ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ОСТЕОПОРОЗУ. РОЛЬ FRAX В ОЦІНЦІ ІНДИВІДУАЛЬНОГО РИЗИКУ ПЕРЕЛОМІВ

Поворознюк В.В.[1], Машталер Т.Р.[2], Машталер Р.Т.[3]

[1]Український науково-медичний центр проблем остеопорозу, ДУ «Інститут геронтології АМН України», м. Київ,
[2]Комунальна міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова
[3]Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького

Остеопороз – системне захворювання скелета, що характеризується зменшенням кісткової маси й порушенням мікроархітектоніки кісткової тканини, що ведуть до підвищення крихкості кісток і появи переломів (Міжнародна конференція з остеопорозу, Амстердам, 1996) [1].

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 [2].

Причиною первинного остеопорозу (не обумовленого якимось іншим захворюванням) може бути недостатнє накопичення кісткової маси в перші 30 років життя або її прискорена втрата в більш старшому віці. Первинний остеопороз має чітку вікову й статеву структуру захворюваності, причому в різні вікові періоди він уражає різні кістки. Розглянемо в зв'язку із цим вікові, статеві та локальні особливості обміну кісткової тканини [3].

Кісткова тканина постійно оновлюється в результаті процесів остеогенезу та резорбції. Якщо швидкість цих процесів однакова, то маса кісткової тканини постійна; якщо ж остеогенез не може компенсувати резорбцію, то ця маса (й щільність кісткової тканини) зменшується. Найбільш висока швидкість обох процесів у період пубертатного прискорення росту; до 30-35 років маса кісткової тканини досягає максимуму й далі деякий час утримується на постійному рівні. Швидкість її оновлення при цьому відносно низька. Після 40-50 років резорбція кісткової тканини починає перевищувати остеогенез; загальна втрата маси кісткової тканини може складати 20-30% у чоловіків і 40-50% у жінок. У жінок щільність кісткової тканини починає зменшуватись раніше та іде з більшою швидкістю, ніж у чоловіків, причому цей процес прискорюється в пременопаузі. При цьому в третини жінок швидкість оновлення кісткової тканини в постменопаузі збільшується, про що свідчать патоморфологічні, біохімічні та ізотопні дослідження з 99mTc-метилдифосфонатом. Ще більше ця швидкість зростає при постменопаузальному остеопорозі [1].

Оновлення компактної та губчастої речовини відбуває неоднаково. В нормі компактна речовина кістки оновлюється швидше, ніж губчаста. Після закриття епіфізарних зон росту й припинення росту кісток у довжину щільність компактної речовини збільшується й до 30-35 років досягає максимуму; видно, щільність губчастої речовини досягає максимуму раніше. Різниця в швидкості оновлення компактної й губчастої речовини ще більше підвищується в постменопаузі й при остеопорозі (особливо постклімактеричному), коли знижується в основному швидкість утворення губчастої речовини. Після 40-50 років щільність кісток щорічно зменшується на 0,3-0,5%. У постменопаузі цей процес зазвичай прискорюється. Щільність губчастої речовини починає зменшуватись дещо раніше; як видно, в жінок цей процес відбувається швидше. Найбільшою мірою цей процес стосується губчастої речовини хребців, стегнової кістки, а в жінок – також і дистальної частини променевої кістки. За допомогою різних методів оцінки щільності кісткової тканини й складу мінеральних речовин (одно- чи двофотонної ізотопної абсорбціометрії, емісійної КТ і нейтронно-активаційного аналізу) показано, що втра-

та кісткової тканини відбувається нерівномірно: наприклад, щільність п'ясних кісток, шийки стегнової кістки й тіл хребців зменшується швидше, ніж щільність середньої третини стегнової кістки, великогомілкової кістки й кісток черепа.

Швидкість оновлення кісткової тканини розрізняється не тільки між компактною й губчастою речовиною, але й між різними ділянками однієї кістки. В будь-який момент резорбція кісткової тканини й остеогенез перебігають тільки в окремих ділянках кістки. Резорбція відбувається більш інтенсивно, але займає менше часу, ніж остеогенез. Тому ділянок остеогенезу завжди більше, ніж ділянок резорбції. Чим інтенсивніший метаболізм кісткової тканини, тим більше число активних ділянок [3].

У дорослих оновлення пластинчастої кісткової тканини проходить в основному за рахунок резорбції компактної речовини на ендостальній поверхні. Посилення цього процесу при остеопорозі призводить до витончення компактної речовини й кісткових балок губчастої речовини й збільшення кістковомозкової порожнини. Оскільки остеогенез в окісті продовжується (хоча й з малою швидкістю), діаметр кістки не зменшується, а поверхня залишається гладкою. Губчаста речовина також піддається резорбції, причому одні балки (наприклад, горизонтальні балки в тілах хребців) розсмоктуються швидше, ніж інші [1].

