

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ
ВРАЧЕЙ-ЭКСПЕРТОВ» МИНТРУДА РОССИИ

На правах рукописи

ТОКАЕВА
САБИНА САЙГИДОВНА

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И СОСТОЯНИЕ
ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ
ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ ПОЗВОНОЧНИКА

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Помников Виктор Григорьевич

Санкт-Петербург

2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ИСТОРИЯ ВОПРОСА, ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА, РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ	11
1.1 Измерение минеральной плотности костной ткани	17
1.2 Профилактика и лечение остеопороза	19
1.2.1 Комбинированная фармакотерапия остеопороза	25
1.3 Реабилитационный прогноз и реабилитационный потенциал пациентов с остеопорозом	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1 Общая клиническая характеристика обследованных больных	42
2.2 Инструментальные методы исследования	45
2.2.1 Методы лучевой диагностики	45
2.2.2 Тонометрия мышц	54
2.3 Методы статистической обработки материалов	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	57
3.1 Неврологические проявления у больных при остеопорозе	57
3.2 Больные, с остеопорозом позвоночника, обследованные с помощью денситометрии	70
3.3 Лечение больных с неврологическими проявлениями остеопороза позвоночника.	75
3.4 Состояние жизнедеятельности у больных с неврологическими проявлениями остеопороза позвоночника	83
.....	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	87
ВЫВОДЫ	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	104

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	106
ПРИЛОЖЕНИЕ	128

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АР	абсолютный риск
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГОСТ	Государственный стандарт
ДРА	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ЗГТ	заместительная гормональная терапия
КТ	компьютерная томография
МПК	минеральная плотность костной ткани
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОР	относительный риск
ОС	остеопороз
ОП	остеопороз позвоночника
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
СМЭР	селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов
СО	стандартное отклонение
РЭГ	реоэнцефалография
ЧБНЛ	число больных, которых необходимо пролечить
ФР	факторы риска
ЭХО-ЭГ	эхо-энцефалоскопия
ЭЭГ	электроэнцефалография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Последние четыре десятилетия в странах с социально ориентированной экономикой значительное внимание уделяется проблеме остеопороза (ОС). Это связано как с увеличением продолжительности жизни населения (заболевание наиболее часто выявляется в средней и старшей возрастных группах), так и в связи с достаточно широким, длительным применением при целом ряде заболеваний гормональных препаратов, которые способствуют возникновению ОС. Результатом ОС, который встречается у каждой 3-4-ой женщины старше 45 лет, является повышенная ломкость костей. Чаще всего наблюдаются переломы тел грудных и поясничных позвонков, запястья и шейки бедра. Полностью излечивается только 25% больных с переломами шейки бедра, 50% остаются нетрудоспособными, в 25% случаев исход летальный. Системе здравоохранения США такие больные обходятся, по меньшей мере в 10-15 миллиардов долларов ежегодно (Бочкова О.П., 1997; Беневоленская Л.И., 1998; Ершова О.Б., Белова К.Ю., 2009; Аметов А.С., Доскина Е.В., 2011; Скрипникова И.А., Явися А.М., 2011; Лесняк О.М., Торопцева Н.В., 2014; Лесняк О.М., 2016).

Остеопороз является заболеванием скелета, для которого характерно снижение прочности костной ткани и повышение риска переломов (Ригз Б.Л., Мелтон Л.Дж., 2000; Лесняк О.М., Беневоленская Л.И., 2009; Лесняк О.М., 2016). В России ОС больны 14 млн. человек, что составляет 10% населения, в то же время у 20 млн. диагностирована остеопения (15%) (сайт <http>). Популяционные исследования, проведенные сотрудниками НИИ ревматологии РАМН, демонстрируют, что ОС страдают 33,8% женщин и 26,9% мужчин старше 50 лет (Аметов А.С., Доскина Е.В., 2011). Статистика развития осложнений ОС удручающая. В течение 60 секунд в мире происходит 7 переломов позвонков и каждые 5 минут – 5 переломов шейки

бедра (Михайлов Е.Е., Мылов Н.М., 2003; Шварц Г.Я., 2008; Аметов А.С., Доскин Е.В., 2011; Скрипникова И.А., Явися А.М., 2011; Courlay M.L. et al., 2016).

В России эти проблемы уже приобрели социальную значимость, но в силу экономических причин российские медики пока делают только первые шаги в данном направлении.

В настоящее время основное внимание в нашей стране уделяется постменопаузальному ОС, по поводу которого проведен ряд конференций и совещаний (Бочкова О.П. 1997; Беневоленская Л.И., 1998; Благосклонная Я.В. и соавт., 2010; Маличенко С.Б. и соавт., 2012; Батудаева Т.И., Спасова Т.Е., 2015; Захаров И.Г., 2016; Захаров И.Г. и соавт., 2016).

Клинические проявления заболевания у пожилых женщин выражаются чаще всего болями, которые усиливаются при нагрузке, в поясничном и грудном отделах позвоночника, в суставах; деформацией фигуры (сутулость, уменьшение роста), чувством тяжести между лопатками, усталостью спины, повышенной утомляемостью, нарушением походки, хромотой; развитием явлений пародонтоза. В последние годы ОС встречается в молодом возрасте, что обусловлено наличием факторов риска. К ним относят генетические и антропометрические особенности (женщины хрупкого телосложения в большей степени подвержены этому заболеванию, чаще болеют представители белой расы); характер питания (дефицит кальция в пище); сниженная физическая активность; нарушения менструального цикла; раннее наступление менопаузы; избыточное потребление кофе, алкоголя; вредные привычки (курение), эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз), длительное применение глюкокортикоидов, экологические факторы и т.п. (Айткен Дж.М., 1985; Симен И., Риггс Б.Л., 1985; Скрипникова И.А., 1997; Бочкова О.П., 1997; Беневоленская Л.И., 1998; Насонов Е.Л., 1997, 1998, 1999, 2003; Насонов Е.Л. и соавт., 1997а, 1997б; Рожинская Л.Я., 1996, 1998а, 1998б; 2005; Насонова В.А., Насонов Е.Л., 2003; Благосклонная Я.В. и соавт., 2010; Дзадзуа Д. и соавт., 2011; Маличенко С.Б. и соавт. 2012; Лесняк

O.M., 2016.; Cooper C., 1991; Delmas P., 1993; Riggs B., Melton J., 1995; Reeve J., 1996; Spangler R., 1996; Bishop N. et al., 2008; IOF, 2011; Schacht E., Ringe J.D., 2011; Helke A. et al., 2016). Полифакторность заболевания выражается в наличии, кроме постменопаузального, других форм ОС: первичного (ювенильного), идиопатического и возрастного (сенильного), а также вторичного, связанного с патологией эндокринных желез, желудочно-кишечного тракта, костного мозга и т.д. (Марова Е.И., 1998; Мазуров В.И. и соавт., 1998; Насонов Е.Л., 1999, 2003; Беневоленская Л.И., 2003; Лесняк О.М., Беневоленская Л.И., 2009; Благосклонная Я.В. и соавт., 2010; Лесняк О.М., 2016; Courlay M.L. et al., 2016).

Многие вопросы, связанные с клиническими проявлениями ОС (наряду с другими специалистами), приходится решать и неврологам.

Ранняя правильная диагностика является залогом успеха в лечении и реабилитации этой многочисленной группы пациентов. Поэтому очень важно выявить неврологические особенности проявлений ОС, наладить систему обучения неврологов в данном направлении, разработать критерии ранней неврологической диагностики, методов лечения, реабилитации, а также оценить имеющиеся нарушения функций, наиболее часто ограничивающие жизнедеятельность и влияющих на качество жизни данной категории больных.

Цель исследования

Разработка критериев неврологических признаков остеопороза позвоночника для возможно ранней диагностики, лечения, профилактики осложнений и решения социальных вопросов при имеющихся ограничениях жизнедеятельности.

Задачи исследования

1. Изучить клинические неврологические особенности проявлений остеопороза позвоночника у больных и выделить наиболее характерные синдромы.

2. Оценить возможности использования результатов дополнительных методов исследования (рентгенография, компьютерная томография, ультразвуковая денситометрия, эхо-энцефалоскопия, электроэнцефалография и др.) для диагностики неврологических проявлений остеопороза позвоночника.

3. Рассмотреть возможности и пути реабилитации, профилактики у больных с неврологическими проявлениями остеопороза позвоночника.

4. Оценить имеющиеся категории ограничения жизнедеятельности у данных больных и инвалидов.

Методология и методы исследования

Методология исследования базируется на теоретических и практических сведениях отечественной неврологии и смежных дисциплин и включает основные принципы диагностики неврологических проявлений на фоне подтверждённого остеопороза позвоночника. Всем пациентам проведено клинико-неврологическое обследование с проведением необходимых (в том числе рентгенологических, денситометрических) методов обследования.

Научная новизна

Впервые на основе комплексного обследования больных с остеопорозом позвоночника (ОП) выделены наиболее характерные клинические неврологические синдромы, встречающиеся у данной категории пациентов. Выявленные особенности клинической картины неврологических проявлений при ОП позволяют проводить дифференциальную диагностику с таковыми при остеохондрозе позвоночника. Показана целесообразность не противопоставления дополнительных методов исследования при установлении диагноза ОП (рентгенография, компьютерная томография, ультразвуковая денситометрия), а польза от их совместного использования.

Обоснована необходимость проведения лечения ОП с неврологическими проявлениями в 2-х направлениях (воздействие на ОС и имеющиеся неврологические проявления). Выделены наиболее выраженные категории ограничения жизнедеятельности, встречающиеся при неврологических проявлениях ОП, и показана необходимость их учета при проведении медико-социальной экспертизы данных больных.

Практическая значимость

1. Предложенная систематизация неврологических синдромов при ОП может быть использована в клинической практике при диагностике данных состояний.
2. Разработаны подходы к лечению больных с неврологическими проявлениями ОП.
3. Выявленные категории ограничения жизнедеятельности могут быть использованы при проведении медико-социальной экспертизы пациентов с неврологическими проявлениями ОП.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Остеопорозу позвоночника, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, принадлежит важная роль в формировании ирритативно-рефлекторно-мышечных и 2-х сторонних корешковых синдромов.
2. Ультразвуковая денситометрия, проведенная при наличии рентгенографического исследования, является важнейшим из критериев, который позволяет не только подтвердить диагноз остеопороза, но и прогнозировать риск развития переломов костей и позвоночника.
3. При лечении остеопороза с неврологическими проявлениями должны использоваться два принципа: воздействие на остеопороз как системное заболевание и лечение имеющихся неврологических проявлений.

4. Остеопороз позвоночника с неврологическими проявлениями наиболее часто приводит к ограничению жизнедеятельности в связи с выраженными двигательными нарушениями и неблагоприятным прогнозом в отношении переломов костей конечностей и позвоночника.

Апробация и внедрение результатов работы

Основные положения, изложенные в диссертации, доложены на 19 Российском Национальном конгрессе «Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2014г.), на научно-практических конференциях Северо-Западного федерального округа РФ с международным участием (г. Сыктывкар, 2014-2015г.), на научном форуме «Мир людей с ограниченными возможностями» (Москва, 2014г.), на Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2014-2016гг.). По материалам диссертации опубликовано 10 работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК России для изложения материалов диссертационных исследований.

Методы комплексного обследования больных с неврологическими проявлениями ОП внедрены в работу неврологического отделения медицинского учреждения поликлиника № 1 Дорожной больницы г. Ростова-на-Дону. Основные положения и выводы диссертации включены в лекционный курс и практические занятия со слушателями Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей-экспертов.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 129 страницах, иллюстрирована 14 таблицами, 5 клиническими примерами, состоит из 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает в себя 122 отечественных и 96 зарубежных источников и приложения.

ГЛАВА 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ИСТОРИЯ ВОПРОСА, ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА, РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

В настоящее время ОС определяется как системное заболевание, характеризующееся снижением костной массы и нарушениями микроархитектоники костной ткани, приводящими к увеличению хрупкости кости и риска переломов (Рожинская Л.Я., 1996, 1998, 2005; Беневоленская Л.И., 1998, 2000; Ершова О.Б., 1998; Марова Е.И., 1998; Чурилов С.Л., 2007; Ершова О.Б., Белова К.Ю., 2009; Лесняк О.Л., Беневоленская Л.И., 2009, Благосклонная Я.В. и соавт., 2010; Шварц Г.Я., 2011; Маличенко С.Б. и соавт., 2012; Побел Е.А., 2013; Лесняк О.М., 2016; Захаров И.С., 2016; Cons. Dev. Confer., 1993; Kanis J.A. et al., 2000, 2001, 2007; Pobel Ye. E. et al., 2013; Shimon V.M. et al., 2014; Overman R.A. et al., 2015).

Высокая распространенность ОС и связанных с ним переломов костей скелета в популяции делает эту проблему одной из наиболее важных для современной медицины (Айткен Дж.М., 1985; Симен И., Ригс Б.Л., 1985; Беневоленская Л.И. и соавт., 1997; Лепарский Е.А., 1998; Насонов Е.Л., 1997, 1998, 1999; Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., 1997а, 1997б; Насонов Е.Л. и соавт., 1997а, 1997б; Спиртус Т.В. и соавт., 1997; Ершова О.Б., Белова К.Ю., 2009; Лесняк О.М., 2010, 2016; Благосклонная Я.В. и соавт., 2010; Шварц Г.Я., 2011; Делягин Р., 2015; Riggs B.L., Melton L., 1986; Kanis J., 1992, 1994, 1995; Melton L. et al., 1996; O'Neill T. et al., 1996; Kanis J.A. et al., 2000, 2002, 2007; Kurate J.F.T. et al., 2013; Kurma M. et al., 2016).

Среди множества скелетных и экстра скелетных факторов риска переломов костей наибольшее внимание привлекает костная масса, которая наряду с минеральной плотностью костной ткани (МПК) может быть измерена с достаточно высокой точностью и является основой для постановки диагноза ОС в клинической практике. Исследовательской

группой ВОЗ были разработаны следующие диагностические критерии для интерпретации результатов измерения МПК у женщин белой расы (World Health Organization, 1994).

Определенный (выраженный) ОС - МПК более чем на 2,5 стандартных отклонения (СО) ниже среднего уровня пика костной массы у молодых здоровых женщин и наличие переломов.

ОС – МПК более чем на 2,5 СО ниже среднего уровня пика костной массы у молодых здоровых женщин.

Снижение костной массы (остеопения) – МПК на 1-2,5 СО ниже среднего уровня пика костной массы у молодых здоровых женщин.

Норма – МПК не более чем на 1 СО ниже среднего уровня пика костной массы у молодых здоровых женщин.

Предложенные четыре диагностические категории удобны для использования в клинической практике, но не совершенны, и для постановки диагноза важное значение имеют данные анамнеза, результаты осмотра больного, дополнительные методы исследования, включая биохимические показатели маркеров костного обмена (Беневоленская Л.И., 1998; Рахманов А.С., Бакулин А.И., 1998; Рожинская Л.Я., 1996, 1998; Скрипникова И.А., 1997; Никитинская О.А. и соавт., 1998, 2013; Беневоленская Л.И., Лесняк О.М., 2008; Благодосклонная Я.В. и соавт., 2010; Дрыгина Л.Б. и соавт., 2015; Delmas P., 1991; Delmas P. et al., 1991; Yates A. et al., 1995; Laugier P. et al., 1994, 1994a; Kanis J.A. et al., 2000, 2002, 2007; Kurma M. et al., 2016)

Основными симптомами при ОС считаются переломы, среди которых наиболее тяжелы переломы бедренной кости, вызывающие длительную заболеваемость и высокую смертность. Переломы позвоночника и лучевой кости встречаются также часто и вызывают боль, деформации и функциональные нарушения у больных ОС, значительно ограничивая их жизнедеятельность и влияя на качество жизни (Первый Российский симпозиум по остеопорозу, Москва, 1995; Михайлов Е.Е., Мылов Н.М., 2003; Помников В.Г. и соавт., 2003; Чурилов С.Л., 2007; Скрипникова И.А.. Кислый

Н.Д., 2010; Аметов А.С., Доскина Е.В., 2011; Фомина Л.А., Зябрева И.А., 2014,2015). Очевидны и психо-эмоциональные последствия физического повреждения для больных и ближайшего социального окружения. Пациенты чувствуют, что стареют и теряют независимость, что вызывает негативные эмоции. Довольно часто потеря костной массы происходит постепенно, незаметно, бессимптомно и диагностируется только после переломов, поэтому ОС называют "безмолвной" эпидемией.

Остеопороз – важная, усугубляющаяся в последние десятилетия проблема всемирного здравоохранения. В США, Европе и Японии ОС страдают не менее 75 миллионов человек, треть которых составляют женщины в постменопаузальном периоде (Беневоленская Л.И., 1998; Насонов Е.Л., 1997, 1999, 2003, 2008; Скрипникова И.А., 1997, 2010; Рябцева И.Т. и соавт., 1998; Беневоленская Л.И., Лесняк О.М.. 2008, 2016; Шварц Г.Я., 2011; Фомина Л.А.. Зябрева И.А.. 2014,2015). Большинство пациентов – люди пожилого возраста, среди которых немало и мужчин. Только в США ОС приводит к возникновению 1,3 миллиона переломов ежегодно, затраты на лечение которых составляют не менее 15 миллиардов долларов в год (Беневоленская Л.И., 1998; Шварц Г.Я., 2011; Overman R.A. et al., 2015). Переломы бедра являются частой причиной длительной заболеваемости и ограничений жизнедеятельности и требуют значительных прямых и косвенных затрат на лечение. Частота смертельных исходов после перелома бедра составляет 10-20%, а половине выживших определяется тяжелая инвалидность. Переломы позвоночника, вызывающие нарушения осанки и уменьшение роста с нарушением двигательной функции, являются, по некоторым данным (Скрипникова И.А., 1997, 2010; Лесняк О.М., Торопцева Н.В., 2014; Лесняк О.М., 2016; Melton J., 1997; Kanis J.A., 2007; Overman R.A. et al., 2015) самыми частыми переломами, но смертность от них составляет 4%. Риск развития остеопорозных переломов бедра у женщин на протяжении всей жизни больше, чем риск развития рака легких, матки и яичников

вместе взятых. А риск развития переломов бедра у мужчин выше, чем риск развития рака предстательной железы.

Из-за увеличения продолжительности жизни в развитых странах мира и увеличения процента пожилых людей в мире ОС становится все более важной проблемой здравоохранения: ожидается, что количество остеопорозных переломов увеличится вдвое в первой половине нынешнего столетия, а также возрастет заболеваемость ОС у мужчин.

Риск развития остеопорозных переломов зависит от максимального количества и прочности кости, достигнутых человеком в течение жизни, и в дальнейшем от скорости потери костной массы. Пик костной массы обычно достигается в ранней молодости, спустя несколько лет после пубертатного периода. В настоящее время большое внимание уделяется факторам, определяющим пик костной массы. Близнецовые и другие семейные исследования доказали как важность генетических факторов в формировании пика костной массы, так и их влияние на последующее развитие ОС. Предполагается, что ОС является полигенным заболеванием и в формирование и контроль костного обмена вовлечено множество генов, среди которых, возможно, ген рецептора витамина D, область активатора витамина D гена остеокальцина, гены типа II коллагена, рецептор эстрадиола и цитокины (Баженов А.Н., Трусов В.В., 1997; Беневоленская Л.И., 1998; Беневоленская Л.И., Финогенова С.Л., 1999; Ермакова И.П., Пронченко И.А., 1998; Марова Е.И., 1998; Шварц Г.Я., 2002, 2008, 2011; Насонов Е.Л., 2003; Рожинская Л.Я., 2005; Ершова О.Б., Белова К.Ю., 2009; Лесняк О.М., Беневоленская Л.И., 2009; Благосклонная Я.В. и соавт., 2010; Скрипникова И.А., Кислый Н.Д., 2010; Дзадзуа Д. и соавт., 2011; Подворотова М.М. и соавт., 2011; Дыдыкина И.С. и соавт., 2013; Захаров И.С., 2016).

Гормональные, нутритивные и другие факторы внешней среды также влияют на формирование пика костной массы. Периоды дефицита эстрогенов (нервная анорексия и аменорея), длительная иммобилизация и бездействие вследствие переломов или других заболеваний, дефицит кальция у молодых

могут приводить к снижению костной массы. Признано, что адекватная физическая активность играет важную роль в достижении высокого пика костной массы (Айткен Дж. М., 1985; Оганов В.С., 1998; Скрипникова И.А., Кислый Н.Д., 2010; Лесняк О.М., 2016).

После достижения пика среднегодовая скорость снижения костной массы составляет 1-2% в год у женщин в постменопаузальном периоде и 0,2-0,5% у мужчин. При отсутствии профилактических мероприятий процесс снижения костной массы у женщин в постменопаузе может резко ускориться и достигать 2-5%, а в отдельных случаях –10% в год. У женщин в большинстве случаев остеопения и ОС являются результатом снижения содержания эстрогенов, чаще всего связанного с менопаузой. В то же время к развитию ОС могут привести и другие причины, обуславливающие эстрогенную недостаточность. Патогенез ОС у мужчин исследован не полностью, но, вероятно, определенную роль играет недостаточность андрогенов. Следовательно, методы профилактики и лечения ОС у мужчин требуют дальнейшей разработки. Отмечено, что у мужчин прогрессивное снижение костной массы начинается в третьем десятилетии жизни и в последующем продолжается.

Известно, что снижение костной массы может быть обусловлено не только эстрогенной или андрогенной недостаточностью. Некоторые неопластические процессы (множественная миелома), метаболические заболевания (гипертиреозидизм), желудочно-кишечные заболевания (синдром мальабсорбции), прием некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикоидов), курение и злоупотребление алкоголем могут приводить к развитию остеопении и ОС (Беневоленская Л.И., 1998; Лепарский Е.А., 1998; Марова Е.И., 1998; Насонов Е.Л., 2003; Рожинская Л.Я., 2005; Шварц Г.Я., 2008, 2011; Маличенко С.Б. и соавт., 2011; Подворотова М.М. и соавт., 2011; Лесняк О.М., 2016; Peel N., Eastell R., 1995; Kanis J.A. et al., 2000, 2002, 2007; Overman R.A. et al., 2015; Kurma M. et al., 2016 сайт www.osteoporoz.ru).

В последние годы, в связи с увеличением в популяции доли лиц пожилого возраста, среди которых преобладают женщины, в постменопаузальном периоде, проблема дорсопатий (ещё один вариант социально обусловленной патологии) начинает рассматриваться и с точки зрения той роли, которую играют в развитии этого процесса остеопоретические нарушения, характеризующиеся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящими к увеличению хрупкости кости и риску переломов (Овдиенко О.А., 2011). По некоторым оценкам, ОС обнаруживается более чем у 30% женщин старше 50 лет (Батышева Т.Т. и соавт., 2004). Развитие постменопаузального ОС связано в первую очередь с недостаточной продукцией эстрогенов, что приводит к нарушению синтеза локальных медиаторов ремоделирования костной ткани. По мнению иностранных авторов, снижение костной массы в результате старения является результатом постепенного истончения трабекул за счёт уменьшающейся активности остеобластов, основная функция которых – продукция костного матрикса и его минерализации (Левицкий Е.Ф. и соавт., 2001). Остеобласты значительно хуже заполняют полости резорбции, созданные остеокластами – клетками, резорбирующими кость. Поэтому, плотность трабекулярных единиц, а соответственно и самих трабекул, постепенно снижается. В активном состоянии остеокласты способны поляризоваться, с возникновением «гофрированного края», являющегося местом активного окисления (ГОСТ 2.105-95). Недостаточная пьезоэлектрическая стимуляция скелета ведёт к торможению и уменьшению количества остеобластов, а также к усиленной деятельности остеокластов, в результате чего развивается ОС (Веселовский В.П., 1991).

В настоящее время крепнет понимание простого факта, что микроархитектоника кости играет критическую роль в определении её механических качеств (Белова А.Н., Щепетова О.Н., 2002). Исследованиями показано, что при потере губчатой кости минералов происходит нарушение структуры трабекулярной решётки. Трабекулы становятся более

разобщёнными, а трабекулярная сцепленность снижается (Кисель Л.А., 1996). Уменьшается число линий склеивания, остеоидная ткань в периосте и вокруг некоторых трабекул прослеживается в виде тонких напластований, что, как известно, свидетельствует о нарушении процесса костеобразования (Баринов А.Н., 2007). Разрушение костной ткани не может, тем не менее, достигать такой степени, чтобы многие балки полностью рассосались. Совсем исчезнувшие костные балки не образуются вновь, истончённые же могут опять увеличиться в объёме и укрепиться (Бадюкин В.В., 2008). Соответственно уменьшение костной массы сопровождается обязательным нарушением костной структуры, приводящим к возникновению ОС и, как следствие, к значительному увеличению хрупкости костей и возможности их переломов (Алиппищев В.Н. и соавт., 1988). ОС часто манифестирует костными деформациями. С возрастом в прогрессировании ОС всё большую роль играют и другие механизмы, основным из которых является дефицит витамина D и развитие резистентности ряда тканей, в том числе костей скелета, к воздействию этого витамина.

Таким образом, измерение МПК является одним из приоритетных направлений не только при диагностике, но и контроле за результатами лечения ОС.

1.1 Измерение минеральной плотности костной ткани

Оценка МПК является «краеугольным камнем» диагностики ОС. В настоящее время существует много способов оценки МПК, позволяющих исследовать как кортикальную, так и губчатую кость. Среди них радиографическая денситометрия, количественная компьютерная томография, количественное ультразвуковое исследование. Все техники, основанные на рентгеновской абсорбциометрии, используют единый принцип, за исключением ультразвукового исследования. Методы отличаются точностью, достоверностью полученных результатов, быстротой

и низкой скоростью измерений МПК, а также низкой степенью облучения, которое получает пациент. Ценность различных методов определяется результатами популяционных исследований (Скрипникова И.А., 1997; Власова И.С., 1998; Мылов Н.М., 1998; Кудрявцев П.С., 1999; Шварц Г.Я., 2002, 2008, 2011; Никитская О.А. и соавт., 2013; Лесняк О.М., 2016; Baran D. et al., 1998; Kanis J.A. et al., 2000, 2008, 2010; Kurma M. et al., 2016).

