

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ ИМЕНИ Н.Н. ПРИОРОВА"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Хакимов Умеджон Рауфович

**ПЕРВИЧНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ У МУЖЧИН (ФАКТОРЫ РИСКА И
ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ)**

14.01.15 - Травматология и ортопедия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

С.С. Родионова.

МОСКВА

2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	26
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
3.1 Факторы риска первичного остеопороза у мужчин	35
3.1.1 Величина минеральной плотности костной ткани в различных возрастных группах	35
3.1.2 Влияние индекса массы тела на величину минеральной плотности костной ткани	36
3.1.3 Влияние вредных привычек на величину минеральной плотности костной ткани	37
3.1.4 Влияние уровня половых гормонов на величину минеральной плотности костной ткани	38
3.1.5 Влияние полиморфизма генов, кодирующих продукцию коллагена COL1A1, COL1A2 и VDR-рецепторов на минеральную плотность костной ткани	40
3.2 Особенности ремоделирования костной ткани	42
3.2.1 Оценка отклонений маркеров ремоделирования у пациентов разных возрастных групп	43
3.2.2 Особенности отклонений кальций-регулирующих гормонов	50
3.2.3 Оценка показателей гомеостаза кальция у пациентов с первичным остеопорозом у мужчин	53
3.3 Факторы риска переломов при первичных формах остеопороза у мужчин.....	57
3.3.1 Влияние возраста на риск переломов.....	57
3.3.2 Влияние величины минеральной плотности костной ткани на риск перелома	59

3.3.3 Влияние отклонений маркеров ремоделирования на риск переломов	60
3.3.4 Влияние вредных привычек и других факторов на риск низкоэнергетических переломов	64
3.3.5 Предикторы низкоэнергетических переломов при первичном остеопорозе у мужчин	67
3.4 Лечения первичных форм остеопороза у мужчин.....	70
3.4.1 Применение альфакальцидола и препаратов кальция для лечения первичных форм остеопороза у мужчин	72
3.4.2 Применение бисфосфонатов для лечения первичных форм остеопороза у мужчин	83
3.4.3 Оценка риска переломов по FRAX	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
Выводы	114
Практические рекомендации	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	119

ВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Длительное время остеопороз (ОП) рассматривался как сугубо "женская" болезнь, но за последние годы ситуация изменилась. Проведенные эпидемиологические исследования выявили, что заболевание у мужчин не является редкостью и у лиц старше 50 лет его частота по данным различных исследователей колеблется от 3% до 6% [49, 52, 53, 105], а смертность при переломах бедренной кости, возникших на фоне остеопороза [35], даже выше чем у женщин. Увеличивают смертность и повторные переломы, которые [95] отмечаются у 2/3 пациентов мужчин старше 50 лет, уже имевших ранее перелом на фоне остеопороза. К 2014 году в Европе клинически подтвержденный диагноз ОП был зарегистрирован у 5,5 миллионов мужчин старше 50 лет [184].

По прогнозам ожидается дальнейший рост, как частоты заболевания, так и количества переломов. Так к 2025 только количество переломов тел позвонков на фоне ОП увеличится в Испании на- 48%; Франции- 38%; Италии- 36%; Швеции-34%; Германии- 33%; Великобритании- 32% [104]. Эпидемиологические исследования, проведенные в России, также свидетельствуют как о высокой распространенности, так и тенденции к дальнейшему росту частоты заболевания и переломов на его фоне у мужчин старше 50 лет [1, 9].

Наряду с переломами проксимального отдела бедренной кости у мужчин с ОП серьезные проблемы возникают и при переломах тел позвонков, которые вносят свою лепту в увеличение смертности. Несмотря на то, что большинство переломов тел позвонков происходит без выраженной боли, у пациентов наблюдается снижение роста, появляется или усугубляется дыхательная дисфункция и в конечном счете, происходит социальная самоизоляция [41, 156]. Ухудшается не только качество жизни, но и ее длительность [110].

В сообщениях, касающихся первичного остеопороза у мужчин, чаще всего обсуждаются те же факторы риска заболевания (возраст, генетические нарушения, вредные привычки), что и при остеопорозе у женщин [91, 117]. Несмотря на то, что в 40% случаев ОП у мужчин [104] является первичным (заболевание возникает без видимой соматической патологии или приема препаратов, влияющих на метаболизм костной ткани), до настоящего времени нет четкого понимания роли этих факторов риска в развитии именно первичного остеопороза и переломов, осложняющих его течение [28]. Так остается неясной роль возраста в формировании величины дефицита массы кости, оцениваемой по ее минеральной плотности (МПК) при первичном остеопорозе, что очень важно, учитывая мнение о «педиатрическом» происхождении, заболевания: нарушение формирования пиковой массы кости расценивается как высокая вероятность развития остеопороза в более позднем возрасте [96]. Практически нет работ, касающихся механизмов формирования дефицита МПК при различных формах первичного остеопороза, хотя при гистоморфометрическом исследовании биоптатов [21] пациентов с первичным остеопорозом была подтверждена возможность существования трёх типов нарушений ремоделирования костной ткани: низкооборотного, нормооборотного и высокооборотного. В этой связи представляется актуальной оценка особенностей нарушений ремоделирования по отклонениям маркеров метаболизма костной ткани [174], тем более что при остеопорозе такие исследования малочисленны [166].

Остается неясной и возможность фармакологической коррекции нарушений метаболизма костной ткани при первичном ОП у мужчин, хотя в настоящее время есть работы об использовании бисфосфонатов (БФ) для лечения остеопороза у мужчин [163], витамина-D и его активных метаболитов [158]. Но, как правило, в этих работах не выделяется факт применения препаратов у мужчин именно для коррекции нарушений,

обусловленных первичным остеопорозом [158]. Выше изложенное стало основанием для выполнения настоящей работы.

Цель исследования: Оценить влияние известных факторов риска на формирование дефицита минеральной плотности костной ткани и патогенез патологических переломов при первичном остеопорозе у мужчин и обосновать необходимость оценки нарушений ремоделирования костной ткани для персонализированного подхода к лечению патологии.

Задачи исследования

1. Оценить влияние возраста, индекса массы тела (ИМТ), вредных привычек (курение, злоупотребления алкоголем), генетических нарушений на величину дефицита минеральной плотности костной ткани.

2. Оценить влияние возраста, индекса массы тела (ИМТ), вредных привычек (курение, злоупотребления алкоголем), генетических нарушений на риск переломов при первичном остеопорозе у мужчин.

3. Изучить особенности нарушений ремоделирования костной ткани у пациентов различных возрастных групп и связь этих отклонений с изучаемыми факторами риска остеопороза и переломами.

4. Обосновать целесообразность исследования маркеров ремоделирования и показателей гомеостаза кальция для персонализированного подхода к лечению пациентов с первичным остеопорозом.

5. Изучить возможность использования альфакальцидола в комбинации с препаратами кальция при низкооборотных формах остеопороза у мужчин.

6. Оценить эффективность ибандроната в комбинации с альфакальцидолом и препаратами кальция при первичных формах высокооборотного остеопороза у мужчин.

Научная новизна исследования

1. Выявлено, что при первичном остеопорозе у мужчин дефицит МПК формируется в период набора пиковой массы кости, достоверно связан с мутациями в гомозиготной форме генов rs2412298 и rs1800012, гена - кандидата rs2228570 (при мутации в гомозиготной форме влияет на гомеостаз кальция), достоверно увеличивается при повышении интенсивности ремоделирования или только интенсивности резорбции, хотя у большей части пациентов выявляется на фоне низкой или нормальной интенсивности ремоделирования.

2. Получены доказательства, что при первичных формах остеопороза у мужчин могут быть различные варианты нарушений интенсивности ремоделирования костной ткани (повышен, снижен или в пределах нормы), которые необходимо учитывать при выборе патогенетической терапии.

3. Получены доказательства связи однонаправленного повышения интенсивности резорбции (недостоверно чаще наблюдаемое в возрасте 17-20 лет) при первичном остеопорозе у мужчин с вторичным гиперпаратиреозом, который развивается как следствие D-недостаточности или D-дефицита.