Коли остеогенез перестає компенсувати резорбцію кісткової тканини, в певний момент втрата основної речовини кісток може досягти критичного рівня, при якому кістки вже не витримують нормальних механічних навантажень і виникають патологічні переломи. Із прогресуванням остеопорозу резорбція кісткової тканини все більше перевищує остеогенез. Як правило, остеопороз виявляють при обстеженні із причини патологічних переломів. Хоча переломи можуть виникати при різній щільності кісток, їх ризик все таки можливо досить точно оцінити за щільністю кістки, виміряної за допомогою двофотонної рентгенівської абсорбціометрії. Міцність кісток (особливо тіл хребців) залежить від збереження зв'язків між кістковими балками, що перетинаються, орієнтації кісткових балок і щільності кістки. Крім того, на частоту переломів може впливати стан зв'язок і міжхребцевих дисків. Часто спостерігаються мікропереломи. Ризик переломів збільшується при зниженні зору та слуху, неврологічних розладах і порушеннях інтелекту, пов'язаних з віком чи прийомом лікарських засобів [3].

Фактори ризику. Фактори ризику остеопоротичного перелому можна поділити на незмінні та (потенційно) змінювані. На додаток, є специфічні хвороби, при яких остеопороз розглядається як ускладнення. Застосування медикаментів є теоретично змінним фактором, хоча в багатьох випадках застосуванню медикаментів, що підвищують ризик остеопорозу, неможливо запобігти.

Незмінні. Найбільш важливими факторами ризику остеопорозу є старший вік (і в жінок, і в чоловіків) та жіноча стать; недостатність естрогену, що йде слідом за менопаузою, пов'язують зі швидкою втратою мінеральної щільності кістки, тоді як у чоловіків зниження рівня тестостерону має порівняльний (але менш красномовний) ефект [4]. Встановлено, що особи, які належать до білої раси, чи азіатського походження (японці, китайці, в'єтнамці та ін.) набагато більше схильні до розвитку остеопорозу, ніж особи чорної раси. Очевидно, цю різницю можна пояснити тим, що одним із факторів, що сприяють первинному остеопорозу, є недостатнє накопичення кісткової тканини в перші 30 років життя; в чорних же більша маса кісткової тканини й вміст у ній мінеральних речовин, незважаючи на відносно низьку швидкість остеогенезу (видно, швидкість резорбції кістки в них також різна) [3]. Ті, в кого сімейний анамнез обтяжений переломом чи остеопорозом, є в групі підвищеного ризику; спадковість переломів, як і низької мінеральної щільності кісток, є досить високою, коливаючись від 25% до 80%. Є щонайменше 30 генів, асоційованих з розвитком остеопорозу [5]. Ті, хто вже мав перелом, мають щонайменш вдвічі більший шанс мати ще один перелом, порівняно до особи того ж віку і статі [6].

Потенційно змінювані:

– Зловживання алкоголем – малі дози алкоголю не підвищують ризик остеопорозу й навіть можуть бути корисними, але хронічне зловживання алкоголем [7], особливо в молодшому віці, підвищує ризик суттєво [8].

– Недостатність вітаміну D [9] – мала кількість циркулюючого вітаміну D звична для старшого населення в усьому світі [10]. Незначна недостатність вітаміну D призводить до підвищеного синтезу паратгормону (ПТГ), ПТГ підвищує резорбцію кістки, призводячи до втрати кісткової маси [10]. Позитивний зв'язок існує між рівнем 1,25-дигідроксихолекальциферолу й рівнем мінеральної щільності кістки, тоді як ПТГ негативно пов'язаний з мінеральною щільністю кістки [10].

– Тютюнопаління – інгібує активність остеобластів і є незалежним фактором ризику для остеопорозу [7, 11]. Паління також призводить до підвищеного руйнування екзогенного естрогену, нижчої маси тіла та більш ранньої менопаузи, все це робить внесок у нижчий рівень щільності кісток [10].

– Розлади харчування – мають важливу й комплексну роль у підтриманні хорошого стану кісток. Виявлені фактори ризику включають низький рівень вживання кальцію і/або фосфору, магнію, цинку, бору, заліза, фтору, вітамінів А, К, Е і С (і D у випадках, коли шкіра під дією сонячного проміння не забезпечує його достатньої кількості). Надлишок соди є фактором ризику. Підвищена кислотність крові, що, як відомо, є антагоністом кістки, може бути пов'язана з харчуванням [12]. Дехто пов'язує низьке споживання білків з нижчим піком кісткової маси та нижчим рівнем щільності кісток у старшому віці [10]. З іншого боку, деякі науковці визначали низький вміст білків у харчуванні як позитивний фактор, оскільки білок є однією із причин дієтично обумовленої кислотності. Зрушення балансу від омега-6 до омега-3 полінесатурованих жирів також є одним з факторів ризику [13].

– Вживання великої кількості білків – дослідження показали зв'язок між дієтами, багатими на тваринні білки, та збільшенням втрати кісткового кальцію із сечею [14, 15, 16].

– Низька маса/неактивний спосіб життя – перебудова кістки відбувається як відповідь на фізичний стрес, і важкі вправи можуть підвищувати пік кісткової маси, що досягається до 25-30 років. У дорослих фізична активність допомагає підтримати кісткову масу й збільшити її на 1-2%. Неактивний спосіб життя може призвести до значної втрати кісткової маси [10]. Частота остеопорозу нижча в людей із надмірною масою тіла [17].