Наиболее широко распространенными методами измерения МПК являются одно- и двухфотонная рентгеновская денситометрия для периферического (лучевая кость и пятка) и осевого скелета (проксимальный отдел бедренной кости и позвоночник). В ряде исследований было доказано, что, измеряя МПК этими методами, можно предсказать возникновение переломов. К тому же, последние данные позволяют предположить, что измерение МПК в любом участке скелета одинаково информативно для предсказания переломов (Рахманов А.С., Бакулин А.В., 1998; Древаль А.А. и соавт., 1999; Кудрявцев П.С., 1999; Рожинская Л.Я., 2005; Благосклонная Я.В. и соавт., 2010; Скрипникова И.А., Кислый Н.Д., 2010; Шварц Г.Я., 2011; Фомина Л.А., Зябрева И.А., 2015).

Ультразвуковое исследование является диагностическим средством со значительными возможностями для широкого использования в клинической практике благодаря отсутствию радиации и относительно низкой стоимости его проведения. Существуют аппараты для исследования пяточной кости, надколенника, большеберцовой кости и фаланг пальцев кистей (Кудрявцев П.С., 1999). Критерии для клинического использования ультразвука в прогнозе ОС, возможно, сходны с таковыми при измерении костной плотности методами, основанными на рентгеновской абсорбциометрии. Рекомендации по использованию ультразвука для контроля за течением болезни и лечением до настоящего времени обоснованы недостаточно.

Хотя скрининг всех женщин не возможен из-за высокой стоимости обследования, измерение МПК показано у женщин с повышенным риском развития ОС.

Костная денситометрия может применяться также для оценки эффективности терапии. Однако имеется ограниченная информация в отношении рекомендаций по повторным исследованиям. Считается, что измерения костной массы не должны повторяться чаще, чем через год.

Для оценки костного обмена при ОС можно использовать исследование биохимических маркеров, которое наиболее эффективно для контроля терапии ОС между денситометрическими исследованиями. В идеале измерение должно быть выполнено перед началом лечения и через 3 и 6 месяцев.

Известно, что существует прямая зависимость между уровнем костного обмена и скоростью снижения костной массы. Женщины с высоким уровнем костного обмена теряют больше костной массы за продолжительный период времени, и у них выше риск остеопорозных переломов. Некоторые данные свидетельствуют о том, что скорость костного обмена может предсказать риск развития переломов, возможно, независимо от костной массы. В связи с этим биохимические исследования могут быть использованы для предсказания скорости снижения костной массы и предоставить данные для прогностической оценки ОС (Ермакова И.П., Пронченко И.А., 1998).

1.2 Профилактика и лечение остеопороза

Комбинированная фармакотерапия получает всё большее распространение при лечении хронических неинфекционных заболеваний. При этом речь не идёт о полипрагмазии – одновременном назначении больному значительного числа лекарственных препаратов, нередко неоправданном. Комбинированная фармакотерапия предполагает использование рациональных комбинаций лекарственных средств с разным механизмом действия, что позволяет решать комплекс важных вопросов, связанных не только с эффективностью проводимой фармакотерапии, но и с её

переносимостью, и с повышением приверженности пациента к лечению. Указанная современная тенденция распространяется и на область фармакотерапии ОС – заболевания скелета, исходы которого в виде переломов обуславливают его медико-социальную значимость (Шварц Г.Я., 2011; Фомина Л.А., Зябрева И.А.. 2014, 2015).

За последние 20 лет расширились знания о молекулярно-биологических, генетических и других особенностях костного ремоделирования и патогенеза ОС. В связи с этим арсенал лекарственных средств для фармакотерапии ОС и отношение к ним претерпели существенные изменения. Во-первых, перечень антиостеопоретических средств пополнился рядом лекарственных препаратов, в том числе с неизвестным ранее механизмом действия, т.е. новых фармакологических групп – препаратами, не имевшими аналогов в прошлом. Во-вторых, в некоторых существовавших ранее фармакологических группах антиостеопоретических средств, произошли количественные и качественные изменения, в-третьих, изменилось отношение к ряду традиционных, в течение длительного периода применяемых лекарственных средств и, наконец, большинству специалистов всего мира уверены, что фармакотерапия ОС – это длительный, сложный, затратный и не всегда полностью успешный процесс и что индивидуализация фармакотерапии и вопросы приверженности лечению имеют не меньшее значение, чем эффективность и переносимость отдельных препаратов (Аметов А.С., Доскина Е.В., 2011; Шварц Г.Я., 2011; Наумов А.В.. Стерпенова А.В., 2013; Делягин Р., 2015).

К новым оригинальным лекарственным средствам для лечения ОС относится денозумаб – полностью человеческие моноклональные антитела к RANKL – лиганду рецептора-активатора ядерного фактора каппа - В (RANK), белку суперсемейства фактора некроза опухоли, синтезируемому остеобластами (Шварц Г.Я., 2003). Этот препарат очень близок по строению к эндогенному остеопротегерину – белку, блокирующему RANKL и его действие на остеокласты, после длительного клинического изучения

разрешён в 2010г. Управлением по качеству лекарственных средств и пищевых продуктов США (FDA) и Европейской Комиссией по лекарственным средствам (EMA) для лечения постменопаузального ОС и костных нарушений при онкологических заболеваниях (в виде п/к инъекций, проводящихся каждые 6 мес.). Несомненная эффективность деносуаба при лечении ОС не решает важного вопроса о переносимости препарата и частоте и тяжести вызываемых им побочных эффектов. Среди таких эффектов отмечены инфекции мочеполовой и дыхательной систем, запоры, достаточно тяжёлые кожные осложнения и боли в суставах. Полагают, что, как и в случае с препаратами других моноклональных антител, применяемых в последние годы, в частности в онкологии и ревматологии в основе указанных прежде всего инфекционных осложнений на деносуаб лежит основной механизм его действия – блокада RANKL, участвующего не только в регуляции метаболизма кости, но и системных иммунных реакциях (Khosla S., 2009; Cummings S.R. et al., 2009).

Для лечения ОС в 2000-е годы предложены, прошедшие длительные клинические исследования, препараты паратиреоидного гормона: терипаратид – рекомбинантный человеческий 1-34-й фрагмент паратиреоидного гормона (подкожные инъекции по 20 мкг, ежедневно) и рекомбинантный полноразмерный паратиреоидный гормон (1-84), а также стронция ранелат, состоящий из 2 атомов стабильного стронция и 1 молекулы ранеловой кислоты, имеющий высокую тропность к костной ткани и стимулирующий репликацию клеток-предшественников остеобластов (порошок для получения водной суспензии, суточная доза 2 г). Терипаратид и стронция ранелат в настоящее время зарегистрированы в Российской Федерации. По основному фармакологическому эффекту эти лекарственные средства относят к стимуляторам костеобразования. В ряде крупных клинических исследований они продемонстрировали не только способность повышать МПК, но и уменьшать риск как позвоночных, так и внепозвоночных переломов (Рожинская Л.Я., 2005; Рожинская Л.Я. и соавт.,

2006; Лесняк О.М., 2016; Deeks E.D., Dhillon S., 2010; Shimon V.M. et al., 2014).

За последние 10-15 лет существенно расширилась группа разрешённых для лечения ОС бисфосфонатов (БФ) – подгруппы антиостеопоретических средств с наиболее доказанной эффективностью, включённых в качестве средств первой линии в международные и национальные рекомендации и руководства (Аметов А.С., Доскина Е.В., 2011).

В настоящее время в нашей стране для медицинского применения разрешены практически все существующие БФ первого и последующего поколений: этидроновая, клодроновая, ламидоновая, золендроновая, алендроновая, ибандоновая, ризедоновая кислоты, представленные в лекарственных формах для приёма внутрь и для парентерального применения. В 2005г. в Российской Федерации зарегистрирован также первый дженерический препарат алендроновой кислоты – Теванат в таблетках по 10 мг для ежедневного приёма, а в 2006г. – в таблетках по 70 мг для приёма 1 раз в неделю. Появились и другие дженерические версии на основе алендроновой кислоты (Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., 2010; Шварц Г.Я., 2010), что закономерно привело не только к экономическим результатам, но и к значительному снижению переломов и расходов на лечение ОС, о чём свидетельствуют результаты фармакоэкономических исследований, проведенных в Великобритании (Bayly J., Mitchell P.A., 2009).

Расширилась подгруппа антиостеопоретических средств – селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (СМЭР), в которой, наряду с внедрённым в практику в конце 90-х годов 20-го века ралоксифеном, появился лазофоксифен, разрешённый в 2009г. в странах Европейского союза для лечения постменопаузального ОС (Dambacher M.A. et al., 2004; Cummings S.R. et al., 2009; Gennerly L. et al., 2012) – препарат, продемонстрировавший в ряде клинических исследований профилактический и лечебный эффекты и достоверное снижение риска не только позвоночных (что характерно для ралоксифена), но и внепозвоночных переломов.

Накопление опыта длительного применения антиостеопоретических препаратов привело к закономерной коррекции взглядов на отдельные подгруппы препаратов с точки зрения, как их эффективности, так и переносимости. При этом вопросы безопасности фармакотерапии в условиях необходимости её длительного, зачастую пожизненного проведения приобрели особо важный характер. Речь идёт в основном об изменении взглядов на роль и место отнесённых в 90-е годы 20 века (таблица 1),

Таблица 1. – Влияние антиостеопоретических лекарственных средств на МКП и риск переломов позвонков по результатам 3-летних клинических плацебо-контролируемых исследований (по Kanis J.A. et al., 2009 с изменениями Шварц Г.Я., 2011)

Препарат	Изменение МПК в % к контролю	Снижение риска переломов позвонков в %
Кальцитонин	0,5	36
Ралоксифен	2,6	30
Алендронат	6,2	47
Ризедронат	4,3	41
Препараты фтора	8,4	Различия с плацебо недостоверны

К «золотому стандарту» антиостеопоретической терапии – средствам заместительной гормонотерапии (ЗГТ) на основе природных и синтетических эстрогенных и эстроген-гестагенных препаратов. Анализ результатов крупных международных клинических исследований (WHI, HERS), подтвердивший наличие у средств ЗГТ отчетливых профилактического и лечебного действия в отношении постменопаузального ОС, в то же время подтвердил имевшие место и ранее данные о повышении риска развития онкологических заболеваний органов репродуктивной системы и молочной железы, а также тромбоэмболических осложнений у женщин, получавших

эти препараты в течение длительного времени (Kanis J.A. et al., 2009; Lee E. et al., 2010). Одновременно было показано, что ЗГТ не снижает общую и смертность от сердечнососудистых заболеваний (Lee E. et al., 2010). Указанные данные послужили основанием для рекомендаций о крайне осторожном и по строгим показаниям, индивидуализированном назначении этих средств женщинам в постменопаузе и важности своевременного решения вопроса о переводе пациенток с постменопаузальным ОС с эстрогеновых на не содержащие эстрогены лекарственные средства (Lee E. et al., 2010). В последние годы упоминание о ЗГТ как о средствах первой линии практически исчезло из национальных и международных рекомендаций по ведению больных. Исключением, пожалуй, стали Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу («Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение», 2009), в которых разделу о ЗГТ отведено значительное место, а большинство цитируемых источников свидетельствует в пользу этого вида фармакотерапии ОС и концентрирует внимание на противоречивых данных об их переносимости и исходах лечения. Да и заключение и рекомендации (в этом весьма ценном и доказательном документе) весьма противоречивы (Шварц Г.Я., 2011).

В последнее десятилетие претерпели изменения представления об эффективности и безопасности ещё одной группы антиостеопоретических средств – солей фтора (фторидов). Несмотря на информацию о достоверном повышении под влиянием этих препаратов МПК, в современных руководствах и рекомендациях данная группа лекарственных средств не рассматривается (Рожинская Л.Я., 2005) в связи с отсутствием данных о влиянии на риск переломов, а также сомнениями относительно качества образуемой под влиянием фторидов новой кости. Подобная ситуация сложилась и в отношении исследовавшегося ранее другого стимулятора костеобразования – гомона роста (соматотропного гормона), а также и нескольких других лекарственных средств, ранее упоминавшихся в

руководствах и рекомендациях по ведению больных с ОС (например, препараты из группы производных иприфлавона и остеогенон).

В течение анализируемого периода в практику лечения ОС обоснованно были включены пищевые добавки (микронутриенты) в виде солей кальция и природного витамина D. Их самостоятельное использование не является признанным эффективным методом лечения ОС (Ringe J.D. et al., 2007), хотя имеется немало исследований, результаты которых указывают на замедление скорости потери костной ткани на фоне длительного применения солей кальция в дозах 1000 и выше мг/сут. и витамина D в дозах 400-800 МЕ/сут. у лиц с факторами риска, а также в рамках проведения фармакотерапии установленного ОС (Heaney R.P., 2000; Kanis J.A. et al., 2009).

С учётом произошедших изменений в представлениях о патогенезе ОС (Dambacher M.A. et al., 2004; Riggs L.B., Parfitt M.A., 2005), основах его патогенетической терапии и в номенклатуре современных антиостеопоретических лекарственных средств (Riggs L.B., Parfitt M.A., 2005; Qaseem A. et al., 2008; Mitchner N.A., 2009; Curate J.F.T. et al., 2013) их современную классификацию можно представить так, как показано в таблице

1.2.1 Комбинированная фармакотерапия остеопороза

В течение последних двух десятилетий накоплен ограниченный, преимущественно клинический материал, касающийся применения многокомпонентной комбинированной терапии ОС. Так, в ряде исследований изучалась эффективность применения алендроната и средств ЗГТ, препаратов паратиреоидного гормона, ралоксифена (Grenspan S.L. et al., 2003; Adami S. et al., 2008). Имеется информация о комбинированном использовании ралоксифена с фторидами или с терипаратидом. В указанных исследованиях установлено, как правило, развитие адаптивного эффекта комбинированной фармакотерапии, заметно не превышающей

эффективности каждого из препаратов. В указанных исследованиях не отмечено появление каких-либо дополнительных положительных эффектов комбинаций и их достоверного влияния на основной показатель эффективности антиостеопоретической терапии – риск переломов (таблица 2).

Таблица 2. – Классификация современных антиостеопоретических лекарственных средств (Шварц Г.Я., 2011)

Группа	Характеристика основных свойств	Подгруппа	Основные представители
1	2	3	4
Антикатаболические средства	Снижение повышенной костной резорбции, повышение прочности кости, снижение скорости костного ремоделирования, препятствующие нарушению микроархитектоники костной ткани, повреждению трабекул и порозности компактной кости. Хотя препараты могут умеренно повышать массу кости и способствовать её минерализации, эти свойства не являются обязательными	А. Бисфосфонаты Б. Антагонисты RANKL В. Кальцитонины Г. СЭРМ Д. Средства ЗГТ	Алендронат Ибандронат Ризедронат Деназумаб, Кальцитонин лосося Ралоксифен Эстрогены Тестостерон Тиболон
Анаболические средства	Повышение прочности кости за счёт повышения её массы, обусловленного пролонгированием фазы костеобразования и активности клеток остеобластической линии в рамках процессов ремоделирования. Анаболические препараты могут также вызывать повышение периостальной апозиции и способствовать заживлению микропереломов.	Препараты паратиреоидного гормона (ПТГ)	Терипаратид – рекомбинантный человеческий фрагмент ПТГ (1-34) Рекомбинантный человеческий ПТГ (1-84)

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
Антикатаболические и анаболические средства с дополнительными свойствами	Восстановление баланса между фазами резорбции и формирования в процессе костного ремоделирования, усиление и ускорение минерализации вновь сформированной кости, заживление микропереломов	Активный метаболит витамина D и его аналоги Соли стронция	Кальцитриол (1,25(OH) ₂) Альфакальцидол (1α (OH) D ₃) Соли стронция

Несмотря на неоднозначные результаты указанных исследований, идеология комбинированной терапии ОС разделяется многими специалистами. В рамках её развития была разработана оригинальная комбинированная лекарственная форма алендроната и природного витамина D – таблетки, содержащие 70 мг натриевой соли алендроната + 2800 МЕ холекальциферола или 5600 МЕ холекальциферола для применения 1 раз в неделю.

Основой для создания данного препарата явились два обстоятельства. Первое из них – широкое распространение дефицита витамина D в популяции, в первую очередь у лиц пожилого возраста, в том числе у пациентов с ОС (Simonelli C. et al., 2005).

Другое обстоятельство – низкая приверженность врачевным рекомендациям, касающимся постоянного приёма витамина D указанным контингентом больных в рамках проведения фармакотерапии ОС (Lim S-R et al., 2005). В опубликованном клиническом исследовании по оценке комбинированной лекарственной формы (Lips P. et al., 2005) продолжительностью 15 недель, проведенном в 10 центрах США и Западной Европы с участием более 700 пациентов (35 мужчин и 682 женщины в постменопаузе), рандомизированно включённых в две группы (группа алендроната и группа алендроната+ холекальциферол), в группе комбинированной терапии было установлено достоверное повышение уровня

циркулирующего 25 (ОН)D (биологически неактивной прогормональной формы витамина D), традиционно используемого в качестве маркера статуса витамина D. Указанное повышение уровня 25(ОН)D по сравнению с группой пациентов, получавших еженедельно 70 мг алендроната, составило 26%, но в соответствии с существующими критериями дефицита витамина D (Holik M.F., 2007) не достигало значений, свидетельствующих о его устранении.

Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о том, что комбинированное применение указанных веществ сопровождается небольшим достоверным повышением уровня неактивной прогормональной формы витамина D без заметного влияния на характерные изменения маркеров костного ремоделирования, наблюдаемые при проведении монотерапии алендронатом, что расценено авторами публикации как отсутствие влияния на антирезорбтивный эффект алендроната.

Иные принципы были заложены в создание другого комбинированного препарата – тевабон (Шварц Г.Я., 2011).

Входящие в состав комбинированной упаковки Тевабон ингредиенты (алендронат натрия моногидрат, 70 мг в таблетке и капсула алькальцитферола по 1 мкг) в течение длительного периода применяются для лечения ОС (Шварц Г.Я., 2002, 2005, 2009; Рожинская Л.Я., 2005).

Основными показаниями для назначения алендроната являются лечение постменопаузального, сенильного и стероидного ОС. Применение препарата вызывает статистически достоверное увеличение МПК в разных отделах скелета и снижает число переломов тел позвонков, переломов шейки бедра и внепозвоночных переломов иной локализации (Рожинская Л.Я., 2005; Рожинская Л.Я. и соавт., 2006; Лесняк О.М., Беневоленская Л.И., 2009; Шварц Г.Я., 2010; Лесняк О.М., 2016).

Установлено, что по терапевтическому эффекту ежедневный его приём в дозе 10 мг соответствует приёму в дозе 70 мг 1 раз в неделю (Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., 2010; Шварц Г.Я., 2010).

Высокая клиническая эффективность и, в целом, хорошая переносимость алендроната при лечении ОС послужили основанием для включения препарата в перечень лекарственных средств, входящих в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств Минздравсоцразвития в 2005-2010гг., в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств Минздравсоцразвития на 2011г., а также в клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу (2009, 2016).

Другой компонент комбинированного препарата Тевабон, альфакальцитол, является представителем группы препаратов витамина D.

По имеющимся данным лучшими препаратами витамина D в настоящее время считаются кальцитриол и альфакальцитол. Оба эти препарата сходны по спектру фармакологических свойств и механизму действия, но различаются по фармакокинетическим параметрам, переносимости и некоторым другим характеристикам (Шварц Г.Я., 2002, 2005, 2009; Ringe J.D. et al., 2007; Schacht E., Ringe J.D., 2011; Overman R.A. et al., 2015).

Кальцитриол и альфакальцитол относятся к числу наиболее хорошо переносимых и безопасных лекарственных средств, применяемых для профилактики и лечения ОС.

Международный и отечественный опыт применения препаратов активного метаболита витамина D кальцитриола и альфакальцитолола для профилактики и лечения разных типов и форм ОС, а также профилактики падений и переломов суммирован в клинических рекомендациях «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение» 2009г., подготовленных Российской ассоциацией по ОС.

Таким образом, препараты витамина D представляют собой группу эффективных и безопасных лекарственных средств, применяемых главным образом при заболеваниях, в патогенезе которых ведущую роль играет D-

дефицит/недостаточность и связанные с ним нарушения минерального обмена.

Комбинация алендронат 70 мг + альфакальцидол 1 мкг была подробно изучена в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования, в котором участвовало 279 женщин в постменопаузальном периоде с ОС или с остеопенией в возрасте старше 70 лет (Шварц Г.Я., 2003). По результатам продолжающегося 3 года исследования было установлено, что комбинированное лечение сопровождается достоверным повышением МПК в поясничных позвонках (на 6,65%) по сравнению с группой плацебо-алендронат (4,17%), повышением плотности как трабекулярных, так и кортикальных отделов костей (кости предплечья), а также прочности скелета в целом.

В другом 2-летнем клиническом исследовании (Ringe J.D. et al., 2007) было показано, что комбинация алендронат -альфакальцидол по влиянию на МПК поясничных позвонков и шейки бедренной кости, а также по снижению числа вертебральных и вневертебральных переломов достоверно превосходит как комбинацию алендронат+природный витамин Д, так и алендронат+1000мг Са. Кроме того отмечено снижение частоты падений в группе алендронат+альфакальцидол, а также уменьшение частоты и выраженности болевого синдрома, связанного с переломами позвонков.

В третьем клиническом открытом многоцентровом неконтролируемом проспективном 3-х месячном исследовании 818 практикующих врачей ФРГ и 2579 пациентов с ОС отмечено также положительное воздействие Тевабона (Schacht E., Ringe J.D., 2011).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о значительном количестве лекарственных средств, используемых с различной долей успеха в лечении и профилактике ОС. Отметим, что создание комбинированных лекарственных препаратов является важным шагом в развитии современной фармакотерапии этого заболевания, осложнения которого приводят к значительным медико-социальным последствиям и

экономическим потерям нашего общества (Помников В.Г. и соавт., 2003; Шварц Г.Я.. 2011; Наумов А.В., Стерпенова А.А.. 2013).

С разработкой метода остеоденситометрии и созданием остеоденситометров, позволяющих с большой точностью измерять массу (и/или плотность) костной ткани в различных отделах скелета, появилась возможность использовать этот показатель для оценки результатов лечения (Кудрявцев П.С., 1999). Было установлено, что имеется прямая связь между прочностью кости и массой содержащейся в ней костной ткани. Считается, что прочность кости примерно на 80% определяется массой плотности костной ткани. Остальные факторы, не учитываемые при проведении остеоденситометрии, определяющие прочность кости, зависят преимущественно от ее качественных свойств, в частности от сохранности структуры.

Во время лечения любым антиостеопорозным препаратом МПК повышается в большей степени в телах позвонков (обычно оцениваются поясничные позвонки). По этому показателю на первом месте находятся фториды, далее следуют биофосфонаты, затем эстрогены, иприфлавон, кальцитонины и препараты витамина D. Наиболее выраженный прирост МПК отмечается к концу первого года терапии (это свойственно всем без исключения средствам). В случае лечения фторидами – препаратами усиливающими синтез костной ткани – с каждым последующим годом лечения МПК продолжает увеличиваться. При лечении антирезорбционными средствами, после 2-3 лет терапии, как правило, дальнейшего увеличения МПК не выявляется. Лишь в отдельных исследованиях с применением биофосфонатов увеличение МПК в последующие годы отмечалось, но было небольшим.

Все препараты (за исключением фторидов), даже при многолетнем применении, приводят к повышению МПК позвоночника лишь не более чем на 7%. На основании эпидемиологических данных рассчитано, что метод терапии, приводящий к повышению МПК позвоночника или бедренной

кости на 2%, может снизить риск переломов примерно на 16%, а если МПК удастся повысить на 5%, то снижение риска переломов может достичь 40%. В конкретных же случаях результаты лечения будут зависеть от того, при каком исходном значении МПК начато применение препаратов. Если терапия начата у пациента с уже выявляющимися на рентгенограмме компрессионными переломами тел позвонков (то есть когда исходная МПК снижена по сравнению с нормой на 40-50%), то ее влияние на последующие переломы этой локализации, скорее всего, окажутся минимальными.

По определению экспертов ВОЗ, об ОС свидетельствует такое снижение МПК, которое превышает средний показатель нормы (для взрослых лиц молодого возраста) на 2,5 стандартных отклонения, то есть, примерно, более чем на 25% (WHO,1994). Для того, чтобы, согласно этому определению, достичь излечения ОП у пациента с компрессионными переломами тел позвонков, необходимо повысить МПК, как минимум, на 15-25%. Из существующих препаратов этого можно достичь только с помощью фторидов, причем не ранее чем через 3-5 лет лечения. С помощью других средств, обладающих преимущественно антирезорбционным действием, удастся «покинуть» рубрику «остеопороз» только в том случае, если исходное значение МПК было снижено не более чем на 26-30%. Применение этих препаратов имеет преимущественно профилактическое значение. Следует отметить одно важное обстоятельство. Физиологическая убыль костной ткани разной гистологической структуры происходит неравномерно. Утрата трабекулярной ткани начинается примерно на 10 лет раньше, чем кортикальной. Кроме того, скорость убыли трабекулярной костной ткани существенно выше. У пациента с уже имеющимся ОС позвоночника (ОП) количество костной ткани в длинных трубчатых костях, например в проксимальных отделах бедренной кости, может быть снижено лишь умеренно, показатели МПК здесь могут не достигать значений, свойственных ОС. Неодномоментность и неравномерность процессов, приводящих к ОС, характерна не только для костной ткани разного типа строения, но и для

отдельных анатомических областей скелета и даже для находящихся рядом тел позвонков. Эта особенность ОС послужила основанием для отказа от широкого использования термина «системный остеопороз».

Из сказанного следует, что целесообразность применения средств, воздействующих на метаболизм костной ткани, и, возможно, выбор конкретного препарата должны определяться после измерения МПК в нескольких отделах скелета. Если при проведении остеоденситометрии МПК, будучи резко сниженной в телах позвонков, пока не достигла критического значения в шейке бедренной кости, назначение антиостеопоротических средств показано с целью профилактики переломов последней локализации.

С прекращением приема препаратов в большинстве случаев довольно быстро отмечается восстановление существовавшей ранее тенденции к потере костной ткани.

Снижение МПК обычно выявляется в пределах 1 года после прекращения приема эстрогенов, кальцитонинов и алендроната. Лишь в отдельных исследованиях было установлено длительное (до нескольких лет) сохранение достигнутого эффекта после прекращения терапии фторидом натрия и этидронатом. Поэтому фармакотерапию ОС целесообразно проводить годами, без перерывов.