4. Выявлено, что при первичном остеопорозе у мужчин независимо от величины дефицита МПК на риск переломов оказывает влияние возраст (переломы тел позвонков), мутация в гомозиготной форме в гене rs2412298 (перелом проксимального отдела бедренной кости), указания на наличие переломов бедренной кости у родственников первой линии, наличие таких вредных привычек как курение и злоупотребление алкоголем (достоверно увеличивают риск переломов тел позвонков и трёхкратно - переломов проксимального отдела бедренной кости).

5. Получены доказательства, что при первичных формах остеопороза у мужчин оценка показателей гомеостаза кальция и маркеров ремоделирования до начала лечения является основой персонифицированного подхода к его

выбору, учитывая возможность гетерогенных отклонений интенсивности ремоделирования.

Практическая значимость диссертационной работы

1. В возрастной группе мужчин 17-20 лет при любой локализации низкоэнергетического перелома, как и при переломах тел позвонков у лиц старше 51 года, необходимо исключать первичный остеопороз, который до перелома клинически не проявлялся.

2. Рентгеновская денситометрия не может быть использована для прогнозирования риска перелома, но имеет значение для формирования групп риска остеопороза при контроле набора пиковой массы кости и при диспансеризации мужчин старше 51 года, учитывая увеличение в этой возрастной группе риска низкоэнергетических переломов тел позвонков и проксимального отдела бедренной кости.

3. Рентгеновская денситометрия в динамике у лиц с низкоэнергетическими переломами имеет значения для повышения приверженности лечению.

4. Лиц с дефицитом минеральной плотности кости, независимо от его величины, необходимо обследовать на предмет выявления нарушений ремоделирования костной ткани для их своевременной коррекции препаратами.

5. У пациентов с дефицитом минеральной плотности костной ткани превышающим $-1,0$ стандартные отклонения по T или Z-критериям исследование генов-кандидатов rs412298, rs1800012 и rs2228570 может быть полезно для формирования группы риска остеопороза, а гена rs2412298 для формирования группы риска возникновения низкоэнергетического перелома бедренной кости.

6. Оценка маркеров ремоделирования до начала терапии при первичных формах остеопороза у мужчин является основой персонафицированного подхода к выбору препаратов для лечения и позволяет своевременно выявить «неответчиков» на терапию бисфосфонатами.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Выявленное при первичном остеопорозе отсутствие достоверных различий дефицита МПК между возрастной группой 17-20 лет и группой лиц старше 50 лет в совокупности с отмеченным увеличением дефицита МПК при наличии мутации в гомозиготной форме генов rs2412298 и rs1800012 дает основание поддержать точку зрения о «педиатрической» природе первичного остеопороза у мужчин и рассматривать случаи заболевания впервые выявленные у лиц старше 50 лет как своевременно не диагностированный ювенильный остеопороз, в патогенезе которого лежит генетически обусловленное нарушение формирования пиковой массы кости.

2. Отмеченное достоверное снижение интенсивности костеобразования у лиц старше 50 лет, при отсутствии в выделенных возрастных группах различий интенсивности резорбции (ДПИД), подтверждает ведущую роль нарушения остеобластогенеза в патогенезе первичных форм остеопороза, которое усугубляется под влиянием возраста и таких вредных привычек как курение.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность основных положений и выводов диссертационной работы определяются выполненным аналитическим обзором современных профильных научных публикаций, проведенным изучением достаточного клинического материала (231 наблюдений), его разделением на сопоставимые клинические группы и подгруппы пациентов, использованием общепризнанных оценочных инструментов, проведенными сравнениями

результатов лечения, применением современной диагностической аппаратуры и методов лечения, а также адекватной статистической обработкой полученных количественных данных.

Основные положения диссертационного исследования были доложены на Научно-практической конференции «Остеопороз в травматологии и ортопедии» Москва 2-3 февраля 2015. В VI Евразийском Конгрессе травматологов - ортопедов 2017 и VI Научно-образовательной конференции с международным участием «Проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии», Москва 2018, XI Всероссийском съезде травматологов-ортопедов, Санкт-Петербург, 2018.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение

Результаты диссертационного исследования применяются, в работе, научно-клинического центра остеопороза ФГБУ "НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова" Минздрава России, и внедрены в практическую деятельность травматологического отделения ГБУЗ МО "Красногорская Городская больница № 1", а также внедрены в лечебный процесс амбулаторного звена поликлиника ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

Методология и методы исследования

Использовалась методология системного анализа с использованием методов: клинический, рентгенологический, DXA и статистический. Методология диссертационного исследования была построена на изучении и обобщении современных данных мировой литературы по оказанию специализированной медицинской помощи пациентам мужского пола с первичным остеопорозом, оценки степени изученности и актуальности темы. Согласно поставленной цели и задачам, был разработан план диссертационной работы, определен объект исследования и подобран комплекс необходимых современных методов исследования. В ходе работы было проведено комплексное клиническое и инструментальное обследование

231 пациентов с диагнозом «Первичный остеопороз» в возрасте от 17 до 92 лет, поступивших в «ФГБУ НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» в период с 2014 по 2018 гг. в условиях научно клинического центра остеопороза ФГБУ НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова. В процессе диссертационного исследования проводился анализ и выборка архивных историй болезни и рентгенограмм за период 2009 - 2013 годы, сроков обращения за медицинской помощью, методов лечения, осложнений, исходов и сроков лечения. Полученные результаты исследования подвергали статистической обработке. Парные сравнения средних величин оценивали по независимому T- критерию или критерию Манна-Уитни, в случае множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. При сравнении нескольких групп применялся дисперсионный анализ ANOVA с последующими парными сравнениям по критериям Шеффе или Тьюки, в непараметрическом случае - критерий Крускала-Уоллиса с последующими парными сравнениями по критерию Данна. Критические значение оценивали при уровне значимости 0,05.

Для анализа интервальных переменных применялись таблицы сопряженности. Наличие связи между исследуемыми показателями оценивали с помощью точного критерия Фишера.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы в виде доклада «Перестроечные переломы верхней трети диафизов большеберцовых костей как проявление ювенильного идиопатического остеопороза» доложены на: Научно-практической конференции «Остеопороз в травматологии и ортопедии» Москва 2-3 февраля 2015. На VI Евразийском Конгрессе травматологов - ортопедов 2017 «Эффективность долгосрочной терапии альфакальцидолом при низкооборотных формах остеопороза у мужчин». На VI Научно-образовательной конференции с международным участием «Проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии», Москва 2018. На XI Всероссийском съезде травматологов-ортопедов, Санкт-Петербург, 2018.

«Оценка маркеров ремоделирования - путь к персонализации лечения остеопороза».

Личный вклад автора

Автором проанализировано 198 литературных источников по теме диссертации, проведен анализ и выборка архивных историй болезни и рентгенограмм за период 2009 - 2013 годы. Участвовал в проведении проспективного сравнительного наблюдения и лечения 231 пациента с 2014 по 2018 год. Создал базу данных мужчин с первичным остеопорозом. Осуществил статистическую обработку и анализ результатов проведенных исследований.

Соответствие диссертации паспорту специальности

По своей структуре и содержанию диссертация полностью соответствует научной специальности: 14.01.15 - травматология и ортопедия.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационной работы опубликовано 13 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, иллюстрирована 7 рисунками и 67 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, разделов: материалы и методы, результаты, заключения, выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 198 источника, из них 28 отечественных и 170 иностранных авторов.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Остеопороз (ОП) - хроническое прогрессирующее метаболическое заболевание костей, характеризующееся снижением МПК, нарушением ее микроархитектоники и прочности [115]. На протяжении многих лет остеопороз считался сугубо женской болезнью и осознание существования этой проблемы у мужчин продолжалось почти 20 последних лет. В настоящее время только в Европе 6% мужчин в возрасте от 50 до 84 лет, имеют клинически установленный диагноз ОП, что составляет более 3 миллионов человек [172]. Увеличивается и число переломов на фоне остеопороза, так у мужчин старше 50 лет переломы, связанные с ОП встречаются у 1 из 8 человек.