– Надмірна фізична активність – надмірне тренування може призвести до постійного травмування кісток, що може викликати виснаження механізмів, описаних вище. Є велика кількість прикладів марафонних бігунів, у яких розвинувся тяжкий остеопороз надалі. У жінок важкі вправи можуть вести до зниження рівня естрогенів, що сприяє остеопорозу. На додаток, інтенсивне тренування без адекватної компенсації в харчуванні підвищує ризик.

– Важкі метали – встановлена велика асоціація між кадмієм та остеопорозом. Низькі рівні кадмію пов'язані з підвищеною втратою кісткової маси в обох статей, ведучи до больового синдрому та підвищеного ризику переломів, особливо в старшого населення та в жінок. Вищі рівні кадмію призводять до остеомаляції (розм'якшення кістки) [18].

– Газовані напої – деякі дослідження вказують на те, що газовані напої (багато з яких містять фосфатну кислоту) можуть підвищувати ризик остеопорозу [19]; інші припускають, що газовані напої можуть витискати напої, що містять кальцій, з раціону, сприяючи виникненню остеопорозу [20].

– Кофеїн – всупереч загальній думці, нема ніяких доказів, які б пов'язували вживання кофеїну з остеопорозом [21].

– З остеопорозом пов'язано багато хвороб і розладів [22]. У деяких з них основний механізм впливу на метаболізм кісткової тканини прямий, тоді як у інших їх багато або вони нез'ясовані.

– Загалом, іммобілізація спричинює втрату кісткової маси (за правилом «використовуй або втрачай»). Наприклад, місце-

вий остеопороз може виникнути після довгої іммобілізації зламаної кінцівки. Це також більш поширено серед активних пацієнтів, у яких високий обмін кісткової тканини (наприклад, у атлетів). Інші приклади включають втрату кісткової маси в космічних польотах чи в людей, які прикуті до ліжка чи до інвалідного візка.

– Гіпогонадичні стани можуть викликати вторинний остеопороз. Вони включають синдром Тернера, Кляйнфельтера, Калмана, нервозну анорексію, андропаузу, гіпоталамічну аменорею чи гіперпролактинемію [23]. У жінок естроген виступає медіатором гіпогонадизму. Він може проявлятися у вигляді ранньої менопаузи (до 45 років) або довгою пременопаузальною аменореєю (понад 1 рік). Двобічна оваріектомія чи рання менопауза викликає дефіцит продукції естрогену. У чоловіків причиною є недостатність тестостерону (наприклад, андропауза чи хірургічне видалення яєчок).

– Ендокринні розлади, що призводять до втрати кісткової маси, включають синдром Іценко-Кушинга, гіперпаратиреоз, тиреотоксикоз [10], гіпотиреоз, цукровий діабет 1 і 2 типів [24], акромегалію й наднирникову недостатність [22].

– Погане харчування, парентеральне харчування [10] й мальабсорбція можуть призвести до остеопорозу. Харчові й шлунково-кишкові розлади, що можуть сприяти остеопорозу, – це хвороба Крона [10], непереносимість лактози, операція [23] (після гастректомії, кишкового шунтування чи резекції кишківника) і тяжкі захворювання печінки (особливо первинний біліарний цироз) [23]. Пацієнти з булімією також схильні до остеопорозу. У людей з повноцінним харчуванням може розвинутись остеопороз внаслідок порушення всмоктування кальцію і/або вітаміну D. Також певну роль відіграють вітамін К, вітамін B_{12} та інші мікронутрієнти.

– Пацієнти з ревматологічними розладами, такими як ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт [23], системний червоний вовчак і поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит мають підвищений ризик остеопорозу як від захворювання, так і від інших факторів ризику (значна роль глюкокортикоїдів). Також можуть мати вплив системні хвороби, такі як амілоїдоз та саркоїдоз.

– Ниркова недостатність може призвести до остеодистрофії.

– Гематологічні розлади, пов'язані з остеопорозом, – це множинна мієлома [23] та інші моноклональні гемопатії [24]: лімфома й лейкемія, мастоцитоз [23], гемофілія, серповидно-клітинна анемія й таласемія.

– З остеопорозом пов'язують деякі спадкові хвороби – недосконалий остеогенез, синдром Марфана [23], гематохроматоз [10], гіпофосфатазія, глікогеном, гомоцистинурія, синдром Елерса-Данлоса [23], порфірія, синдром Менкеса, бульозний епідермоліз, хвороба Гоше.

– Особи зі сколіозом невідомої етіології також мають підвищений ризик остеопорозу. Втрата кісткової маси може бути ознакою комплексного регіонального больового синдрому. Остеопороз також часто зустрічається в людей із хворобою Паркінсона й ХОЗЛ.

– Деякі медикаменти пов'язані зі збільшенням ризику остеопорозу, класично пов'язують тільки гормони й антиконвульсанти, але є докази впливу деяких інших ліків також.

– Гормонально-індукований остеопороз виникає внаслідок застосування глюкокортикоїдів – аналогічно синдрому Іценка-Кушинга – й вражає в основному осьовий скелет. Деякі вчені рекомендують профілактичне лікування пацієнтам, що приймають еквівалент 30 мг гідрокортизону (7,5 мг преднізолону), особливо коли терапія триває понад 3 місяці [25]. Прийом глюкокортикоїдів через день ситуації не змінює [26].

