

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования "Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

РЕФЕРАТ на тему:

Остеопороз:Этиология.Патогенез.Клиника.Диагностика.Лечение

Выполнила:ординатор
специальности эндокринология
Жданова Алина Вячеславовна

Красноярск 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	3
Определения.....	3-4
Этиология и патогенез.....	4-5
Классификация остеопороза.....	6
Клиника.....	7-8
Диагностика.....	9
Лечение.....	10-13
Список используемой литературы.....	14

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз является одним из наиболее распространенных метаболических заболеваний скелета. Частота выявления остеопороза повышается с возрастом. Общеизвестно, что заболевание является причиной 90% всех переломов шейки бедра и позвонков у пожилых людей, особенно это касается переломов, возникших спонтанно или от незначительной травмы. Остеопороз – самая частая патология скелета у женщин. От него страдают 80 % – пожилых женщин.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Остеопороз – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме

Патологические переломы на фоне остеопороза могут возникнуть при падении с высоты собственного роста, неловком движении, кашле, чихании и вообще без видимого травматического вмешательства.

Остеопения - термин, который может употребляться при снижении плотности и массы кости, определяемым при R-графии и количественной денситометрии до постановки диагноза.

Первичный остеопороз – это остеопороз, который развивается как самостоятельное заболевание

Вторичный остеопороз – это остеопороз, который развивается вследствие серьезной сопутствующей соматической патологии (в том числе, эндокринных заболеваний) или приема лекарственных средств

Тяжелый остеопороз – это остеопороз с уже имеющимся в анамнезе патологическим переломом: тела позвонка(ов), переломом бедренной кости или множественными переломами независимо от степени снижения минеральной плотности кости (МПК) по данным рентгеноденситометрии.

Патологический или низкотравматический (низкоэнергетический), или

остеопоротический перелом - перелом, произошедший при минимальной травме, в подавляющем большинстве случаев вследствие остеопороза. Термин патологический перелом также используется для описания перелома вследствие заболевания, а не травматического воздействия, например, перелом у пациентов с метастатическим поражением скелета, перелом вследствие болезни Педжета и т.д. Перелом вследствие остеопороза можно отнести к патологическому перелому, и этот термин используется в МКБ 10 и 11 пересмотров, поэтому далее для унификации будет использоваться термин «патологический перелом»

Остеопороз, осложненный патологическим переломом, - это остеопороз, осложненный патологическим переломом любой локализации, исключая переломы фаланг пальцев и костей черепа, которые не являются следствием остеопороза

ЭТИОЛОГИЯ

1. Семейный анамнез (наличие переломов шейки бедра у родственников)
2. Курение сигарет, особенно у женщин в период менопаузы
3. Хрупкое телосложение (индекс массы тела меньше 23) или снижение его более чем на 10% вследствие заболевания
4. Избыточное употребление алкоголя (20мл водки, 100мл вина или 300мл пива ежедневно). В связи с изменениями в печени, повышенным выделением кальция с мочой, а также возможной чрезмерной продукцией гормонов коры надпочечников теряются важные для скелета минералы, аминокислоты, витамин D
5. Избыточное потребление кофеина (ухудшается всасывание кальция и его сохранение в костях)
6. Светлая кожа
7. Ранняя менопауза, в том числе хирургическая менопауза
8. Малоактивный образ жизни или снижение физической активности вследствие ожирения или заболеваний легких, сопровождающихся одышкой и мышечной слабостью.
9. Лекарственные препараты (кортикостероиды, левотироксин, противосудорожные средства, гепарин). Кортикостероиды в дозах, превышающих физиологические, непосредственно угнетают образование костной ткани и косвенным образом увеличивают резорбцию кости через снижение абсорбции кальция в кишечнике и активирование выделения кальция почками. Вследствие этого двойного воздействия может развиваться значительный остеопороз в течение 6 месяцев от начала кортикостероидной терапии
10. К состояниям, повышающим потребность организма в солях кальция, относят беременность, кормление грудью, а также ряд хронических

заболеваний (ревматоидный артрит, саркоидоз, цирроз печени, лейкоз, сахарный диабет, вибрационная болезнь)

ПАТОГЕНЕЗ

Субстратом остеопороза служит снижение минеральной плотности костной ткани. Патогенез остеопороза обусловлен двумя основными составляющими:

- ускоренной резорбцией костной ткани при недостаточном процессе костеобразования;
- значительным снижением интенсивности продукции компонентов костной ткани при неизменной резорбции.