В то же время, по-прежнему, нет единой точки зрения относительно частоты первичного и вторичного ОП у мужчин и женщин [80]. Первичная форма заболевания у женщин отмечается в 60-80% случаев, в то время как у мужчин первичный ОП выявляется только в 35% случаев. Есть точка зрения, что в большинстве случаев, ОП у мужчин является вторичным и связан с наличием сопутствующих заболеваний [87]. Надо отметить, что как в отечественной литературе [9, 18, 28], так и в зарубежной, [74, 75] посвященной остеопорозу у мужчин, чаще обсуждается вторичный остеопороз: это и факторы риска и частота переломов типичных для остеопороза локализаций. Возможно, это обусловлено тем, что в отличие от женщин, у мужчин не существует четких рекомендаций о необходимости скрининга ОП. Так, в США Национальный Фонд Остеопороза (NOF) и Международное Общество Клинической Денситометрии (ISCD) рекомендуют проводить скрининг ОП у мужчин старше 70 лет, а у лиц мужского пола старше 50 лет скрининг рекомендован только при наличии факторов риска. Американская Ассоциация Клинических Эндокринологов (AACE) и Американская Академия Семейных Врачей вообще не рекомендуют скрининг ОП у мужчин [30].

Судить о частоте ОП у мужчин сложно еще и потому что, как правило, приводятся данные о распространенности остеопороза только у лиц старше 50 лет. В США частота ОП у мужчин старше 50 лет колеблется от 3% до 6% [46, 116]. Практически такая же распространенность ОП у мужчин в странах Северной Америки, Европы, Японии и Австралии (от 1% до 8%), а общее число лиц (как женщин, так и мужчин, включая лица обоего пола из группы риска) с этой патологией достигает 49 млн. [31, 37, 178, 184]. В России по данным популяционного исследования, проведенном НИИ Ревматологии, распространенность ОП среди мужчин старше 50 лет составляет 25% [14]. По официальной статистике Министерство Здравоохранения в России в 2016 было всего 143000 больных ОП [16].

К первичному идиопатическому остеопорозу относят те случаи, когда не удается выявить соматическую патологию или воздействие лекарственных препаратов, способных вызвать метаболические изменения в костной ткани [136]. Первичный ОП у мужчин в зависимости от возраста выявления делят на ювенильный, идиопатический и сенильный. Ювенильный ОП определяется как снижение МПК на $-2,0$ SD от стандартного для данного возраста и пола ее значения и наличия, как минимум, одного перелома в анамнезе [33]. Факторами риска этой формы заболевания рассматриваются генетические отклонения. В популяционных исследованиях [129, 179, 197] продемонстрирована связь полиморфизма витамин D-рецепторов (VDR) со снижением МПК проксимального отдела бедра и позвоночника.

До 40% случаев заболевания у мужчин диагностируется как идиопатический ОП [148]. Развитие идиопатического ОП связывают с полиморфизмом генов, кодирующих, коллаген типа I альфа-1 цепь (COL1A1) и коллаген типа I альфа-2 цепи (COL1A2) и протеины, связанные с рецепторами липопротеина (LRP) [73].

Одним из основных методов диагностики ОП является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), с помощью

которой определяется МПК, Международное Общество Денситометрии и Международный Фонд Остеопороза пришли к соглашению, что в качестве референсного значения пика костной массы для диагностики ОП у мужчин и женщин разных рас будет использоваться таковое для женщин европейской расы [98, 189], тем не менее, этот вопрос всё ещё обсуждается [29].

Что касается факторов риска остеопороза, то как правило, чаще всего обсуждаются те же факторы, которые отмечены при ОП у женщин, причем нет четкого деления на факторы риска первичного и вторичного ОП [28]. Различают модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. К модифицируемым факторам риска относят низкую массу тела (ИМТ <20 кг/м²), курение и злоупотребление алкоголем (более 30 г/день для мужчин и 20 г/день крепкого алкогольного напитка для женщин) [159]. К немодифицируемым факторам риска развития ОП относят возраст старше 50 лет и генетические факторы риска [141]. Выявлено 63 аутосомных мононуклеотидных полиморфизма, связанных со снижением МПК, 16 из которых также были связаны с повышением частоты переломов [66, 125].

Такие немодифицируемые факторы риска как, воспалительные заболевания суставов, заболевания печени, сахарный диабет 2 типа, гиперфункция щитовидной железы, переломы в возрасте после 50 лет в анамнезе, применение кортикостероидов, ингибиторов ароматазы, антагонистов андрогенов, противосудорожных лекарственных препаратов, опиатов, нейролептиков, антидепрессантов и глитазона [159], вызывают вторичный ОП, который в нашем исследовании не обсуждается.

Высокий риск переломов у больных остеопорозом является причиной внимания к проблеме, главным образом у женщин. Что касается мужчин, то проблеме переломов на фоне ОП у них до настоящего времени уделяется мало внимания [145, 191]. В то же время связанные с ОП переломы у мужчин, хотя и проявляются на 10 лет позже, чем у женщин, имеют значительно худшие исходы [157]. Так при переломах шейки бедренной

кости уровень смертности в течение первого года среди мужчин вдвое выше, чем у женщин [88, 94, 100]. С увеличением продолжительности жизни мужчин, как и у женщин, растет количество переломов. Кроме того, у мужчин чаще, чем у женщин, ОП не диагностируется, в том числе из-за низкой обращаемости за медицинской помощью. По некоторым данным [67] мужчины чаще, чем женщины, не получают адекватной терапии.

Переломы тел позвонков на фоне ОП в России были отмечены среди городского населения у 13% мужчин старше 50 лет [13]. По данным аудита [8] частота низкотравматических переломов тел позвонков у мужчин в 2010 году достигала 10,3%. Результаты многоцентрового исследования частоты переломов проксимального отдела бедренной кости проведенного в России [4] выявили тенденцию к дальнейшему росту их количества.

По укоренившемуся представлению риск переломов при ОП прежде всего связан с величиной дефицита МПК [78, 170]. Однако эта точка зрения в последнее время все чаще подвергается сомнению. Так, в исследовании, касающегося вторичного остеопороза [80], авторы отметили более выраженную потерю МПК у лиц без переломов. Аналогичные данные получены в исследовании, касающегося перелома шейки бедренной кости у женщин в возрастной группе старше 50 лет [20]. Также было отмечено, что переломы у мужчин происходят при значениях МПК, считающихся нормальными для женщин [162]. В некоторых исследованиях показано, что переломы у мужчин и женщин происходят при одинаковом снижении МПК [128, 168]. В прогнозировании риска переломов в настоящее время широко используется инструмент оценки риска перелома (FRAX), который в сочетании с DXA, повышает точность прогнозирования риска переломов [60]. Есть версия FRAX и для России [10], но FRAX не учитывает ряд факторов, что снижает его эффективность [6].

В прогнозировании риска патологических переломов также используется программное обеспечение, позволяющее оценивать структурные параметры проксимального отдела бедренной кости [23].

Обсуждается влияние на риск переломов и таких факторов как курение, злоупотребление алкоголем, ИМТ. При оценке влияния курения и ИМТ, физической активности было продемонстрировано, что у мужчин в возрасте 40-80 лет снижение МПК варьировало от 14% (некурящие физические активные мужчины с ИМТ 30 кг/м²) до 30% (курящие физически неактивные мужчины с ИМТ от 18 кг/м²). При отдельном анализе МПК в группе старше 80 лет отмечено, что у некурящих физически активных мужчин (4 часа физической активности в неделю) МПК была на -1,0 -2,0 SD стандартных отклонения выше, чем у курящих и физически неактивных ровесников [64].

На прочность кости влияют и ее геометрия [63]. Большая прочность костной ткани у мужчин может быть связана и с большим диаметром костей, который обеспечивает больший момент инерции, и соответственно, момент вращения, что повышает прочность. Более короткая шейка бедренной кости у мужчин, также является фактором, который снижает риск переломов [11]. Мужчины обладают большей мышечной массой, что повышает подвижность и позволяет смягчить падение [190].

Клиническая картина ОП у мужчин практически не отличается от таковой у женщин. Самыми частыми клиническими признаками ОП являются боль в области позвоночника, изменение осанки и уменьшение роста [106]. Диагноз ОП у мужчин при наличии переломов позвонков может заподозрить врач-терапевт и врач общей практики, при осмотре пациента отметив, что его рост уменьшился не менее чем на 4 см [77].