– Барбітурати, фенитоїн та інші гормоно-індукуючі протиепілептичні засоби швидше за все прискорюють обмін вітаміну D [27].

– Замісна терапія L-тироксином у надмірних дозах сприяє остеопорозу в такий самий спосіб, що й тиреотоксикоз [22]. У клініці це трапляється при гіпотиреозі.

– Деякі ліки індукують гіпогонадизм, наприклад інгібітори ароматази, що застосовуються при раку молочної залози, метотрексат та інші анти-метаболіти, агоністи гонадотропін-рилізинг гормону.

– Антикоагулянти – довготривале застосування гепарину, варфарину (та інших кумаринів) підвищує ризик остеопоротичного перелому [28, 29].

– Інгібітори протонної помпи – гальмують продукцію шлункового соку, що впливає на всмоктування кальцію [30].

– Тіазолідиндіони (застосовуються при діабеті) – розиглітазон і, можливо, піоглітазон [31].

– Постійна літіумна терапія [22].

Діагностика остеопорозу. Важливе місце в діагностиці постменопаузального остеопорозу займає антропометрія (В.В. Поворознюк, О.П. Дмитренко, 2002). У даної категорії пацієнтів вона передбачає вимірювання зросту, вираженості грудного кіфозу за допомогою кіфометра. Виражений кіфоз, при якому збільшується відстань від потиличного горба до стіни й меншає відстань від XII ребра до гребеня здухвинної кістки, в поєднанні із втратою зросту понад 4 см свідчить про наявність остеопоротичного перелому як мінімум одного хребця. Для визначення темпів втрати зросту використовують наступну методику: вимірюють зріст за допомогою звичайного ростоміра, відстань між кінчиками III пальців розведених рук (величина попереднього росту) та порівнюють обидві величини. Для точного вимірювання зросту користуються електронними ростомірами. Зменшення зросту в динаміці на 6 мм може вказувати на появу нового компресійного перелому хребта. Крім вимірювання зросту, в клінічній діагностиці вертебрального остеопорозу використовують визначення та порівняння між собою відстаней від верхівки тімені до лобкового симфізу та від симфізу до ступень, які в нормі однакові. Зменшення першого показника порівняно із другим більш ніж на 5 см свідчить про наявність остеопорозу.

Серед багатьох чинників, що мають значення в розвитку порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини й остеопорозу, важливе місце відводиться особливостям будови тіла людини.

Найбільш простим, дешевим та доступним методом діагностики остеопорозу є рентгенографічний метод. Трабекулярна резорбція тіл хребців на рентгенограмах виявляється потоншенням поперечних трабекул аж до їх повного зникнення та потовщенням поздовжніх трабекул, орієнтованих за лініями навантаження. Це призводить до виникнення картини «смугастої» кістки. Саме ця ознака відрізняє рентгенологічну картину остеопорозу від остеомаляції. Втрата губчастої кістки спричиняє також посилення контурів замикаючих пластинок, що нагадує картину «порожньої коробки» або «віконної рами».

Проте рентгенографія є досить неточним методом оцінки втрати кісткової тканини хребта. Тому для визначення остеопоротичних деформацій краще застосовувати метод рентгеноморфометрії, який передбачає вимірювання трьох висот і довжини тіла хребця, а також визначення їх співвідношення у вигляді морфометричних індексів. Найпоширенішим методом діагностики вертебрального остеопорозу є методика McCloskey, яка передбачає вимірювання передньої, середньої й задньої висот тіл хребців від Th_4 до L_5 та порівняння даних показників з такими ж у молодих здорових людей (В.В. Поворознюк, Т.В. Орлик, 2002). Стандартне відхилення висот тіла хребця від 0 до (-1) SD вважається нормою, від (-1) до (-2,5) SD свідчить про остеопенію та менше за (-2,5) SD — вказує на остеопороз.

Серед морфометричних індексів у діагностиці остеопорозу широко використовуються індекси рентгенограм кистей та хребців. Найбільш поширені з них — індекси Barnett-Nordin, Exton, Рохліна, «остеопоротичний індекс» (Є.П. Подрушняк, 1987) та ін.

Індекс Barnett-Nordin, або метакарпальний індекс, запропонований авторами в 1960 р., розраховують за рентгенограмами кистей. На другій метакарпальній кістці в найвужчому місці медулярної порожнини (або посередині кістки) вимірюють загальну ширину (діаметр) та ширину (діаметр) медулярної порожнини. Індекс обчислюють спеціально за формулою.

Для діагностики остеопорозу також використовується еталонна денситометрія. Цей метод базується на оцінці поглинання рентгенівських променів кісткою при проведенні рентгенографії з використанням стандартизованої плівки. Стандартом денситометричних значень є алюміні-

євий клин, що складається з 8-10 сходинок, кожна по 0,5 мм. Застосування високочутливих комп'ютеризованих пристроїв для обробки зображення зробило можливим швидкий аналіз серійних рентгенограм кістки. Після сканування рентгенівського зображення комп'ютер оцінює щільність кортикальної та трабекулярної кістки й трансформує отримані значення в одиниці відносної оптичної щільності. За еталонною денситометричною шкалою (щільність сходинок алюмінієвого клина) реєструються справжні значення щільності кістки, яка досліджується. Застосування денситометричного еталона дало змогу мінімізувати варіації при визначеннях щільності кортикальної та трабекулярної КТ.