Считают, что эти механизмы сменяют друг друга по мере нарастания потери костной ткани. Остеопороз в трабекулярной костной ткани начинается раньше, чем в кортикальной.

В качестве ведущего фактора, индуцирующего остеопороз и способствующего его прогрессированию, рассматривают дефицит эстрогенов. Недостаток эстрогенов приводит к ускорению ремоделирования костной ткани, проявляющегося изменением её строения (нарушением порядка упаковки трабекул). Кроме того, в условиях недостатка эстрогенов возникает существенное усиление дифференцировки и активации остеокластов.

Механизмы воздействия эстрогенов на процессы образования и лизиса костной ткани остаются не вполне ясными. Считают, что при недостаточности этих гормонов существенно повышается чувствительность остеобластов к факторам, способствующим трансформации их в остеокласт.

Одним из основных медиаторов, препятствующих развитию остеопороза, - остеопротегенин - представитель семейства растворимых рецепторов к ФНО-. Активация и супрессия молекулярных медиаторов, регулирующих процессы резорбции костной ткани, происходят под действием системных факторов, например, паратиреоидного гормона, кортикостероидных гормонов. Преобладание медиаторов активации остеокластов и/или дефицит факторов их супрессии сопровождается ускорением формирования остеопороза.

Снижение образования костной ткани может быть связано с уменьшением активности остеобластов, а также с дефицитом витамина D и ионов кальция (особенно при повышенной мобилизации последнего из костной ткани). Кроме того, недостаточность кальция нередко бывает связана со снижением

его всасывания в кишечнике (например, при гиперпаратиреозе, синдроме мальабсорбции).

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТЕОПОРОЗА

А. Первичный остеопороз

1. постменопаузальный остеопороз (1 типа)
2. сенильный остеопороз (2 типа)
3. ювенильный остеопороз
4. идиопатический остеопороз

Б. Вторичный остеопороз

I Заболевания эндокринной системы

1. эндогенный гиперкортицизм
2. тиреотоксикоз
3. гипогонадизм
4. гиперпаратиреоз
5. сахарный диабет 1 типа
6. гипопитуитаризм, полигландулярная эндокринная Недостаточность

II Ревматические заболевания

1. ревматоидный артрит
2. системная красная волчанка
3. анкилозирующий спондилоартрит

III. Заболевания органов пищеварения

1. резекция желудка
2. малабсорбция
3. хронические

IV Заболевания печени

1. хроническая почечная недостаточность
2. почечный канальцевый ацидоз
3. синдром Фанкони

V Заболевания крови

1. миеломная болезнь
2. талассемия
3. лейкозы и лимфомы

VI

1. несовершенный остеогенез
2. Синдром Марфана

VII. Медикаменты

1. кортикостероиды
2. антиконвульсанты

3. тиреоидные гормоны
4. иммунодепрессанты
5. алюминий-содержащие антациды

КЛИНИКА

Остеопороз до развития патологического перелома не имеет клинических проявлений. В отличие от остеопороза, патологический перелом в остром периоде часто имеет яркую клиническую картину. Перелом сопряжен с болью, нарушением функции, и КР87 13 диагностируется рентгенологически врачом-травматологом, который в зависимости от характера предшествующей травмы может заподозрить остеопороз. Отдельного внимания заслуживают клинические проявления патологических переломов тел позвонков, которые длительно могут оставаться не диагностированными. Компрессионные переломы тел позвонков сопровождаются болью или чувством усталости в спине, снижением роста, а также в случае развития множественных компрессионных деформаций

До развития патологического перелома остеопороз не имеет клинических проявлений. В связи с этим, на этапе сбора жалоб и анамнеза, в первую очередь, необходимо оценить индивидуальную 10-летнюю вероятность патологического перелома с использованием алгоритма FRAX

Скрининг для выявления групп с высокой вероятностью переломов рекомендован с использованием алгоритма FRAX среди всех женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет.

Факторы риска, включенные в модель расчета риска переломов (FRAX), разработанного при поддержке ВОЗ .