Остеоденситометрия имеет также большое значение для оценки индивидуального эффекта лечения; в зависимости от динамики МПК может быть осуществлен подбор препарата и/или его оптимальной дозы. Существующие пределы точности измерений не позволяют проводить повторные исследования чаще, чем один раз в 6-12 месяцев. Поэтому не вполне ясно, как быстро начинают оказывать действие антиостеопоротические средства. Если судить по динамике уровня биохимических маркеров костной резорбции, действие алендроната развивается уже в первые недели лечения (Adani S. et al., 1995).

1.3 Реабилитационный прогноз и реабилитационный потенциал пациентов с остеопорозом

Переломы костей и позвоночника являются тяжелейшим осложнением развившегося ОС и приводят к значительным медико-социальным и экономическим потерям во многих странах мира (Помников В.Г. и соавт., 2003; Скрипникова И.А., Кислый Н.Д., 2010; Масличенко С.Б. и соавт., 2011; Лесняк О.М., 2016).

Из современного определения ОС следует, что костная масса является главной детерминантой прочности кости и важным компонентом риска переломов. Во многих проспективных исследованиях с использованием двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) было показано, что риск переломов разных локализаций как минимум удваивается при снижении МПК на одно СО. Однако изменение и других качественных характеристик кости (таких, как микроархитектоника, скорость костного обмена, степень минерализации костной ткани и др.) то же может приводить к повышению риска переломов. Поэтому клиническая оценка состояния костной ткани (особенно для медико-социальных целей) должна включать все компоненты риска переломов. В настоящее время из независимых факторов риска (ФР) перелома МПК остаётся единственным показателем, который может быть легко измерен в клинической практике, и поэтому остаётся «краеугольным камнем» в диагностике ОС (Скрипникова И.А., Кислый Н.Д., 2005). С 1994г. используются критерии ВОЗ, основанные на измерении МПК, и пороговым уровнем является уровень Т-критерия – 2,5 СО. Кроме того, согласно рекомендациям европейских руководств, этот показатель служит отправной точкой для назначения специфической терапии ОС. Интересно, что в американских национальных рекомендациях используются менее жесткие пороговые уровни: Т-критерий - 2 СО при отсутствии значимых ФР и – 1,5 СО при наличии ФР [NOF., 1998]. Вот и поэтому, вполне возможно, показатели по ОС в США значительно

опережают таковые в других странах. Предназначением ДРА служит обеспечение критериев ОС, прогностической информации о возможности развития перелома и мониторингирования состояния костной массы у людей, которые получают или не получают специфическую терапию по поводу ОС. В связи с тем, что МПК является одной из детерминант прочности кости, она позволяет оценить только часть риска переломов. Это подтверждается эпидемиологическими исследованиями, в которых было показано, что у 96% женщин после 50 лет низко травматичные переломы происходили без ОС, по данным анализа МПК (Kanis J.A., et al., 2001). Таким образом, нормальная МПК, измеренная с использованием ДРА, не гарантирует, что перелома не произойдет, и это свидетельствует о низкой чувствительности метода. Низкая чувствительность – одна из причин, по которой нецелесообразно проводить популяционный скрининг МПК среди всех женщин в менопаузе.

В настоящее время отсутствуют какие-либо подходящие клинические методы оценки качества костной ткани, независимо от МПК. Определение маркеров костного метаболизма становится всё более доступным, однако в репрезентативных когортах не доказано соответствие их изменений степени снижения прочности кости (т.е. валидность), что не позволяет их использовать для прогноза риска переломов. В то же время во многих исследованиях (проспективных и случай-контроль) обнаружены и хорошо изучены потенциальные ФР переломов, которые в дальнейшем были классифицированы как независимые факторы, влияющие на риск перелома. К ним, прежде всего относятся: низкая масса тела (De Laet C. et al., 2005), предшествующие переломы, связанные с хрупкостью костей (Johnell O. et al., 2007), переломы бедра в семейном анамнезе (Kanis J.A. et al., 2004), курение в настоящее время (Kanis J.A. et al., 2005), длительное использование глюкокортикоидов *per os* (Kanis J.A. et al., 2000), злоупотребление алкоголем – 3 ед. алкоголя и более (1 ед. = 10г. спирта), 285 мл пива, или 120 мл вина, или 60 мл аперитива (Kanis J.A. et al., 2005), ревматоидный артрит (Kanis J.A. et al., 2000), другие причины, вызывающие вторичный ОС (Kanis J.A., 2007).

Среди многих причин вторичного ОС были выделены те, которые статистически значимо повышали риск переломов: заболевания щитовидной железы, в частности не леченый гипертиреоз и гипотиреоз, леченый высокими дозами препарата; не леченый гипогонадизм у мужчин и женщин (удаление яичников, яичек, анорексия, , химиотерапия по поводу рака молочной железы, гипопитуитаризм); воспалительные заболевания кишечника⁴ длительная иммобилизация (например, повреждение спинного мозга, болезнь Паркинсона, инсульт, мышечная дистрофия, анкилозирующий спондилит); трансплантация органов; сахарный диабет 1-го типа. В то время как есть убедительные доказательства этих факторов с риском переломов, независимость их от МПК остаётся не уточненной.

С помощью ряда метаанализов были изучены вклад этих ФР с развитием переломов и их взаимосвязи с последующей валидизацией в 11 независимых когортах, что позволяет выделять пациентов с высоким риском переломов.

Вероятность переломов зависит от возраста, ожидаемой продолжительности жизни и от имеющегося относительного риска переломов, который на практике использовать сложно из-за его нестабильности. К примеру, относительный риск перелома для определённого уровня МПК снижается из-за увеличения распространённости ОС в популяции (Kanis J.A. et al., 2000). В связи с этим в основу выявления больных, которым требуется терапия, положена стратегия поиска лиц с высоким риском переломов и приоритетным направлением в диагностике служит не факт наличия ОС, а оценка риска развития перелома (Kanis J.A. et al., 2000, 2002; J.A.M.A., 2001; Overman R.A. et al., 2015). Поэтому, согласно рекомендациям Международной ассоциации по остеопорозу и ВОЗ, риск перелома, связанного с хрупкостью костей, должен выражаться в виде краткосрочного абсолютного риска (АР), т.е. вероятности события за 10-летний период времени. Период 10 лет выбран потому, что он покрывает предполагаемую

длительность лечения и включает развитие благоприятных эффектов, продолжающихся после прекращения терапии (Kanis J.A. et al., 2002).

Основным преимуществом применения показателя АР является то, что он стандартизирует конечные показатели различных инструментальных методов и участков измерения, применяемых для оценки риска (Скрипникова И.А., Кислый Н.Д., 2010). Более того, этот показатель позволяет учитывать наличие или отсутствие других важных факторов переломов, кроме МПК, и представлять всё в единой системе измерений. Приоритет АР заключается также и в том, что его удобнее использовать в экономическом анализе и экономическом моделировании здоровья населения.

Метод оценки АР переломов (калькулятор разработан в Англии экспертной группой специалистов на основании взаимодействия клинических ФР переломов, возраста и наличия или отсутствия данных о МПК). Используя компьютерную программу можно рассчитать 10-летнюю вероятность перелома отдельно для шейки бедра и других типичных переломов, связанных с ОС (предплечья, плечевой кости, симптоматических переломов позвонков, включая и бедро), у лиц в возрасте от 40 до 90 лет (Kanis J.A. et al., 2000, 2008, 2010). Возможность перелома в течение последующих 10 лет может быть рассчитана у жителей тех стран, для которых установлена категория популяционного риска переломов (табл. 3).

Страны, в том числе и Россия, которые на сегодняшний день не ранжированы по риску переломов (из-за отсутствия полных эпидемиологических данных и оценки популяционного риска переломов), могут использовать категорию страны, показатели распространённости переломов в которой сходны с их локальными статистическими данными (Kanis J.A. et al., 2002). Распространённость переломов разных локализаций в России в среднем близки к таковой в европейских странах (Англия и Германия), отнесённых к высокой категории риска, поэтому российских граждан при исследовании можно вписать в графу «страна» Англия или Германия (Беневоленская Л.И., Лесняк О.М., 2008, 2016).

Предлагаемая модель оценки АР имеет ряд определённых ограничений (Скрипникова И.А., Кислый Н.Д., 2010) и, как и любая математическая, не может предусматривать все сценарии развития заболевания и в практической деятельности надо полагаться на профессионализм и клиническое мышление врача.

Таблица 3. – Страны, для которых установлена категория популяционного риска переломов

Категория риска	Страна	Страны с похожим популяционным риском переломов
Очень высокий	Швеция	Дания, Исландия, Норвегия
Высокий	Великобритания, Италия	Германия, Финляндия, Греция, Венгрия, Нидерланды, Португалия, Швейцария
Средний	Франция, Испания	
Низкий	Турция	

В настоящее время не существует общепринятой точки зрения, какое значение АР считать высоким, средним или низким. Следуя рекомендациям экспертов ВОЗ, пороговые уровни риска должны отличаться в каждой стране, в зависимости от экономической эффективности (соотношение стоимость/эффективность) используемых препаратов для лечения ОС. В канадских клинических рекомендациях принята следующая классификация АР всех представленных в моделях FRAX (инструмент для оценки 10-летнего риска переломов у человека, учитывающий эпидемиологические особенности регионов) низкотравматических переломов: низкий риск – меньше 10%, средний – 10-20%, высокий – более 20%. Если принимать во внимание, что только для шейки бедра $AP > 3$ считается высоким (Siminosky K. et al., 2005).

Согласно алгоритму оценки АР переломов в европейских рекомендациях по ОС, МПК необходимо измерять только со средней вероятностью переломов, т.е. в тех случаях, когда измерение МПК может повлиять на принятие решения о начале терапии. В некоторых случаях у пациентов с высоким риском переломов лечение можно начинать без результатов денситометрии. Однако, если есть такая возможность, надо измерять МПК с целью последующего наблюдения за эффективностью терапии.

Важную клиническую проблему представляет определение пороговых критериев АР для начала терапии и реабилитации. В Швеции для женщин в возрасте 50 лет пороговым уровнем для вмешательства по соотношению стоимость/эффективность является АР перелома шейки бедра на уровне 1,3%. Этот критерий для лиц в возрасте 55, 65, 75 и 85 лет увеличивается до 2,1, 4,2, 8,8 и 17,4% соответственно (Kanis J.A. et al., 2002).

В Великобритании алгоритм терапевтического вмешательства, основанный на оценке АР, позволяет начинать лечение у пациентов с предшествующими переломами при минимальной травме и у лиц в возрасте 65 лет и старше с наличием других ФР без измерения МПК, поскольку экономически обоснован вклад этих ФР в развитие переломов независимо от МПК. Женщинам моложе 65 лет, не имеющим переломов, для назначения терапии должно быть рекомендовано измерение МПК. У этого контингента терапевтическая тактика определяется сочетанием ФР и МПК.

В настоящее время в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) эффективности антиостеопоретических препаратов для оценки снижения риска переломов используется показатель относительного риска (ОР), который представляет собой соотношение рисков у пациентов, получающих препарат, и в контрольной группе. Снижение ОР – это величина, на которую риск перелома снижается при приеме препарата, если риск перелома в контрольной группе принять за 100%. Величина ОР всегда больше, чем АР, выглядит более убедительно и поэтому её выбирают для

демонстрации клинической эффективности в РКИ. Однако результат, представленный с помощью ОР и показателя снижения ОР, не вполне отражает истинные результаты испытания именно из-за того, что эти цифры относительны.

Снижение АР – разница между АР перелома при проведении терапии и в контрольной группе. Таким образом, снижение АР наиболее точно и с наименьшими искажениями отражает пользу, которую даёт метод, и этот показатель иногда называют полезностью вмешательства (therapeutic benefit) (Kanis J.A. et al., 2000). С помощью АР легко определить число больных, которых необходимо пролечить (ЧБНП), чтобы избежать одного неблагоприятного исхода или осложнения. Эта величина, обратная снижению АР ($1/AR$), различается при вмешательствах разными группами препаратов. Например, ралинатом стронция необходимо пролечить 9 человек, чтобы предотвратить 1 перелом, а при использовании бисфосфонатов – 20 человек. «Нормы» ЧБНЛ не существует. Приемлемые величины ЧБНЛ определяются экономическими факторами. Следует также помнить, что ЧБНЛ всегда будет более низким в случае, когда неблагоприятный исход или осложнения встречаются часто в популяции (например, переломы позвонков), и значительно более высоким, если клинический исход встречается редко. Экономическая эффективность препаратов в предотвращении переломов у мужчин и женщин, у которых АР перелома бедра варьировал между 1 и 10%, зависела от возраста (Cooper C., Gehlbach S., 2006). Сравнивать показатели ЧБНЛ некорректно, поскольку они получены в исследованиях, различающихся по дизайну и по ряду параметров, которые должны быть сопоставимы.

Сравнительная характеристика влияния различных вмешательств на АР может быть использована для установления терапевтических возможностей («терапевтических окон») разных антиостеопоретических препаратов. Кроме того, с помощью АР можно установить мишени для действия препарата, играющие основную роль в предотвращении переломов,

использовать специфические препараты в тех клинических случаях, в которых они доказали максимальную экономическую эффективность.

Таким образом, новые подходы к диагностике ОС, основанные на оценке вероятности развития переломов за 10-летний период, и определение пороговых уровней фармакологического вмешательства путём анализа стоимость/эффективность будут способствовать большему охвату населения профилактическими мероприятиями, рациональному использованию диагностических технологий, целенаправленному назначению специфических препаратов для лечения ОС и своевременному применению реабилитационных мер (Скрипникова И.А., Кислый Н.Д., 2010).

С учетом отсутствия значимых исследований по неврологическим проявлениям ОС врачи зачастую не справляются с диагностикой на стадии возможно более эффективной помощи пациентам, особенно при ОП.

Дальнейшие исследования в области ОС и ОП, по-видимому, целесообразно проводить с учетом изучения особенностей клинических проявлений по различным разделам медицинской специализации (в том числе по неврологии). Это в конечном итоге натолкнет ученых на создание новых препаратов для перорального приема, воздействующих на различные звенья патогенеза ОП и его осложнений, особенно селективное их применение с профилактической целью у пациентов, предрасположенных к этому тяжелому заболеванию.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая клиническая характеристика обследованных больных

С учетом поставленных задач в данной работе мы обследовали и анализировали больных различного возраста (от 35 до 90 лет), у которых неврологические проявления были связаны преимущественно с остеопорозом позвоночника (ОП). Всего нами включено в работу 452 больных (130 мужчин и 322 женщины). 109 из обследованных являлись участниками Великой Отечественной войны. 340 больных были обследованы в условиях центра профилактики остеопороза или неврологических стационаров городских больниц и 112 пациентов осматривались в поликлинике при проведении им денситометрического исследования с тщательным анализом имеющихся клинических проявлений. При необходимости анализировались медицинские документы, карты стационарного больного при предыдущих нахождении в больнице. Результаты дополнительных методов исследования и особенностей клиники сравнивались как у групп больных с неврологическими проявлениями ОП, так и контрольной группой, состоящей из 52 больных (17 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 56 до 79 лет с заболеваниями периферической нервной системы спондилогенной этиологии без признаков значимого клинически поражения головного или спинного мозга.

Общие сведения о контингенте обследованных приведены в таблицах 4-6. Более подробные данные о больных представлены при описании результатов исследования.

Таблица 4. – Больные с неврологическими проявлениями ОП, включённые в исследование

Всего больных	Мужчин	Женщин	Возраст (лет)		
452	130	322	До 60	61-70	До 79
			53	260	139
С проведением денситометрии					
202	59	143	46	91	65

Таблица 5. – Больные контрольной группы

Всего больных	Мужчин	Женщин	Возраст (лет)		
			До 60	61-70	До 79
			13	39	–

Всем больным контрольной группы была проведена денситометрия. Больные с неврологическими проявлениями ОП госпитализировались в стационары по направлениям из поликлиник по месту жительства, также обследовались амбулаторно больные в городском консультативно-диагностическом центре профилактики ОС. Анамнестические сведения поступали от самих пациентов.

Все больные проходили тщательное неврологическое и общесоматическое обследование в условиях неврологического или иного стационара: осматривались офтальмологом, отоларингологом, эндокринологом, терапевтом (ревматологом), психологом. В случае включения больного в планируемое исследование каждый из них давал информированное согласие на это. Отказов от дачи информированного согласия практически не встречалось.

Таблица 6. – Распределение 452 больных основной группы по полу, возрасту и преобладающим синдромам

№ п.п.	Преобладающие синдромы	Пол		В о з р а с т (лет)					Общее число
		М	Ж	До 40	41- 50	51- 60	61- 70	71- 90	
1	Остеопороз: всего	130	322	5	6	42	260	139	452
2	Боль в спине	21	165	5	6	8	142	25	186
3	Ирритативно- мышечные синдромы	31	120	3	5	30	95	18	151
4	Корешковые синдромы	40	136	2	1	34	66	73	176
5	Корешково-сосудис- тые и спинномозго- вые расстройства	57	37	-	-	9	63	223	94
6	Церебральные синдромы	122	306	-	-	39	255	134	428

Таблица 7. – Распределение 52 больных контрольной группы по полу, возрасту и преобладающим синдромам

№ п.п.	Преобладающие синдромы	Пол		В о з р а с т					Об- щее чис- ло
		М	Ж	До 40	41- 50	51- 60	61- 70	71- 90	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.	Дорсопатия, всего	17	35	-	7	6	39	-	52
2.	Боль в спине	17	35	-	7	6	39	-	52
3.	Ирритативно-мышечные синдромы	13	20	-	5	4	24	-	33
4.	Корешковые синдромы	11	20	-	2	4	25	-	31

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5.	Корешково-сосудистые и спинномозговые расстройства	7	7	-	4	2	8	-	14
6	Церебральные синдромы	17	33	-	7	4	14	-	25

С целью уточнения диагноза и локализации процесса применялись дополнительные методы исследования: краниография, рентгенография позвоночника и костей, электроэнцефалография, реоэнцефалография, эхоэнцефалоскопия, компьютерная или магнитно-резонансная томография (КТ, МРТ), мышечная тонометрия, ультразвуковая денситометрия. Кроме обычных анализов крови (клинических и биохимических) у всех больных определялся кальций крови и количество выделяемого кальция с мочой.

2.2 Инструментальные методы исследования

2.2.1 Методы лучевой диагностики

Рентгенографические исследования соответствующего отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях были выполнены у всех больных и пациентов контрольной группы, включенных в данную работу. В необходимых случаях (68 исследований) обычная рентгенография дополнялась функциональными рентгенограммами; снимками в состоянии крайней флексии и/или экстензии. Главными критериями рентгенологической диагностики ОП были снижение костной массы до 2-х стандартных отклонений от нормы и наличие хотя бы одного компрессионного снижения высоты тела позвонка (чаще всего 6,7,12 грудных или первых трех поясничных). Известно, что при рентгенографических методах наиболее достоверным признаком ОП

являются переломы тел позвонков, проявляющиеся деформацией последних. Интерпретация имеющихся изменений на рентгенограммах порой затруднительна, поэтому нами для объективизации оценки деформации позвонков в 193 случаях использовался метод рентгеноморфометрии (Евстигнеева Л.П. и соавт., 1999; Лежнина М.Б., и соавт., 1999; Лесняк О.М. и соавт. 1999).



Рисунок 1. – Компрессионный перелом первого поясничного позвонка



Рисунок 2. – Перелом шейки бедренной кости

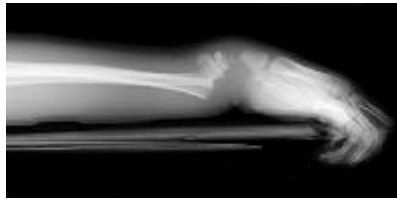


Рисунок 3.– Перелом дистального отдела лучевой кости (перелом Коллиса)

На боковых спондилограммах грудного и поясничного отделов позвоночника, выполненных по стандартной методике, проводились замеры линейных размеров – передний (а), средний (m), задний (р) частей тел позвонков. На основании измерений вычислялись индексы высоты, где (а/р) – переднезадний, (m/р) – среднезадний, (р/р) – заднезадний (отношение заднего размера исследуемого позвонка к заднему размеру выше – и нижележащего позвонка). Для оценки степени деформации использовался 25% уровень по Felsenberd, согласно которому, если один из вышеперечисленных индексов снижен более чем на 25%, считается, что в этом позвонке имеется перелом. Деформации одного (157 случаев) и более (36 случаев) позвонков при исключении других причин деформаций расценивались нами как остеопоротические.

До сравнительно недавнего времени (а именно до создания современных остеоденситометров. ОП распознавался почти исключительно с помощью рентгенографии – путем визуальной оценки рентгенопрозрачности и структуры костей на рентгенограммах. Чувствительность такого метода невысока и зависит от массы тела, от качества рентгеновского снимка, на котором сказываются многочисленные условия его выполнения, а кроме того (и в значительной степени) от опыта врача, т.е. визуальное выявление и оценка степени тяжести ОС являются в определенной мере субъективными (Фелсенберг Д., 1995; Франке Ю., Рунге Д., 1995; Рожинская Л.Я., 1996). Эти особенности распознавания ОС путем рентгенологического исследования (недостаточная его чувствительность и субъективность оценок) подчеркиваются в литературе и в рекламных материалах по

остеоденситометрии (Дамбахер М.А., Шахт Е., 1996; Благосклонная Я.В. и соавт., 2010; Delmas P., 1995). При этом совсем не упоминаются положительные стороны рентгенодиагностики ОС и ряд совершенно объективных его рентгенологических симптомов. Во многих публикациях подразумевается, а в некоторых прямо говорится, что остеоденситометрия полностью решает проблему диагностики ОС и заменяет якобы устаревшее рентгенологическое исследование.

В действительности дело обстоит совсем иначе. Выявление ОС и оценка его тяжести требуют не противопоставления остеоденситометрии и рентгенологического исследования, а сочетанного их использования (Мылов Н.М., 1998). То и другое исследование обладают каждое своими возможностями, и только грамотное их применение позволяет получить максимальный результат.

Современные остеоденситометры представляют собой большое достижение техники и дают возможность существенно продвинуться вперед в решении проблемы ОС. Однако они являются узко специализированными приборами и отвечают лишь на вопрос – какова прозрачность костной ткани? – если речь идет об остеоденситометрах, использующих рентгеновское гамма-излучение, или на вопрос – какова скорость распространения в костной ткани ультразвуковых волн? – если иметь в виду остеоденситометры, основанные на применении ультразвука. Тот и другой вид измерений позволяют косвенно судить о насыщенности костной ткани минеральными солями, определяющими механическую прочность костей. На основании остеоденситометрии стало возможным выделять лиц, имеющих повышенный риск возникновения переломов костей, и осуществлять контроль за содержанием в костной ткани минеральных веществ, т.е. оценивать динамику патологического процесса и эффективность проводимой терапии. Но остеоденситометрия сама по себе не дает возможности поставить нозологический диагноз и не заменяет классического

рентгенологического исследования (Dequeker J., 1995; Guglielmi G. et al., 1995).

Задачами классического рентгенологического исследования (стандартной рентгенографии) или его усовершенствований являются, во-первых, обнаружение как самого ОС, так и его осложнений и, во-вторых, дифференциальная диагностика ОС с различными патологическими состояниями, способными приводить к уменьшению содержания в костной ткани минеральных веществ.

Стандартная рентгенография позволяет довольно надежно распознавать ОС и оценивать его выраженность в диафизах трубчатых костей на основе такого объективного симптома, как истончение кортикального слоя, что приводит к изменениям костного индекса. В позвоночнике обнаружить ОС на стандартных рентгенограммах становится легче на стадии его осложнений - компрессии позвонковых тел, которая имеет определенную локализацию и во многих случаях четкие клинические проявления.

Деформации тел позвонков, являющиеся результатом микропереломов трабекул, возникают чаще всего в нижней трети грудного отдела позвоночника, реже – в средней трети грудного отдела и в поясничном отделе. Удивительными являются факты отсутствия у некоторых пациентов корреляции между степенью ОС позвонков и наличием компрессионных их переломов: так, можно встретить случаи переломов, возникших при минимальной нагрузке, у лиц с легкой степенью ОС и, наоборот, отсутствие переломов при резко выраженной деминерализации позвонков (Франке Ю., Рунге Г., 1995; Kanis J.A., 1995, 2007).

Важнейшей задачей классической рентгенологии была и остается дифференциальная диагностика ОС, которая чрезвычайно широка и нередко затруднительна (Henant H., 1993; Jackson J., 1993; Christiansen C., 1995; Dequeker J., 1995). Несмотря на быстрое техническое совершенствование других методов лучевой диагностики, стандартную рентгенографию

способны пока превзойти по информативности (и только в определенных отношениях) лишь компьютерная и магнитно-резонансная томография, но у них нет тех простоты, доступности и меньшей стоимости, которыми обладает стандартная рентгенография (Мылов Н.М., 1998). Классическая рентгенология на сегодняшний день остается неотъемлемой составной частью комплексного исследования больных с ОС.

Компьютерная томография по общепризнанной методике была произведена у 96 больных, вошедших в данное исследование. Полученные данные анализировались в основном для проведения дифференциального диагноза с остеохондрозом позвоночника с неврологическими проявлениями (Черненко О.А. и соавт., 1996; Жулёв Н.М. и соавт., 1999, 2013).

К наиболее типичным КТ-признакам остеохондроза мы относили следующие (Яхно Н.Н. и соавт., 1995):

- уменьшение толщины межпозвонкового диска;
- повышение показателей плотности в проекции диска;
- субхондральный склероз замыкательных пластинок;
- наличие костных разрастаний по краям замыкательных пластинок;
- локальное и выраженное снижение коэффициента поглощения в межпозвоночном диске, обусловленное скоплением азота в его трещинах и разволокнениях (вакуум-феномен);
- наличие выбухания заднего края диска в позвоночный канал.

Компьютерно-томографическими признаками деформирующего спондилеза являлись:

- деформация тел позвонков, особенно выраженная в передних отделах;
- оссификаты передней продольной связки;
- хрящевые узелки в теле позвонков (грыжи Шморля).

Магнитно-резонансная томография произведена нами у 79 пациентов, в основном, в дифференциально-диагностических целях у больных с радикуло- или миелоишемическим синдромом (Холин А. В. и соавт., 1995).

Ультразвуковая денситометрия произведена нами у 202 больного.