Застосування сучасної обчислювальної техніки для кількісної оцінки кісткової структури за рентгенограмами — найбільш перспективний напрям у рентгенологічній остеології. Введення за допомогою TV-камери або сканера в пам'ять комп'ютера рентгенівського зображення дає змогу за створеним алгоритмом оцінити наступні параметри кісткових трабекул: кількість, ширину, висоту, площу й щільність. Програма індивідуально оцінює параметри кожної кісткової структури та міру їх відхилення від фізіологічної вікової норми, що підвищує ефективність клінічної діагностики стану скелета [2].

У відділі клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології та Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу розроблено новий метод оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини: «Спосіб оцінки стану кісткової тканини та пристрій для його виконання» (Патент № 200101102115 від 11.01.2001; автори: В.В. Поворознюк, В.О. Шалаєв, В.О. Чабанний, О.П. Дмитренко) та створено АРМ «Остеолог».

На першому етапі пацієнту в положенні сидячи виконують рентгенографію кисті. Кисть пацієнта розміщують впритул до пластикової опори пересувного фіксатора та фіксують за допомогою манжети із застібкою, в результаті чого метакарпальний відділ кисті розміщується чітко над віконцем пристрою, паралельно ступінчастому клин-еталону.

Отримане зображення на стандартизованій рентгенограмі за допомогою слайд-сканера серійного виробництва з оптичною розподільчою здатністю не нижче 10 ліній на 1 мм перекодовується в цифрове зображення для подальшої математичної обробки та визначення оптичної щільності кісткової тканини за допомогою програми фотоденситометрії «OSTIM+».

У стандартних, побудованих у напівавтоматичному режимі оператором ПЕОМ ділянках проекції епіфізів III п'ясткової кістки та діафізів II, III, IV, V кісток, ведуться розрахунки відносної щільності кісткової тканини, автоматично виконуються розрахунки індексу Barnett–Nordin для кожної трубчастої ділянки кістки й в таблицю заносяться середні значення інтегральних параметрів. Вимірювання оптичної щільності кісткової тканини проводять у стандартних, побудованих пропорційно розмірам кістки, ділянках рентгенограми, які визначаються за заданою схемою відповідно до анатомічних орієнтирів (зони в центрах обох епіфізів та посередині між виростками дистального епіфіза III п'ясткової кістки) на сканованому зображенні кісткової основи. Діаметр кістки та діаметр медулярної кісткової порожнини розраховують автоматично після визначення зони сканування (посередині відстані між найбільш віддаленими краями епіфізів кісток). Разом з тим в інтерактивному режимі визначають оптичну щільність сходинок алюмінієвого еталона на його проекції за допомогою заданих віртуальних вимірювальних рамок; за отриманими даними будується графік залежності оптичної щільності еталона від його товщини й визначаються коефіцієнти розрахунків в умовних одиницях. Математична обробка проводиться за допомогою запропонованої комп'ютерної програми «OSTIM+» з алгоритмом розрахунку щільності кісткової тканини в умовних одиницях відповідно до каліброваних значень еталона. Отримані результати подаються у вигляді таблиці й заносяться до звітної форми карти обстеження пацієнта.

На підставі обстежень жінок віком 20-85 років отримано регресійну криву, яка ха-

рактеризує зміну показників інтегрального кортикального індексу залежно від віку в представниць української популяції (В.В. Поворознюк зі співавт., 2001). Після комплексної оцінки стандартизованих рентгеноденситограм периферичних кісток скелета з використанням системи алгоритмічних обрахунків на програмно-апаратному комплексі розроблено протокол рентгеноденситометричного обстеження, що містить показники кортикальних індексів, інтегральний кортикальний індекс, індекс маси тіла, показник біологічного віку кісткової системи та ступеня постаріння кісткової тканини.

Проведені дослідження (В.В. Поворознюк, О.П. Дмитренко, 2002) довели можливість використання запропонованого методу для виявлення пацієнток з ризиком остеопоротичних переломів. Денситометричні показники були вірогідно нижчими у хворих з наявністю остеопоротичних переломів в анамнезі в порівнянні з пацієнтками контрольної групи (без переломів).

Для кількісної оцінки мінеральної щільності кісткової тканини використовуються радіонуклідні методи — одно- або двофотонна абсорбціометрія, моно- або двохенергетична рентгенівська денситометрія, кількісна комп'ютерна томографія, кількісна ультразвукова денситометрія.

Методи фотонної денситометрії засновані на поглинанні кістковою тканиною енергії фотонів радіонуклідів, спрямованих вузьким пучком через каліматор, і реєстрації «піків накопичення» сцинтиляційним детектором. Із цією метою найчастіше застосовують γ-випромінювання радіонуклідів 125I, 241Am, 163Gd. Ці методи пояснюють приблизно 60-80% змін у міцності КТ. Двофотонна абсорбціометрія застосовується для вимірювання кісткової маси поперекових хребців та проксимальної ділянки стегна. Точність методу варіює в межах 2-4%. Двофотонна абсорбціометрія дає можливість визначати мінеральну щільність поперекових хребців. Дослідження хребта проводиться в передньо-задній проекції. Недоліком методу є збільшення відсотка похибки за наявності остеофітів та кальцинозу аорти в осіб літнього та старечого віку.