Лабораторные исследования у мужчин с остеопорозом так же, как и у женщин, необходимы для дифференциальной диагностики, выявления причины ОП (в случае вторичного ОП) и решении вопроса о назначении

терапии. Биохимический анализ крови включает определение уровня креатинина, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, общего белка и альбумина, маркеров резорбции и костеобразования [76, 83]. Снижение уровня фосфора может быть диагностическим признаком остеомалации, а снижение уровня кальция свидетельствует о наличии синдрома мальабсорбции или недостаточности витамина D. При гиперкальциемии необходимо исключить гиперпаратиреоз, для чего следует провести определение уровня паратгормона. Повышение уровня креатинина может свидетельствовать о почечной недостаточности, повышение уровней трансаминаз - о заболеваниях печени. Для исключения вторичного ОП на почве гипогонадизма необходимо определение половых гормонов [7]. В настоящее время возможно выявление специфических маркеров ремоделирования кости, таких как остеокальцин (ОС), С-концевой телопептид коллагена I типа (b-cross Laps), дезоксипиридинолин (ДПИД) утренней мочи, N-терминальный пропептид проколлагена I типа (P1NP) [118, 72].

Вопрос о влиянии перечисленных выше факторов риска на величину дефицита МПК и риск переломов остается не достаточно изученным. В тоже время основным фактором риска первичных форм остеопороза, независимо от пола, считается неадекватное формирование пиковой массы кости, с одной стороны, и ускоренная потеря костной массы, превышающая возрастную атрофию, с другой стороны.

Что касается формирования пика костной массы у мужчин, то этот процесс [85, 185] сопровождается высоким уровнем маркеров ремоделирования (эндоостальное костеобразование) и моделирования (периостальное костеобразование) костной ткани. Эта высокая интенсивность ремоделирования остается у мужчин до 50-60 лет, считают некоторые исследователи [123, 174]. В тоже время при изучении способности мезенхимальных стволовых клеток к дифференцировке в остеобласты (ОБ)

(проведено исследования *in vivo*), было продемонстрировано, что с возрастом способность к дифференцировке значительно снижается, что, по всей видимости, является одним из механизмов, объясняющих снижение остеогенеза с возрастом [57, 134, 153]. Это возрастное снижение остеогенеза в совокупности с факторами риска (курение, злоупотребление алкоголем и другие) может стать причинами ОП. У здоровых мужчин с возрастом потеря костной массы происходит медленнее, чем у женщин, что противоречит точке зрения о возможности сохранения высокой интенсивности ремоделирования после завершения формирования пиковой массы кости [51].

В основе развития ОП лежит нарушение метаболизма костной ткани с потерей костной массы, которое превышает возрастную атрофию [69]. При идиопатическом остеопорозе у мужчин [141], остеобластический дефект является основной причиной развития патологии. В этом исследовании авторы проверяли гипотезу о том, что профиль экспрессии некоторых генов, связанных с продукцией остеобластов (белок Wnt-10b (WNT10B), runt связанный фактор транскрипции 2 (RUNX2), транскрипционный фактор (Osterix), остеокальцин (OC), склеростин (SOST), рецептор-активатор ядерного фактора каппа-B (RANKL) и остеопротегерин (OPG)) отличается в биопсионном материале подвздошных гребней пациентов и здоровых лиц. У пациентов с остеопорозом выявлено значительное снижение экспрессии следующих генов: WNT10B, RUNX2, RANKL и SOST.

При рентгеновской микрокомпьютерной томографии (μ СТ) обнаружено значительное снижение числа трабекул и плотности их расположения, объем губчатой костной ткани также был снижен. Наряду с генетическими нарушениями (снижение WNT10B, RUNX2 и RANKL) у мужчин были получены гистоморфометрические доказательства перехода ремоделирования на более низкий уровень, что подтверждало роль дисфункции ОБ в патогенезе потери и доминировании снижения образования

костной ткани. При ОП эти данные свидетельствовали о необходимости оценки маркеров ремоделирования для понимания механизмов формирования дефицита МПК, который отличается от возрастной атрофии.

Кость особый тип ткани, который сохраняет высокую метаболическую активность на протяжении всей жизни [48], и активными участниками этого процесса являются не только базисные многоклеточные единицы, остеокласты (ОК), остеобласты (ОБ), остециты, но и продукты их жизнедеятельности: маркеры резорбции и костеобразования. Так OPG, рецепторный активатор ядерный фактор каппа-легкой цепи-энхансер активированных-B - клеток (NF- κ B) активатор рецептора для ядерного фактора каппа В-лиганд (RANK) и его родственный лиганд RANKL образуют систему метаболического регулирования, направленную на резорбцию кости [182]. Существуют и другие факторы, влияющие на метаболизм кости, такие как паратиреоидный гормон (ПТГ), 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол), простагландин E₂ и интерлейкины [112], которые необходимо оценивать для понимания формирования дефицита МПК при ОП у мужчин. В настоящее время общепризнанно, что отражением морфологических изменений в костной ткани, как в норме, так и при остеопорозе являются биохимические маркеры механизмов ремоделирования [155].

Более высокий уровень маркеров ремоделирования у мужчин некоторые исследователи связывают с большими размерами костей [55]. Что касается связи повышения интенсивности ремоделирования у взрослых мужчин с такими факторами как половые и надпочечниковые стероиды, инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I), ПТГ и уровень 25-гидроксивитамина D [25(OH)D], то эти данные, по мнению ряда авторов пока неубедительны [81, 176] или могут иметь место при вторичном остеопорозе. Или вторичном гиперпаратиреозе.

В последнее время все чаще появляются работы, в которых [183] сопоставляются изменения величины маркеров резорбции и костеобразования с динамикой МПК. В выше приведенном исследовании было отмечено, что в норме интенсивность ремоделирования у молодых мужчин выше, чем у лиц среднего возраста или молодых взрослых женщин. Кроме того, авторы провели оценку связи исходной интенсивности ремоделирования с последующими количественными изменениями костной массы. У здоровых мужчин в возрасте 25-45 лет исходно оценивали PINP, остеокальцин и СТХ, исходно и в динамике МПК (наблюдение проводилось в течение $12,4 \pm 0,4$ года) Средние годовые изменения МПК в продольной когорте составляли $-0,19 \pm 0,24\%$ для всего тела, $-0,14 \pm 0,42\%$ для позвоночника, $-0,49 \pm 0,47\%$ для шейки бедренной кости и $-0,25 \pm 0,37\%$ для проксимального отдела бедренной кости (все $p < 0,001$). Было отмечено, что быстрее теряли МПК лица с исходно высокими маркерами ремоделирования, и для отдельных маркеров эта обратная связь представлялась следующим образом: ($\beta \leq -0,08$, $p \leq 0,081$ для PINP; $\beta \leq -0,16$, $p \leq 0,002$ для остеокальцина; $\beta \leq -0,21$, $p < 0,001$ для СТХ).

При оценке динамики потери костной массы или эффективности терапии маркеры ремоделирования используются одновременно (это увеличивает экономические затраты) или оцениваются либо маркеры резорбции, либо костеобразования [194]. В клинической практике по экономической целесообразности нередко используют один маркер. Возможность такого подхода обуславливается взаимосвязью процесса резорбции и костеобразования не только в норме, но и при патологии, в том числе и при остеопорозе [169]. Однако эту точку зрения поддерживают не все исследователи [111]. Одновременная оценка маркеров ремоделирования, по мнению авторов, показана, когда необходимо уточнить причину дефицита МПК. В то же время авторы соглашаются с возможностью исследования

только маркеров резорбции для оценки реакции костной ткани на проводимую терапию.

Остеокальцин (ОС) является белком, который продуцируется ОБ и включается в костный матрикс, но он также высвобождается из матрикса при резорбции, поэтому до настоящего времени обсуждается вопрос: является ли остеокальцин маркером образования костей или маркером резорбции. Возможность использования остеокальцина как маркера костеобразования убедительно продемонстрирована [119] в сравнительном исследовании использования терипаратида. Авторы провели последующий анализ, который выявил отчетливую корреляцию между увеличением остеокальцина и приростом МПК, у пациентов с остеопорозом в Китае. Абсолютное изменение ОС на 12 неделе имело наиболее значительную корреляцию с процентным изменением МПК в L1-L4. ($r=0,24$, $p<0,001$ по сравнению с контрольной группой пациентов, принимавших кальцитонин. ОС является основным нековалентным костным белком, и его экспрессия стимулируется кальцитриолом и ингибируется глюкокортикоидами. Образование коллагеновой матрицы совпадает с повышенной активностью щелочной фосфатазы, тогда как процесс минерализации тесно связан с остеокальцином.

