед чоловіків обстежених за допомогою ультразвукового сонометра рівень МЩК характерний для остеопорозу було виявлено у 28 (11%), остеопенія спостерігалася в 78 (30%). Нормальний вміст кальцію в кістковій тканині ми виявили у 152 (59%)

Рівень МЦК у чоловіків обстежених в 2010 році (мал. 2.7)



Дані представлені на малюнку 2.7 свідчать про значну кількість обстежених осіб з остеопенією.

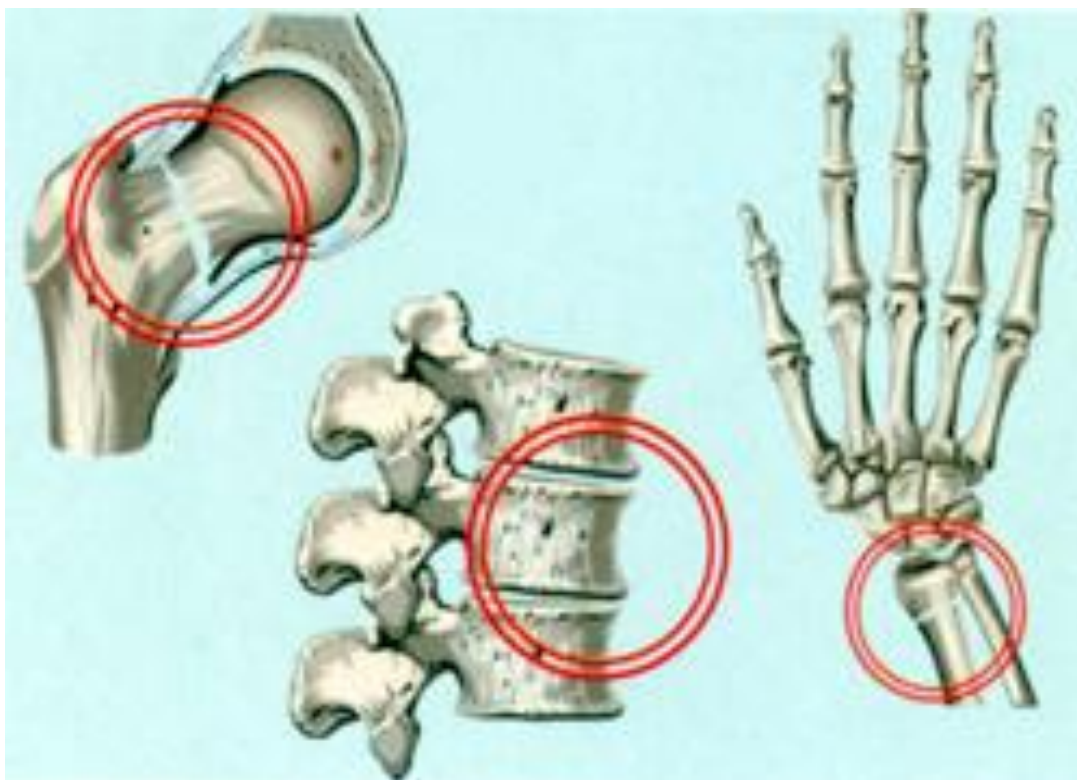
При дослідженні на ультразвуковому денситометрі жінок в 2010 році було отримано наступні результати: нормальний вміст кальцію в кістковій тканині 272 (50%), остеопенія 173 (32%), остеопороз 99 (18%). Аналізуючи отримані результати можна підкреслити значну кількість жінок з остеопорозом та остеопенією.

З числа хворих обстежених за 2009-2010 роки нами було виділено групу хворих пролікованих в ортопедо – травматологічному відділенні №2. Група нараховувала 183 чоловіки у яких за допомогою ультразвукової сонометрії п'яткової кістки було виявлено остеопороз. З них жінок 101 (55,2%), чоловіків 82 (44,8%). Нами досліджено типи травматичних пошкоджень та захворювань, що мали місце у пацієнтів на фоні остеопорозу.

Серед хворих з остеопорозом було виявлено такі нозологічні одиниці: остеоартроз 3 (1,6%) чол., остеохондроз 4 (2,3%) чол., перелом шийки

стегна 29 (15,8 %) чол., переломи кісток передпліччя 63 (34,4%) чол., компресійні переломи хребта 6 (3,3%) чол., переломи кісток гомілки 39 (21,3%) чол., переломи хірургічної шийки плечової кістки 17 (9,3%) чол., переломи діяфізу стегнової кістки 12 (6,6%) чол., перелом наслідника 3 (1,6%) чол., перелом ключиці 7 (3,8%) чол.