За останні роки дві найбільш відомі компанії з виробництва діагностичного обладнання для остеології — Lunar Corp. і Hologic Inc. — почали випускати двохенергетичні рентгенівські денситометри (Dual Energy X-Ray Absorptiometry — DXA). На сьогодні рентгенівська денситометрія є золотим стандартом для визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) хребта, ділянки стегна й усього скелета. DXA-денситометри забезпечують надзвичайну швидкість та високу точність вимірювань. Застосування рентгенівських денситометрів надало можливість оцінювати розвиток остеопорозу протягом кількох місяців, що відкрило нові перспективи для клінічних спостережень за ефективністю методів його лікування.

Основним стимулом для розвитку даного методу стала необхідність у технології вимірювання центральної губчастої кісткової структури. Оскільки в постменопаузальному періоді втрата губчастої кісткової тканини відбувається швидше, ніж компактної речовини, стан губчастої кістки має основне значення.

У клінічній практиці вимірювання кісткової маси проводиться з метою діагностики її зниження, запобігання переломам кісток та тривалого контролю. ДРА володіє якостями, необхідними для розв'язання зазначених завдань. Розвиток більш швидких технологій ДРА-сканування з використанням віялоподібного та точкового пучків дає змогу скоротити час і вартість багаторазових вимірювань різних ділянок скелета.

Слід зазначити, що останні модифікації рентгенівських денситометрів уможливлюють проведення точної морфометрії хребців грудного та поперекового відділів хребта. Доза радіаційного навантаження при скануванні всього хребта при цьому в 5 разів нижча за дозу опромінення, що отримується при звичайній рентгенографії. Рентгенівський денситометр дає змогу досягти якості зображення, близької до радіографічної. Це зумовлює легкість ідентифікації структури хребців: склерозовані суглобові поверхні, остеофіти, замикаючі пластинки.

Кількісна комп'ютерна томографія може визначити в трьох вимірюваннях справжню об'ємну щільність (мг/см^3) губ-

частої або компактної кістки в будь-якій частині скелета. При ККТ отримують зображення тонкого поперечного зрізу тіла хребця, що дає змогу визначити об'ємну щільність мінеральних речовин кістки (г/см^3) порівняно з еталоном, незалежно від навколишнього кортикального шару та наявності кальцинозу аорти. Таким чином, кількісна комп'ютерна томографія дає змогу визначити щільність тільки губчастої тканини тіл хребців, що привертає все більшу увагу дослідників до методу, оскільки він ще використовується для визначення щільності губчастої кісткової тканини центральної частини хребта. ККТ також використовувалася для оцінки ризику переломів хребта, вимірювання втрати кісткової маси з віком і спостереження за перебігом остеопорозу та інших метаболічних захворювань кісток.

Кількісні ультразвукові (КУЗ) методи було розроблено та запропоновано в останні роки для оцінки стану скелета. Дослідники, які вивчають остеопороз за допомогою КУЗ-методів, повідомили про позитивні результати, й в останні роки фірми-виробники випустили значну кількість різноманітних комерційних апаратів для КУЗ оцінки стану периферичного скелета.

Сьогодні ультразвукова денситометрія, або ультрасонометрія, — загальноприйнятий метод оцінки кісткової тканини *in vivo*, який клінічно еквівалентний аксіальній рентгеноденситометрії й кращий за периферичну денситометрію. На початок 1999 року в усьому світі нараховувалось близько 5000 ультрасонометрів, які використовують для вимірювання трабекулярної кісткової тканини п'яткову кістку. Інші 1000 приладів застосовують для вимірювання швидкості поширення ультразвуку (ШПУ) компактну великогомілкову кістку, фалангу пальця та передпліччя.

Стан скелета може бути оцінений різноманітними методами, включаючи гістоморфометрію та різні види денситометрії (однофотонна й двофотонна абсорбціометрія, двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія, кількісна комп'ютерна томографія, ультразвукова денситометрія). Гістоморфометрія є інвазивною методикою, що має значну вартість, тривалий цикл обробки та обмежена єдиною ділянкою скелета (гребінь здухвинної кістки). Денситометрія — точний і атравматичний метод, надзвичайно необхідний для оцінки структурно-функціонального стану КТ та діагностики остеопорозу, оцінки ефективності лікувально-профілактичних заходів, але потребує певного часу для того, щоб виявити зміни в КТ при впливі на неї різних лікарських засобів.

Біохімічні методи дослідження застосовуються в діагностиці різних захворювань кісткової системи. Визначення вмісту паратиреоїдного гормону, кальцію, фосфору, 25(OH)D_3 в сироватці, рівня екскреції кальцію та фосфору із сечею дає можливість проводити диференціальну діагностику між метаболічними захворюваннями. Біохімічні маркери ремоделювання, які визначають у крові та сечі, доповнюють неінвазивні методи діагностики або забезпечують безпосередньою інформацією про структурно-функціональний стан кісткової тканини. Маркери метаболізму реагують швидше порівняно з денситометричними показниками на вплив різних факторів на кісткову тканину [2].