Ультразвуковая денситометрия в последние годы среди различных методов неинвазивной диагностики ОП прочно завоевала свое место. Даже такая достаточно консервативная организация, как государственная администрация по контролю за лекарственными и пищевыми продуктами США признала данный метод и выдала в марте 1998 года первое свидетельство на ультразвуковой денситометр Sahara фирмы Hologic Inc. [Интернет URL:<http://www.hhs.gov/news/press/1998press/980313.html>]. Однако многие врачи, занимающиеся нарушениями костного метаболизма, относятся критически к данному методу, считая его малоэффективным по сравнению с методом двухэнергетической рентгеновской денситометрии DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry), завоевавшим в настоящее время (особенно за рубежом) широкую популярность. Во многом это связано с тем, что для измерений с помощью ультразвука доступны лишь некоторые отделы периферического скелета, а оценка МПК осуществляется с использованием различных косвенных процедур. С другой стороны, ультразвуковая денситометрия имеет ряд достоинств: отсутствие радиационной нагрузки на пациента, относительно низкая стоимость и высокая воспроизводимость (Кудрявцев П.С., 1999; Лесняк О.М., 2016).

История развития ультразвуковой денситометрии насчитывает около тридцати лет. Методическую основу применения данного метода *in vivo* дала работа, проведенная коллективом врачей и физиков в 1984 году (Langton C.M. et al., 1984). Было показано, что между затуханием ультразвуковых волн в пяточной кости и минеральной плотностью бедренной кости у пожилых женщин, имеющих переломы шейки бедра, имеется тесная связь. Там же описывалась схема проведения исследований по измерению величины затухания ультразвуковых волн, так называемого параметра BUA (Broadband Ultrasonic Attenuation). Несколько позднее другая группа исследователей смогла измерить изменения скорости ультразвука SOS (Speed Of Sound) при его прохождении через различные участки костей скелета у разных пациентов и связать эти изменения с нарушением

микроархитектуры костной ткани (Rossman P. et al., 1989). Проведенные исследования позволили вплотную приблизиться к созданию опытных образцов ультразвуковых денситометров. Однако эти приборы никогда бы не нашли массового коммерческого применения, если бы не был проведен ряд исследований с большим числом пациентов разных возрастных групп с использованием как ультразвуковых денситометров, так и других инструментальных, диагностических средств.

Проведенные обследования 4698 пожилых женщин в США в период с 1986 по 1994 год с использованием рентгеновской и ультразвуковой денситометрии, количественной КТ позволили сделать вывод, что количественная ультразвуковая денситометрия дает возможность оценить вероятность костных переломов, а ее показатели коррелируют с показателями рентгеновских методов исследований (Gluer C. et al., 1996). Другие, еще более объемные (5662 и 6189 женщин в постменопаузальный период) сравнительные исследования показали также, что точность предсказания риска перелома у женщин, полученная с помощью ультразвуковой костной денситометрии, совпадает с точностью прогноза, полученного с помощью двухэнергетического рентгеновского метода исследования периферического отдела скелета (Hans D. et al., 1996; Buer D. et al., 1997). При этом использование комбинации двух методов: рентгеновского и ультразвукового – позволяет резко повысить достоверность диагностики.

Хотя в большинстве ультразвуковых денситометров в качестве основной области исследований используется пяточная кость, доказан высокий коэффициент корреляции между величиной BUA пяточной кости и МПК различных отделов скелета: между BUA и МПК в пяточной кости – 0,88, в шейке бедра – 0,65 и в поясничных позвонках – 0,54 (Roux C. et al., 1996).

Все костные ультразвуковые денситометры имеют референсные базы данных, в которых хранится информация о возрастных нормах BUA и SOS.

После проведения исследования программное обеспечение осуществляет сравнение полученных результатов с данными референсной базы и проводит их оценку. Обычно рассчитываются следующие величины: T-и Z - показатели, по которым рассчитывают стандартные отклонения, относительный риск перелома, предполагаемый возраст возникновения ОС, физиологический возраст кости. В некоторых моделях осуществляется пересчет полученных данных в значение МПК (как и при наших исследованиях). МПК мы определяли по скорости распространения ультразвука (SOS) вдоль кортикального слоя передней поверхности большеберцовой кости. Оценивая T-критерий пациентов относили к одной из клинических категорий: с нормальной костной массой ($T > -1$), с низкой костной массой или остеопенией ($-2,5 < T < -1$), с установленным ОС ($T < -2,5$).

Следует отметить, что приборы для ультразвуковой денситометрии – это приборы поликлинического уровня, предназначенные для ранней диагностики и выявления группы риска. Отсутствие лучевой нагрузки позволяет использовать их для диагностики нарушений костного метаболизма у детей и беременных женщин. Другое важное преимущество ультразвуковых денситометров – это возможность организации мониторинга за состоянием пациентов на фоне проводимой терапии. Существует мнение, что периферические исследования имеют невысокую чувствительность к проводимой терапии (Baran D. et al., 1998). Однако высокая воспроизводимость результатов и возможность проведения многократных исследований при отсутствии лучевой нагрузки позволяет достоверно выявлять направление и величину сдвига изменения плотности костной массы за относительно небольшой интервал мониторингования. Конечно, следует отметить, что для этого необходима определенная организация плана измерений и развитая постпроцессорная обработка, позволяющая достоверно оценивать тренд полученных данных (Древаль А.В. и соавт., 1999; Кудрявцев П.С., 1999). И, наконец, нам известно, что по данным G. Gregoir с соавт. (Бельгия) 75% врачей общей практики этой страны используют

денситометрические методы исследования в своей ежедневной работе. Основными показателями для назначения этого исследования являются боли в различных костях скелета неясной этиологии и явления остеопении, выявленные при помощи рентгенографии (Лепарский Е.А., 1998).

Согласно Российским национальным рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ОС (2009, 2016), денситометрия обязательна для подтверждения диагноза ОС, в случае если у пациента нет перелома. Денситометрию необходимо регулярно проходить всем женщинам после 45 лет. Мужчинам рекомендуется пройти денситометрическое обследование при достижении 50-летнего возраста.

Наши исследования проводились преимущественно на денситометре SoundScan 2000, Myriad (Израиль).

2.2.2 Тонометрия мышц

Для проведения тонометрических исследований использовали прибор и методику измерения мышечного тонуса, разработанные М.И.Бойко с сотрудниками в Ленинградском политехническом институте (Неуймина М.В., 1994).

Методика исследования основана на измерении и регистрации твердости (упругости) мышцы при ее деформации в поперечном направлении. Принцип работы тонометра для измерения мышечного тонуса основан на измерении усилия, с которым мышца выталкивает шток тензометрического датчика, погружаемый в нее при все возрастающей нагрузке. Регистрация реакции мышцы производится с помощью стрелочного индикатора при достижении нагрузки на шток в 0,5, 1,0 и 1,5 кг. Контроль усилия прижима датчика к исследуемой мышце производится по второму стрелочному индикатору.

Проведение тонометрических исследований производили 189 больным следующим образом. Шток тензометрического датчика устанавливали на

брюшко исследуемой мышцы в области ее двигательной точки. Производили измерение мышечного тонуса лучевых сгибателей запястья и общих разгибателей пальцев на обеих руках: передней большеберцовой мышцы и медиальной головки икроножной мышцы. Измерение производили в стандартных условиях – больной лежал в удобной позе, максимально расслабившись. Тонус каждой мышцы измеряли три раза. Уменьшение глубины погружения штока датчика в мышцу свидетельствовало о возрастании поперечной жесткости мышцы, ее тонуса, и наоборот, увеличение глубины погружения штока говорило о снижении тонуса исследуемой мышцы.

2.3 Методы статистической обработки материалов

Весь материал, полученный в результате исследования, был обработан статистически. При обработке клинических данных использовались 3 вида разработанных схем карт для больных. Материал, занесенный на схемы-карты, обрабатывался статистически и логически. Определялся контингент больных, частота сочетания различных клинических признаков, ограничения жизнедеятельности и динамика инвалидности, клинико-инструментальные корреляции.

Статистические критерии при сравнении больных, обследованных с помощью денситометрии определялись по Фишеру-Стьюденту. Определение достоверности различий между показателями нормы и отдельных групп больных, а также между отдельными группами обследованных, производилось путем вычисления показателя существенности разницы (t) по формуле:

$$T = \frac{M1-M2}{\sqrt{m+m}}$$

и таблице Стьюдента.

Различие двух сравниваемых показателей считалось достоверным при $P=0,05$ и ниже (Стентон Г., 1999). Среднее значение (M), средняя квадратичная ошибка (m) и достоверность различий приводятся в тексте или в таблицах.

В исследовании применялась программа Microsoft Excel 2010 для организации и формирования матрицы данных, проведения автоматизированных табличных расчётов.

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Неврологические проявления у больных при остеопорозе позвоночника

С учетом поставленной цели и задач в работе мы обследовали больных с неврологическими проявлениями остеопороза позвоночника (ОП), но без переломов костей конечностей. В группу исследования вошли 452 больных (в возрасте от 35 до 90 лет). Всем нашим пациентам проведено рентгенографическое исследование позвоночника и костей (при необходимости), кроме того 96 больным сделана КТ, 79- МРТ, 202-ультразвуковая денситометрия, которые достоверно подтвердили наличие ОП.

Из 452 обследованных больных первичный ОП выявлен у 402: постменопаузальный (I тип остеопороза) – у 273, сенильный (старческий, II тип) – у 123 и идиопатический – у 6. Вторичный ОП был связан с различными висцеральными заболеваниями или приемом лекарств и отмечен у 50 больных. Отметим, что наши пациенты в течение 3-12 лет до проведения целенаправленного обследования и выявления ОС неоднократно обращались к различным специалистам поликлиник и стационаров с жалобами на боли в костях, суставах, позвоночнике, головные боли, головокружения, плохой сон, повышенную раздражительность и т.п. Им выставлялись на всех этапах обследования различные неврологические (в основном связанные с остеохондрозом позвоночника, церебральным атеросклерозом) и соматические диагнозы, без тщательного обследования костей и позвоночника. При неврологическом обследовании у всех наших больных нам удалось выявить клинические проявления, которые представлены в таблице 8.

Таблица 8. – Клинические неврологические проявления у больных с остеопорозом позвоночника

Клинические проявления	Число больных
Болевой синдром	186
Ирритативно-рефлекторно-мышечные синдромы	151
Корешковые синдромы с чувствительными, двигательными и вегетативно-трофическими расстройствами	176
Сосудистые корешковые и спинномозговые расстройства (радикулоишемии, радикуломиелоишемии)	94
Церебральные нервно-психические расстройства	428

Выделенные нами клинические синдромы в чистом виде у одного пациента встречались редко, обычно наблюдалось сочетание нескольких симптомокомплексов с преимущественным преобладанием одного из них. Описание ирритативно-рефлекторно-мышечных синдромов с миофасциальной болью в литературе имеется весьма подробное в большом количестве изданий, посвящённых остеохондрозу позвоночника (Попелянский Я.Ю., 1974, 1989; Лукачер Г.Я., 1985; Скороец А.А. и соавт., 1995, 1997; Штульман Д.Р. и соавт., 1995, 2007; Жулёв Н.М. и соавт., 1999, 2013; Пенина Г.О. и соавт., 2016).

Учитывая часто встречающуюся жалобу на боль в спине у обследованных нами больных, мы специально выделили группу пациентов из 186 человек, у которых данная жалоба связывалась лечащими врачами (до целенаправленного обследования) с остеохондрозом позвоночника. В данной

группе больных было 165 женщин и 21 мужчина в возрасте от 35 до 87 лет (превалировали лица в возрасте после 60 лет – 167 человек (таблица 9).

Таблица 9. – Распределение пациентов с жалобами на боль в спине по возрасту и полу

Всего больных	М	Ж	До 60 лет	Старше 60 лет
186	21	165	19	167

Известно, что боль в спине – один из наиболее частых патологических симптомов (Вейн А.М. и соавт., 1999; Батышева Т.Т. и соавт., 2004; Овдиенко О.А., 2011; Жулев Н.М. и соавт., 2013). Около 20% взрослого населения страдает от периодически повторяющихся болей в спине, длительностью от 3 дней и более. Среди них у 80% боли проходят под воздействием лечения в течение месяца (Yayson M. et al., 1989). Однако у остальных они принимают хроническое течение и трудно поддаются терапии. Эти хронические больные составляют около 4% популяции.

Вне зависимости от возраста боли чаще испытывают женщины. Эпидемиологические исследования показали, что в возрастном периоде от 20 до 64 лет от болей в спине страдают 24% мужчин и 32% женщин. Приведенные статистические данные далеко не полны, так как большинство людей не прибегают к врачебной помощи, предпочитая домашние средства. Из обращающихся в медицинские учреждения подавляющее большинство пациентов наблюдаются врачами общей практики и только 5-8% больных находятся под наблюдением ортопедов и неврологов. По материалам 8-го Всемирного конгресса, посвящённого боли (Ванкувер, август, 1996г.), боль в спине является второй по частоте причиной обращения к врачу после респираторных заболеваний и третьей по частоте причиной госпитализации.

Боль в спине – проблема междисциплинарная, так как в клинической картине целого ряда соматических и неврологических заболеваний может наблюдаться боль подобной локализации.

У подавляющего большинства обследованных нами больных первое появление болей в спине (ограничивающих жизнедеятельность на какой-то промежуток времени) отмечено в пожилом возрасте. 161 из обследованных больных отметили, что болевой синдром имел характер тяжести, ломоты и т.п. 106 человек четко связывали усиление болей в спине с дебютом климакса или менопаузы. 126 больных характеризовали боли в спине, как 2-х сторонние, без четкого превалирования болевых ощущений с какой-то стороны. При пальпаторном исследовании мышц спины и конечностей практически всегда определялись болезненное напряжение мышц, мышечные тяжи, наличие в спазмированных мышцах участков ещё более болезненных мышечных уплотнений.

Не всем пациентам с хроническими болями в спине удаётся быстро поставить правильный диагноз и назначить адекватное лечение. Это связано не только со сложностью самой проблемы, но и подчас с незнанием врачами наиболее часто встречающихся причин этого страдания. В настоящее время в общемедицинской врачебной практике существует гипердиагностика остеохондроза позвоночника и его осложнения радикулопатии, как основной причины болевого синдрома (Вейн А.М. и соавт., 1999; Овдиенко О.А., 2011; Жулев Н.М. и соавт., 2013; Пенина Г.О. и соавт., 2016). Подавляющему большинству пациентов с болями в спине выставляется быстро именно этот диагноз. По результатам нашего исследования и данным литературы значительно чаще встречается боль в спине неспецифической, мышечно-скелетной природы без признаков вовлечения в патологический процесс корешка (Штульман Д.Р., Попелянский Я.Ю. и соавт., 1995; Черненко О.А. и соавт., 1996; Богачева Л.А., 1996). Так, Л.А. Богачева и Е.П. Снеткова (1966) на материале обследования более 4000 пациентов с болями в спине обнаружили, что вертеброгенные радикулопатии и туннельные невропатии

наблюдались лишь у 5% пациентов, в то время как у 95% обследованных, имели место мышечно-скелетные синдромы.

В наших наблюдениях при развитии дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника с ОС возникало возбуждение рецепторов периоста тел позвонков. Импульсация по синувентрально-нервам приводит к возбуждению сегментарного аппарата спинного мозга, в том числе двигательных клеток, посылающих свои импульсы к мышцам соответствующего миотома. Вследствие этого появляется тоническое напряжение мышц этого миотома, что можно определить при пальпации мышцы или миотонометрии. При длительном напряжении мышц спины постепенно изменяются физиологические изгибы позвоночника: усиливаются или уплотняются лордозы (101 наблюдение) и кифоз (31 наблюдение) позвоночника, присоединяется сколиоз (92 больных). В спазмированной мышце нарушается микроциркуляция в отдельных её участках, формируются участки уплотнений – так называемые миофасциальные триггерные зоны, болезненные при глубокой пальпации и вызывающие отражённые боли в зонах Захарьина-Геда. У 8 больных выявлены компрессионно-ишемические невропатии по типу туннельного синдрома.

У всех обследованных пациентов болезненные уплотнения обнаруживались в трапецевидных, длинных мышцах спины, больших и малых грудных мышцах, квадратной мышце поясницы и других более глубоких мелких мышцах позвоночника. Данные мышечной тонометрии, проведенной 189 больным, позволят нам считать, что ирритативно-рефлекторно-мышечные синдромы – это первая фаза (стадия) неврологических проявлений ОС позвоночника.

Приводим клинический пример 1

Больная Т., 68 лет, предъявляла жалобы на постоянную ноющую боль в грудном отделе позвоночника и грудной клетке, усиливающуюся при движениях, периодические боли в ногах. В стационар поступила с диагнозом:

болевой и корешковый синдром на фоне остеохондроза грудного отдела позвоночника.

Считает себя больной в течение 7-8 лет, неоднократно получала амбулаторное лечение рассасывающими средствами, витаминами группы В, применялся диклофенак, физиотерапия с кратковременным положительным эффектом.

При обследовании: несколько уплощен грудной кифоз, сколиоз в грудном отделе, болезненные движения в грудном отделе позвоночника, болезненные уплотнения в мышцах спины. При рентгенографии обнаружены признаки ОС Th 7- Th 8. При денситометрии МПК снижена на 3,8 СО, кальций крови в пределах нормы. Установлен диагноз: Ирритативно-рефлекторно-мышечный синдром с миофасциальной болью на фоне ОС грудного отдела позвоночника. Проведен курс лечения с назначением антиостеопоретических средств с положительным эффектом, даны соответствующие рекомендации.

Приводим клинический пример 2

Больная С., 78 лет. При поступлении жалобы на жгучую боль в спине между лопатками, в левой половине грудной клетки, в руках, головные боли. Считает себя больной в течение 9-10 лет, неоднократные курсы амбулаторного и стационарного лечения по поводу остеохондроза позвоночника с неврологическими проявлениями. В стационар направлена с диагнозом: торакалгия на фоне распространенного остеохондроза позвоночника.

При обследовании: ограничение подвижности в грудном и поясничном отделах позвоночника из-за болей, гипестезия кожи в области Th2-Th6 с обеих сторон, снижение коленных рефлексов. При рентгенографии выявлены признаки остеохондроза грудного и поясничного отделов позвоночника и ОС 5-6 грудных позвонков. При денситометрическом исследовании подтвержден этот диагноз: Торакалгия на фоне ОС и остеохондроза позвоночника.

В данном случае имелось сочетание проявлений остеопороза и остеохондроза позвоночника (что встречалось у наших больных достаточно часто, учитывая их возрастной состав). Курс лечения с применением антиостеопоротических средств оказался эффективным. Параллельно проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия неврологических осложнений остеохондроза.

В наших исследованиях ОП выявлялся при наличии клинических неврологических проявлений на грудном (169) и поясничном уровнях (283), на шейном, у осмотренных нами больных (но не включенных в основную группу) с проведением дополнительных методов обследования, признаков ОП выявлено не было.

Больные предъявляли жалобы на боль в грудном отделе позвоночника (162), в грудной клетке (94), общую слабость (123). При обследовании отсутствовали изменения в двигательной и рефлекторной сферах. У 53 больных выявлялась гип- или гиперестезия в зоне смежных позвонков, пораженных остеопорозом. Болезненность при перкуссии остистых отростков грудных позвонков отмечена у 139 больных.

Отсутствие изменений в двигательной и рефлекторной сферах, а также изменений вегетативной нервной системы, усиление болей после физического напряжения, длительного вынужденного положения туловища, характер боли (тупая, ноющая) позволяют считать, что боль у лиц с ОС грудного отдела позвоночника связана с перенапряжением мышечного и связочного аппарата позвоночника, компенсирующего в таких случаях нарушенную функцию дегенеративно измененных позвонков.

Торакалгия на фоне ОС грудного отдела позвоночника была диагностирована у 135 человек (47 мужчины и 88 женщин). В возрасте до 50 лет было 5 человека, от 50 до 60 лет – 23 человека и старше 60 лет – 107 больных. Длительность болезни у 19 человек была от 3 до 5 лет, у остальных свыше 5. Больные поступали в стационар или начинали амбулаторное обследование с диагнозами направления: торакалгия на фоне

распространенного остеохондроза (101 человек), грудной радикулит (8), межреберная невралгии (5), вегетативная дисфункция и астеноневротическая реакция (23). Учитывая возрастной состав обследованных вопросы временной нетрудоспособности были не актуальны. Отметим лишь, что в прошлом 9 из обследованных больных выполняли работу, связанную с подъемом тяжести и значительным физическим напряжением (слесарь, плотник, бетонщик, каменщик). Занимались легким физическим трудом 53 человек, умственным – 72 и 1 пациентка продолжала работать учительницей в средней школе. Все обследованные данной группы (не менее 1 раза) получали ранее курсы стационарного или амбулаторного лечения с не полным и кратковременным положительным эффектом.

У 176 больных на фоне миофасциальных болей выделены корешковые синдромы, состоящие из симптомов раздражения или выпадения функции волокон чувствительных (боль, парестезии, онемение), двигательных (фасцикуляции, миоклонии, судороги, миотомные парезы или параличи) и вегетативно-трофических (спазмы или дилатация сосудов, трофические изменения кожи), снижались или утрачивались соответствующие глубокие рефлексы. Выявлялись симптомы натяжения корешков (Нери, Ласега и т.п.). У большинства пациентов диагностировано поражение не одного, а нескольких корешков, почти всегда симметрично и преобладало поражение грудных корешков (74%). На поясничном уровне корешковый синдром выявлен у 28, у 3% имело место сочетание поражения грудных и поясничных корешков. Начало болезни с развития корешкового синдрома отмечено нами практически у всех больных этой группы. Только 6 из них в анамнезе отмечали начало заболевания с резкой, острой боли в пояснице и выраженного мышечно-тонического синдрома, т.е. имели сходную клиническую картину с люмбаго. В данной группе преобладали женщины (136). Длительность заболевания колебалась от 3 до 12 лет. Умеренным физическим трудом в данной группе до прекращения трудовой деятельности

по возрасту или в связи с определением инвалидности занимались 15 человек, легким – 91 и умственным – 70 пациентов.

Радикуломиелоишемия и радикулоишемия диагностирована у 94 больных ОС позвоночника. У большинства этих пациентов нам удалось выделить две стадии развития миелоишемии. На первом этапе клинические симптомы поражения корешков и спинного мозга имели преходящий характер по типу миелогенной перемежающейся хромоты. В последующем присоединялись стойкие симптомы поражения грудных и пояснично-крестцовых сегментов спинного мозга: нижний спастический или смешанный парапарез, диссоциированная парегипестезия, нарушения функции тазовых органов. У этих больных, как правило, при рентгенографическом исследовании выявлялись компрессионные изменения в нижнегрудных или верхнепоясничных позвонках (71 человек). В данной группе пациенты старческого возраста (64 пациента). Из 94 человек инвалидами 2 группы были признаны 79 человек и 15 нуждались в постоянном постороннем уходе или помощи при наличии выраженных ограничений жизнедеятельности (нарушения двигательной функции, тазовые расстройства).

Практически у всех обследованных нами больных имелись симптомы нарушений функции церебральных структур: неврастенический синдром, астения, депрессия, вегетативно-сосудистые нарушения с вегетативными пароксизмами (симпато-адреналовыми, ваго-инсулярными и смешанными различной частоты и, как правило, легкими и средней тяжести). У женщин были упорными приливы жара к голове (36), потливость (97), сердцебиения (129), мигренеподобная головная боль (19), чувство зябкости в конечностях (164), раздражительность (119) и другие проявления климакса. Более чем у половины женщин такие симптомы наблюдались в период самого климактерия, продолжались 2-3 года и исчезали, чтобы возобновиться в пожилом и старческом возрасте.

Выявленные клинические проявления у больных с ОП сравнивались с данными обследования пациентов контрольной группы (52 больных в возрасте от 43 до 70 лет с аналогичными основной группе клиническими неврологическими синдромами на фоне остеохондроза позвоночника без остеопороза). Все пациенты контрольной группы были обследованы с использованием рутинных рентгенографических методов, 29 больным произведена КТ позвоночника и конечностей, 19 – магнитно-резонансная томография позвоночника и 52 – денситометрия, которые позволили установить наличие у них остеохондроза и исключить ОС позвоночника или костей.

Неврологические расстройства при ОП и остеохондрозе позвоночника весьма сходны, зачастую имеет место сочетание ОС и остеохондроза особенно у пожилых больных. Тем не менее, при тщательном анализе можно выделить следующие особенности неврологических проявлений при ОС и остеохондрозе позвоночника.

1. Интенсивность болевого синдрома при обострении боли выражена при остеохондрозе, а длительность - при ОП (1-3 недели при остеохондрозе и месяцы при ОП, если в лечении не применяются антиостеопоретические препараты).

2. Такая же ситуация имеет место и в отношении длительности течения корешковых синдромов в стадии обострения.

3. При ОП значительно чаще ($> 80\%$), чем при остеохондрозе позвоночника ($<20\%$), имеет место симметричное вовлечение в процесс корешков.

4. Проявления ОП позвоночника в наших исследованиях не отмечено на уровне шейного отдела позвоночника.

5. Церебральные нервно-психические расстройства встречаются практически у всех больных на фоне ОП, а у больных контрольной группы выявляются значительно реже и менее выражены.

Гипердиагностика неврологических осложнений остеохондроза, прежде всего, обусловлена недооценкой особенностей клинической симптоматики и с переоценкой диагностического значения рентгенографии. Действительно, у любого пациента старше 30 лет на рентгенограмме позвоночника трудно не обнаружить те или иные признаки остеохондроза. Однако далеко не всегда выявленные морфологические изменения в позвоночнике ответственны за боли в спине, которые беспокоят больного.

Успешность диагностики ОС с неврологическими проявлениями (в том числе и болью в спине) зависит, прежде всего, от тщательного и грамотного клинического анализа боли. Детальный анамнез, учет всех имеющихся жалоб, подробный осмотр больного с применением специальных диагностических приемов и методов помогают выявить ОП как первопричину болей в спине и назначить соответствующую, патогенетически обоснованную терапию.

К важнейшему анамнестическому факту надо отнести возраст пациента. Так, первое появление болей в спине в пожилом возрасте у женщин требует исключения именно ОС и коксоартроза.

Специфика опроса женщин заключается в возможном выявлении связи болей в спине с особенностями гормонального статуса: наблюдались ли боли в пояснице в период становления менструального цикла, имеет ли место болевой предменструальный синдром, сопровождается ли болями период овуляции, наблюдались ли боли в спине в период беременности, родов и послеродовом периоде. Если боли усиливаются или дебютируют в период климакса или менопаузы, необходимо обязательно думать о возможности ОС.