Клинические факторы риска, включенные в инструмент FRAX

Возраст	Ревматоидный артрит
Пол	Вторичные причины остеопороза: СД 1 типа, несовершенный остеогенез взрослых, длительно нелеченый тиреотоксикоз, гипогонадизм или преждевременная менопауза (
Предшествующий патологический перелом (включая переломы позвонков с клинической картиной и без нее)	Переломы бедренной кости у родителей в анамнезе
МПК шейки бедренной кости	Курение (на данный момент)
Низкий индекс массы тела (ИМТ, кг/м ²)	Приём алкоголя (3 или более порций/сут)
Пероральный приём	

глюкокортикоидов ≥ 5 мг/сут в эквиваленте преднизолона в течение >3 месяцев (вне зависимости от давности)	
--	--

Физикальное обследование.

Измерение роста и массы тела пациента с расчетом индекса массы тела.

При измерении результатов роста необходимо уточнить максимальный рост в молодом возрасте (25 лет) и/или при последнем предыдущем измерении роста. При снижении роста на 2 см и более за 1-3 года или на 4 см и более за жизнь необходимо заподозрить компрессионный(ые) перелом(ы) тела позвонка.

Наличие складок кожи на спине и боках (симптом «лишней кожи»), уменьшение расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей меньше ширины 2 пальцев являются физикальными признаками компрессионных переломов тел позвонков.

При измерении роста следует обратить внимание на невозможность полностью распрямиться, появление расстояния от стены до затылка, что является симптомом компрессионных переломов тел позвонков.

Характерная кифотическая деформация грудной клетки, относительное увеличение живота в объеме («выпячивание» передней брюшной стенки), относительное удлинение конечностей и укорочение грудной клетки являются симптомами множественных компрессионных деформаций тел позвонков.

Лабораторное исследование:

1. РАК, биохимический анализ крови: исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня креатинина в крови (с подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), исследование уровня неорганического фосфора в крови, микроальбуминурия, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня глюкозы, ОАМ
2. По показаниям:
3. ТТГ, СвТ4 (при подозрении на патологию щж)
4. 25ОНD (диагностика нарушения минерализации скелета)
5. ПТГ (диагностика гипер или гипопаратиреоза)
6. Общий тестостерон и гонадотропины у молодых мужчин/женщин для исключения гипогонадизма)
7. Пролактин (гиперпролактинемия как причина гипогонадизма мужчин и женщин)
8. Свободный кортизол в суточной моче (эндогенный гиперкортицизм)
9. Биохимические маркеры костного ремоделирования:

Маркеры костеобразования(Костно-специфическая щелочная фосфатаза,Остеокальцин,N-концевой проколлаген 1 типа (PINP)
Маркеры костной резорбции (Пиридинолин и дезоксипиридинолин)(СТХ,NTX)

ДИАГНОСТИКА

1. Выполнить оценку индивидуальной 10-летней вероятности развития переломов (FRAX)
2. Выполнить боковая рентгенография или компьютерная томография или магнитнорезонансная томография позвоночника Th4-L5 (при наличии болевого синдрома в спине или снижении роста на 2 см и более за год или на 4см за жизнь, приеме глюкокортикоидов)
3. Выполнить измерение МПК(методом денситометрии) в поясничных позвонках, шейке бедренной кости и в целом в бедренной кости методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии или приведено обоснование нецелесообразности ее проведения в настоящий момент, в том числе в одном из отделов (была проведена менее года назад, эндопротезирование, вертебропластика и т.д.)
4. Выполнить общий (клинический) анализ крови ,биохимический анализ крови: исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня креатинина в крови (с подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), исследование уровня неорганического фосфора в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня глюкозы
5. Исследовать маркеры костного метаболизма (маркеров костного разрушения при назначении таблетированных антирезорбтивных препаратов или маркеров костеобразования при назначении анаболической терапии остеопороза) и/или рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости до начала лечения и/или обосновано невыполнение (лечение начато исходя из высокого индивидуального риска, на дому, недоступно, было проведено ранее и нет необходимости проводить сейчас)
6. Установить диагноз остеопороз и назначать терапию при снижении МПК на 2,5 и более SD по Т-критерию в шейке бедренной кости и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости и/или в поясничных позвонках (L1-L4, L2-L4), измеренной двухэнергетической рентгеноденситометрией (DXA)поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет.