Типові локалізації остеопоротичних переломів (мал. 2.8)



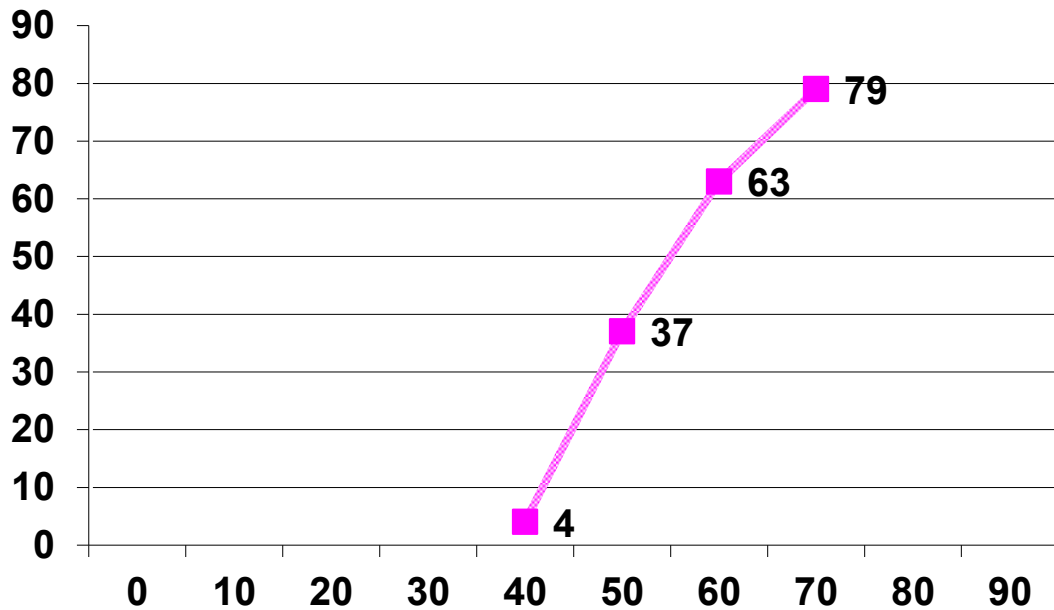
	Чоловіки	Жінки
Остеоартроз	1 (0,5%)	2 (1,1%)
Остеохондроз	2 (1,1%)	2 (1,1%)
Перелом шийки стегнової кістки	8 (4,4%)	21 (11,5%)
Переломи кісток передпліччя	22 (12%)	41 (22,4%)
Компресійні переломи хребців	2 (1,1%)	4 (2,3%)
Переломи кісток гомілки	23 (12,6%)	16 (8,7%)
Перелом хірургічної шийки плечової кістки	9 (4,9%)	8 (4,4%)
Перелом діафіза стегна	7 (3,8%)	5 (2,7%)
Перелом надколінника	2 (1,1%)	1 (0,5%)
Перелом ключиці	6 (3,3%)	1 (0,5%)

Таблиця 1.
Відсоткова
структура
остеопороти
чних
переломів

Як видно з таблиці 1. із групи обстежених 183 пацієнтів з переломами та захворюваннями, що розвинулися на тлі остеопорозу, переважну більшість складають жінки 101 (55,2%). Серед обстежених чоловіків 82 (44,8%). Також з результатів нашого дослідження видно, що групі пацієнтів обстежених нами притаманні певні закономірності щодо локалізації остеопоротичних переломів. Серед жінок домінують такі локалізації остеопоротичних переломів: перелом шийки стегнової кістки 21 (11,5%), переломи кісток передпліччя 41 (22,4%), компресійні переломи хребців 4 (2,3%). В структурі переломів, що виникли на фоні остеопорозу серед чоловіків переважали наступні локалізації: переломи кісток гомілки 23 (12,6%), перелом хірургічної шийки плечової кістки 9 (4,9%), перелом наколінника 2 (1,1%), перелом діафіза стегнової кістки 7 (3,8%).

З наведених вище даних видно, що в групі обстежених нами пацієнтів структура остеопоротичних переломів подібна до середньої в популяції серед жителів Європи (М.О. Корж, Н.В. Дедух, Л.Д. Горидова).

Вікова структура хворих з остеопоротичними переломами мал. 2.9



Як видно з малюнку 2.9 визначається збільшення кількості хворих з остеопоротичними переломами зі збільшенням їх віку. Найбільше хворих з переломами та захворюваннями, що виникли на тлі остеопорозу в обстеженій нами групі спостерігається у віці від 60 до 85 років. Мінімальний вік в групі обстежуваних нами хворих складав 35 років, максимальний 85 років.

Розділ IV

Аналіз та обговорення отриманих результатів

На базі КУ СМКЛ №1 ортопедо - травматологічного відділення №2 та ортопедичної служби поліклініки було накопичено значний досвід у виявленні та лікуванні остеопоротичних переломів, діагностиці станів пов'язаних з остеопорозом та остеопенією у хворих з травматичними пошкодженнями та захворюваннями опорно-рухового апарату. Враховуючи цей досвід нами на кафедрі Ортопедії травматології та НС було зібрано та проаналізовано дані 1720 обстежених на ультразвуковому денситометрі Achilles Express хворих за 2009-2010 роки. Нами було проаналізовано історії хвороб більше 200 хворих, що перебували на лікуванні в О/в №2. В ході дослідження ми провели сонометричне обстеження групи з 183 хворих, що проходили курс лікування в О/в №2 і на фоні основного захворювання чи травми мали остеопоротичні зміни кісткової тканини. Отримані дані, наведені в представленій роботі свідчать про значний рівень поширеності остеопорозу серед хворих ортопедичного профілю, великий відсоток остеопоротичних переломів, що відповідає загальним тенденціям цієї проблеми в Україні. В своїй роботі ми також підтвердили кореляцію між віком та статтю у людей з низькою МЩК.