Боли в спине принято рубрифицировать с учетом локализации основного болевого синдрома и характера иррадиации боли. Боли в грудном отделе спины принято обозначать как торакалгии или дорсалгии. Последнее время в клинической практике для обозначения любых болей в спине, не

имеющих иррадиации в конечности, достаточно широко используют термин дорсалгия.

Симметричность боли достаточно важный фактор для предположения о возможности наличия ОП. Боли при дегенеративно-дистрофических поражениях позвоночника, миофасциальные и корешковые синдромы преимущественно асимметричные.

Для радикулопатии свойственны специфические, стреляющие, достаточно интенсивные боли с дистальным распространением по ходу пораженного корешка. Боль усиливается при кашле, чихании, натуживании, при движениях в позвоночнике, во время сна (что бывает значительно реже при ОП), обычно сопровождается спонтанно возникающими ощущениями онемения, покалывания, жжения. Парестезии обычно более выражены в дистальных отделах конечностей, а боли в проксимальных. Парестезии при остеохондрозе сочетаются со снижением чувствительности кожи в зоне ее иннервации корешком. Гипестезии относят к симптомам выпадения, наряду с угнетением рефлексов, слабостью мышц и их гипотрофией. Симптомы выпадения строго соответствуют зоне иннервации пораженного корешка. Следует подчеркнуть, что наличие изолированных болей, даже строго в зоне отдельного корешка, недостаточно для постановки диагноза радикулопатии. В начальной, радикулалгической стадии корешкового синдрома симптомы выпадения могут еще отсутствовать. Врач вправе ставить диагноз радикулопатия только при наличии симптомов выпадения.

Рентгенографические исследования соответствующего отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях при необходимости должны дополняться и функциональными рентгенограммами (особенно при дифференциальной диагностике ОП и остеохондроза). В ряде случаев целесообразно проведение рентгеноморфометрии для выявления имеющихся переломов позвонков, что весьма важно при диагностике ОП позвоночника.

Компьютерная и магнитно-резонансная томографии являются наиболее ценными современными неинвазивными методами исследования,

позволя-ющими получить полные сведения о состоянии спинномозгового канала, спинного мозга и всех структур позвоночно-двигательного сегмента (Холин А.В. и соавт., 1985). Тем не менее, в настоящее время для окончательного установления диагноза ОП позвоночника с неврологическими проявлениями с выявлением возможной степени риска переломов необходимо проведение ультразвуковой денситометрии, широкое распространение которой сдерживается относительно высокой стоимостью аппаратов.

Данные дополнительных методов исследования играют важную роль в постановке диагноза ОП позвоночника. Однако первое место в диагностике принадлежит по праву клинической симптоматике. Наличие признаков остеохондроза позвоночника на рентгенограммах после 30-35-летнего возраста почти облигатно, но это не означает, что имеющиеся особенно у пожилой женщины боли (в частности в грудном отделе) во всех случаях связаны с рентгенологическими находками. Это подтверждается и тем фактом, что рентгенологические изменения зачастую длительное время стабильны, а клиническая симптоматика характеризуется чаще всего ремиттирующим течением. Обзор данных литературы и результаты собственных исследований позволили О.А.Черненко и соавт. (1995, 1996) прийти к выводу, что дискогенные грыжи, определяемые при МРТ, во многих случаях остаются клинически незначимыми и имеют актуальное клиническое значение только при выявлении корешковой компрессии.

Таким образом, только сопоставление клинических проявлений с результатами специальных методов диагностики (рентгенография, денситометрия) и их логическое соответствие друг другу будут способствовать постановке правильного диагноза дорсалгии на фоне ОП позвоночника и назначению патогенетически обоснованного лечения.

3.2 Больные с остеопорозом позвоночника, обследованные с помощью денситометрии

С учётом поставленных задач мы выделили группу пациентов, направленных из поликлиник и стационаров города в центр профилактики ОС для уточнения диагноза ОП и обследованных с помощью денситометрии.

Контрольную группу составили 52 больных с неврологическими проявлениями остеохондроза позвоночника в возрасте от 43 до 70 лет, у которых при рентгенографическом обследовании не было выявлено признаков ОП и наблюдались нормальные показатели снижения МПК (менее 1 СО).

Среди 202 больных основной группы, обследованных с помощью денситометрии было 143 женщины и 59 мужчин. Возрастной состав их представлен в таблице 10.

Таблица 10. – Распределение больных с денситометрическим исследованием по возрасту

Всего больных	Менее 40 лет	41-50 лет	51-60 лет	61-70 лет	Старше 71 года
202	5	6	35	91	65

Осмотр в остеопорозном центре осуществляется целенаправленно и поэтому больным (до прихода сюда) проводятся необходимые обследования в поликлиниках и диагностических центрах по месту жительства, включая рентгенографические (КТ и МРТ) исследования, определение кальция в крови и количество кальция выводимого с мочой. В данной группе не было больных с переломами костей или позвоночника. С учетом существующих показателей МПК по данным денситометрического исследования (в 142 случаях динамического) больные были распределены на две группы: с уме-

ренно выраженным ОП (49 человек) – снижение МПК от 1 до 2,5 СО и с выраженным ОП (153 человека) – снижение МПК более чем на 2,5 СО. В основной группе с выраженным ОП (103 чел.) снижение МПК доходило до 6,8-7,7 СО, т.е. в ряде случаев мы могли прогнозировать высокий риск развития переломов (таких больных было выделено 32).

В группе пациентов, обследованных с помощью денситометрического метода (202), клиника была представлена ирритативно-рефлекторно-мышечными синдромами с миофасциальной болью (у 62 больных), корешковыми синдромами с чувствительными, двигательными и вегетативно-трофическими расстройствами (у 89 больных) и церебральными нервно-психическими расстройствами (у 168 больных), у большинства больных было сочетание нескольких синдромов. По нашим данным среди лиц с умеренным понижением МПК (до 2,5 СО) превалировали рефлекторно-мышечные синдромы, а корешковые были более характерны для лиц с выраженным ОП позвоночника по денситометрическим данным (снижение МПК более 2,5 СО). Церебральные нервно-психические расстройства встречались независимо от показателей снижения МПК.

Приводим клинический пример 3

Больная Л., 75 лет, на начало заболевания возраст 58 лет, при осмотре жалобы на боли в грудном и поясничном отделах позвоночника. В неврологическом статусе: слабость конвергенции, выраженные симптомы орального автоматизма. Гипестезия в дерматомах L1-L5 с обеих сторон, имеется слабость экстензора больших пальцев на ногах, снижение коленных и ахилловых рефлексов. Пальпация остистых отростков и паравертебральных точек болезненна в грудном и поясничном отделах позвоночника, правосторонний сколиоз, движения в поясничном отделе позвоночника значительно ограничены, ходит медленно. При рентгенографическом исследовании выявлен распространенный остеохондроз позвоночника, признаки ОП Th 12-L2. При денситометрии МПК снижена до 7,7 СО. Установлен диагноз:

Выраженный сенильный ОП с высоким риском развития переломов, с 2-х сторонним умеренно выраженным болевым синдромом и радикулопатией L1-L5 вне обострения. От лечения миокальциком отказалась. Рекомендовано принимать кальций с пищей до 1000 мкг в сутки, симптоматические препараты.

Клинический пример 4

Больная Б., 35 лет. Боли в позвоночнике с 33 лет. В течение более 10 лет принимает стероидные препараты.

При осмотре: жалобы на выраженные боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, повышенную раздражительность, плаксивость, общую слабость. В неврологическом статусе: Эмоционально лабильна. Слабость конвергенции, слабость внутренней прямой мышцы глаза слева. Сухожильные рефлексy с конечностей справа слегка повышены. Пальпация паравертебральных точек безболезненна. Сколиоз выпуклостью влево на уровне L3-L4 позвонков. Ограничена подвижность позвоночника в поясничном отделе. При рентгенографии грудного отдела позвоночника - ОС позвонков. Кифосколиоз выпуклостью влево на уровне Th5-Th12. Ротация позвонков Th 7-Th10 против часовой стрелки. Остеохондроз межпозвонковых дисков на уровне Th8-Th11. Рентгенография поясничного отдела: Сколиоз выпуклостью влево на уровне L1-L4 позвонков. Ротация позвонков L3-L4 против часовой стрелки. Снижение высоты тел позвонков и межпозвонковых дисков не определяется.

При денситометрии поясничного отдела на уровне L1-L4 снижение МПК до 4,45 СО, по лучевой кости до 3,57 СО. Экскреция кальция с мочой – 1,2 ммоль / л сутки (N - 2,5-6). Кальций крови – 1,18 ммоль /л. Диагноз: Выраженный стероидный ОП с высоким риском развития переломов с церебральными нервно-психическими проявлениями.

В данном случае ОП обусловлен длительным приемом гормональных препаратов с тяжелым исходом и неблагоприятным прогнозом.

Мы сравнили показатели МПК больных с ОП с аналогичными показателями больных с остеохондрозом позвоночника без ОП (таблица 11).

Таблица 11. – Минеральная плотность костной ткани по данным денситометрического исследования у больных с остеопорозом позвоночника по сравнению с показателями контрольной группы

№ группы	Число больных	МПК 0-1СО М ± m	МПК 1-2,5СО М ± m	МПК > 2,5 СО М ± m
1	49		1,7 ± 0,16	
2	153			> 2,5
2.1	72			2,7 ± 0,21
2.2	49			3,6 ± 0,26
2.3	32			7,2 ± 0,27
3 (контрольная)	52	0,4 ± 0,1		
	Р 1-3	< 0,001		
	Р 2.1-3	< 0,001		
	Р 2.2-3	< 0,001		
	Р 2.3-3	< 0,001		

Несмотря на значительное снижение МПК у больных из группы 2.3 лишь у троих из них (при общем количестве исследований (32) наблюдалось незначительное снижение кальция крови до 2,01; 1,58 и 1,18 (при N 2,02-2,6). При 35 исследованиях кальция крови у больных 1-ой группы незначительное снижение этого показателя также отмечено всего у троих до 1,9; 1,92 и 2,0 ммоль/л.

Приводим клинический пример 5

Больная М., 52 лет, считает себя больной с 30 лет. При обследовании предъявляла жалобы на боли в поясничном отделе позвоночника,

периодически отдающие в ноги. При обследовании выявлена болезненность при пальпации паравертебральных точек в поясничном отделе позвоночника, напряжение мышц спины, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника. При рентгенографическом исследовании выявлены признаки ОП тел Th12, L1, L2. Начальные проявления деформирующего спондилеза; остеохондроз нижнегрудных и L1 межпозвоночных дисков. При денситометрии снижение МПКТ до 5,0 СО, кальций крови 2,21 ммоль/л.

Диагноз: Выраженный постменопаузальный ОС с высоким риском развития переломов, люмбалгическими проявлениями. Остеохондроз грудного отдела позвоночника. Имеются выраженные ограничения жизнедеятельности с учетом двигательных нарушений и прогноза. Даны необходимые рекомендации.

В данном случае на фоне выраженных рентгенографических, денситометрических признаков ОП, кальций крови был фактически нормальным. Отчасти этот факт может быть объясним с тех позиций, что больная в течение примерно 3 лет по рекомендации врачей старалась принимать с пищей ежедневно не менее 1000 мкг кальция.

Несмотря на относительно молодой возраст части обследованных в этой группе (таблицы 10) (из них в возрасте до 50 - 11 и 35 до 60 лет) трудонаправленность на момент нашего осмотра сохраняли лишь 3 больных: 2 из них с начальными признаками ОП занимались интеллектуальным трудом, справляясь с работой. Одна пациентка 47 лет с высоким риском развития переломов (снижение МПК до 5,9) состояла на бирже труда. После нашего обследования с рекомендациями направлена в бюро медико-социальной экспертизы, где ей с учетом имеющихся ограничений жизнедеятельности и прогнозом высокого риска переломов (по денситометрическим данным) определена вторая группа инвалидности на ближайший год с заполнением индивидуальной программы реабилитации с рекомендациями обязательного лечения в условиях остеопорозного центра.

Таким образом, анализ данного раздела исследований позволяет сделать заключение, что ведущее значение в установлении диагноза ОП позвоночника принадлежит рентгенографическому методу совместно с денситометрическим исследованием с учетом имеющихся клинических проявлений (в частности неврологических). Данный комплекс может служить основанием к вынесению заключения об ограничениях категорий жизнедеятельности, имеющихся у пациентов не только в настоящее время, но и помогает (при значительном снижении МПК) прогнозировать возможность высокого риска переломов в дальнейшем. Количество кальция крови при наших исследованиях не коррелировало с показателями снижения МПК или клиники, но данный факт может быть объясним тем, что из множества существующих в настоящее время рекомендаций для профилактики ОП, (особенно у женщин в менопаузе) врачи охотно рекомендуют употребление с пищей большого количества кальция, изолированное применение которого не дает должного терапевтического эффекта.

3.3 Лечение больных с неврологическими проявлениями остеопороза позвоночника

По нашим данным, 86% пациентов, включенных в основную группу, до выявления признаков ОП в течение 3-12 лет неоднократно обращались в различные лечебные учреждения города и страны, где получали симптоматическую терапию, направленную на купирование неврологических синдромов. Врачи расценивали эти проявления, как связанные с церебральным атеросклерозом и/или остеохондрозом позвоночника. Больными в этих случаях отмечался эффект, но, как правило, он был кратковременным и неполным.

Учитывая выявление нами ОП, основываясь на патогенезе неврологических проявлений при ОП, лечение наших пациентов проводилось в двух направлениях.

1. Приостановка прогрессирования ОП позвоночника
2. Устранение неврологических и других соматических проявлений болезни.

В данной работе мы вводили кальцитонин или кальцитрин 160 больным с ОП с неврологическими проявлениями. В данной группе ирритативно-рефлекторно-мышечные синдромы с миофасциальной болью отмечены у 67 больных, корешковые синдромы с чувствительными, двигательными и вегетативно-трофическими расстройствами – у 75, радикулоишемии и радикуломиелоишемии – у 11. Практически у всех пациентов выявлялись церебральные нервно-психические расстройства в рамках астено-неврастенического синдрома, эмоциональной неустойчивости, элементов депрессии. В группу для лечения были включены больные с постменопаузальным ОС (тип 1) и с сенильным ОС (тип 2). Препараты кальцитонина обладают высокой антиостеопоретической активностью. Основным фармакологическим эффектом кальцитонина является ингибция опосредованной костной резорбции, что и определяет его действенность при всех основных формах остеопороза (Насонов Е.Л., 1998; Рожинская Л.Я. и соавт., 2000; Шварц Г.Я., 2005, 2011). Наиболее эффективным и безопасным препаратом этой группы является синтетический кальцитонин лосося, который ранее выпускался в лекарственной форме для парентерального введения, а в настоящее время – в виде аэрозоля для интраназального применения. Лечение интраназальным препаратом очень хорошо переносится больными, даже теми из них, у которых отмечены побочные проявления при его парентеральном введении. Важно, что синтетический кальцитонин лосося проявляет разнообразные благоприятные системные эффекты, не связанные с влиянием на кальциевый гомеостаз, включая аналь-

гетический, противовоспалительный, антигистаминный, антистрессорный и гастроинтестинальный, которые могут иметь очень важное значение в плане коррекции сопутствующей патологии и влиять на выбор антиостеопоротической терапии у конкретного больного. Например, имеются данные о том, что назначение синтетического кальцитонина лосося больным ревматоидным артритом ассоциируется с уменьшением клинических и амбулаторных (скорость оседания эритроцитов, с-реактивный белок) признаков активности заболевания (Насонов Е.Л., 1998). Мы использовали кальцитонин или кальцитрин. Это гормон гипокальциемического действия, вырабатываемый парафолликулярными светлыми клетками щитовидной железы и аналогичными клетками вилочковой и паращитовидных желез лосося, свиньи и человека. По химической природе это полипептид, состоящий из 32 аминокислотных остатков. Физиологическая роль кальцитонина определяется участием в регуляции обмена кальция и фосфатов в организме. Его действие осуществляется при участии паратгормонов и активированной формы витамина D₃. Кальцитонин заметно снижает выход кальция из костей при таких состояниях, которые связаны с резко повышенной скоростью резорбции и образования костной ткани, характеризующихся высоким уровнем минерального обмена. Препарат подавляет активность остеокластов и стимулирует образование и активность остеобластов, снижает повышенное содержание кальция в сыворотке крови, усиливает выделение кальция, фосфора и натрия с мочой за счет снижения их реабсорбции в почечных канальцах. Кальцитонин снижает также желудочную секрецию и эндокринную секрецию поджелудочной железы, не изменяя подвижности желудочно-кишечного тракта. Препарат оказывает также и анальгетическое действие. Терапевтический эффект кальцитонина объясняется главным образом способностью препятствовать резорбции и стимулировать процессы отложения кальция и фосфатов в костной ткани. Нашим пациентам вводили кальцитонин внутримышечно по 1 мл (50 или 100 МЕ кальцитонина) ежедневно в течение трех-четырех недель, затем перехо-

дили на аэрозольные формы для интраназального введения – от 100 до 400 МЕ в день (в несколько приемов). У четверых человек наблюдалась гиперчувствительность к этому препарату: возникала тошнота, приливы жара к лицу и т.п.

Большинству пациентов вводили глюконат кальция по 2-3 г перед едой 2 раза в день; эргокальциферол (витамин Д₂) – по 5,000-10,000 МЕ; тестостерон пропионат – по 1 мл 1%-го раствора внутримышечно ежедневно в течение двух-трех недель или ретаболил (5%-й раствор) – по 1 мл внутримышечно один раз в неделю, пять-шесть инъекций.

Больным назначалась молочно-растительная диета. Кроме того, в зависимости от преобладающего неврологического синдрома проводилась комплексная терапия, включающая вазоактивные, ноотропные, нейростимулирующие, обезболивающие, витаминные препараты. Часть пациентов (30%) лечилась в барокамере (гипербарическая оксигенация), получала курсы массажа, мануальной терапии с применением мягких методик миофасциального расслабления, физиотерапии, лечебной физкультуры.

По показаниям назначались транквилизаторы, вегетотропные препараты (пирроксан, эглонил и др.), антидепрессанты, миорелаксанты (мидокалм, сирдалуд).

Клинически хороший результат с достаточным терапевтическим эффектом был получен у 101 пациента (63%): больные жалоб не предъявляли или отмечали значительное снижение выраженности субъективных проявлений; при объективном осмотре отмечалась отчетливая положительная динамика патологических проявлений ОП (оценивались ограничения подвижности позвоночника, болезненность паравerteбральных точек и остистых отростков позвоночника, напряжения мышц, выраженность и наличие рефлекторного или корешкового синдромов, мышечная сила в пальцах ног и мышцах бедра, выраженность чувствительных и вегетативно-трофических расстройств, проявления астено-невротического синдрома).

Удовлетворительный результат получен у 35 (22%) человек: жалобы частично сохранялись, но степень их выраженности уменьшилась; при объективном осмотре отмечалась умеренная положительная динамика патологических проявлений. Слабый терапевтический эффект наблюдался у 24 (15%) пациентов: жалобы сохранялись, и степень их выраженности практически не изменялась; при объективном осмотре отмечалось отсутствие положительной динамики патологических проявлений. Из 24 этих пациентов 20 были в возрасте более 75 лет с выраженными проявлениями ОП и длительным стажем заболевания.

Результаты лечения представлены в таблице 12.

Таблица 12. – Результаты лечения больных ОП с неврологическими проявлениями с применением кальцитонина

Число больных		Полученный результат
Абс. ч	%	
101	(63%)	Хороший
35	(22%)	Удовлетворительный
24	(15%)	Слабый

На основании обобщения литературных источников и проведенного собственного исследования мы считаем, что больные ОП с неврологическими проявлениями для достижения стойкого положительного эффекта нуждаются в курсах реабилитационно-профилактических мероприятий, направленных не только на приостановку течения самого ОП, но и предупреждение рецидивов неврологических синдромов (Скрипникова И.А., Илич-Стойнович О. 1999; Помников В.Г. и соавт., 2003; Аметов А.С., Доскина Е.В., 2011; Скрипникова И.А., Явися Я.М., 2011).

Учитывая, что в настоящее время ОП выявляется часто врачами-неврологами на далеко зашедшей стадии развития, качество жизни

пациентов на этих этапах значительно страдает, а утраченная трудоспособность их практически не подлежит восстановлению. Предлагаемые этиопатогенетические методы лечения, назначаемые на поздних стадиях ОП, хотя и могут оказать определенный положительный эффект, но учитывая высокую стоимость большинства препаратов, не всегда доступны широкому кругу больных и инвалидов. В связи с этим мы выделили группу из 42 больных мужчин в возрасте 73-84 лет, которые получали симптоматическую терапию.

По нашим данным, до установления диагноза ОП с неврологическими проявлениями на далеко зашедшей стадии заболевания, больные в течение предыдущих 3-8 лет неоднократно обращались к врачам различных специальностей (в том числе и неврологам) с жалобами на боли в позвоночнике, в том числе рефлекторного и корешкового характера, вегетативные дисфункции, проявления астении. В большинстве случаев диагностировался распространенный остеохондроз позвоночника (порой и без данных рентгенографического исследования) с болевым и корешковым синдромом, астения, возрастная психастения, синдром вегетативной дистонии и т.п. и назначались лишь симптоматические средства без выраженного положительного клинического эффекта, несмотря на длительную терапию.

При неврологическом обследовании пациентов выявлены распространенные корешковые (болевые и чувствительные) симптомы (37 человек), расстройства вегетативных функций (32 человека), признаки астенизации личности (у 39), слабость экстензора разгибателя большого пальца стопы (у 31). Эти данные, наряду с четкими рентгенографическими и КТ сопоставлениями позволили установить диагноз ОП с неврологическими проявлениями.

У обследованных больных превалировал болевой синдром в грудном и поясничном отделах позвоночника более выраженный и длительный по сравнению с неврологическими проявлениями распространенного

остеохондроза на фоне проведенных курсов лечения, боли в плечевых, локтевых и коленных суставах. Не имея в своем арсенале на тот момент достаточного количества этиопатогенетических препаратов для воздействия на ОП, мы предприняли попытку устранения болевого синдрома. В группе анальгетиков особое место занимает препарат «Артрозилен» (Италия), характеризующийся кроме обезболивающего, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Целью данного раздела работы являлся анализ клинической эффективности препарата «Артрозилен» в ходе комплексной терапии больных с умеренно выраженными остеопоротическими болями.

Представленную группу из 42 больных пожилого и старческого возраста, лечившихся в условиях неврологического стационара мы разделили на две рандомизированные по полу, возрасту, тяжести заболевания подгруппы. В первой подгруппе 21 пациенту было проведено сочетанное симптоматическое лечение с применением артрозилена, ненаркотических анальгетиков и витаминов группы В. Во второй в данный комплекс лечения вместо артрозилена включали вольтарен.

Действующим веществом артрозилена является кетопрофена лизиновая соль 320 мг. Кетопрофена лизиновая соль, в отличие от кетопрофена, является быстрорастворимой молекулой с нейтральной рН и почти не раздражает желудочно-кишечный тракт, что очень важно было в нашем исследовании, учитывая возрастной состав пациентов. Рекомендованная дозировка 1 капсула в день во время или после еды, причём продолжительность лечения может составлять до 3-4 месяцев.

Все больные наблюдались в динамике (исходно, на 5-й, 10-й, 15-й, 20-й и 30-й день лечения) с анализом ряда объективных и субъективных признаков. Особое внимание уделяли регрессу выраженности болевого синдрома, изменениям в рефлекторно-двигательной и чувствительной сферах, вегетативным пробам. Артрозилен применяли по следующей схеме: препарат принимался утром во время еды ежедневно.

В ходе терапии в подгруппе лечения артрозиленом отмечено статистически достоверное снижение интенсивности болевого синдрома, начиная с 5-6 дня приёма препарата. В конце курса лечения в этой группе из 16 больных с умеренно выраженным болевым синдромом у 14 он стал легким и у 2 умеренно выраженным, но с некоторым улучшением. У 5 пациентов, имевших на начальном этапе лечения умеренно выраженный болевой синдром, он полностью регрессировал.

Положительные изменения прослежены также при анализе состояния двигательной сферы. Так у 9 пациентов отмечено нарастание мышечной силы, преимущественно в разгибателях первого пальца стопы, что было не типично для группы лечения вольтареном. Результаты лечения артрозиленом представлены в таблице 13.

Таблица 13.– Полученный результат при лечении артрозиленом

Число больных		Полученный результат
Абс. ч	%	
19	(90%)	Хороший
2	(10%)	Удовлетворительный
0	(0%)	Слабый

В подгруппе лечения вольтареном в такие же сроки из 18 больных с умеренно выраженным болевым синдромом у всех отмечено некоторое улучшение, но интенсивность болевого синдрома оставалась умеренно выраженной, а лишь у 3 удалось снизить его до легко выраженного. Результаты лечения вольтареном представлены в таблице 14.

С учетом нашего исследования можно говорить о положительном влиянии артрозилена на ткани в зоне радикулярного конфликта на фоне ОП позвоночника. Учитывая многокомпонентный состав препарата, следует думать о его противовоспалительном действии устраняющем отек корешка, а также улучшающем микроциркуляторные процессы и нервную проводимость.

Таблица 14. – Полученный результат при лечении вольтареном

Число больных		Полученный результат
Абс. ч	%	
3	(14%)	Хороший
15	(71%)	Удовлетворительный
3	(14,3%)	Слабый

Таким образом, при купировании болевого синдрома у больных пожилого и старческого возраста с неврологическими проявлениями ОП, в комплексной медикаментозной терапии целесообразно использование препарата «Артрозилен», что приводит к более быстрому регрессу болевого синдрома, улучшению общего состояния больных. Вероятно, целесообразно использование данного препарата для купирования болевого синдрома в области позвоночника и суставов различной этиологии, тем более, что переносили прием этого препарата больные удовлетворительно.

3.4 Состояние жизнедеятельности у больных с неврологическими проявлениями остеопороза позвоночника

Данный вопрос в нашей литературе практически не освещен, хотя, учитывая имеющиеся данные о переломах позвоночника у 30% женщин в возрасте старше 65 лет в США (Lutwak, L. , Whedon, G.D., 1963; Симен И., Риггс Б.Л., 1985), об удвоении частоты переломов бедра каждые 5 лет после 60-летнего возраста, в результате чего у 30% женщин к 90 годам наблюдается эта патология, а 15% погибает на протяжении ближайших 6 месяцев после перелома – эта проблема достаточно актуальна не только для здравоохранения, но и для медико-социальной экспертизы.