Определение остеопороза на основании МПК (ВОЗ) 1994 год

Классификация	МПК	Т-критерий
Норма	В пределах 1 SD от среднего значения у молодых представителей здоровой популяции	Т-критерий -1,0 и выше
Остеопения	От 1,0 до 2,5 SD ниже среднего значения по сравнению с молодых представителей здоровой популяции	Т-критерий от -1,0 до - 2,5
Остеопороз	На 2,5 SD или ниже среднего значения у молодых представителей здоровой популяции	Т-критерий -2,5 и ниже
Тяжелый остеопороз	На 2,5 SD или ниже среднего значения у молодых представителей здоровой популяции	Т-критерий -2,5 и ниже с наличием одного или более переломов

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения-снижение риска переломов. Остеопороз вызывает нарушение баланса между непрерывным процессом резорбции кости и ее образования. В связи с этим возможны две стратегии лечения остеопороза:

- Подавление резорбции кости(антирезорбтивные препараты(бисфосфонаты, деносумаб)
- Стимулирование образования кости (остеоанаболики (терипаратид)

Лечение остеопороза назначают женщинам, которые ранее имели перелом позвоночника или бедра, а также в случаях, когда Т-критерий ниже -2.5
Если значение Т-критерия выше -1,то остеопороза нет,соответственно лечения нет

Если значение Т-критерия находится в пределах от -1 до -2.5,тогда рассчитывают риск переломов по FRAX.Лечение назначают ,если
-риск больших переломов превышает 20 %
-риск перелома бедра превышает 3 %

Бисфосфонаты (БФ)

Механизм действия: Представляют собой аналоги неорганических пирофосфатов, в которых атом кислорода заменён на атом углерода, что делает молекулу более стабильной. Химическая связь Р-С-Р не

разлагается энзиматически, вследствие чего в организме человека не образуется промежуточных метаболитов, молекула выводится неизменной почками, поэтому важно учитывать скорость клубочковой фильтрации. При костной резорбции остеокласт захватывает БФ, наиболее вероятно, вместе с кальцием и костным матриксом. Нитрогенсодержащий БФ связывается с ферментом фарнезилпирофосфатсинтазой, что блокирует синтез фарнезилдифосфата, необходимого для образования гераннил-геранил-дифосфата. Вследствие этого останавливается модификация сигнальных белков важных для нормальной функции остеокласта. Таким образом, ухудшается работа остеокласта, уменьшается резорбтивная поверхность, что в дальнейшем может приводить к апоптозу.

Противопоказания:

1. Гипокальциемия, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина
2. $\text{СКФ} < 35$ мл/мин), если СКФ меньше 30 мл/мин противопоказаны
3. при нарушениях минерального обмена (остеопороз, гипофосфатазия, гипофосфатемия и тд), беременность, лактация, дети и подростки до 18 лет; для пероральных БФ:
4. стриктуры или ахалазии пищевода
5. неспособность больного находиться в вертикальном положении (сидеть или стоять) в течение 30 минут;
6. с осторожностью следует применять при заболеваниях желудочнокишечного тракта в фазе обострения (дисфагия, эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки).
7. с осторожностью назначать женщинам детородного возраста, так как бифосфонаты очень медленно выводятся из организма и есть опасность, что в случае беременности они могут навредить плоду даже через несколько лет после прекращения лечения бисфосфонатами

Режим назначения

- Алендронат** – 70мг 1 таблетка для приема внутрь 1 раз в неделю;
алендронат** + колекальциферол (алендронат** 70 мг + 2800 МЕ колекальциферола; алендронат** 70мг + 5600 МЕ колекальциферола) 1 таблетка для приема внутрь 1 раз в неделю;
- Ризедронат – 35мг 1 таблетка для приема внутрь 1 раз в неделю; Алендронат** и ризедронат должны быть приняты утром натощак за 30 мин до еды, их необходимо запивать стаканом простой воды. После приема таблетки важно сохранять вертикальное положение тела в течение 30-40 минут для предупреждения гастроэзофагеального рефлюкса, нельзя принимать пищу или жидкость, кроме простой воды.