ВИСНОВКИ

1. Метод ультразвукової денситометрії є доступним та раціональним професійним методом для ранньої оцінки остеопорозу. Перевагами методу над іншими способами оцінки МЦК є малоінвазивність, швидкість обстеження та інтерпретації результатів.
2. Враховуючи генетичні, гормональні та фактори ризику пов'язані зі способом життя а також із впливом токсичних речовин, є раціональним введення скринінгового сонометричного обстеження у таких груп хворих, що перебувають на стаціонарному та амбулаторному лікуванні з приводу травм та ортопедичних захворювань.
3. Результати нашого дослідження доводять важливість ультразвукової денситометрії в питанні комплексного обстеження ортопедичного хворого, що сприяє ранньому виявленню низького рівня МЦК і призначення ефективної терапії для даного патологічного стану.
4. Аналізуючи досвід ортопедо-травматологічної служби СМКЛ №1, спираючись на інформацію закордонних та вітчизняних джерел і власне дослідження ми підкреслюємо важливість ретельного індивідуального підходу до пацієнтів з груп ризику, що мають типові локалізації остеопоротичних переломів та інволютивні зміни кісткової тканини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. WHO Study Group «Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis», Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1994.
2. Sydney Lou Bonnick, Bone Densitometry in Clinical Practice © 2004 Humana Press Inc. — P. 411.
3. National Osteoporosis Foundation, Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Excerpta Medica, Belle Meade NJ, 1999.
4. Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists 2001 Medical guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis // Endocr. Pract. — 2001. — № 7. P. 293–312.
5. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of the North American Menopause Society // Menopause. — 2002. — № 9. — P. 84–101.
6. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. — 3rd edition. — July 2004. — www.icsi.org.
7. ISCD positions, Journal of Clinical Densitometry (Volume 7. number 1. 2004).
8. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry, © Copyright ISCD, October 2007, Supersedes all prior «Official Positions» publications.
9. Durosier C., Hans D., Krieg M.A. et al. Combining clinical factors and quantitative ultrasound improves the detection of women both at low and high risk for hip fracture // Osteoporosis Int. — 2007. — № 18(12). — P. 1651–1659.
10. Krieg M.A., Cornuz J., Hartl F., Kraenzlin M. et al. Quality controls for

wo heel bone ultrasounds used in the Swiss Evaluation of the Methods of Measurement of Osteoporotic Fracture Risk Study // *J. Clin. Densitom.* — 2002, Winter. — № 5(4). — P. 335–341.

11. Bachman D.M., Crewson P.E., Lewis R.S. Comparison of heel ultrasound and finger DXA to central DXA in the detection of osteoporosis. Implications for patient management // *J. Clin. Densitom.* — 2002, Summer. — № 5(2). — P. 131–141.

12. Saarelainen J., Rikkonen T., Honkanen R. et al. Is discordance in bone measurements affected by body composition or anthropometry? A comparative study between peripheral and central devices // *J. Clin. Densitom.* — 2007, Jul-Sep. — № 10 (3). — P. 312–318. — Epub 2007, Apr 23.

13. Muller M., Mitton D., Moilanen P. et al. Prediction of bone mechanical properties using QUS and pQCT: Study of the human distal radius // *Med. Eng. Phys.* — 2007, Nov 5. — P. 347–353, Epub.

14. Pearson D., Masud T., Sahota O., Earnshaw S., Hosking D. A comparison of calcaneal dual-energy X-ray absorptiometry and calcaneal ultrasound for predicting the diagnosis of osteoporosis from hip and spine bone densitometry // *J. Clin. Densitom.* — 2003, Winter. — № 6(4). — P. 345–352.

15. Marin F., Lopez-Bastida J., Diez-Perez A., Sacristan J.A. Bone mineral density refeopal for dual-energy X-ray absorptiometry using quantitative ultrasound as a prescreening tool in postmenopausal women from the general population: a cost-effectiveness analysis // *Calcif. Tissue Int.* — 2004, Mar. № 74(3). — P. 277–283.

16. Drake W.M., Brown J.P., Banville C., Kendler D.L. Use of phalangeal bone mineral density and multi-site speed of sound conduction to monitor therapy with alendronate in postmenopausal women // *Osteoporos. Int.* — 2002, Mar. — № 13(3). — P. 249–256.