Учитывая возрастной состав обследованных нами больных, (399 человек старше 60 лет) вопросы определения группы инвалидности по

остеопорозу были на момент осмотра не актуальны, так как большинство пациентов уже являлись инвалидами по другой патологии. Из 189 больных, проанализированных по вопросу ограничения жизнедеятельности, лишь 8 пациентов были вне группы инвалидности, т.к. в бюро медико-социальной экспертизы по данному вопросу не обращались. Остальные пациенты были признаны инвалидами первой (54) и второй (127) группы инвалидности. Категории ограничения жизнедеятельности, послужившие основанием для признания этих больных инвалидами, были связаны с различными причинами, среди которых преобладали церебральный атеросклероз, артериальная гипертензия, их сочетание, выраженные проявления остеохондроза позвоночника с неврологическими проявлениями, болезни, требующие приема гормональных препаратов и т.п. Среди наших пациентов было 6 человек, у которых основным диагнозом при определении им группы инвалидности был ОП. Данный факт (небольшое количество среди причин инвалидности ОП) объясним с тех позиций, что, во-первых, с проблемой ОП не очень хорошо еще знакомы врачи медико-социальной экспертизы, а во-вторых – мы специально в наших исследованиях не использовали больных с видимыми переломами костей (в частности бедренных или лучевых). Тем не менее, мы провели анализ имеющихся нарушений функций у больных с ОП позвоночника с неврологическими проявлениями и выделили возможные категории ограничения жизнедеятельности, которые наиболее часто могут служить основанием (наряду с другими необходимыми условиями) для направления таких больных в бюро медико-социальной экспертизы. Мы исходили из преобладания в наших группах постменопаузального и сенильного ОП. При анализе данного раздела исследований и при интерпретации полученных результатов использовались разработки, предложенные В. Г. Помниковым и соавт. (2003), А.Ю.Макаровым и соавт. (2006).

С учетом данных исследования мы считаем, что основными причинами ограничения жизнедеятельности у больных ОП с неврологическими проявлениями будут считаться следующие.

1. Болевой синдром (даже умеренно выраженный, но стойкий): при поясничном и грудном ОП ограничена жизнедеятельность в связи с нарушением способности к передвижению (стояние, поддержание позы), что снижает способность к повседневной деятельности, в основном трудовые возможности больного, особенно при высоком риске возможных переломов по данным денситометрического исследования.

2. Двигательный дефект наблюдается при умеренном и выраженном нарушении статико-динамической функции позвоночника (парез нижней конечности, нижний парапарез у больных с синдромом радикуломиелоишемии). Имеющиеся тазовые расстройства у таких больных усугубляют жизнедеятельность.

3. Характер и течение неврологических проявлений, которые напрямую обусловлены факторами риска (снижение выносливости к физическому напряжению и воздействию неблагоприятных климатических условий) и влияют на трудовые возможности и качество жизни больного с ОП позвоночника.

4. Церебральные нервно-психические нарушения (астено-невротический, депрессивный синдромы) при ОП при их значительной выраженности могут ограничивать жизнедеятельность пациента. Ограничение активности пациентов будут проявляться в нарушении ситуативного поведения и приводить к неадекватным взаимоотношениям в семье, в трудовом коллективе.

Больные с остеопорозом со стойкими расстройствами неврологических функций, приводящими к ограничению жизнедеятельности и нуждающиеся в мерах социальной защиты должны направляться в бюро медико-социальной экспертизы для решения вопросов состояния жизнедеятельности и трудоспособности.

По мере накопления наших знаний в области проявлений ОП врачи здравоохранения и медико-социальной экспертизы (с учетом данных мировой литературы) все чаще будут вынуждены сталкиваться с проблемой освидетельствования больных с неврологическими проявлениями ОП.

Учёт выше приведенных факторов послужит основой для правильного установления диагноза ОП, проведения целенаправленного лечения и реабилитации данной весьма многочисленной группы больных и при необходимости, показанного направления части из них в бюро медико-социальной экспертизы для решения социально значимых вопросов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах в 20 веке, показали значительное увеличение распространённости заболеваний неинфекционной природы (Скрипникова И.А., Явися А.М., 2011). Помимо сердечно-сосудистых заболеваний, которые справедливо называют эпидемией 20-го века, во второй половине столетия ещё одно заболевание получило название эпидемии, но только «немой» - это ОС. Безмолвное вначале течение ОС часто заканчивается переломами костей и позвонков, являющимися причинами значительной инвалидности и смертности лиц пожилого возраста. Высокая распространённость этого заболевания, тяжёлые социальные последствия, ухудшение качества жизни, большие затраты на лечение переломов послужили основанием для признания ОС значимой социальной проблемой в ряде развитых стран (Kanis J.A., 2007; Overman R.A. et al., 2015). По данным ВОЗ ОС находится на 5-м месте среди заболеваний, наносящих значительный ущерб общественному здоровью, после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, сахарного диабета и внезапной смерти (R. WNA51.18; WHR, 1997).

После широкого внедрения методов измерения МПК стало известно, что более 75 млн. человек страдает ОС в США, Европе и Японии (WHO N 843). ОС приводит к более 8,9 млн. переломов ежегодно во всём мире, среди которых половина приходится на Америку и Европу (Kanis J.A., Johnell O., 2005).

Переломы позвонков, возникающие на фоне хрупкости костей, кажутся менее значимыми проявлениями ОС из-за того, что редко сопровождаются функциональными нарушениями и в 50% случаев протекают бессимптомно. Известно, что острые компрессионные переломы позвонков, сопровождающиеся болевым синдромом, обнаруживаются преимущественно у женщин в течение 15-20 лет менопаузы, т.е. в период активной трудовой и социальной деятельности. Бессимптомные клиновидные деформации позвонков, разви-

вающиеся постепенно и иногда приводящие к выраженным изменениям осанки («вдовий горб»), более характерны для женщин старших возрастных групп. Распространённость переломов у мужчин выше, чем у женщин, в возрастной группе 55-64 лет, в то время как в возрасте 65 лет и старше наблюдается обратное соотношение (O'Neill T.V. et al., 1996; Felsenberg D. et al., 2002, 2011; Kurma M. et al., 2016). Определённые трудности в диагностике переломов позвонков, возникающие на фоне ОП, приводят к недооценке их распространённости и к заниженной оценке ущерба, наносимого общественному здравоохранению (Delmas P.D. et al., 2005). При единичных переломах позвонков клинические проявления могут быть минимальными, но при увеличении их количества боль в спине часто принимает хронический характер, приводит к уменьшению роста, уменьшению осанки, снижению физической активности и трудовой деятельности. По данным эпидемиологических исследований, 19-26% женщин в постменопаузальном периоде имели переломы позвонков, обнаруженные при рентгенологическом исследовании (Jones J. et al., 1996; Melton L.J., 2000; Curate J.F.T. et al., 2013). В выборке московской популяции распространённость переломов позвонков, выявленных морфометрически составила 10,3% у мужчин и 12,7% у женщин, что наиболее близко к значениям в странах Восточной Европы и Турции (Беневоленская Л.И.. 2003).

Проведенные нами исследования на группе из 452 больных преимущественно пожилого и старческого возраста с неврологическими проявлениями ОП, анализ отечественной и зарубежной литературы показали значительную актуальность изучения данной проблемы. Это связано как с неуклонным ростом данного вида патологии, так и весьма значительными экономическими потерями развитых стран мира из-за трудностей диагностики, весьма дорогих методов лечения и высокого уровня постоянной нетрудоспособности на фоне выраженных ограничений жизнедеятельности. Кроме того, данная проблема является междисциплинарной, находясь на стыке ряда смежных специальностей, что определяет разнонаправленность методологических

подходов и путей решения и порой приводит к отсутствию взаимопонимания между врачами различных специальностей, занимающихся данной патологией. При этом сложность и, не до конца, изученность патогенеза ОП, отсутствие общепринятой, доступной для практического использования классификации ОП с неврологическими проявлениями требует активного изучения и решения ряда вопросов. В последние годы весьма активно проблемы ОС изучаются терапевтами, ревматологами, гинекологами, геронтологами, лучевыми диагностами (Бочкова О.П., 1997; Скрипникова И.А., 1997; Насонов Е.Л., 1996-1999; Шварц Г.Я., 2002; Лесняк О.М., Беневоленская Л.И., 2009; Благодосклонная Я.В. и соавт., 2010; Аметов А.С., Доскина Е.В., 2011; Захаров И.С. 2016; Peel N, Eastell R., 1998; Kanis J.A. et al., 2005, 2007, 2008; Pobell Ye.A, Dedukh N.V., 2012). Неврологи лишь в последние годы начала заниматься разработкой данной темы с учётом имеющихся последних достижений и поэтому работы в этом направлении в литературе лишь единичны.

Остеопороз является наиболее частым поражением костей скелета у взрослых и частота этого заболевания неуклонно растёт с возрастом. Кость, пораженная ОС становится структурно менее прочной, что приводит к переломам даже из-за незначительной травмы. У пожилых женщин, ОС развивается чаще, чем у мужчин, в результате чего частота переломов Коллиса, компрессионных переломов тел позвонков и переломов шейки бедра увеличивается у них почти в экспоненциальной зависимости от возраста. Совершенно очевидно поэтому социально-экономическое значение методов профилактики ОС и связанных с ним, в частности, неврологических страданий. Для эффективной профилактики ОС необходимо знать, не только как он возникает, но и к каким может приводить проявлениям?

Термин ОС до настоящего времени интерпретируется неодинаково разными исследователями: мы рассматриваем ОС как снижение МПК в результате уменьшения количества костного вещества или недостаточного его обызвествления. ОС может быть локальным и генерализованным (Айткен Дж.М., 1985). Развитие деоссификации при ОС обусловлено снижением кос-

теобразования и усилением резорбции кости, что приводит к расширению каналов остеонов (гаверсовых каналов). При этом корковое вещество кости утрачивает компактное строение, спонгиозируется. Костные перекладины губчатого вещества истончаются, часть их полностью рассасывается, что приводит к расширению пространств между ними.

Остеопороз – приобретенный полиэтиологический процесс, возникающий под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов (Айткен Дж.М., 1985; Симен И., Риггс Б.Л., 1985; Лесняк О.В., 2016). Ввиду такой полиэтиологичности, в литературе нет единства взглядов на этиологию и патогенез остеодистрофий (Скоромец А.А. и соавт., 1995; Жулев Н.М. и соавт., 2013). Детальную классификацию еще в 1939 году предложил А.В.Русаков в своей диссертации под названием «Очерки патологической физиологии костной ткани». Он выделял: 1) токсические остеодистрофии (уровская болезнь, фосфорный гиперостоз, интоксикация фтористыми соединениями и др.); 2) эндокринные (при гипо-, гиперфункции гипофиза, гиперфункции щитовидной железы, паращитовидной железы, гипо- и гиперсексуализме); 3) алиментарные (так называемые голодные остеодистрофии с С-авитаминозом, Д-авитаминозом); 4) вызванные заболеваниями внутренних органов, нарушениями общего обмена (почечные – ренальный рахит, почечная остеодистрофия взрослых, печеночные, легочные – периостоз Бамбергера-Мари, кишечные – ОС при хронических диарреях, мочекислая подагра, известковая подагра, артропатии при гематопорфирии; ОС при нарушении липоидного обмена – болезнь Хенда-Крисчена-Шюллера, болезнь Ниммана-Пика, болезнь Гоше и др.); 5) ангионевротические остеодистрофии (недоразвитие костей при детском церебральном параличе, табетические, синингимиелитические, спонтанное рассасывание костей, острая костная дистрофия Зудека и др.).

В настоящее время классификация ОС претерпела определенные изменения (Франке Ю., Рунке Г., 1995; Дамбахер М.А., Шахт Е., 1996; Рожинская Л.Я., 1996; Марова Е.И., 1998), но представление о первичном (юве-

нильном), постменопаузальном (I тип), сенильном (II тип) и вторичных ОС сохраняются во всех публикациях.

Нами исследовался ОС у лиц преимущественно пожилого и старческого возраста с теми или иными неврологическими проявлениями. Мы специально отбирали для исследования больных без переломов костей, за исключением компрессионных переломов грудных и поясничных позвонков. Среди наших больных присутствовали участники Великой Отечественной войны и лица, пережившие блокаду в г. Ленинграде. Не вдаваясь в углубленную дискуссию о возможных причинах ОС у этой категории больных отметим лишь, что выраженность ОС у них всегда была весьма значительной с высоким риском прогнозируемых переломов. Очевидно, что тяжелые жизненные испытания, выпавшие на их долю, отложились в определенной мере и на состоянии костной системы. Среди наших больных превалировал первичный (постменопаузальный и сенильный) ОС. Это объяснимо, так как половые гормоны играют значительную роль в процессе минерального обмена в организме, в частности снижают скорость выделения кальция, фосфора, азота и воды тканями, тем самым стимулируя образование костного остова и отложение фосфорно-кальциевых соединений (Liskova M., 1976; Krolner B. et al., 1982). Под влиянием эстрогенов стимулируются развитие остеобластоза, захват кальция и угнетается его выделение почками. Считается, что изменение остеокластической функции остеобластов – один из основных факторов в патогенезе остеопороза. Введение больших доз эстрогенов вызывает быстрое окостенение, сопровождающееся интенсивным отложением солей кальция в костях. Анаболические стероиды ускоряют процессы построения каркаса ткани путем связывания и отложения солей кальция в костях на белковой матрице. Связывание фосфора и кальция стимулирует белковый обмен и способствует регенерации костной ткани. При этом активизируется образование белковой матрицы и усиливается фиксация в ней солей кальция и фосфора. Важно отметить, что эстрогены больше влияют на обмен кальция, андрогены – на обмен белков. Наиболее частым проявлением нарушения минерального

обмена при гипопункции половых желез является ОС. Эндокринная теория развития ОС впервые была выдвинута в 1931 году Полгаром (детально проанализирована в книге Германа Д.Г. и Кетрарь Е.Г., 1984). В последние годы на костных клетках выявлены костные рецепторы. Дефицит половых гормонов приводит к ингибированию процесса образования кальцитонина и к нарушению кальциевого равновесия. В старческом возрасте ОС встречается практически у всех, но различной выраженности. Однако патологический ОС, т.е. имеющий клинические проявления, в этом возрасте наиболее часто встречается у лиц с эндокринной недостаточностью —евнухоидизмом, гипогонадизмом, овариальным гипогенезом и т.п. Старческий ОС возникает при нарушениях равновесия между деятельностью половых желез и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, вследствие дефицита половых гормонов, снижения их активности и гиперсекреции II-оксикортикостероидов. Нейроэндокринная система играет существенную роль в регуляции белкового состава крови в условиях патологии. Недостаток половых гормонов в организме нарушает липидный и холестеринный обмены, что в свою очередь изменяет стенки сосудов и приводит к раннему атеросклерозу, нарушению микроциркуляции в позвоночнике и его ОС с неврологическими проявлениями.

Сущность старческого ОС выражается в количественном и качественном нарушении белковой матрицы кости при отсутствии выраженных нарушений кальциево-фосфорного обмена. При помощи электронной микроскопии показано, что изменения костной матрицы при ОС сводятся к более полному прилеганию пучков коллагена друг к другу, исчезновению канальцев, превращению матрицы в бесструктурную массу. Следовательно, первопричиной ОС является не недостаточность кальция в костной ткани, а имеющийся белковый дефицит (что весьма характерно для больных, переживших тяжёлые времена).

В наших исследованиях концентрация кальция в крови не всегда коррелировала с рентгенографическими, клиническими и денситометрическими проявлениями ОС.

С учетом динамики заболевания, тела остеопорозных позвонков под влиянием давления смежных межпозвонковых дисков постепенно уплощаются. Желатинозное ядро прогибает смежные замыкающие пластинки тел позвонков. Краниальная и каудальная поверхности тел позвонков становятся блюдцеобразными, а тела позвонков приобретают своеобразную двояковогнутую форму («рыбьи позвонки»). В ряде наших исследований при рентгеновском изображении имеется почти полное отсутствие костной структуры тел позвонков, а замыкающие пластинки контрастируются очень резко. Их целостность сохранена. Выраженность деформации тел позвонков нарастает в каудальном направлении соответственно увеличению нагрузки. Тела шейных позвонков у обследованных нами больных были без деформаций. Тела грудных позвонков, вместе с тем, уплощались, становились двояковогнутыми и одновременно клиновидными. Иногда преобладала их клиновидная деформация, что зависело от особенностей нагрузки. Типичная деформация оказывалась наиболее значительной в нижних грудных и поясничных позвонках. При резко выраженном ОС тела позвонков уменьшались до $1/3$ их нормальной высоты, становились равными высоте расширенных дисков. Это приводило к уменьшению роста больного на 10-12 см, а иногда и более. Особенно выраженным это было у пациентов с алиментарной дистрофией, продолжавших активный образ жизни с физическими нагрузками (жители блокадного Ленинграда).

Общее снижение позвоночного столба изменяет внешний вид больного и часто вызывает различные нарушения функции сердечнососудистой, дыхательной и пищеварительной систем из-за нарушения топографии соответствующих органов. Развившиеся деформации тел позвонков, включая и компрессионные переломы, необратимы, сохраняются в течение всей дальнейшей жизни больного, несмотря на успешное лечение ОС (Косинская

Н.С., 1961; Цивьян Я.Л., 1971; Юмашев Г.С., Фурман М.Е., 1973). В наших исследованиях у женщин деформация позвоночника проявлялась увеличением грудного кифоза, а у мужчин – в виде выпрямления поясничного лордоза (тенденция к развитию кифотической деформации).

Остеопороз длительное время может протекать бессимптомно, проявляясь лишь медленным снижением роста человека. Пока не произойдет какое-то местное нарушение или перелом у женщины в менопаузе, то очень редко врачи приступают к более детальному обследованию пациентов особенно в условиях недостаточного финансирования. Такое положение дел оставляет желать лучшего, поскольку многим женщинам в возрасте до 60 лет значительно помогла бы адекватная, хотя и несколько запоздавшая профилактика. Наиболее частой ситуацией, при которой генерализованный ОС с вовлечением в процесс позвоночника впервые обращает на себя внимание, является по-видимому, следующая – женщина в постменопаузальном периоде страдает от болей в пояснице или грудном отделе, не поддающихся лечению обычными физическими факторами и анальгетиками. До появления явной деформации позвоночника боли, вполне вероятно, могут быть обусловлены и другими причинами. Данный характер развития заболевания нам удалось проследить у 186 пациенток. Если рентгенография позвоночника выявляет сдавление позвонка или клиновидный позвонок, а в особенности если поражено несколько позвонков, то диагноз ОС наиболее вероятен и данную больную (или больного) весьма целесообразно направить на денситометрическое обследование. Отметим, что в нашей стране в последние 5-7 лет благодаря определенным вложениям в данный раздел медицины, функционированию денситометров, образованию специализированных остеопорозных центров намечен значительный прогресс в плане диагностики и выработки тактики лечения для этой тяжелой и многочисленной группы пациентов. В наших исследованиях мы специально не ставили задачу углубляться в изучение этиологии ОС. Но как и при большинстве исследований в мире, в нашей работе

основной процент приходится на постменопаузальный ОС – одна из наиболее распространенных форм первичного ОС, системного заболевания скелета, относящегося к группе метаболических остеопатий, которое характеризуется прогрессирующим снижением массы костной ткани, нарушением микроархитектоники костей с последующим повышением их ломкости и риска развития переломов (Айткен Дж.М., 1985; Бочкова О.П., 1997; Насонов Е.Л., 1999).

Считается, что постменопаузальный ОС является результатом поздних обменных нарушений, связанных с перестройкой женского организма в течение климактерического периода на иной гормональный режим, в частности с уменьшением, а в дальнейшем с прекращением выработки яичниками эстрогенов (Kurma M. et al., 2016).

По последним научным данным, эстрогены оказывают влияние как непосредственно на клетки костной ткани, снижая активность остеокластов, что приводит к дисбалансу в процессах костеобразования с преобладанием процессов резорбции над ремоделированием, так и опосредованно, вовлекая другие гормональные системы регуляции кальциевого обмена: паратиреоидного гормона, кальцитонина и витамина Д.

В течение первых 5-7 лет после менопаузы процесс снижения массы костной ткани идет наиболее интенсивно (2-5% в год), а затем замедляется. В результате женщины к 60-70 годам незаметно, исподволь теряют до 25-30% костной ткани, что приводит к повышенной ломкости костей, возникновению микропереломов, и, как следствие – переломов, возникающих при небольших травмах и имеющих определенную локализацию, характерную для ОС: грудной и поясничный отделы позвоночника, шейка бедра, область запястья. Очень часто во всем мире диагноз ОС ставят уже после возникновения переломов, когда множественные усилия медиков в плане профилактики или лечения данного состояния уже не эффективны (Хит Д.А., Маркс С.Дж., 1985).

Клинические проявления заболевания у пожилых больных выражаются чаще всего болями, которые усиливаются при нагрузке (что часто отмечено и

при наших исследованиях) в поясничном и грудном отделах позвоночника, в суставах; деформацией фигуры (сутулость, уменьшение роста), чувством тяжести между лопатками, усталостью спины, повышенной утомляемостью, нарушением походки, хромотой. Все эти явления встречались с той или иной частотой у наших пациентов. В последнее время ОС встречается и в более молодом возрасте, что обуславливается наличием факторов риска. К ним относятся генетические и антропометрические особенности (женщины крупного телосложения в большей степени подвержены этому заболеванию, чаще болеют представители белой расы); характер питания (дефицит кальция и белка в пище); сниженная физическая активность; нарушения менструального цикла; раннее наступление менопаузы; избыточное потребление кофе, алкоголя; вредные привычки (курение); эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз); длительное применение глюкокортикоидов, экологические факторы и т.д. Все эти факторы были отмечены нами и в группах обследованных больных. Полифакторность заболевания выражается также в наличии, кроме постменопаузного, других форм ОС: первичного (ювенильного), идиопатического и возрастного (сенильного), а также вторичного, связанного с патологией эндокринных желез, желудочно-кишечного тракта, костного мозга и т.п.

40-летний зарубежный опыт свидетельствует, что частота всех переломов в связи с ОС при проведении ЗГТ в течение 5-10 лет значительно снижается (на 50-60%), а риск перелома шейки бедра, вызванного ОС, уменьшается на 20% в течение первых 5 лет лечения и на 60% - в последующий период. Кроме того, у женщин, получающих ЗГТ, отмечается сокращение смертности от сердечнососудистых заболеваний и инфаркта миокарда на 31% с увеличением продолжительности и качества жизни. Американские ученые придерживаются мнения, что ЗГТ у женщин в пери- и постменопаузе должна проводиться пожизненно с целью профилактики и лечения эстрогенной недостаточности и климактерического синдрома и профилактики постмено-

паузного синдрома при отсутствии противопоказаний и соблюдении определенных принципов лечения (Бочкова О.П., 1997; Насонов Е.Л., 1999).

Основные принципы ЗГТ обеспечивающие ее эффективность и безопасность, - непрерывность, использование низкодозированных природных эстрогенов (17 β -эстрадиол-естественный человеческий эстроген), сочетание эстрогенов с прогестагенами. Лечение обеспечивает наилучшие результаты при правильном питании, достаточном уровне физической активности, если оно начато сразу же с наступлением менопаузы и продолжается не менее 5-7 лет. Скажем, что на современном развитии нашего общества данные принципы не сложные сами по себе, не могут получить широкого распространения из-за социально-экономической ситуации в России, а также из-за определённого пересмотра роли ЗГТ.

Следует также отметить, что врач обязан объяснить своим пациентам, принимающим ЗГТ, что они должны находиться под регулярным врачебным контролем, а прежде, чем начать лечение эстрогенами, необходимо собрать полный медицинский и семейный анамнез и провести соответствующее обследование. Определенный круг противопоказаний весьма существенно ограничивает возможности применения ЗГТ (гормонозависимые опухоли матки, яичников, молочных желез, острый тромбофлебит, тяжелые формы почечной и печеночной недостаточности, сахарного диабета и др.), а некоторые больные предпочитают лечиться препаратами негормонального ряда.

Именно ранняя диагностика может явиться залогом успеха в лечении ОС. Костные денситометры позволяют ставить диагноз заболевания на ранних стадиях. Появление этих аппаратов в наших клиниках позволяет говорить об этой проблеме с определенной долей оптимизма.

Проведенные нами исследования на достаточном количестве больных (432) с ОС позволяют отметить, что практически у всех пациентов данной группы выявляются те или иные неврологические проявления. Выделение нами 4-х групп синдромов (ирритативно-рефлекторно-мышечные с миофасциальной болью; корешковые с чувствительными, двигательными и вегета-

тивно-трофическими расстройствами; сосудистые корешковые и спинномозговые расстройства (радикулоишемии, радикуломиелоишемии); церебральные нервно-психические расстройства) не являются исчерпывающими, но они на сегодняшний день наиболее понятны и относительно четко могут быть диагностированы. Выделение этих синдромов осуществлялось нами, также как и по данным литературы (Скоромец А.А. и соавт., 1995) с учетом наличия частого сочетания ОС и остеохондроза позвоночника у наших больных (83% из всех обследованных с ОС). Выявленные отличия в неврологических проявлениях при ОС и остеохондрозе позвоночника не абсолютны, хотя при тщательном анализе и динамическом наблюдении эта разница может быть замечена клиницистом-неврологом. Особое внимание в этом случае целесообразно обращать на начало неврологических проявлений, как обычно, с болей в грудном или поясничном отделах позвоночника, отсутствие заметного эффекта от обычной терапии или кратковременность эффекта, а также наличие факторов риска для развития ОС. Клинически ОП проявляется болями в спине, снижением роста, наличием видимых или выявляемых при тщательном анализе компрессионных переломов (чаще в ниже-грудных или верхне-поясничных позвонках), приводящих к деформации позвоночника. Характерно острое возникновение боли в грудном или поясничном отделе. Боль может быть легкой или тяжелой, она может проходить в течение нескольких дней или недель (или становиться меньше по интенсивности) и затем вновь появляется при новых нарастающих дегенерациях в позвонках. После нескольких эпизодов острой боли постепенно развивается хроническая остеопорозная боль, связанная с деформацией позвоночника и возникающим в телах позвонков венозным застоем (Штульман Д.Л., Левин О.С., 2007).