Открытым остается вопрос, могут ли маркеры ремоделирования использоваться для прогнозирования риска перелома. Что касается остеокальцина, то есть точка зрения, что уровень остеокальцина может быть предиктором перелома шейки бедренной кости независимо от величины МПК [56].

Основной целью лечения остеопороза является профилактика переломов, дополнительными критериями - увеличение или сохранение МПК, улучшение профиля маркеров ремоделирования кости и улучшение качества жизни пациента с ОП [25].

Вопросы лечения и профилактики переломов на фоне ОП у мужчин освещаются мало, тем не менее, отмечаются общие мероприятия по профилактике переломов при ОП у мужчин, которые не отличаются от таковых у женщин и состоят из организации сбалансированного питания с достаточным потреблением кальция (1000-1500 мг/сутки), физической активности, отказа от курения и избыточного потребления алкоголя [74, 75].

Снижение потребления кальция и нарушение его абсорбции в кишечнике, что чаще всего связано с дефицитом витамина D, может усугубить потерю МПК [113]. Потому применение препаратов кальция и витамина D - важная часть лечения и профилактики ОП. Эффективность различных препаратов кальция в лечении и профилактике ОП доказана во множестве клинических исследований, проводившихся с участием мужчин и женщин [36, 38, 114, 154].

Назначение при остеопорозе нативного витамина D, как считают некоторые исследователи, практически не снижает риск переломов, в том числе и переломов шейки бедра [44]. Кроме того, при применении препаратов витамина D возможна гиперкальциемия и незначимо увеличивается риск развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и почек [32]. В отличие от нативного витамина D его активные метаболиты (альфакальцидол и кальцитриол) используются в комбинации с препаратами кальция для лечения первичных форм ОП [17, 62]. И основанием для их использования являются данные о значительной роли нарушений метаболизма D-гормона [135] в патогенезе первичного ОП как у женщин, так и у мужчин. Альфакальцидол, обладающий более мягким лечебно-профилактическим действием, по сравнению с кальцитриолом, широко применяется в комплексной терапии для профилактики потери костной ткани и снижения риска падений у пациентов, принимающих стероиды [89]. Чаще публикуются данные о его использовании у женщин [71], либо применении в комбинации с бисфосфонатами у пациентов с

вторичным остеопорозом [89]. Работ, посвященных использованию альфакальцидола у мужчин с первичными формами заболевания, тем более по его длительному применению практически нет.

Эффективность БФ в профилактике переломов была продемонстрирована во множестве исследований с участием женщин [190] однако исследований, отвечающих требованиям доказательной медицины, в которых изучалась бы эффективность применения БФ у мужчин, существенно меньше [137, 138, 139, 149].

Не все препараты, используемые для лечения ОП у женщин, одобрены стандартом надлежащей практики (GMP) для лечения ОП у мужчин. Так из группы бифосфонатов для применения у мужчин разрешены только 3 препарата (алендронат, ризендронат и золендроновая кислота) и рекомбинантный паратиреоидный гормон. При лечении ОП у мужчин, получающих антиандрогенную терапию при раке предстательной железы, рекомендовано применение деносумаба - моноклональное антитело, ингибирующее костную резорбцию [188].

Использование ибандроновой кислоты при лечении ОП у мужчин, изучалось в ряде клинических исследований, в которых пациенты получали ибандронат перорально в дозировке 150 мг 1 раз в месяц [138]. Еще в одном [108] исследовании была ибандроновая кислота у мужчин с ОП в течение 2 лет. Четырнадцать мужчин с первичным остеопорозом, средний возраст 57 ± 12 лет (диапазон возраста 40-73 лет), получали 3 мг ибандроната внутривенно каждые 3 месяца в течение 2 лет. Кроме того, они принимали 1000 мг кальция и 880 МЕ/в день витамина D. Прирост МПК за 2 года составила $6,7 \pm 1,5\%$. Тем не менее, исследований, в которых изучалась бы эффективность и безопасность ибандроната у мужчин недостаточно [74, 75].

Выше изложенное свидетельствует, что механизм формирования дефицита МПК при первичных формах остеопороза у мужчин, т. е. патогенез

заболевания по-прежнему неясен, остается предметом дискуссии роль факторов риска в формировании дефицита МПК и патологических переломов, целесообразность оценки маркеров ремоделирования для понимания сути нарушений метаболизма костной ткани и выбора терапии.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С учетом выше поставленной цели и задач проводилось проспективное, открытое, сравнительное контролируемое исследование, в котором участвовали мужчины с первичными формами ОП. Работа выполнялась в соответствии с этическими принципами и правилами качественной клинической практики Хельсинской Декларации и была одобрена Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова». У всех пациентов получено информированное согласие на обследование и обработку данных. В исследование был включен 231 пациент с первичным ОП в возрасте от 17 до 92 лет. Так как исследование касалось только первичных форм ОП, то пациенты с патологией, которая могла бы повлиять на костную ткань, исключались (проводился сбор анамнеза на предмет выявления заболеваний или указаний на прием препаратов, которые могли бы оказать влияние на костную ткань). В исследование не были включены мужчины с гипогонадизмом (у всех пациентов оценивались половые гормоны, уточнялся семейный анамнез, проводился клинический осмотр, консультация эндокринолога). Остеомаляция исключалась на основании особенностей клинико-рентгенологической картины и оценки показателей гомеостаза кальция, фосфора и кальций регулирующих гормонов, гипофосфатезия-по [82, 193], уровню щелочной фосфатазы и генетического обследования.

Основанием для диагноза первичного остеопороза являлось наличие низкоэнергетических переломов тел позвонков или периферических костей скелета, включая переломы проксимального отдела бедренной кости, или потеря МПК, соответствующая $<-2,5 SD$ по T-критерию для лиц старше 50 лет или $<-2,0 SD$ по Z-критерию для лиц моложе 50 лет [92].

У лиц, включенных в исследование только на основании соответствующего снижения МПК, имелись указания на низкоэнергетические переломы у родственников первой линии. Что касается пациентов возрастной группы 17-20 лет, то из 26 человек у 7 переломов не

было, тем не менее, учитывая выраженное снижения МПК (превышающего - 2,0 SD по Z-критерию) и наличие остеопороза с низкоэнергетическими переломами у родственников первой линии (отец или мать) они были включены в исследование. Включение в анализ пациентов в возрасте 17–19 лет основывалось на том факте, что в популяции здоровых мужчин формирование пиковой массы костной ткани в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости завершается к 15 годам: МПК 16-19-летних юношей достоверно не отличается, в то время как были выявлены достоверные отличия от МПК 15-летних юношей [5]. Эти данные давали основание считать, что в возрастной группе 17-20 лет исключается возможность дальнейшего изменения МПК за счет роста скелета, а выявленное снижение МПК относительно возрастной нормы можно расценивать как нарушение формирования пиковой массы кости вследствие ОП.

При рентгеновской денситометрии (LUNAR Prodigy) оценивали МПК в L1-L4 и шейке бедренной кости (использовали базу данных прибора, полученную в исследовании NHANES).

Для выявления бессимптомных переломов тел позвонков у всех включенных в исследование выполнялась рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции (строго на боку).

У всех больных при включении в исследование оценивались такие параметры как: наличие боли, локализация боли, связь появления боли с травмой, длительность боли, её выраженность по шкале ВАШ, длительность заболевания до обращения в ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова», диагноз при направлении и такие факторы риска низких значений МПК и патологических переломов, как возраст, злоупотребление алкоголем, курение, генетические отклонения, ожирение, наличие низкоэнергетических переломов у родственников первой линии.

Возраст старше 50 лет (немодифицируемый фактор риска остеопороза) у мужчин, как и у женщин, считают существенным фактором риска развития остеопороза и переломов на его фоне [159]. Однако существование у мужчин ювенильной, идиопатической и сенильной формы первичного остеопороза требует уточнения вклада возраста в формирование дефицита МПК, поэтому для анализа пациенты (Таблица 1) были разделены на три возрастные группы, которые соответствовали следующим формам первичного остеопороза: группа 17-20 лет - ювенильная форма; группа 21-50 лет - идиопатическая форма; группа 51 год и старше включала пациентов с идиопатической и сенильной формой первичного ОП.