17. Pongchaiyakul C., Panichkul S., Songpatanasilp T., Nguyen T.V. A nomogram for predicting osteoporosis risk based on age, weight and

- quantitative ultrasound measurement // *Osteoporos. Int.* — 2007, Apr. — № 18(4). — P. 525–531. — Epub 2007, Jan 10.
18. Gluer C.C., Eastell R., Reid D.M., Felsenberg D. et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study // *J. Bone Miner. Res.* — 2004, May. — № 19(5). — P. 782–793.
19. Fiore C.E., Pennisi P., DiStefano A., Riccobene S. et al. Pregnancy-associated changes in bone density and bone turnover in the physiological state: prospective data on sixteen women // *Horm. Metab. Res.* — 2003, May. — № 35(5). — P. 313–318.
20. Белосельский Н.Н. Рентгеноморфометрия в диагностике остеопоротических переломов тел позвонков // В сб.: Тезисы лекций и докладов 2-го Российского симпозиума по остеопорозу. — Екатеринбург, 1997. — С. 29–31.
21. Eastell R., Cedel S., Wahner H. et al. Classification of vertebral fractures *JBMR.* — 1991. — Vol. 6. — № 3. — P. 207–215.
22. Feopari L., Jiang G., Eastell R. Longitudinal evaluation of morphometric X-ray absorptiometry for identification of vertebral deformities // *Osteoporosis Int.* — 2001. — № 12(8). — P. 661–671.
23. Genant H.K., Wu C., van Kuijk et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique // *JBMR.* — 1993. — Vol. 8. — № 9. — P. 1137–1148.
24. Genant H.K., Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research // *Osteoporosis Int.* — 2003. — 14 (Suppl 3). — S43–55.
25. Grigoryan M., Guermazi A., Roemer F.W., Delmas P.D., Genant H.K. Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures // *Eur. Spine J.* — 2003. — 12 (Suppl 2). — S104–12.
26. Rea J.A., Chen M.B., Li J. et al. Vertebral morphometry: a comparison of long-term precision of morphometric X-ray absorptiometry and morphometric radiography normal and osteoporotic subjects // *Osteoporosis Int.* — 2001. —

№ 12(2). — P. 158–166.

27. Sculc P., Munoz F., Sornay-Rendu E. et al. Comparison of morphometric assessment of prevalent vertebral deformity in women using different reference data // *Bone*. — 2000. — № 27(6). — P. 841–846.

28. Toth E. Vertebral deformities and the underlying diseases // *Orv. Hetil*. — 2003. — № 144(40). — P. 1955–1963.

29. Abe Y., Ishikawa H., Fukao A. Higher efficacy of urinary bone resorption marker measurements in assessing response to treatment for osteoporosis in postmenopausal women // *Tohoku J. Exp. Med*. — 2008. — № 214(1). — P. 51–59.

30. Arlot M., Meunier P.J., Boivin G., Haddock L. et al. Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters // *J. Bone Miner. Res*. — 2005. — № 20(7). — P. 1244–1253.

31. Bauer D.C., Black D.M., Garnero P. et al. Fracture Intervention Trial Study Group. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial // *J. Bone Miner. Res*. — 2004 Aug. — № 19(8). — P. 1250–1258.

32. Bauer D.C., Garnero P., Hochberg M.C. et al. For the Fracture Intervention Research Group. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial // *J. Bone Miner. Res*. — 2006. — № 21(2). — P. 292–299.

33. Bauer D.C., Garnero P., Bilezikian J.P. et al. Short-term changes in bone turnover markers and bone mineral density response to parathyroid hormone in postmenopausal women with osteoporosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 2006. — № 91(4). — P. 1370–1375.

34. Black D.M., Bilezikian J.P., Ensrud K.E. et al. PaTH Study Investigators. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1–84) for osteoporosis // *N. Engl. J. Med*. — 2005. — № 353(6). — P. 555–565.

35. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E. et al. FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the

- Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial // *JAMA*. — 2006. — № 296(24). — P. 2927–2938.
36. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — № 356(18). — P. 1809–1822.
37. Bonnick S., Saag K.G., Kiel D.P. et al. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — № 91(7). — P. 2631–2637.
38. Bonnick S.L., Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? // *Am. J. Med.* — 2006 Apr. — № 119 (4 Suppl 1). — S25–31. Review.
39. Bonnick S., Broy S., Kaiser F. et al. Treatment with alendronate plus calcium, alendronate alone, or calcium alone for postmenopausal low bone mineral density // *Cuop Med. Res. Opin.* — 2007. — N 23(6). — P. 1341–1349.
40. Chen P., Satterwhite J.H., Licata A.A. et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.* — 2005. — № 20(6). P. 962–970.
41. Chesnut C.H. III, Azria M., Silverman S. et al. Salmon calcitonin: review of cuopent and future therapeutic indications // *Osteoporosis Int.* — 2008. — № 19. — P. 479–491.
42. Colpan L., Gur A., Cevik R., Nas K., Sarac A.J. The effect of calcitonin on biochemical markers and zinc excretion in postmenopausal osteoporosis // *Maturitas.* — 2005. — № 51(3). — P. 246–253.
43. Cosman F., Nieves J., Zion M., Woelfert L. et al. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — № 353(6). — P. 566–575.
44. Cryer B., Binkley N., Simonelli C. et al. A randomized, placebo-controlled, 6-month study of once-weekly alendronate oral solution for postmenopausal osteoporosis // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* — 2005. — № 3(3). — P. 127–136.