Что касается методов лечения ОС, то в мире в настоящее время имеется достаточное количество препаратов, воздействующих на этиологию, а также на те или иные звенья патогенеза (Беневоленская Л.И., 1998; Насонов Е.Л., 1998; 1999; Шварц Г.Я., 2008, 2001; Аметов А.С., Доскина Е.В., 2011; Лесняк О.В., 2016). В настоящее время большинство из наиболее эффективных этих

средств мало доступно лицам пожилого и старческого возраста с учетом их социально-экономического положения или установления диагноза ОС на далеко зашедшей стадии, когда применение практически любых (весьма дорогостоящих) препаратов оказывается не эффективно.

В наших исследованиях мы специально проводили лечение кальцитонином 160 больных без наличия выраженных переломов, хотя и у ряда из них с высоким риском таковых. Проведенный курс лечения позволили нам добиться положительного эффекта у 85% пролеченных пациентов. Симптоматическое применение такого препарата как «артрозилен», обладающего противовоспалительным, анальгезирующим и сосудистым действием у 21 нашего пациента с неврологическими проявлениями ОП, также позволяют рекомендовать его в отдельных случаях (при отсутствии противоостеопоретичных препаратов) в качестве средства, снижающего выраженность болевого синдрома, улучшающего микроциркуляцию поражённых сосудов.

При амбулаторном обследовании и уточнении диагноза ОП с помощью денситометрии многие обследованные нами пожилые больные отказывались от лечения антиостеопоретичными препаратами, учитывая их высокую стоимость.

С учетом вышесказанного, значительного роста количества больных с ОП в последние годы снабжение лиц пожилого возраста (на стадиях доступных для улучшения состояния) антиостеопоретичными препаратами целесообразно проводить по общегосударственным или региональным программам.

Учитывая этиологию, патогенез ОС (не затрагивая интересы отдельных специальностей: гинекология, эндокринология и т.п.) в профилактических целях пациентам целесообразно рекомендовать достаточный прием кальция с пищей, ограничение потребления газированных напитков, особенно с большим количеством сахара и сохранение достаточной физической активности. Выявление врачами различных специальностей признаков ОС на возможно более ранних этапах позволит подтвердить эти предположения с помощью денситометрического исследования и проводить профилактические и лечеб-

ные мероприятия с большим эффектом и меньшими затратами. Установление начальных признаков ОС также послужит основанием для подбора лицам трудоспособного возраста показанных видов и условий труда с учетом имеющихся ограничений жизнедеятельности. Все это позволит в дальнейшем избежать усиления имеющихся неврологических проявлений с выраженными ограничениями жизнедеятельности и определения данным пациентам тяжелой инвалидности, что ложится тяжелым бременем на экономику любой страны.

В настоящее время в нашем здравоохранении, как правило, пациент с ОС попадает к участковому врачу-терапевту, а затем к специалисту, причем от клинической картины заболевания будет зависеть к специалисту какого профиля его направят: травматологу, эндокринологу неврологу, психиатру и т.п., которые иной раз недостаточно знакомы с самой проблемой. Вот почему еще очень важно пытаться выявить характерные неврологические (в частности) признаки ОС.

Современные данные по эпидемиологии ОС показывают, что уже есть тенденция к росту заболеваемости среди молодежи и лиц среднего возраста, что связано с нарушенным и не полноценным питанием, ранним началом курения, потреблением алкоголя.

Свою долю вносит экологическое неблагополучие. Поэтому столь важно заниматься данной проблемой врачам различных специальностей.

Исходя из персональных и общегосударственных затрат на лечение переломов, возникающих на фоне ослабленной костной ткани, ОС является большой и растущей проблемой общественного здравоохранения. Существенно снизить частоту новых переломов можно только за счёт профилактических мероприятий. Для создания действующей системы лечения и профилактики заболевания важным является изучение особенностей проявления данной патологии по всем направлениям действующей медицинской специализации, необходимо сделать костную денситометрию стандартным методом диагностики ОС, доступным для людей, имеющих показания для обследо-

дования (Скрипникова И.А., Явися А.М., 2011). В России благодаря усилиям Российской ассоциации и заинтересованным медицинским работникам заложена основа для успешного изучения этой проблемы, однако снизить заболеваемость ОС в стране можно только при активном вмешательстве органов здравоохранения и создания государственной программы по борьбе с этим распространённым заболеванием.

В заключении отметим, что наши исследования проводились неврологами и поэтому выводы и практические рекомендации звучат с этих позиций.

ВЫВОДЫ

1. Остеопороз позвоночника часто приводит к неврологическим проявлениям, которые выявляются при тщательном клиническом осмотре, несмотря на отсутствие обычных рентгенографических признаков остеопороза. Так, болевой синдром при остеопорозе позвоночника отмечен у 41% больных из 452; ирритативно-рефлекторно-мышечные синдромы имелись у 33%; корешковые синдромы с чувствительными, двигательными и вегетативно-трофическими расстройствами отмечены в 39% случаев; сосудистые корешковые и спинномозговые расстройства (радикулоишемия, радикуломиелоишемия) определялись у 21% больных и церебральные нервно-психические расстройства непсихотического регистра выявлены у 95% пациентов.

2. Неврологические проявления при остеопорозе необходимо дифференцировать с таковыми при остеохондрозе позвоночника, используя методы нейровизуализации, денситометрии (особенно у лиц старше 60 лет), и обращая внимание на выраженность, длительность и динамику болевого и корешкового синдромов. Интенсивность болевого и корешкового синдромов при обострении выражена при остеохондрозе, а длительность при остеопорозе позвоночника (1-3 недели при остеохондрозе и месяцы при остеопорозе, если в лечении не применяются антиостеопоротические препараты). При остеопорозе позвоночника значительно чаще (> 80%), чем при остеохондрозе позвоночника (<20%), имеет место симметричное вовлечение в процесс корешков спинного мозга.

3. Терапия больных с неврологическими проявлениями остеопороза должна проводиться в двух направлениях: остановка прогрессирования остеопороза позвоночника с помощью антиостеопоротических средств и устранение неврологических и других соматических и висцеральных проявлений болезни.

4. Учитывая, что остеопороз встречается у подавляющего большинства людей в возрасте старше 60 лет, целесообразны профилактические мероприятия для данной категории пациентов в общегосударственном масштабе (прием достаточного количества кальция и белка с пищей, ограничение потребления газированных напитков с детства, достаточная двигательная активность).

5. Ограничения жизнедеятельности у больных с неврологическими проявлениями остеопороза позвоночника связаны, в первую очередь, с ограничением способности к передвижению при неблагоприятном прогнозе, что наиболее часто приводит к направлению их на медико-социальную экспертизу

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все больные пожилого и старческого возраста, имеющие в анамнезе длительно текущие рефлекторные или корешково-сосудистые синдромы на грудном и поясничном уровнях, должны находиться под динамическим неврологическим наблюдением с проведением качественного рентгенографического (нейровизуального) и денситометрического исследований для возможного выявления остеопороза позвоночника.

2. При лечении остеопороза с неврологическими проявлениями целесообразно включение группы антиостеопоротических (или хотя бы некоторых) препаратов в группу льготного обеспечения.

3. Медико-социальная экспертиза больных остеопорозом с неврологическими проявлениями должна проводиться при наличии денситометрического обследования с учетом имеющегося ограничения жизнедеятельности и отсутствия возможности полного излечения в современных условиях.

4. Изучением остеопороза и его профилактикой, как мультидисциплинарной проблемой должны заниматься врачи различных специальностей.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Частота остеопороза позвоночника с неврологическими проявлениями заставляет продолжить разработку данной и смежных с ней тем исследования.

Уточнение дифференциально-диагностических критериев неврологических проявлений при остеопорозе и остеохондрозе позвоночника позволит специалистам реальнее оценивать причины страдания больных и инвалидов, улучшать качество их жизни на современном этапе развития медицины.

Учитывая особенности данной патологии целесообразны дальнейшие мультидисциплинарные исследования для изучения эффективности специальных антиостеопоротических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айткен, Дж. М. Профилактика остеопороза . / Дж. М. Айткен // В кн. Нарушения обмена кальция. – М.: Медицина. – 1985. – с. 65-89.
2. Алимпищев, В.Н. Анализ трудопотерь, обусловленных неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза на промышленном предприятии и пути их снижения / В.Н. Алимпищев, В.В. Балюков, А.И. Верес. – Минск, 1988. – 15с.
3. Аметов ,А.С. Бисфосфонаты – «золотой стандарт» в лечении остеопороза / А.С. Аметов, Е.В. Доскина //РМЖ (эндокринология) – 2011. - № 27. – С. 2-7.
4. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии – 2010// International osteoporosis foundation 2011.
5. Бадюкин, В.В. Мовалис в ревматологической практике / В.В.Балюкин // Трудный пациент. – 2008. - №4. – С. 43-48.
6. Баженов, А.Н. Ревматический артрит и остеопороз / А.Н. Баженов, В.В. Трусков // Клин. мед. – 1997. - № 7. – с. 15-20.
7. Баринов, А.Н. Комплексное лечение боли / А.Н. Баринов // Рос. мед. журн. – 2007. - №4. – С. 215-219.
8. Баркова, Т.В. Место назального аэрозоля миокальцика (кальцитонина лосося) в лечении и профилактике постменопаузального остеопороза / Т.В. Баркова // Остеопороз и остеопатии. – 1998. - № 1. – с. 39-40.
9. Батудаева, Т.И. Распространённость осложнений остеопороза у жителей г. Улан-Удэ / Т.И. Батудаева, Т.Е. Спасова// Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН – 2015, Т. 102, № 2. – С. 46-48.
10. Батышева, Т.Т. Остеопороз у больных с дорсопатией: анализ опыта амбулаторного лечения 228 пациентов у неврологов г. Москвы / Т.Т.

Батышева, Н.Г. Минаева, Г.Я. Шварц и др. // Лечение нервных болезней. – 2004. - № 3. – С. 26-28.

11. Белая, Ж.Е. Дженерики в терапии постменопаузального остеопороза / Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 23. – С. 1419-1422.

12. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / А.Н. Белова, О.Н. Щепетова. – М.: Антидор, 2002. – 440с.

13. Беневоленская, Л.И. Остеопороз – актуальная проблема медицины / Л.И. Беневоленская // Остеопороз и остеопатии. – 1998. - № 1. – С. 4-7.

14. Беневоленская, Л.И. Переломы позвоночника в популяционной выборке лет: 50 лет и старше / Л.И. Беневоленская, Е.Е. Михайлов, Н.М. Мылова // Вестник травматол. и ортопедии. – 1997. - № 3. – С. 23-26.

15. Беневоленская, Л.И. Генетика остеопороза: исследование значимости генетических факторов в детерминации заболевания (обзор литературы) / Л.И. Беневоленская, С.А. Финогенова // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – № 2. – С. 23-25.

16. Благосклонная, Я.В. Остеопороз / Я.В. Благосклонная, Е.И. Красильникова, Т.Л. Каронова, Е.Н. Гринёва // Новые Санкт-Петербургские ведомости – 2010. - № 2. – С. 46-53.

17. Богачева Л.А. Дорсалгии: классификация, механизмы патогенеза, принципы ведения / Л.А. Богачёва, Е.П. Снеткова // Невролог. журн. – 1996. - № 2. – С. 8-12.

18. Бочкова, О.П. Остеопороз – проблема грядущего века (по материалам конференции «Менопауза. Остеопороз», Москва, 1997) /О.П. Бочкова // Журн. Медицина, Маркет. – 1997. – Т.1, № 25. – С. 34-35.

19. Вейн, А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. / А.М. Вейн, Г.Г. Вознесенская, А.Б. Данилов, О.А. Колосова и др.// – М.: МЕДпресс. – 1999. – 372 с.

20. Веселовский, В.П. Практическая вертеброневрология и мануальная терапия / В.П. Веселовский. – Рига: Б.и., 1991. – 344с.
21. Власова, И.С. Компьютерная томография в диагностике остеопороза / И.С. Власова // Остеопороз и остеопатии. – 1998. - № 2. – С. 13-15.
22. Власова, И.С. Компьютерная томография в диагностике остеопороза / И.С. Власова, С.К. Терновой // Медицинская визуализация. – 1996. - № 3. – С. 9-17.
23. Герман. Д.Г. Гормональная спондилопатия. /Д.Г. Герман, Е.Г. Кетрарь// Кишинев. – 1984. – 160 с.
24. ГОСТ 2.105-95 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам: межгосударственный стандарт. – Введён в действие Постановлением Госстандарта РФ от 8 августа 1995 г. № 426 – Минск: Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации: М.: Изд-во стандартов, 1996. – 111. – 36с.
25. Дамбахер, М.А. Остеопороз и активные метаболиты витамина Д / М.А. Дамбахер, Е. Шахт //Пер. с англ. – М. – S.Y.S. Publishing . – 1996. – 140 с.
26. Делягин, Р. Остеопения и остеопороз и их терапия в амбулаторных условиях/ Р.Делягин// Врач, - 2015. - № 1. – С. 31-36.
27. Дзадзуа, Д. Лечение остеопороза у больной идиопатическим фиброзирующим альвеолитом / Д. Дзадзуа, Л. Новикова, Ю. Николаева, А. Сперанская, О. Баранова //Врач. – 2011. - № 3. – С. 52-54.
28. Древаль, А.В. Сравнительная информативность денситометрии осевого и периферического скелета и рентгенографии в диагностике постменопаузального остеопороза / А.В. Древаль, Л.А. Марчеплова, Н.М. Мылов, И.И. Новосельцева и др. // Остеопороз и остеопатии. – 1999. - № 1. – С. 25-28.
29. Дрыгина, Л.Б. Возможности лабораторной диагностики в выявлении остеопении и остеопороза у пожарных МЧС России на амбулаторном этапе. /Л.Б. Дрыгина, А.М. Дорофейчик, Н.А. Дрыгина// – Медико-

биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2015. - № 3. – С. 82-66.

30. Дыдыкина, И.С. Вклад микроэлементов (меди, марганца, цинка, бора) в здоровые кости: вопросы профилактики и лечения остеопении и остеопороза /И.С. Дыдыкина, П.С. Дыдыкина, О.Г. Алексеева// Эффективная фармакотерапия. – 2013. - № 38. – С. 42-49

31. Евстигнеева, Л.П. Распространенность остеопороза позвоночника по данным рентгеноморфометрии среди жителей Екатеринбурга в возрасте 50 лет и старше/ Л.П. Евстигнеева, А.И. Пивень, Л.И. Кузьмина, О.М. Лесняк и др. // В кн.: Геронтология. – Екатеринбург. – 1999. – С. 29-30.

32. Ермакова, И.П. Современные биохимические маркеры в диагностике остеопороза /И.П. Ермакова, И.А. Пронченко // Остеопороз и остеопатии. – 1998. - № 1. – С. 24-27.

33. Ершова, О.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика остеопороза / О.Б. Ершова // Автореферат диссертации, д.м.н. – Ярославль. – 1998. – 33 с.

34. Ершова, О.Б. Осталон – препарат алендроновой кислоты для лечения остеопороза /О.Б. Ершова, К.Ю. Белова// Российский медицинский журнал – 2009. – Т. 17, № 21 (360). – С. 1458-1460.

35. Жулев, Н.М. Остеохондроз позвоночника (Руководство для врачей) / Н.М. Жулев, С.Н. Жулев, Ю.Д. Бадзгаoadзе // - СПб.: Изд. «Лань». 1999. – 592с.

36. Жулев, Н.М. Современные представления о диагностике и лечении болевого синдрома /Н.М. Жулев, С.Н. Жулев, Н.А. Овсянникова, А.С. Никишенкова и соавт. // СПб., 2013. – 64с.

37. Захаров, И.С. Оптимизация комплексной диагностики и прогнозирования постменопаузального остеопороза /И.С. Захаров// Автореф. диссерт.....доктора мед. наук. – СПб., 2016. – 44с.

38. Захаров, И.С. Прогнозирование остеопоротических изменений у женщин в периоде менопаузального перехода /И.С. Захаров, Г.А. Ушакова, Г.И. Колпинский // Consilium medicum. - 2016. – Т.18, №6. – С. 20-23.
39. Интернет URL.[http://www.hhs.gov/news/press/1998 press/980313.html](http://www.hhs.gov/news/press/1998%20press/980313.html).
40. Кисель, С.А. Боль в пояснице: обзор журнала “Spine” за 1994-1995гг./ С.А. Кисель // Неврол. жкрн. – 1996. - №2. – С. 53-56.
41. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение /под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272с.
42. Кожаринов, М.Ю. Проблема остеопороза и возможности метода ультразвуковой денситометрии для его первичного выявления и профилактики, в том числе при беременности / М.Ю. Кожаринов, К.Ф. Юсупов, И.М. Михайлов, О.Ю. Дмитриев//Медицинский алфавит. Радиологи. – 2009. - № 1. – С. 54-56.
43. Косинская, Н.С. Дегенеративно-дистрофические поражения костно-суставного аппарата. /Н.С. Косинская// – Л. – 1961. – 65 с.
44. Кудрявцев, П.С. Методы и аппаратура для ультразвуковой денситометрии / П.С. Кудрявцев // Остеопороз и остеопатии. – 1999. - № 2. – С. 44-47.
45. Левицкий, Е.Ф. Комплексное применение природных лечебных факторов и поля постоянных магнитов в эксперименте и клинике / Е.Ф. Левицкий, Д.И. Кузменко, Б.И. Лаптев.// – Томск: ТГУ, 2001. – 132с.
46. Лежнина, М.Б. Частота остеопоротических переломов тел позвонков у пожилых лиц, страдающих гормонозависимой бронхиальной астмой / М.Б. Лежнина, О.М. Лесняк, А.И. Пивень // В кн.: Геронтология и гериатрия. – Екатеринбург. – 1999. – С. 53-54.
47. Лепарский, Е.А. Международный симпозиум «Социальные и экономические аспекты остеопороза и заболеваний костей», Льеж (Бельгия), 4-6 декабря 1997 г. / Е.А. Лепарский // Остеопороз и остеопатии. – 1998. - № 1. – С. 46-47.

48. Лесняк, О.М. Эпидемиология переломов позвоночника и периферических костей в старших возрастных группах жителей г. Екатеринбурга / О.М. Лесняк, Л.П. Евстигнеева, Л.И. Кузьмина, Е.В. Кузнецова и др. // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – № 2. – С. 2-4.

49. Лесняк, О.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению остеопороза /О.М. Лесняк, Н.В. Торопцева// Российская ассоциация по остеопорозу. – 2014. – 26с.

50. Лукачер, Г.Я. Неврологические проявления остеохондроза позвоночника. /Г.Я. Лукачер// – М.: Медицина. – 1985. – 240 с.

51. Мазуров В.И. Особенности развития стероидного остеопороза у больных ревматоидным артритом и возможности его профилактики активными метаболитами витамина Д / В.И. Мазуров, Е.Г. Зоткин, Т.Г. Шемеровская, Г.А. Захарова, В.Л. Харитонов // Остеопороз и остеопатии.- 1998. - № 3. – с. 28-31.

52. Макаров, А.Ю. (ред). Клиническая неврология с основами медико-социальной экспертизы (руководство для врачей) – СПб.: Золотой век. – 2006. – 596 с.

53. Маличенко, С.Б. Сравнительный анализ эффективности оценки риска переломов кости традиционными методами диагностики и с помощью метода FRAX в различных возрастных группах /С.Б. Маличенко, Е.Р. Шахнис, Е.А. Мащенко, М.У. Шибилова // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2011. - №4. – С. 25-28.

54. Маличенко, С.Б. Клинико-демографическая характеристика пациентов с остеопорозом /С.Б. Маличенко, Е.А. Мащенко, В.С. Маличенко, В.В. Кудрявцев и соавт. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2012. - №1. – С. 36-41

55. Марова, Е.И. Классификация остеопороза / Е.И. Марова // Остеопороз и остеопатии. – 1998. - № 1. – С. 8-12.

56. Материалы сайта <http://medvestnik.ru/archive/2010/29/3351.html>.

57. Михайлов, Е.Е. Частота новых случаев переломов позвонков в популяционной выборке лиц в возрасте 50 лет и старше. Тезисы Российского конгресса по остеопорозу. / Е.Е. Михайлов, Н.М. Мылов// – Ярославль: Литера, - 2003. – С. 63.

58. Мылов, Н.М. Рентгенологическая диагностика остеопороза / Н.М. Мылов // Остеопороз и остеопатии. – 1998. - № 3. – С. 7-8.

59. Насонов, Е.Л. Роль кальция, витамина Д и тиазидных диуретиков в профилактике и лечении остеопороза / Е.Л. Насонов // Русский медицинский журнал. – 1997. – Т.5. № 15. – С. 978-982.

60. Насонов, Е.Л. Дефицит кальция и витамина Д: новые факты и гипотезы (обзор литературы) / Е.Л. Насонов // Остеопороз и остеопатии. – 1998. - № 3. – С. 42-47.

61. Насонов, Е.Л. Профилактика и лечение остеопороза: современное состояние проблемы / Е.Л. Насонов // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т.6, № 18(78). – С. 1176-1180.

62. Насонов, Е.Л. Стероидный остеопороз / Е.Л. Насонов // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т.7, № 8. – С. 377-384.

63. Насонов, Е.Л. Остеопороз при ревматических заболеваниях. /Е.Л. Насонов // Руководство по остеопорозу(под ред. Л.И. Беневоленской). – М., 2003. – 524с.

64. Насонов, Е.Л. Остеопороз при ревматических заболеваниях: роль глюкокортикоидов / Е.Л. Насонов, И.А. Скрипникова // Клин. мед. – 1997. - № 10. – С. 12-18.

65. Насонов, Е.Л. Лечение глюкокортикоидного остеопороза / Е.Л. Насонов, И.А. Скрипникова // Клин. мед. – 1997. - № 11. – С. 14-19.

66. Насонов, Е.Л. Современные подходы к профилактике и лечению остеопороза: роль кальция и витамина Д / Е.Л. Насонов, И.А. Скрипникова, Д. Гукасян // Клин. мед. – 1997. -№ 7. – С. 9-15.

67. Насонов, Е.Л., Проблема остеопороза в ревматологии. /Е.Л. Насонов, И.А. Скрипникова, В.А. Насонова – М.: СТИН. – 1997. – 429 с.

68. Наумов А.В. Критический анализ фармакотерапии остеопороза и остеопении в реальной практике / А.В. Наумов, А.А. Стерленова // Врач скорой помощи – 2013. - № 1. – С. 57-62

69. Неуймина, М.В. Ликворотерапия постинсультных хронических неврологических расстройств /М.В. Неуймина // Диссертация, к.м.н. – СПб. – 1994. – 129 с.

70. Никитинская, О.А. Результаты исследования маркеров костного метаболизма у больных с первичным остеопорозом / О.А. Никитская, Т.И. Лебедева, Л.И. Беневоленская // Остеопороз и остеопатии. – 1998. - № 3. – С. 21-23.

71. Никитская, О.А. Ранняя диагностика остеопороза и риска остеопоротических переломов с помощью алгоритма FRAX/ О.А. Никитская, А.Ю. Феклистов, Н.В. Торопцева // Доктор Ру. – 2013. - №2 (80). – С. 51-59.

72. Овдиенко, О.А. Комплексная диагностика и магнитотерапия неврологических проявлений дорсопатий у женщин пожилого и старческого возраста /О.А. Овдиенко// Диссертация канд. мед. наук. – СПб. 2011. – 144с.

73. Оганов, В.С. Гипокинезия – фактор риска остеопороза / В.С. Оганов // Остеопороз и остеопатии. – 1998. - № 1. – С. 13-17.

74. Остеопороз. Ригз Б.Л., Мелтон Л.Дж. Пер. с англ. М.: - СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000. – 560с.

75. Остеопороз /под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской – 2-е изд., перер. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272с. – (Серия «Клинические рекомендации»)

76. Остеопороз. В кн. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний /Под общей редакцией В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова, 2003. – С. 246-256.

77. Пенина, Г.О. Неврологические проявления поясничных дорсопатий: Выявление, дифференциальная диагностика, терапия, медико-социальная экспертиза (Методическое пособие для врачей учреждений федеральной

службы медико-социальной экспертизы) /Г.О. Пенина, В.Г. Помников, А.С. Стариков// СПб, 2016. – 76с.

78. Первый Российский симпозиум по остеопорозу // Тезисы лекций и докладов. – М. – 1995. – 165 с.

79. Побел, Е.А. Перелом – фактор риска развития и прогрессирования остеопении и остеопороза / Е.А. Побел // Остеопороз и остеопатии. – 2013. - №3. – С. 28-34

80. Подворотова, М.М., Определение риска переломов – способ повышения качества лечебно-реабилитационных мероприятий у больных ревматоидным артритом /М.М. Подворотова, И.С. Дыдыкина, Т.Н. Гавва, К.А. Маслова, Е.Л. Насонов // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2011. - № 4. – С. 13-17

81. Помников, В.Г. Ограничения жизнедеятельности при неврологических проявлениях остеопороза позвоночника /В.Г. Помников, А.А. Скоромец, Е.Г. Зоткин, А.В. Шишкин // Медико-социальная экспертиза и реабилитация – 2003. - № 4. – С. 30-32.

82. Попелянский, Я.Ю. Вертеброгенные заболевания нервной системы. /Я.Ю. Попелянский// – Казань. – 1974–1983. – Т.1-3.

83. Попелянский, Я.Ю. Болезни периферической нервной системы. /Я.Ю. Попелянский – М.: Медицина. – 1989. – 462 с.

84. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу (под ред. О.М. Лесняк). 2016. – М., ГЭОТАР-Медиа. – 96с.

85. Рахманов, А.С. Костная денситометрия в диагностике остеопении /А.С. Рахманов, А.В. Бакулин // Остеопороз и остеопатии. – 1998. - № 1. – С. 28-30.

86. Рожинская, Л.Я. Системный остеопороз /Л.Я. Рожинская//. – М.: КРОН-ПРЕСС. – 1996. – 208с.

87. Рожинская, Л.Я. Соли кальция в профилактике и лечении остеопороза /Л.Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 43-45.

88. Рожинская, Л.Я. Основные принципы и перспективы профилактики и лечения остеопороза /Л.Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 36-38.