Роль FRAX. У епідеміологічних дослідженнях було виявлено оберненопропорційну залежність між кістковою масою й переломами. Ризик остеопоротичного перелому підвищується, коли МЩКТ знижується, в результаті чого ризик перелому збільшується в 1,5-3 рази на кожне SD зменшення МЩКТ [32]. Значний вік та низька МЩКТ тісно пов'язані з вищим ризиком переломів у постменопаузальних жінок [33] і результати численних досліджень наводять покази до профілактики переломів у пацієнтів з остеопорозом [34]. На даний час багато директив рекомендують оцінювати МЩКТ у пацієнтів у поєднанні із клінічними факторами ризику (CRF) для прийняття рішення щодо лікування. Використання Т-рахунків має багато переваг, тому, що цей метод простий і широко застосовуваний, добре корелює з ризиком переломів і за допомогою нього можна визначити деяких пацієнтів з високим ризиком. Проте, більшість переломів стається у великій групі літніх жінок без остеопорозу, з МЩКТ у остеопенічному діапазоні [35].

Більше того, було встановлено декілька інших незалежних факторів ризику переломів, які МЩКТ не може відобразити [36, 37]. Таким чином, МЩКТ не може надійно передбачити всіх осіб, які зазнають перелому в майбутньому.

Все більше переконуючись, що метод Т-рахунків сам по собі не є оптимальним провісником ризику переломів, група, що відповідає за метаболічні захворювання кісток у ВООЗ, нещодавно розробила інші методи оцінки ризику переломів. У 2008 році був виданий метод оцінки ризику переломів (FRAX), у якому застосовуються клінічні фактори ризику (CRF) з/без МЩКТ для передбачення ризику переломів у чоловіків та жінок [38, 39]. Розробку FRAX підтримали такі організації, як Всесвітня асоціація остеопорозу (IOF), Національна асоціація остеопорозу (NOF), Американське товариство дослідження кісток і мінералів та Всесвітнє товариство клінічної денситометрії. Інструмент FRAX (http://www.shef.ac.uk/FRAX) вираховує 10-річну імовірність виникнення перелому стегна або остеопоротичного перелому. Остеопоротичним переломом називають перелом стегна, передпліччя та плеча при падінні з висоти росту людини або клінічний, рентгенологічно підтверджений перелом хребта. Оцінка 10-річної ймовірності перелому розраховується в чоловіків чи жінок, враховуючи вік, індекс маси тіла і CRF [40-49]:

– Перелом у минулому – перелом після 18 років у результаті травми, від якої в здорової людини перелому не виникло б.

– Перелом стегна в батьків.

– Куріння на даний момент.

– Глюкокотикоїди – «так», якщо пацієнт приймав оральні глюкокортикоїди понад 3 місяці в добовій дозі 5мг і більше преднізолону (чи еквівалентні дози інших глюкокортикоїдів).

– Ревматоїдний артрит.

– Вторинний остеопороз – відповідь «так», якщо в пацієнта є захворювання, зв›язок яких з остеопорозом доведений. До них відносяться діабет 1 типу (інсулінозалежний), недосконалий остеогенез у дорослих, нелікований та існуючий на протязі довгого часу гіпертиреоз, гіпогонадизм чи передчасна менопауза (у віці до 45 років), хронічне недоїдання чи мальабсорбція й хронічне захворювання печінки.

– Алкоголь 3 од. і більше на день – відповідь «так», якщо пацієнт вживає 3 і більше одиниці алкоголю на день. Одиниця алкоголю в різних країнах незначно коливається від 8 до 10 г алкоголю. Це відповідає стандартному келиху пива (285 мл), одній стандартній порції міцного спиртного (30 мл), келиху вина середніх розмірів (120 мл).

Оцінку можна проводити як з, так і без вимірювання МЩКТ шийки стегна.

Моделі оцінки ризику переломів мусять бути калібровані до епідеміології відносно переломів і смертності для кожного окремого регіону чи країни, через значні відмінності в імовірності переломів і смертності в різних регіонах світу [33, 50]. Внаслідок цього, моделі FRAX були розроблені на основі вивчення когорт з Європи, Північної Америки, Азії та Австралії [51]. За відсутності моделі FRAX для певної країни потрібно вибрати країну на замін, з розрахунком на те, що вона відобразить ситуацію в даній країні.

У нещодавно оновлених директивах FRAX включено як інструмент для визначення постменопаузальних жінок, у яких високий ризик переломів, для відбору пацієнтів, яким потрібно провести визначення МЩКТ і для прийняття рішення про лікування (NOF) у Сполучених Штатах [52] і (Національна директивна група остеопорозу [NOGG]) в Англії [53, 54]. Очікується, що FRAX також буде допоміжним у розробці профілактичних досліджень [55].