- Ибадронат – 150мг 1 таблетка для приема внутрь 1 раз в месяц; 3мг (3мл) для внутривенного струйного введения 1 раз в 3 месяца; Таблетированный ибадронат следует принимать утром натощак, запивая стаканом простой воды. После приема препарата необходимо сохранять вертикальное положение тела и воздержаться от приема пищи и других лекарственных препаратов в течение 60 мин. Ибадронат в форме 3 мг в 3 мл шприце вводится внутривенно в течение 15-30 секунд с частотой 1 раза в 3 месяца.
- Золедронат** – 5мг для в/в капельного введения 1 раз в год. Золедроновая кислота**, 5 мг в 100 мл, вводится путем внутривенной инфузии в течение не менее 15 мин с частотой 1 раз в один год или 1 раз в два года (для профилактики остеопороза).

Продолжительность лечения

Большинство клинических исследований бифосфонатов продолжалось 3-5 лет. При лечении более 5 лет отмечено существенное снижение риска переломов только для позвоночников, но не вертебральных переломов. У больных, получающих бисфосфонаты, должен быть нормальный уровень кальция и витамина D, что снижает риск развития бифосфонатами гипокальциемии.

Моноклональное антитело к лиганду рецептора ядерного фактора каппа-бета(RANKL) – деносумаб. Торговое название Пролиа.

Механизм действия: Препарат вмешивается в механизм привлечения активного остеокласта действуя по аналогии с остеопротегерином, который в естественных условиях, блокируя RANKL, препятствует его взаимодействию с рецептором ядерного фактора каппа-бета (RANK) и, таким образом, уменьшает привлечение зрелых остеокластов. В отличие от других антирезорбтивных препаратов – БФ – деносумаб** уменьшает образование остеокластов, а не нарушает функцию зрелых клеток. Кроме того, будучи биологическим препаратом деносумаб не накапливается в костной ткани и не оказывает отсроченного влияния с полным обратным развитием эффекта после отмены лечения.

Противопоказания:

1. Гипокальциемия, повышенная чувствительность к препарату.
2. Беременность или кормление грудью

Показания:

Постменопаузальный остеопороз
потеря костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака мж, получающих гормон-депривационную терапию
Сенильный остеопороз мужчин

Режим назначения деносумаба: Для лечения остеопороза деносумаб**

вводится подкожно в дозе 60 мг п/к каждые 6 месяцев. Препарат выпускается в шприце с предварительно набранной дозой. Его назначают в комбинации с препаратом кальция и витамином D. Гипокальциемию и дефицит витамина D, следует устранить до лечения данным препаратом. Лечение проводится 5-10 лет. Препарат не элиминируется через почки, поэтому его можно назначать больным ХПН

Терипаратид (генно-инженерный фрагмента молекулы паратгормона (1-34ПТГ)) относится к анаболической терапии остеопороза. Торговое название Форстео.**

Под анаболическим эффектом, в данном случае, понимается преимущественное действие на остеобласт, повышение продолжительности жизни костеобразующих клеток, уменьшение их апоптоза, увеличение дифференцировки мезенхимальной стволовой клетки по направлению к остеобласту (через Wnt сигнал), и, таким образом, усиление костеобразования в каждом цикле костного ремоделирования, а также активации моделирования в отдельных участках скелета, что доказано у человека по результатам костных биопсий.

Назначают в дозе 20 мкг/сут п/к 1 раз в день не более 18 месяцев.

Противопоказания:

1. Болезнь Педжета
2. Детский возраст
3. Ранее полученное облучение (включая радиотерапию рака мж)
4. Костные метастазы или зно скелета в анамнезе
5. Гиперкальциемия, гиперпаратиреоз
6. Беременность, лактация

Показания

1. При непереносимости бисфосфонатов
2. Больным в возрасте старше 65 лету которых Ткритерий -4 или ниже, а также назначение возможно и при Ткритерии -3.5 , если у больной 2 и более перелома
3. Больным в возрасте 55-64 лет при Ткритерии -4 и ниже плюс более двух переломов

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Российские клинические рекомендации. Эндокринология [Электронный Ресурс] / Дедов И.И., Мельниченко Г.А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019г.-101с
2. Древаль.А.В., Руководство для врачей. Остеопороз, гиперпаратиреоз и дефицит витамина D/ Древаль.А.В - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019г.-160с