45. Dane C., Dane B., Cetin A., Erginbas M. Comparison of the effects of aloxifene and low-dose hormone replacement therapy on bone mineral density and bone turnover in the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Gynecol Endocrinol.* — 2007. — № 23 (7). — P. 398–403.
46. Delmas P.D., Eastell R., Garnero P. et al. [Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation]. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation // *Osteoporos Int.* — 2000. — 11 (Suppl 6). — S2–17.
47. Delmas P.D., Recker O.P., Chesnut C.H. 3rd et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction and vertebral fracture risk: results from the BONE study // *Osteoporos Int.* — 2004. — № 15 (10). — P. 792–798.
48. Delmas P.D., Licata A.A., Reginster J.Y. et al. Fracture risk reduction during treatment with teriparatide is independent of pretreatment bone turnover // *Bone.* — 2006. — № 39(2). — P. 237–243.
49. Delmas P.D., Vrijens B., Eastell R. et al. Improving Measurements of Persistence on Actonel Treatment (IMPACT) Investigators. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — № 92(4). P. 1296–1304.
50. Devogelaer J.P., Brown J.P., Burckhardt P. et al. Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis // *Osteoporos Int.* — 2007. — № 18(9). — P. 1211–1218.
51. Dobnig H., Sipos A., Jiang Y. et al. Early changes in biochemical markers of bone formation cooperate with improvements in bone structure during teriparatide therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — № 90(7). — P. 3970–3977.
52. Eastell R., Krege J.H., Chen P. et al. Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide // *Calcif. Tissue Int.* — 2006. — № 79(1). — P. 61–66.

53. Gallagher J.C., Rosen C.J., Chen P. et al. Response rate of bone mineral density to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis // *Bone*. — 2006. — № 39(6). — P. 1268–1275.
54. Favus M.J. Postmenopausal osteoporosis and the detection of so-called secondary causes of low bone density // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — № 90(6). — P. 3800–3801.
55. García-Perez M.A., Moreno-Mercer J., Tarín J.J., Cano A. Similar efficacy of low and standard doses of transdermal estradiol in controlling bone turnover in postmenopausal women // *Gynecol. Endocrinol.* — 2006. — № 22(4). — P. 179–184.
56. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk // *Osteoporos Int.* — 2000. — № 11 (Suppl 6). — P. S55–65.
57. Garnero P., Sornay-Rendu E., Claustrat B. et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study // *J. Bone Miner. Res.* — 2000. — № 15(8). — P. 1526–1536.
58. Garnero P., Delmas P.D. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women // *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* — 2004 Mar. — № 4(1). — P. 50–63.
59. Garnero P., Vergnaud P., Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis // *Clin. Chem.* — 2008. — № 54(1). — P. 188–196.
60. Greenspan S.L., Resnick N.M., Parker R.A. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: a three-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — № 90(5). — P. 2762–2767.
61. Greenspan S.L., Bone H.G., Ettinger M.P. et al. Treatment of Osteopo-

- osis with Parathyroid Hormone Study Group. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1–84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — № 146(5). — P. 326–339.
62. Gur A., Colpan L., Cevik R. et al. Comparison of zinc excretion and biochemical markers of bone remodelling in the assessment of the effects of alendronate and calcitonin on bone in postmenopausal osteoporosis // *Clin Biochem.* — 2005. — № 38(1). — P. 66–72.
63. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos Int.* — 2008. — № 19(4). — P. 399–428.
64. Kaskani E., Lyritis G.P., Kosmidis C. et al. Effect of intermittent administration of 200 IU intranasal salmon calcitonin and low doses of 1 α (OH) vitamin D3 on bone mineral density of the lumbar spine and hip region and biochemical bone markers in women with postmenopausal osteoporosis: a pilot study // *Clin. Rheumatol.* — 2005. — № 24(3). — P. 232–238.
65. Komi J., Lankinen K.S., DeGregorio M. et al. Effects of ospemifene and raloxifene on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women // *J. Bone Miner. Metab.* — 2006. — № 24(4). — P. 314–318.
66. Kuchuk N.O., van Schoor N.M., Pluijm S.M. et al. The association of sex hormone levels with quantitative ultrasound, bone mineral density, bone turnover and osteoporotic fractures in older men and women // *Clin. Endocrinol (Oxf)*. — 2007. — № 67(2). — P. 295–303.
67. Lacativa P.G., de Farias M.L. Office practice of osteoporosis evaluation // *Arq Bras Endocrinol. Metabol.* — 2006 Aug. — № 50(4). — P. 674–684.
68. Löfman O., Magnusson P., Toss G., Larsson L. Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5-year follow-up study // *Clin. Chim. Acta.* — 2005. — № 356(1-2). — P. 67–75.