Незважаючи на свої сильні сторони, FRAX також має й слабкі. По-перше, модель не була затверджена в клінічних дослідженнях, сконцентрувавши увагу на запобіганні переломів у пацієнтів, які включені на підставі доступних даних FRAX. У постфактумних аналізах досліджень із клодронатом і базедоксифеном оцінка індивідуального 10-річного ризику перелому за алгоритмом FRAX визначила пацієнтів з високим ризиком перелому, які відреагують на антирезорбтивну терапію, незважаючи на результати МЩКТ [56-59]. Однак, як тільки МЩКТ шийки стегна та вік відомі, вісім додаткових факторів ризику у FRAX значно не покращили пе-

редбачення перелому хребта в постфактумних дослідженнях алендронату. Досліджено, що поєднання базисного рентгенологічно підтвердженого перелому хребта, МЩКТ шийки стегна та віку – найсильніший провісник майбутнього перелому хребта [60]. Знадобляться подальші дослідження для підтвердження доцільності лікування з метою зниження ризику перелому, коли пацієнтам з високим ризиком переломів проводять лікування на основі результатів FRAX при відсутності морфометричного перелому хребта, перелому стегна чи низької МЩКТ, що наявні в більшості пацієнтів, що мають невертебральний перелом. По-друге, FRAX можна застосовувати тільки для нелікованих пацієнтів. По-третє, підвищений ризик наступного перелому після первинного вважається постійним у часі у FRAX, отож розрахунок за допомогою FRAX на 10-річний період не бере до уваги нівелювання в часі ризику наступного перелому після первинного. Однак, ризик наступного перелому змінюється із часом і є найвищим у перші роки після первинного перелому [61-64]. По-четверте, ризики, пов'язані з падіннями, були явно виключені з розрахунків FRAX. Причинами були нестача стандартизованих методів обчислення й нестача даних профілактики переломів за допомогою заходів, спрямованих на запобігання падінь (FRAX). Однак, ризик падіння вважався ризиком перелому незалежно від кістково-обумовлених ризиків, особливо для невертебральних переломів, включаючи переломи стегна [34, 65, 66]. Kayan [59] доповів, що ризик падіння значно не впливає на протипереломну доцільність клодронату, висловивши думку, що після погодження з іншими факторами, ризик падіння може бути включений в інструменти оцінки ризику переломів. І на кінець, FRAX не включає декілька додаткових факторів ризику переломів, таких, як кількість причин вторинного остеопорозу, дозу й тривалість застосування глюкокортикоїдів [67], опис попередніх переломів (місце, кількість і тяжкість) [68] та нестача вітаміну D [69].

Література

1. *Окороков А.Н.* Диагностика болезней внутренних органов. – М. Мед. лит.- 2003. – Т2. – С. 209-229.
2. *Поворознюк В.В., Григорьева Н.В.* Менопауза и костно-мышечная система. – К., 2004. – С. 119-159.
3. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону под редакцией Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др. В двух томах. – М. Практика. – 2002. – С. 2724-2731.
4. *Melton L.J.* Epidemiology worldwide // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2003. – 32 (1). – P. 1–13.
5. *Raisz L.* Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects // J Clin Invest. – 2005. – 115 (12). – P. 3318–25.
6. *Ojo F., Al Snih S., Ray L.A., Raji M.A., Markides K.S.* History of fractures as predictor of subsequent hip and nonhip fractures among older Mexican Americans // Journal of the National Medical Association. – 2007. – 99 (4). – P. 412–8.
7. *Poole K.E., Compston J.E.* Osteoporosis and its management // BMJ. – 2006. – 333 (7581). – P. 1251–6.
8. *Berg K.M., Kunins H.V., Jackson J.L. et al.* Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density // Am J Med. – 2008. – 121 (5). – P. 406–18.
9. *Nieves J.W.* Osteoporosis: the role of micronutrients // Am J Clin Nutr. – 2005. – 81 (5). – P. 1232–1239.
10. WHO. Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis : report of a WHO scientific group. / http://whqlibdoc.who.int/trs/ WHO_TRS_921.pdf.
11. *Wong P.K., Christie J.J., Wark J.D.* The effects of smoking on bone health // Clin. Sci. – 2007. – 113 (5). – P. 233–41.
12. *Jasminka Z., Jane E.* Nutrition in Bone Health Revisited: A Story Beyond Calcium // Journal of the American College of Nutrition. – 2000. – 19 (6). – P. 715–737.
13. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group // World Health Organization technical report series. – 1994. – 843. – P. 1–129.
14. *Abelow B.J., Holford T.L., Insogna K.L.* Cross-cultural association between dietary animal protein and hip fracture: a hypothesis // Calcified tissue international. – 1992. – 50 (1). – P. 14–18.
15. *Hegsted M., Schuette S.A., Zemel M.B., Linkswiler H.M.* Urinary calcium and calcium balance in young men as affected by level of protein and phosphorus intake // The Journal of nutrition. – 1981. – 111 (3). – P. 553–562.
16. *Kerstetter J.E., Allen L.H.* Dietary protein increases urinary calcium // Journal of Nutrition. – 1990. – 120 (1). – P. 134.
17. *Shapses S.A., Riedt C.S.* Bone, body weight, and weight reduction: what are the concerns? // J. Nutr. – 2006. – 136 (6). – P. 1453–6.

Повний список літератури знаходиться в редакції