Таблица 1 Распределения пациентов по возрастным группам

Возраст (лет)	Число пациентов	Средний возраст
17-20	26	18,02±1,43
21-50	103	33,68±9,3
51 и старше	102	63,5±8,1

Таблица 2 Характеристика включенных в исследование пациентов

Факторы	Группы пациентов		
	17-20 лет	21-50 лет	51 и старше
Возраст	17-20 лет	21-50 лет	51 и старше
Число пациентов	26	103	102
Переломы у родственников	11 %	45 %	44 %
Переломы в анамнезе	19	75	82
Боли/отсутствие боли	28(4)	93(10)	91(5)
Боли в пояснице	23	65	73
Боли в т/б и коленном суставе + б/б + стопа	4(2+1+1)	24(15+6+3)	17(13+2+1+1)
Боли в плечевом и локтевом суставе	1	4(2+2)	1
Оценка по шкале ВАШ нет боли (0–4мм)	(4)15,39%	(10)9,71%	(5)4,90%
слабая боль (5–44 мм)	(7)26,92%	(23)22,33%	(29)28,43%
умеренная боль (45–74 мм)	(13)50%	(67)65,05%	(67)65,69%
сильная боль (75–100 мм).	(2)7,69%	(3)2,91%	(1)0,98%

Злоупотребление алкоголем считали ежедневный прием 30 г крепкого спиртного напитка в день в или суммарно 200 г в неделю [159].

Учитывали указание на курение при длительности более 3-х месяцев (это был минимальный срок существования вредной привычки у наблюдаемых пациентов).

Уточняли наличие указаний на низкоэнергетические переломы у родственников первой линии.

Для связи дефицита МПК с генетическими отклонениями исследовались мутации в генах, кодирующих продукцию коллагена COL1A1 (rs2412298; rs11079464; rs1800012) и (VDR)-рецепторов витамина-D (rs11568820; rs1544410; rs2228570).

Всем пациентам измеряли рост и высчитывали ИМТ
$$I = \frac{m}{h^2}$$

где: m - масса тела в килограммах

h - рост в метрах, измеряется в кг/м²

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, использовали следующую интерпретацию показателей ИМТ:

16 и менее выраженный дефицит массы (1 группа)

16-18 недостаточная (дефицит) масса тела (2 группа)

18-25 норма (3 группа)

25-30 Избыточная масса тела (4 группа)

30-35 ожирение первой степени (4 группа)

35-40 ожирение второй степени (4 группа)

40 и более ожирение третьей степени (4 группа)

Таблица 3 Антропометрические характеристики пациентов

Антропометрические Характеристики	Средние значения антропометрических показателей
Рост	169±8 см
Вес	66±2 кг
ИМТ	23±1,4

Для прогнозирования риска перелома использован алгоритм FRAX (имеется в свободном доступе на сайте Шеффилдского университета (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>). Этот алгоритм дает обобщенную оценку риска перелома на основе имеющихся у пациента клинических факторов риска в сочетании (или без) с данными денситометрии (МПК в области шейки бедра) [10] с десятилетней вероятностью.

Клинические факторы риска, используемые при прогнозировании 10-летней вероятности перелома (FRAX) в дополнение или вместо измерения минеральной плотности костной ткани

- Возраст
- Пол
- Индекс массы тела
- Предшествующие переломы
- Семейный анамнез перелома проксимального отдела бедра
- Курение
- Прием глюкокортикоидов
- Ревматоидный артрит
- Другие причины вторичного остеопороза
- Злоупотребление алкоголем

В Российской (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>) версии FRAX диагностическое значение для перелома бедра имеет риск выше 3% и для прочих переломов риск выше 20%.

Маркеры ремоделирования костной ткани оценивались как до начала лечения, так и в динамике. В лаборатории «ИНВИТРО» исследовался остеокальцин (Электрохемилюминесцентный иммуноанализ Cobas 601), ПТГ (Электрохемилюминесцентный иммуноанализ Cobas 601), ДПИД (хемилюминесцентный иммуноанализ на аппарате IMMULITE 2000 реактивы фирмы Siemens), 25(OH)D3 (хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах Architect i2000). Щелочная фосфатаза (ЩФ), кальций, фосфор крови и кальций суточной мочи - в лаборатории ФГБУ «НМИЦ ТО им Н.Н. Приорова».

Включенным в исследование пациентам было назначено лечение. Общим во всех случаях была базисная терапия: альфакальцидол в комбинации с карбонатом кальция. У части пациентов это лечение дополнялось БФ (ибандроновая кислота).

Ибандроновая кислота 3мг/3мл (бонвива, регистрационный номер ЛСР-001108/08).

Альфакальцидол 0,5-1,5 мкг (оксидевит-регистрационный номер №001326X02 0,0009% масляный раствор во флаконах по 5 и 10 мл; или Альфа D3 Тева - регистрационный номер в РФ: П № 012070/01-2000, капсулы по 0,25мкг; 0,5мкг; 1мкг).

Оссеин-гидроксиапатитный комплекс 0,8-2,5 г в сутки (остеогенон-регистрационный номер №РК-ЛС5№005028).

Кальций карбонат 0,5-1 г в сутки в виде порошка.

Для лечения альфакальцидолом в комбинации с карбонатом кальция включались только пациенты, у которых маркеры резорбции и

костеобразования не выходили за пределы верхней границы нормы или были на уровне, близком к нижней границе нормы: нормооборотная и низкооборотная формы ОП. Ранее все пациенты лечения по поводу ОП не получали.

В исследование включено 114 мужчин (26 пациентов в возрасте от 17 до 20 лет, 45 - от 21 до 50 лет и 43 - старше 51 года), т.е. сохранялось разделение больных на 3 возрастные группы. Основанием для диагноза ОП было наличие низкоэнергетических переломов тел позвонков (29 человек) или периферических костей скелета (43 больных) и/или потери МПК (42 пациента), соответствующая $<-2,5$ SD по T - критерию для лиц старше 51 года и $<-2,0$ SD по Z-критерию для лиц моложе 50 лет.

У всех 42 пациентов, не имевших переломов на фоне дефицита МПК, превышающего $-2,5$ SD по T-критерию или $-2,0$ SD по Z-критерию, были указания на наличие низкоэнергетических переломов у родственников первой линии.

Динамика МПК на фоне лечения оценивалась проведением ежегодной рентгеновской денситометрии на аппарате LUNAR Prodigy.

Вероятность новых переломов тел позвонков контролировали ежегодной рентгенографией позвоночника в боковой проекции, другие сегменты скелета исследовались только при наличии жалоб.

Для исключения образования камней в почках на фоне проводимой терапии альфакальцидолом в комбинации с карбонатом кальция всем пациентам один раз в год выполняли УЗИ-обследование (проводилось по месту жительства и в ЦИТО предоставлялось заключение).

Пациентам рекомендовался ежедневный прием 1000-1200 мг кальция (обязательно 500 мг карбоната кальция в виде препарата и 500-700 мг, кальция с пищевыми продуктами). Препараты карбоната кальция рекомендовали совмещать с приемом пищи.

Доза альфакальцидола колебалась у разных пациентов от 0,5 мкг до 1,25 мкг и подбиралась индивидуально для каждого пациента в течение первых 6 месяцев при мониторинговании уровня кальция крови и мочи с интервалом 1, 3 и 6 месяцев. В последующем изменение дозы альфакальцидола требовалось в тех случаях, когда при контрольном исследовании показатели гомеостаза кальция выходили за пределы колебаний нормы. Кальций суточной мочи контролировали каждые 6 месяцев, ПТГ, ОС, ДПИД утренней мочи - 1 раз в год. Такой подход обеспечивал персонифицированный подход к лечению. Максимальный срок наблюдения за больными составил 5 лет.

Статистический анализ

При статистическом анализе использовалась параметрическая статистика, если непрерывные измерения соответствовали нормальному распределению (критерий Колмогорова-Смирнова), в противном случае применялись непараметрические критерии.

Парные сравнения средних величин оценивали по независимому Т-критерию или критерию Манна-Уитни, в случае множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. При сравнении нескольких групп применялся дисперсионный анализ ANOVA с последующими парными сравнениями по критериям Шеффе или Тьюки, в непараметрическом случае - критерий Крускала-Уоллиса с последующими парными сравнениями по критерию Данна. Критические значения оценивали при уровне значимости 0,05.