69. Majima T., Komatsu Y., Shimatsu A. et al. Efficacy of combined treatment with raloxifene and alfacalcidol on bone density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal osteoporosis // *Endocr. J.* — 2008. — № 55(1). — P. 127–134.
70. McClung M.R., Wasnich R.D., Hosking D.J. et al. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. Prevention of postmenopausal bone loss: six-year results from the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — № 89(10). — P. 4879–4885.
71. McClung M., Recker R., Miller P. et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate // *Bone.* — 2007. — № 41(1). — P. 122–128.
72. Meunier P.J., Roux C., Seeman E. et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — № 350(5). — P. 459–468.
73. Middleton E.T., Steel S.A., Doherty S.M. The effect of prior bisphosphonate exposure on the treatment response to teriparatide in clinical practice // *Calcif Tissue Int.* — 2007. — № 81(5). — P. 335–340.
74. Nenonen A., Cheng S., Ivaska K.K. et al. Serum TRACP 5b Is a Useful Marker for Monitoring Alendronate Treatment: Comparison With Other Markers of Bone Turnover // *J. Bone Miner. Res.* — 2005. — № 20(8). — P. 1804–1812.
75. Ofluoglu D., Karadag-Saygi E., Canbulat C. et al. Early effect of nasal salmon calcitonin on the bone marker Crosslaps // *Rheumatol. Int.* — 2006. № 26(4). — P. 288–291.
76. Pouill s J.M., Tr mollieres F.A., Ribot C. Osteoporosis in otherwise healthy perimenopausal and early postmenopausal women: physical and biochemical characteristics // *Osteoporos Int.* — 2006 Feb. — № 17(2). — P. 193–200.
77. Reid D.M., Hosking D., Kendler D. et al. Alendronic acid produces greater effects than risedronic acid on bone density and turnover in postmeno-

- pausal women with osteoporosis: results of FACTS –international // Clin. Drug Investig. — 2006. — № 26(2). — P. 63–74.
78. Rosen C.J., Hochberg M.C., Bonnick S.L. et al. Fosamax Actonel Comparison Trial Investigators. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study // J. Bone Miner. Res. — 2005. — № 20(1). — P. 141–151.
79. Roux C., Garnero P., Thomas T. et al. Comit Scientifique du GRIO. Recommendations for monitoring antiresorptive therapies in postmenopausal osteoporosis // Joint Bone Spine. — 2005 Jan. — № 72(1). — P. 26–31.
80. Russell R.G.G., Watts N.B., Ebetino F.N., Rogers M.J. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy // Osteoporosis Int. — 2008. — № 19. — P. 733–759.
81. Saag K., Lindsay R., Kriegman A. et al. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density // Bone. — 2007 May. — № 40(5). — P. 1238–1243.
82. Sambrook P.N., Rodriguez J.P., Wasnich R.D. et al. Alendronate in the prevention of osteoporosis: 7-year follow-up // Osteoporosis Int. — 2004 Jun. — № 15(6). — P. 483–488.
83. Sarioglu M., Tuzun C., Unlu Z. et al. Comparison of the effects of alendronate and risedronate on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis // Rheumatol. Int. — 2006. — № 26(3). — P. 195–200.
84. Sarkar S., Reginster J.Y., Crans G.G. et al. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk // J. Bone Miner. Res. — 2004. — № 19(3). — P. 394–401.
85. Seibel M.J. Clinical application of biochemical markers of bone turnover // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. — 2006 Aug. — № 50(4). — P. 603–620.
86. Seibel M.J., Naganathan V., Barton I., Grauer A. Relationship between

- pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate // *J. Bone Miner. Res.* — 2004. — № 19(2). — P. 323–329.
87. Sellmeyer D.E., Black D.M., Palermo L. et al. Heterogeneity in skeletal response to full-length parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis // *Osteoporos Int.* — 2007 Jul. — № 18(7). — P. 973–979.
88. Sornay-Rendu E., Munoz F., Garnero P. et al. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study // *J. Bone Miner. Res.* 2005. — № 20(10). — P. 1813–1819.
89. Srivastava A.K., Libanati C., Hohmann O. et al. Acute effects of calcitonin nasal spray on serum C-telopeptide of type 1 collagen (CTx) levels in elderly osteopenic women with increased bone turnover // *Calcif Tissue Int.* — 2004. № 75(6). — P. 477–481.
90. Ste-Marie L.G., Schwartz S.L., Hossain A. et al. Effect of teriparatide [rhPTH(1-34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormonereplacement therapy // *J. Bone Miner. Res.* — 2006 Feb. — № 21(2). — P. 283–291.
91. Thtelä R., Seppänen J., Laitinen K. et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b in monitoring bisphosphonate treatment with clodronate: a comparison with urinary N-terminal telopeptide of type I collagen and serum type I procollagen amino-terminal propeptide // *Osteoporos Int.* — 2005. — № 16(9). — P. 1109–1116.
92. Tank L.B., Bagger Y.Z., Alexandersen P. et al. Safety and efficacy of a novel salmon calcitonin (sCT) technology-based oral formulation in healthy postmenopausal women: acute and 3-month effects on biomarkers of bone turnover // *J. Bone Miner. Res.* — 2004. — № 19(9). — P. 1531–1538.
93. Vlimki M.J., Faoperons-Minguella J., Halse J. et al. Effects of risedronate 5 mg/d on bone mineral density and bone turnover markers in late-postmenopausal women with osteopenia: a multinational, 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase III trial

// Clin. Ther. — 2007. — № 29(9). — P. 1937–1949.