89. Рожинская, Л.Я. Современная стратегия профилактики и лечения остеопороза /Русский медицинский журнал . /Л.Я. Рожинская// – 2005. – Т.13,№6. – С. 244-252

90. Рожинская, Л.Я. Ранелат стронция (Бивалос) препарат двойного действия на костную ткань; новые подходы к лечению остеопороза /Л.Я. Рожинская, А.В. Беляев, Ж.Е. Белая // Остеопороз и остеопатии. – 2006. - № 1. – С. 32-37.

91. Руководство по остеопорозу /под ред. Л.И. Беневоленской/. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2003. – 524с.

92. Рябцева, И.Т. Инволюционный остеопороз /И.Т. Рябцева, К.А. Шаповалова, Э.С. Пушкова // Мир медицины. – 1998. – № 1-2. – С. 49-54.

93. Симен, И. Лечение постменопаузального и старческого остеопороза /И.Симен, Ригс Б.Л. // В кн.: Нарушения обмена кальция. – М.: Медицина. – 1985. – С. 90-115.

94. Скоромец, А.А. Остеопороз позвоночника у пожилых и стариков /А.А. Скоромец, Н.Н. Григорьева, Е.А. Горохов, А.С. Полушкин и соавт. // В кн.: Медицинское обслуживание ветеранов войн. – Екатеринбург. – ЧИФ Наука. – 1995. – С. 127-134.

95. Скоромец, А.А. Остеохондроз дисков: новые взгляды на патогенез неврологических синдромов /А.А. Скоромец, Т.А. Скоромец, А.П. Шумилина // Невролог. журн. – М.: Медицина. – 1997. – № 6. – С. 53-55.

96. Скрипникова, И.А. Профилактика и лечение остеопороза (Материалы итоговой конференции по остеопорозу, Амстердам, 1996) / И.А.

Скрипникова // Русский медицинский журнал. – 1997. – Т.5, № 15. – С. 956-961.

97. Скрипникова, И.А. Реабилитация скелетно-мышечной системы при остеопорозе (Обзор литературы) / И.А. Скрипникова, О. Илич-Стойнович // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – № 2. – С. 26-32.

98. Скрипникова, И.А. Новые возможности оценки риска переломов. Реабилитационный прогноз и реабилитационный потенциал пациентов с первичным остеопорозом / И.А. Скрипникова, Н.Д. Кислый // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2010. - №4. – С. 41-44.

99. Скрипникова, И.А. Первичный остеопороз: клиническая значимость, социально-экономические аспекты. /И.А. Скрипникова, А.М. Явися // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2011. - № 3. – С. 52-54.

100. Спиртус, Т.В. Минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника и шейки бедра у пациентов из эпидемиологической выборки г. Москвы / Т.В. Спиртус, Е.Е. Михайлов, Л.И. Беневоленская // Клиническая ревматология. – 1997. – № 3. – С. 31-36.

101. Стентон, Г. Медико-биологическая статистика. /Г.Стентон// М.: Практика. – 1999. – 460с.

102. Тезисы 4 Российского конгресса по остеопорозу.// Остеопороз и остеопатии. Приложение к научно-практическому медицинскому журналу 2010. - № 1. – 132с.

103. Хит, Д.А. Нарушения обмена кальция. /Д.А. Хит, С.Д. Маркс (ред)// – М.: Медицина. – 1985. – 222 с.

104. Холин, А.В. Магнитная резонансная томография позвоночника и спинного мозга. / А.В. Холин, А.Ю. Макаров, Е.А. Мазуркевич// – СПб.: Лито-синтез. – 1995. – С. 101-112.

105. Фелсенберг, Д. Определение переломов позвоночника // Первый Российский симпозиум по остеопорозу; Тезисы лекций и докладов. /Д. Фельсенберг// – М. – 1995. – С. 58-60.

106. Фомина Л.А. Эпидемиологические аспекты остеопороза и остеопении / Л.А. Фомина, И.А. Зяброва // Верхневолжский медицинский журнал, - 2014. - № 4. – С. 21-23.
107. Фомина Л.А. Эпидемиология остеопороза и остеопении / Л.А. Фомина, И.А. Зяброва// Тверской медицинский журнал, - 2015, - № 1. – С. 63-67.
108. Франке, Ю. Остеопороз. Перевод с нем. /Ю. Франке, Г. Рунге – М.: Медицина. – 1995. – 230 с.
109. Цивьян, Я.Л. Повреждения позвоночника. /Я.Л. Цивьян// – М. – 1971. – 168 с.
110. Черненко, О.А. Соотношения клинических данных и результатов МРТ при болях в пояснице / О.А. Черненко, Т.А. Ахадов, Н.Н. Яхно // Неврол. журн. – 1996. - № 2. – С. 12-16.
111. Чурилов, С.Л. Количественная компьютерная томография в диагностике и мониторинге лечения остеопении и остеопороза у больных с некоторыми ревматическими заболеваниями /С.Л. Чурилов// Диссертация канд. мед. наук. – СПб.,2007. – 143с.
112. Шварц, Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. /Г.Я. Шварц // - М.: Медицинское информационное агентство. – 2002. – 368с.
113. Шварц, Г.Я. Молекулярно-биологические основы создания новых лекарственных средств для лечения остеопороза: 1. Остеопротегерин, ЛОПГ (RANKL) и RANK: физиологический механизм(ы) костной резорбции . /Г.Я. Шварц// Остеопороз и остеопении. – 2003. - № 2. – С. 21-24.
114. Шварц, Г.Я. Витамин D и D-гормон. /Г.Я. Шварц// - М, «Анархисис», 2005. – 152с.
115. Шварц, Г.Я. Остеопороз, падения и переломы в пожилом возрасте: роль D-эндокринной системы /Г.Я. Шварц//// РМЖ. – 2008.- т.17,№10. – С. 660-669.
116. Шварц, Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция /Г.Я. Шварц // РМЖ. – 2009. – Т. 17, №7. – С. 477-486.

117. Шварц, Г.Я. Алендронат натрий (Теванат): современный эффективный препарат для лечения остеопороза / Г.Я. Шварц // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 6. – С. 393-399.

118. Шварц, Г.Я. Тевабон – новый комбинированный препарат для лечения остеопороза / Г.Я. Шварц // РМЖ. – 2011. – Т. 19, №10. – С. 623-631.

119. Штульман, Д.Р. Неврология. Справочник практического врача (5-е изд.). /Д.Р. Штульман, О.С. Левин// – М., «МЕД-пресс-инфлорм». -2007. – 960с.

120. Штульман, Д.Р. Заболевания периферической нервной системы /Д.Р. Штульман, Я.Ю. Попелянский, В.А. Карлов, Ю.В. Мозолевский, А.И. Аверочкин // В кн.: Болезни нервной системы / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана, П.В. Мельничук. – М.: Медицина. – 1995. – Т.1. – Гл. 6. – с. 394-545.

121. Юмашев, Г.С. Остеохондрозы позвоночника. /Г.С. Юмашев, М.Е. Фурман // – М.: Медицина. – 1984. – 382с.

122. Яхно, Н.Н. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. /Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман, П.В. Мельничук и др.// – М.: Медицина. – 1995. – Т.1. – 656 с.

123. Adani S. Effect of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis – Bone. / S. Adani M., Passeri, S. Ortolani et al. // – 1995. - № 17. –P. 383-390.

124. Adami, S. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide /hTPH (1-34)/ treatment in postmenopausal women with osteoporosis / S. Adami, J. SanMartin, M. Munos-Toopes M. et al. // Osteoporosis Int. – 2008. - N 19. – P. – 87-94.

125. Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Report of a WHO Study Group. (WHO. Techn. Rep. Ser. N. 843) – Geneva, 1994.

126. Back pain Painful syndromes and muscle spasms / Ed. By M. J.V. Yayson et al. – USA: The Parthenon Publishing Group. – 1989. – 144 p.

127. Baran, D.T. Диагностика и лечение остеопороза: принципы использования костной денситометрии /D.T. Baran, K.G. Faulkner, H.K. Genau, P.D. Miller, R. Pacifici // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 3. – С. 10-16.

128. Bayly, J. A comparative analysis of drug prescribing and cost for osteoporosis and hypercholesterolaemia in England for 1998-2007./ J.Bayly, P. Mitchell // ASBMR 31st Annual Meeting 2009 Sept. 12th ? Colorado. US.

129. Bishop, N. Dual energy X-ray absorptiometry assessment in children and adolescents with diseases that may affect the skeleton: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions / N. Bishop, P. Braillon. J. Burnham, R. Cimaz et al.// J.Clin. Densitom. – Jan. – Mar. 2008. – V. 11(1). – P. 29-42/

130. Buer, D. Broadband ultrasound attenuation predict fractures strongly and independently of densitometry in older women /D. Buer, C. Gluer, J. Cauley, T. Vogt et al. // Archives of Internal Medicine. – 1997. – V. 157. - № 24. – P. 629-634.

131. Christiansen, C. Diagnostic strategies for osteoporosis / C. Christiansen // In: Training course on osteoporosis. – Lion. – 1995. – P. 44-45.

132. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. – Am. J. Med. – 1993; 94.– P. 646-650.

133. Cooper, C. Review of UK data on the Rheumatic Diseases-6 /C. Cooper// Osteoporosis . British Journal of Rheumatology. – 1991. – V.30.– № 2. – P. 135-137.

134. Cooper, C. Identification of patient in need of antiosteoporotic treatment: who to treat today /C. Cooper, S. Gehlbach. // Medicographia. – 2006. – N. 1. – P. 13-19.

135. Courlay, M.L. Time to Osteoporosis and Major Fracture in Older Men. / M.L. Courlay, R.A. Overman, J.P. Fine, G. Filteau et al // American J. of Preventive Medicine. – 2016. Интернет сессия. Всероссийский образовательный интернет проект для врачей

136. Cummings, S.R. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. / S.R. Cummings, J.S. Martin, M.R. McClung et al. // NEJM. – 2009. – 361(8). – P. 756-765.

137. Curate, J.F.T. A glimpse from the past osteoporosis and fractures in a Portuguese identified skeletal sample / J.F.T. Curate, A. Albuquerque, J. Cerreia, I. Ferreira et al. // Acta Revmatologia Portuguesa/ - 2013/ - V.38,#1. – P. 20-27.

138. Dambacher, M.A.. Bone structure in vitro and in vivo in animals and in man – A view into the future./M.A. Dambacher, M., Ito, R. Muller et al. // Mineral Stoffwechsel. – 2004. – 11(3). – P. 13-19.

139. Deeks, E.D. Spotlight on strontium ranelate: in postmenopausal osteoporosis./E.D.. Deeks, S. Dhillon // Drugs Aging. – 2010. – 27(9). – P. 771-773.

140. De Laet, C. Body mass index as a predictor of a fracture risk: a meta-analysis / C. De Laet, J.A. Kanis, A. Oden . et al. / Osteoporos. Int. – 2005. – Vol. 16. – P. 1330-1338.

141. Delmas, P.D. Biochemical markers of bone turnover: methodology and clinical use in osteoporosis / P.D. Delmas // Am. J. Med. – 1991. – Vol.91 (Suppl. 58). – P. 59-63.

142. Delmas, P.D. Bone mass measurement: how, where, when and why? /P.D. Delmas // Jut. J. Fertil. Menopausal Stud. – 1993. – Vol.38, № 2 (Suppl. 4). – P.70-76.

143. Delmas, P.D. Measurement of bone mass/ P.D. Delmas // In: Training course on osteoporosis. – Lion. – 1995. – P. 44-55.

144. Delmas, P.D. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the impact study /P.D. Delmas // J. Bone Miner. Res. – 2005. – Vol. 20. – P. 557-563.

145. Delmas, P.D. Urinary excretion of pyridinoline cross links correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis / P.D. Delmas, A. Schlemmer, E. Gineyts, B. Riis, C. Christiausen // J. of Bone and Mineral Research. – 1991. – Vol.6, № 6. – P. 639-643.

146. Degueker, J. Differential diagnosis of osteoporosis / J. Degueke // In: XVIII th European congress of Rheumatology 18-23 June 1995, Amsterdam, The Netherlands. Abstracts Rheumatology in Europe. – 1995. – V.24 (Suppl. 3) . – P. 7. – abstr. AI.
147. Engelhard, G. British J. Rheumatol. – 1996. – V.35. – № 1. – P.4-12.
148. Enjuanes, A.. The effect of the alendronate on OPG/RANKL system in differentiated primary human osteoblasts. /A. Enjuanes, S. Ruiz-Gaspa, P. Peris et al. // Endocrinology. – 2010. – Vol. 37. – P. 180-186.
149. Felsenberg, D. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study Epos / D. Felsenberg // J. Bone Miner. Res. – 2002. – Vol. 17. – P. 716-724.
150. Felsenberg, D. . Additive impact of alfacalcidol on bone strength in alendronate treated postmenopausal women with reduced bone mass /D. Felsenberg, O.Bock, H. Borst. et al. // J. Musculoskelet Neuronal Interact. – 2011 - Vol. 11, N 1. – P. 34-45.
151. Gennary, L. Selective estrogen receptor modulator (SERM) for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women: focus on lazofoxifene /L. Gennary, D. Merlotty, R. Nuti // Clin. Interv. Aging. – 2012 – N. 5. – P. 19-29
152. Greenspan. S.I. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial /S.I., N.M. Resnick, R.A. Parker // JAMA. – 2003. – Vol. 289, N 19. – P. 2525-2533.
153. Guglielmi, G. Current methods and advanced in bone densitometry / G. Guglielmi, C.C. Gluer, S. Majumdar et al. // Eur. Radiol. – 1995. - № 5. – P. 129-139.
154. Hans, D. Ultrasonographic heel measurement to predict hip fracturing elderly women: the EPIDOS prospective study/D. Hans, P. Dargent-Motina.,A. Schott, J. Sebert et al. // The Lancet. – 1996. – Vol. 384, № 24. – P. 511-514.
155. Heaney, R.P. Vitamin D: How much do we need, and how much is too much? / Heaney, R.P. // Osteoporosis Int. – 2000. - N. 11 – P. 553-555.

156. Helke, A. Treatment for the Prevention of Functional Decline. / A.Helke, S. Bisehoff-Ferrari, Best Dawson-Hughes, E.John.K. Orav et al. // JAMA, Inter Med. Published online. – 2016. – January. 04.
157. Henant, H.K. Radiology of osteoporosis / H.K. Henant // Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. – New York. – 1993. – P. 255-258.
158. Holik ,M.F. Vitamin D Deficiency / M.F. Holik // NEJM. – 2007. – Vol. 357. – P. 266-281.
159. Jackson, J.A. Osteoporosis in men /J.A. Jackson // In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. – New York. – 1993. – P. 255-258.
160. Johnell, O. Predictive value of bone mineral density for hip and other fractures / O. Johnell, J.A. Kanis , A. Oden et al. // J. Bone Miner. Res. – 2007. – Vol. 22. – P. 774.
161. Jones, G. Prevalent vertebral deformities: relationship to bone mineral density and spinal osteophytosis in elderly men and women /G. Jones // Osteoporosis Int. – 1996. – Vol. 6. – P. 233-239.
162. Kanis, J.A. PIHF Epidemiology of osteoporosis. / J.A. Kanis// – Bone. – 1992. – Vol. 31 (Suppl. 1). – P. 7-15.
163. Kanis, J.A. Osteoporosis. /J.A. Kanis// – Oxford: Blackwell Science. – 1994. – 254 p.
164. Kanis, J.A. X-Ray vertebral deformities /J.A. Kanis // Training course on osteoporosis. – Lyon. – 1995. – P. 42-44.
165. Kanis J.A. On behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health-care Level /J.A. Kanis // WHO. Collaborating Centre, University of Cheffield. 2007. – P. 24
166. Kanis, J.A. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis/J.A. Kanis, D. Black , C. Cooper et al. // Osteoporosis Int. – 2002. – Vol. 13. – P. 527-536.

167. Kanis, J.A. For the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry/J.A. Kanis, C.C. Gluer// Osteoporosis Int. – 2000. – Vol. 11. – P. 192-202.

168. Kanis. J.A. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe J.A./ Kanis. O. Johnel // Osteoporos. Inter. – 2005. – Vol. 16. – P. 229-238.

169. Kanis, J.A. International variations of hip fracture probability; implications for risk assessment/J.A. Kanis, O. Johnel , C. De Laet et al. // J. Bone Mineral Res. – 2002. – Vol. 17. – P. 1237-1244.

170. Kanis ,J.A.. Alcohol intake as a risk factor for fracture/J.A. Kanis, H. Johanson, O. Johnell et al. // Osteoporosis Int. – 2005. - Vol. 16. – P. 737-742.

171. Kanis, J.A.. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk /J.A. Kanis, O. Johnell, A. Oden et al. // J. Bone Miner. Res. – 2000. – Vol. 19. – P. 893-899.

172. Kanis, ,J.A.. Ten year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies / J.A. Kanis, O. Johnell, A. Oden et al. // Bone. – 2001. – Vol. 30. – P. 231-258.

173. Kanis, J.A. Risk of hip fracture in Sweden according to relative risk: An analysis applied to the population of Sweden/ J.A. Kanis, O. Johnell, A. Oden et al. // Osteoporosis Int. – 2002. – Vol. 11. – P. 120 – 127.

174. Kanis, J.A. International variations of hip fracture probability; implications for risk assessment / J.A. Kanis, O. Johnell, A. Oden et al. // J. Bone Min. Res. – 2002. – Vol. 17. – P. 1237-1244.

175. Kanis, J.A. . Intervention thresholds for osteoporosis.../ J.A. Kanis, O. Johnell, A. Oden et al. // Bone. – 2002. – Vol. 13. – P. 26-31.

176. Kanis, J.A. A family history of fracture and fracture risk: a meta – analysis / J.A. Kanis, O. Johnell, A. Oden et al. // Bone. – 2004. – Vol. 35. – P. 1029-1037.

177. Kanis, J.A.. Smoking and fracture risk: a meta-analysis / J.A. Kanis, O. Johnell, A. Oden et al. // *Osteoporosis Inter.* – 2005. – Vol. 16. – P. 155-162.

178. Kanis, J.A.. E FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK /J.A. Kanis, O. Johnell, A. Oden et al. // *Osteoporosis Int.* – 2008. – Vol. 19, N. 4. – P. 385-397.

179. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. et al. Development and use of FRAX in osteoporosis // *Osteoporos. Int.* – 2010. – V. 21, N. 2. – P. 407-413.

180. Kanis J.A., Pitt F.A. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. – *Bone.* – 1992. – P. 7-15.

181. Khosla, S. Increasing options for the treatment of osteoporosis /S. Khosla // *NEJM.* – 2009. – V. 361, N 8. – P. 818-820.

182. Krolner, B. The international symposium on osteoporosis Jerusalem. /B. Krolner, S.P., Bielsen, S. Jacobson et al. // – 1982. – P. 29.

183. Kurma, M.J. Comparison of TBS and FRAX in fracture risk assessment of postmenopausal females with osteopenia / M.J. Kurma, P. Ackuliak, P. Vanugo, Z. Killinger, J. Payer// *Боль. Суставы. Позвоночник* – 2016. - № 1(21). – С. 76.

184. Langton, C.M. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone C.M. Langton, S.B. Palmer. R.W. Poster // *Eng. Med.* – 1984. – № 13. – P. 89-91.

185. Laugier, P. Ultrasound attenuation imaging in the OS calcis: an improved method / P. Laugier, G. Berger, P. Giat, P. Bonnin-Fayet, J. Laval-Jeante // *Ultrasonic Imaging.* – 1994. – № 16. – P. 65-76.

186. Laugier, P. Bone characterization with ultrasound state of the art and new proposal / P. Laugier, P. Giat, G. Berger / *Clinical Rheumatology.* – 1994. – Vol. 13, № 1. – P. 22-23.

187. Lee, E. Long-term effect of Women's Health Initiative Study on antiosteoporosis medication prescribing./E. Lee, M.K. Manolo, A.K. Wuton , I.H. Zukerman // *J. Women's Health.* – 2010. – Vol. 19, N 5. – P. 847-854.

188. Lim, S.-K. Vitamin D inadequacy is a global problem in osteoporotic women. Poster presented at Int. /S.-K. Lim,-G. Poor, C-L. Benhamou et al. // Soc. Clin. Densitometry - New Orleans, Louisiana. – February 16-19. – 2005.

189. Lips, P.. The effect of once- weekly tablet containing alendronate and vitamin D3 for the treatment of osteoporosis. Poster./P. Lips, R.R. Recker, C.J. Rosen. et al. // – 27th Ann Meeting ASBMR. – Nashville, USA. – 2005.

190. Liskova, M. Calcitied Tissue Res./ M. Liskova // – 1976. – Vol. 1, № 4. – P. 207-218.

191. Lutwak, L. Osteoporosis. /L. Lutwak, G.D. Whedon // Disease –A. – Month April, 1-39 (1963).

192. Melton, L.J. III Эпидемиология переломов / L.J. Melton// – М.; СПб., 2000. – С. 249-272.

193. Melton, J How many women have osteoporosis?/J. Melton, E.A. Chrischilles, C. Cooper et al. // J. Bone. – 1996. – Vol. 18. (Suppl. 3) – P. 1215-1255.

194. Mitchner, N.A. Current and emerging therapies and osteoporosis / N.A.Mitchner // Family Pract. – 2009. – Vol. 58, N 7. – P. 45-49.

195. National Institutes for Health Consensus development Panel of osteoporosis prevention, diagnosis and therapy // J.A.M.A. – 2001. – Vol. 285. – P. 785-795.

196. National Osteoporosis Foundation. Analyses of the effectiveness and cost of screening and treatment strategies for osteoporosis: a basis for development of practice guidelines // Osteoporosis Int. – 1998. – Vol. 8, Suppl. 4. – P. 1-88

197. Oaseem, A. Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: a clinical practice guideline from the American College of Physicians /A. Oaseem, V. Snow, P. Shecelle et al. // Am. In. Med. – 2008. – Vol. 149, N. 6. – P. 404-415.

198. O'Neill, T.W. The prevalence of vertebral deformity in European men and women. The EVOS study/ T.W. O'Neill, D. Felsenberg, J. Varlow et al. // J. Bone Miner. Res. – 1996. – Vol. 11, № 7. - P. 1010-1018.

199. Overman, R.A. Fracture rate associated with quality metric-based anti-osteoporosis treatment in glucocorticoid-induced osteoporosis. / R.A. Overman, J.F. Farley, M.L. Gourlay, M.A. Brookhart et al. // Osteoporosis International. – 2015. – Vol. 26, N5. – P. 1515-1524.

200. Peel, N. Остеопороз. Азбука ревматологии/ N. Peel, R. Eastell // Русский медицинский журн. – 1995. – Т. 2, № 4. – С. 227-232.

201. Pobel, Ye.A. Fracture-risk factor for osteopenia and osteoporosis /Ye.A. Pobel, N.V. Dedukh // Травма. – 2012. – Т.13, №4. – С. 49-56.

202. Reeve J. The European Prospective Osteoporosis Study/ J. Reeve // Osteoporosis Int. – 1996. – Vol. 6 (Suppl. 3). – P. 16-18.

203. Resolution WHA51.18. Noncommunicable disease prevention and control // 51 WHA Assambly, Geneva, 11-16 May, 1998. – Geneva, 1998.

204. Riggs, B.L. III Involutional osteoporosis /B.L. Riggs, L.J. Melton // N. Engl. J. Med. – 1986. – Vol.314. – P. 1676-1686.

205. Riggs B.L. III The Worldwide Problem of Osteoporosis: Insights Afforded by Epidemiology./ B.L. Riggs, L.J. Melton // Bone. – 1995. – Vol. 17, № 5. – P. 505-511.

206. Riggs, L.B. Drugs used to treat osteoporosis: the clinical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling/L.B. Riggs, M.A. Parfit.// JBMR. – 2005. – Vol. 20, N. 2. – P. 177-184.

207. Ringe, J.D. Superiority of a combined treatment of alendronate and plain vitamin D or alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis /J.D. Ringe, P. Farahmand, E. Schach, A. Rozehnal // Reumatol. Inter. – 2007. – Vol. 27. – P. 425-434.

208. Rossman, P. Comparison of speed of sound and ultrasound attenuation in the OS calcic to bone density of the radius, femur and lumbar spine / P. Rossman, J. Zagzebski, C. Mesina. J., Sorenson, R. Mazess R. // Clin. Phys. Physiol. Meas. – 1989. – № 10. – P. 353-360.

209. Roux, C. Broadband ultrasound attenuation imaging a new imaging method in osteoporosis / C. . Roux, B. Fournier, P.Laugier, C. Chappard et al. // Journal of Bone and Mineral Research. – 1996. – Vol. 11, № 8. – P. 41-47.

210. Schacht, E. Risk reduction of falls and fractures, reduction of back pain and safety in elderly high risk patients receiving combined therapy with alfacalcidol and alendronate: a prospective study. / E. Schacht, J.D. Ringe // Arzneimittelforschung. – 2011. – Vol. 61, N.1. – P. 40-54.

211. Siminosky, K. Recommendation for bone mineral density reporting in Canada / K. Siminosky, W.D. Leslie, H. Frame et al. // Can. Assoc. Radiol. J. – 2005. – Vol. 56, N. 3. – P. 178-188.

212. Simonelly, C. Prevalence of vitamin D inadequacy in a minimal trauma fracture population /C. Simonelly, T.V. Weiss, J. Morancey et al. // Cur. Med. Res. Opin. – 2005. – Vol. 21. – P. 1069-1074.

213. Shimon, V.M. Diagnostic and treatment of osteoporotic fractured desk of femur femoral fractures in elderly patients / V.M. Shimon, V.V. Litvak., M.V. Shimon // Травма. – 2014. – Т. 15, №6. – С. 114-116.

214. Spangler, R. Arthritis and Rheumatism./ R. Spangler// – 1996. – 26. – P. 435-446.

215. The World Health Report, 1997. – Geneva. – 1997.

216. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group Geneva // World Health Organization. – 1994. – 48 p.

217. 8 th World Congress of Pain. August 17-22, 1996, Vancouver, British Columbia, Canada // Abstracts. – 1996, LASP Press International Association for the Study of Pain.

218. Yates, A.J. Radiology absorptiometry in the diagnosis of osteoporosis /A.J. Yates, P.D. Ross, E. Lydick. R.S., Epstein // Am. J. Med. – 1995. – Vol. 98, № 2 (Suppl.). – P. 41-47.

ПРИЛОЖЕНИЕ