Для анализа интервальных переменных применялись таблицы сопряженности. Наличие связи между исследуемыми показателями оценивали с помощью точного критерия Фишера.

Для выявления совокупности клинико-лабораторных данных (предикторы), характеризующих определённую группу больных, применялся

простой дискриминантный анализ. Чувствительность и специфичность метода рассчитывались по формулам:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{число б-х правильно отнесённых к своей группе}}{\text{все больные в этой группе}}$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{число б-х правильно отнесённых к сравниваемой группе}}{\text{все больные в сравниваемой группе}}$$

По абсолютной величине коэффициентов дискриминантной функции оценивалась степень значимости каждого показателя. Нулевая гипотеза отвергалась при 5% критическом уровне значимости критерия [15, 27].

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Факторы риска первичного остеопороза у мужчин

В отечественной [9, 28] и в зарубежной литературе [74, 75], посвященной остеопорозу у мужчин, как правило, обсуждается вторичный остеопороз: это и факторы риска, и частота переломов типичных для остеопороза локализаций. Что касается первичного ОП, который является самостоятельным заболеванием [70], то факторы риска обозначаются не очень четко и нет данных о их влиянии на величину минеральной плотности кости (МПК), и тем более на риск переломов. В то же время есть данные [99], что 80% случаев остеопороза у мужчин старше 50 лет относится именно к первичному остеопорозу. Крайне редко в литературе обсуждается первичный остеопороз у мужчин до 50 лет (идиопатическая форма) и ювенильный (до 20 лет). Более того, даже в работах, посвященных изучению особенностей потери кортикальной и губчатой кости, вклад которых в риск перелома различается [161], в исследование включались как здоровые люди, так и лица, имевшие факторы риска развития вторичного остеопороза, и не выделялись пациенты с возможным первичным остеопорозом. В связи с изложенным представляется важной оценка влияния некоторых факторов (рассматриваются как возможные факторы развития первичных форм остеопороза у женщин) на формирование дефицита МПК у мужчин с первичным остеопорозом [159].

3.1.1 Величина минеральной плотности костной ткани в различных возрастных группах

Для уточнения связи возраста с первичным ОП проведен анализ МПК (г/см^2) в 3-х выделенных возрастных группах: анализировалась МПК в L1-L4 и шейке бедренной кости при первичном обращении и до начала лечения. Полученные данные представлены в таблице 4 и таблице 5.

Таблица 4 Величина МПК в L1-L4 различных возрастных групп

Возрастные группы	Число пациентов	МПК L1-L4 (г/см ²)
17-20 лет	26	0,87±0,09
21-50 лет	103	0,93±0,16
51 и старше	102	0,95±0,18

Критерий Крускала-Уоллиса $p=0,066$

Статистический анализ выявил (обследованы все включенные в исследование пациенты), что различия дефицита МПК в поясничном отделе позвоночника, (по абсолютным значениям в г/см²) в выделенных возрастных группах только близки к достоверным.

Таблица 5 Величина МПК в шейке бедренной кости разных возрастных групп

Возрастные группы	Число пациентов	МПК Neck (г/см ²)
17-20 лет	25	0,84±0,12
21-50 лет	103	0,85±0,17
51 и старше	95	0,79±0,12

Критерий Крускала-Уоллиса $p=0,032$

Анализ МПК в шейке бедренной кости проводился у 223 пациентов, так как у части пациентов 3 группы и одного пациента из 1 группы ДХА шейки бедренной кости не выполнялась из-за артефактов в этой области.

При анализе МПК шейки бедренной кости пациентов различных групп отмечены достоверные различия ($p=0,032$). Парные сравнения показали, что во второй группе (возраст 21-50 лет) потеря МПК, достоверно меньше ($p<0,05$ критерий Данна), чем в возрастной группе старше 51 года. В то же время различия группы старше 51 года и группы 17-20 лет оказались недостоверными, что возможно, могло быть связано с ограниченным числом пациентов возрастной группы 17-20 лет. Тем не менее, у мужчин с первичным ОП не отмечено убедительной связи увеличения дефицита МПК (г/см²) с возрастом.

3.1.2 Влияние индекса массы тела на величину минеральной плотности костной ткани

ИМТ относят к модифицируемым факторам риска ОП [64]. Анализ МПК проводился в 4-х группах пациентов, которые были выделены в зависимости от величины ИМТ. Разделение на группы по величине ИМТ

представлено в разделе [Материалы и методы]. Из-за небольшого числа наблюдений пациенты с разной степенью ожирения были объединены в одну группу (группа 4).

Данные по величине МПК в группах с нормальным ИМТ и его отклонениями представлены в таблице 6.

Таблица 6 Влияние ИМТ и величина МПК при первичных формах ОП у мужчин

Группы по ИМТ	Число пациентов	МПК L1-L4 (г/см ²)	МПК Neck (г/см ²)
1 группа (<16 ИМТ)	13	0,90208	0,7903
2 группа (16-18 ИМТ)	151	0,92109	0,8222
3 группа (18-25 ИМТ)	42	0,92329	0,7971
4 группа (ИМТ 25<)	25	1,00300	0,8820

Дисперсионный анализ (ANOVA), как и непараметрический Крускала-Уоллиса, не выявил влияния избыточного веса на величину МПК как в L1-L4, так и шейке бедра. Учитывая, что в 4-группу были включены пациенты с разной степенью ожирения, проведен дополнительный анализ групп с разной степенью повышения ИМТ. Различия также оказались недостоверными, что возможно, связано с небольшим числом пациентов, включенных в группы.

3.1.3 Влияние вредных привычек на величину минеральной плотности костной ткани

К модифицируемым факторам риска ОП у мужчин, как и у женщин, относят такие вредные привычки как курение и злоупотребление алкоголем [64]. Однако данные о их отрицательном влиянии неоднозначны, что требует дальнейшего анализа. В нашем исследовании сравнивалась МПК двух групп пациентов: курящих и не курящих, злоупотребляющих и не злоупотребляющих алкоголем. Критерии включения в группу «злоупотребляющие алкоголем» или «курящие» даны в разделе [Материалы и методы]. Результаты влияния вредных привычек на величину МПК представлены в таблице 7 и таблице 8.

Таблица 7 Сравнение величины МПК ($г/см^2$) в L1-L4 и шейке бедренной кости у курящих и некурящих

Группы пациентов	Число пациентов	МПК L1-L4 ($г/см^2$)	МПК Neck ($г/см^2$)
курящие	82	0,93±0,16	0,80±0,13
процентили	25%	0,84	0,72
	50%	0,94	0,79
	75%	1,01	0,88
некурящие	149	0,93±0,16	0,84±0,15
процентили	25%	0,82	0,75
	50%	0,90	0,80
	75%	1,00	0,92

Критерий Манна-Уитни

Проведённый анализ, не выявил достоверных различий дефицита МПК в сравниваемых группах курящих и не курящих пациентов.

Таблица 8 Влияние злоупотребление алкоголя на величину МПК ($г/см^2$) в L1-L4 и шейке бедренной кости

Группы пациентов	Число пациентов	МПК L1-L4 ($г/см^2$)	МПК Neck ($г/см^2$)
злоупотребляющие алкоголем	91	0,93±0,16	0,93±0,16
процентили	25%	0,84	0,72
	50%	0,93	0,81
	75%	1,02	0,89
не злоупотребляющие алкоголем	140	0,81±0,15	0,83±0,15
процентили	25%	0,82	0,74
	50%	0,90	0,80
	75%	1,00	0,90

Критерий Манна-Уитни

Также не выявлено влияния злоупотребления алкоголем на величину дефицита МПК.

Таким образом, мы не отметили связи абсолютных значений МПК ($г/см^2$) с такими вредными привычками как злоупотребление алкоголем и курение.

3.1.4 Влияние уровня половых гормонов на величину минеральной плотности костной ткани

Как отмечалось в разделе [Материалы и методы] в настоящее исследование не включались пациенты с гипогонадизмом, тем не менее, у части пациентов показатели половых гормонов выходили за пределы колебаний нормы. Эти случаи стали основанием для проведения оценки

влияния отклонение показателей половых гормонов от нормы на величину МПК.