94. Worsfold M., Powell D.E., Jones T.J., Davie M.W. Assessment of urinary bone markers for monitoring treatment of osteoporosis // Clin. Chem. — 2004. — № 50(12). — P. 2263–2270.

95. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 843. WHO, Geneva, Switzerland: WHO, 1994.

96. Kanis J.A., Gluer C.C. for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry // Osteoporosis Int. — 2000. — № 11. — P. 192–202.

97. Kanis J.A., Black D., Cooper C. et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis // Osteoporosis Int. — 2002. № 3. — P. 527–536.

98. National Institutes for Health Consensus development Panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy // JAMA. — 2001. — № 285. — P. 785–795.

99. De Laet C., Kanis J.A., Oden A., Johanson H., Johnell O., Delmas P.D. et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis // Osteoporosis Int. — 2005. — № 16. — P. 1330–1338.

100. Johnell O., Kanis J.A., Oden A. et al. Predictive value of bone mineral density for hip and other fractures // J. Bone Miner. Res. — 2005. — № 20. P. 1185–1194.

101. Kanis J.A., Johanson H., Oden A. et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis // Bone. — 2004. — № 35. — P. 1029–1037.

102. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis // Osteoporosis Int. — 2006. — № 16. — P. 155–162.

103. Kanis J.A., Johanson H., Oden A. et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk // J. Bone Miner. Res. — 2000. — № 19. — P. 893–899.

104. Kanis J.A., Johanson H., Johnell O. et al. Alcohol intake as a risk factor

- for fracture// Osteoporosis Int. — 2005. — № 16. — P. 737–742.
105. 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.
106. Johnell O., Oden A., De Laet C. et al. Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability // Osteoporosis Int. — 2002. № 13. — P. 523–526.
107. Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Johanson H. and McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK // Osteoporosis Int. — 2008 April. — № 19(4). — P. 385–397.
108. Kanis J.A., Johnell O., De Laet C., Johanson H., Oden A., Ogelsby A.K. International variations of hip fracture probability; implications for risk assessment // J. Bone Miner. Res. — 2002. — № 17. — P. 1237–1244.
109. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporosis Int. — 2008. — № 19. — P. 399–428.
110. Коваленко В. Н. Остеоартроз: Практ. рук. / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич.— К.: Морион, 2003.— 448 с.
111. Корж А. 4. Остеопороз: клиника, диагностика, профилактика и лечение/А. А. Корж, Н. В. Дедух, С. Д. Шевченко//Харьковский мед. журн.—1997.—№ 1.—С. 21-24.
112. Насонов Е. Л. Проблемы остеопороза в ревматологии / Е. Л. Насонов, Й. А. Скрипникова, В. А. Насонова.—| М.:СТИН, 1997.—429с.
113. Насонов Е. Л. Дефицит кальция и витамина D: новые факты и гипотезы // Остеопороз и остеопатии,—| 1998.—№3.—С. 42-47.
114. Насонов Е. Л. Кальций и витамин D: роль в профилактике и лечении остеопороза и других заболеваний человека//Соп8Пит.— 1999.—№ 5.—С. 212-213.
115. Насонов Е. Л. Лечение глюкокортикоидного остеопороза / Е. Л. Насонов, Й. А. Скрипникова // Клини. | мед.- 1997.—№ II.—С. 14-19.

116. Насонов Е. Л. Роль кальция, витамина D и тиазидных диуретиков в профилактике и лечении остеопороза // Рус. мед. журн.- 1997.- № 5.- С. 978-982.
117. Насонов Е. Л. Современные подходы к профилактике и лечению остеопороза: роль кальция и витамина D / Е. Л. Насонов, Й. А. Скрипникова, Д. Гукасян // Клиническая медицина.— 1997.— № 9.— С. 9-15.
118. Остеопороз на Украине/ В. В. Поворознюк, Е. П. Подрушняк, Е. В. Орлова и др., - К.: Здоров'я, 1995.—48 с.
119. Патогенез остеопороза: анализ иммунологических механизмов / Е. Л. Насонов, Й. А. Скрипникова, Л. Й. Беневоленская, В. А. Насонова // Клиническая ревматология.— 1996.— № 3.— С. 2-11.
120. Поворознюк В. В. Остеопороз//Лікування і діагностика.— 1997,— № 3.— С. 20-26.
121. Сорока Н. Ф. Остеопороз: практическое руководство для врачей,— Минск, 1997,— 96с.
122. Adashi J. D. Corticosteroid-induced osteoporosis / J. D. Adashi, W. G. Bensen, A. B. Hodsman // Semin. Arthritis Rheum.- 1993.— Vol. 22, N 6.- P. 375-384.
123. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group//World Health Organ Tech. Rep. Ser.- 1994.-No 843.- P. 1-129.
124. Broil H. Consensus statement: osteoporosis, classification and clinical features // Rheumatol. Eur.— 1996.— Vol. 25, N1.- P. 33-36.
125. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Review) / J. Homik, M. E. Suarez-Almazor, B. Shea et al. // The Cochrane Library,— 2004.— Issue 3.
126. Canalis E. Regulation of bone remodeling. // Favus M. J. (ed.) Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism,— New York: Raven Press, 1993.— P. 33-37.
127. DeLuca H. Osteoporosis and metabolites of vitamin D // Metab. Clin. Exp.— 1990.— Vol. 39, N 4 (Suppl. 1).— P. 3-9.

128. Eastall R. Treatment of postmenopausal osteoporosis // *New Engl. J. Med.*— 1998.— Vol. 338.— P. 736-745.
129. Effects on bone mineral density of calcium and vitamin D supplementation in elderly women with vitamin D deficiency / F. Grados, M. Brazier, S. Kamel et al. // *Joint Bone Spine.*— 2003.— \bl. 70, N 3 — P. 203-208.
130. Fujita T. Osteoporosis: past, present and future // *Osteoporosis international.*— 1997.— Vjl. 7 (Suppl. 3).— P. S6-S9.
131. Holick M. F. Vitamin D requirements for humans of ail ages: new increased requirements for women and men 50 years and older// *Osteoporosis international.*- 1998, N 8 (Suppl. 2).— P. S24-S29.
132. KanisJ.A. Epidemiology of osteoporosis/J. A. Kanis, F.Pitt // *Bone.*— 1992.-Vol. 13 (Suppl. 1).-P. 7-15.
133. Kanis J. A. *Osteoporosis*,— London, 1994.— 254 p.
134. Khan A. Advances in osteoporosis therapy. 2003 update of practical guidelines // *Canadian family physician Medecin de famille canadien.*- 2003.- Vol. 49, Apr.- P. 441-447.
135. Kleerekoper M. Are there different types of osteoporosis and does it matter? // *Proc. Int. Symp. on osteoporosis*,— Sydney (Australia), 1985.- P. 51-55.
136. Lindsay R. *Osteoporosis. A guide to diagnosis, prevention and treatment.*— New York, 1992,— 150 p.
137. LippunerK. Medical treatment of vertebral osteoporosis // *Eur. Spine J.*— 2003.— Vol. 12, Suppl 2.— P. SI 32-S141.
138. Mellow A. M. Dissociation of specific binding of 25-OH-D3 and resorption in fetal rat bones /A. M. Mellow, G. V. Stosich, P. N. Stern // *Moï. Cell. Endocrinol.*— 1998.- Vol. 10.- P. 149-158.
139. Meunier P. J. Epidemiology and prevention of hip fractures // *Proc. XIX ILAR Congress of Rheumatology.*— Singapore, 1997.- P. 65-68.

140. NIH Consensus conference. Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake // *JAMA*.- 1994.- Vbl. 272, N 24- P. 1942-1948.
141. Nordin B. E. C. The calcium deficiency model of osteoporosis / B. E. C. Nordin, H. A. Morris // *Nutr. Rev.*— 1989.— Vol. 47.- P. 65-72.
142. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy // NIH consensus statement.— 2000.— Vol. 17, N 1.— P. 1-36.
143. Patel S. Current and potential future drug treatment for osteoporosis // *Ann. Rheum. Dis.*— 1996,— Vol. 55,— P. 700-714.
144. Patschan D. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis / D. Patschan, K. Loddenkemper, F. Buttgerit // *Bone*.- 2001.- Vol. 29, N 6.- P. 498-505.
145. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly institutionalized residents: influence of a substitutive treatment / M. Larrosa, J. Gratacos, M. Vaquero et al. // *Medicina clinica*.- 2001.- Vol. 117, N 16.- P. 611-614.
146. Relation of dietary intake of serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham study / T. E. McAlindon, D. T. Felson, Y. Zhang et al. // *Ann. Intern. Med.*— 1996.— Vol. 125.— P. L353-L359.
147. Riggs B. L. Osteoporosis: etiology, diagnosis and management / B. L. Riggs, L. J. Melton 3rd.— Philadelphia: Lippincott-Raven Publ, 1995.- 524 p.
148. Rizzoli R. Hormones and bone / R. Rizzoli, J.-P. Bonjour // *Lancet*.- 1997.- Vol. 349.— P. s20-s23.
149. Serum osteocalcin and carboxyterminal propeptide of type I procollagen in rheumatoid arthritis / H. Kroger, J. Risteli, L. Risteli et al. // *Ann. Rheum. Dis.*- 1993- Vbl. 52.- P. 338-342.
150. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis. A longitudinal study / N. E. Lane, R. Gore, S. R. Cummings et al. // *Arthritis Rheum.*— 1999.- Vol. 42.- P. 854-860.
151. Stem P. H. The D vitamin and bone // *Pharmacol. Rev.*— 1980.— Vol. 32.— P. 47-80.

152. Treatment of osteoporosis with calcium and vitamin D: Systematic review / G. Vallecillo, A. Diez, J. Carbonell, J. Gonzalez Macias // *Medicina clinica*.- 2000- Vol. 115, N 2.- P. 46-51.

153. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women / M. C. Chapuy, M. E. Arlot, F. Duboeuf et al. // *N. Engl. J. Med.*- 1992.- \\bl. 327, N 23.- P. 1637-1642.