При оценке влияния уровня тестостерона (96 больных), свободного тестостерона (95 больных), и глобулин связывающий половые гормоны (ГСПГ) (99 больных) больные были разделены по уровню исследуемых показателей на 3 группы: группа 1 -показатель в пределах колебания нормы, группа 2 - значения показателя ниже нормы (от 2 до 5%), группа 3 - значения показателя выше нормы (от 4% до 8%). Данные по величине МПК в выделенных группах представлены в таблице 9; 10; 11.

Таблица 9 Влияние отклонений уровня тестостерона на величину МПК

Группы пациентов	Число пациентов	МПК L1-L4 (г/см ²)	МПК Neck (г/см ²)
норма	63	0,903±0,13	0,84±0,15
процентили	25%	0,82	0,76
	50%	0,90	0,81
	75%	1,00	0,95
ниже нормы	21	0,88±0,11	0,79±0,10
процентили	25%	0,82	0,72
	50%	0,90	0,80
	75%	1,00	0,84
выше нормы	12	0,96±1,17	0,82±0,15
процентили	25%	0,87	0,72
	50%	0,91	0,78
	75%	1,03	0,89

Критерий Крускала-Уоллиса

Таблица 10 Влияние отклонений уровня свободного тестостерона на величину МПК

Группы пациентов	Число пациентов	МПК L1-L4 (г/см ²)	МПК Neck (г/см ²)
норма	70	0,90 ±0,14	0,82±0,14
процентили	25%	0,82	0,72
	50%	0,88	0,79
	75%	1,00	0,90
ниже нормы	1	0,77	0,72
процентили	25%		
	50%		
	75%		
выше нормы	24	0,94±0,14	0,85±0,13
процентили	25%	0,88	0,77
	50%	0,93	0,82
	75%	1,01	0,95

Критерий Крускала-Уоллиса

Проведенный анализ показал, что отклонения уровня, как тестостерона,

так и свободного тестостерона в пределах от -5% до +8% не влияет на величину МПК.

Таблица 11 Влияние отклонений уровня ГСПС на величину МПК

Группы пациентов	Число пациентов	МПК L1-L4 (г/см ²)	МПК Neck (г/см ²)
норма	89	0,91±0,13	0,82±0,14
процентили	25%	0,82	0,72
	50%	0,90	0,80
	75%	1,00	0,90
ниже нормы	1	0,63	0,78
выше нормы	9	0,96±0,11	0,86±0,09
процентили	25%	0,89	0,80
	50%	0,95	0,83
	75%	1,00	0,88

Критерий Крускала-Уоллиса

Также не выявлено различий МПК между группами с уровнем ГСПС в пределах нормы или его отклонениями от -2% до 8%.

Таким образом, у лиц без гипогонадизма возможно отклонение уровня половых гормонов (как снижение, так и увеличения) в пределах от -5% до +8% и эти отклонения, как в сторону повышения, так и снижения не оказывают влияния на величину дефицита МПК.

3.1.5 Влияние полиморфизма генов, кодирующих продукцию коллагена COL1A1, COL1A2 и VDR-рецепторов на минеральную плотность костной ткани

Роль генного полиморфизма в патогенезе первичных форм ОП, в частности генов, кодирующих продукцию коллагена (COL1A1, COL1A2) и VDR-рецепторов, отмечалась рядом исследователей, в том числе и при ОП у мужчин [43]. Однако эта точка зрения по-прежнему обсуждается.

С целью оценки влияния генного полиморфизма на величину МПК проведено сравнение МПК группы пациентов с выявленными отклонениями (в гетеро и гомозиготной форме) с группой пациентов, у которых таких отклонений в исследуемых аллелях не обнаружено. У наблюдаемых больных были выявлены мутации в следующих генах rs2412298, rs11079464, rs1800012, rs11568820, rs1544410, rs2228570.

Для анализа больные были разделены на три группы: группу без

отклонений, группу с отклонениями в гетерозиготной форме и группу с отклонениями в гомозиготной форме. И в этих группах сравнивались значения МПК. Ниже представляются только выявленные отклонения.

При оценке влияния мутаций rs2412298 выявлены изменения только при оценке МПК в L1-L4. Оценка мутаций этого гена проведена у 212 из 231 пациента.

Таблица 12 Влияние мутаций в rs2412298 на величину МПК в L1-L4

Группы пациентов	Число пациентов	МПК L1-L4 (г/см ²)	Процентили		
			25%	50%	75%
без мутации (0)	189	0,93±0,16	0,82	0,92	1,00
гетерозиготная мутация (1)	19	0,97±0,20	0,84	0,90	1,04
гомозиготная мутация (2)	4	0,84±0,08	0,76	0,84	0,92

Критерий Крускала-Уоллиса $p < 0,05$

Отмечены (критерий Крускала-Уоллиса) достоверные различия между сравниваемыми группами. При парных сравнениях (критерий Данна) выявлено, что группа пациентов с гомозиготной мутацией достоверно отличается от группы пациентов, не имевших мутации ($p < 0,05$) и группы пациентов ($p < 0,050$) с гетерозиготной мутацией. Таким образом, при наличии мутаций в гомозиготной форме, МПК достоверно ниже, чем группе без мутаций или в группе с мутациями в гетерозиготной форме.

Таблица 13 Влияние мутаций в гене rs1800012 на величину МПК

Группы пациентов	Число пациентов	L1-L4 (г/см ²)	Процентили		
			25%	50%	75%
без мутации (0)	190	0,93±1,16	0,82	0,92	1,00
гетерозиготная мутация (1)	20	0,96±0,19	0,84	0,90	1,04
гомозиготная мутация (2)	2	0,79±0,06	0,56	0,79	0,83

Критерий Крускала-Уоллиса $p = 0,075$

Тенденция ($p = 0,075$) к достоверно более низким значениям МПК (обследовано 212 больных) выявлена и у пациентов, имевших мутацию в гомозиготной форме в гене rs1800012. Причем эта тенденция, по всей видимости, касалась как пациентов, не имевших отклонений, так и пациентов, имевших отклонения в гетерозиготной форме. Отсутствие достоверных различий, в данном случае, по-видимому, связано с

малочисленностью групп, имевших отклонения в гомозиготной форме.

Мутации в гомозиготной форме генов rs11079464, rs11568820 и rs1544410 не влияли на величину МПК.

В то же время отмечена связь низких значений ионизированного кальция с мутацией в гене rs2228570. Как видно из таблицы 14, уровень ионизированного кальция достоверно снижен в группе пациентов с мутацией этого гена в гомозиготной форме.

Таблица 14 Влияние мутаций в гене rs2228570 на уровень ионизированного кальция крови

Группы пациентов	Число пациентов	Уровень ионизированного кальция	Процентили		
			25%	50%	75%
без мутации (0)	57	1,17±0,08	1,12	1,17	1,23
гетерозиготная мутация (1)	6	1,13±0,14	1,06	1,14	1,21
гомозиготная мутация (2)	6	1,11±0,10	1,06	1,11	1,19

Критерий Крускала-Уоллиса $p=0,024$

При парных сравнениях уточнено, что группа пациентов, имевших мутацию в гомозиготной форме, достоверно отличается от группы пациентов без мутации ($p<0,05$).

Таким образом, мутации в rs2412298 и в rs1800012 в гомозиготной форме достоверно снижают МПК, мутации в гене rs2228570 в гомозиготной форме оказывают негативное влияние на гомеостаз кальция за счет снижения его ионизированной фракции, что также может быть причиной снижения значений МПК, учитывая роль гипокальциемии в метаболизме костной ткани.

3.2 Особенности ремоделирования костной ткани

В настоящее время общепринятой точкой зрения относительно патогенеза ОП считается нарушение баланса между резорбцией и костеобразованием [57]. Однако характер этих нарушений, приводящих к дефициту костной ткани обсуждается.

3.2.1 Оценка отклонений маркеров ремоделирования у пациентов разных возрастных групп

Оценка особенностей отклонений маркеров резорбции и костеобразования проводилась в тех же трех выделенных возрастных группах; 17-20 лет, 21-50 лет и группе пациентов старше 51 года. Маркер резорбции (ДПД) оценивали у 210 пациентов, полученные данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 Уровень ДПД (наномоль/ммоль) в различных возрастных группах

Возрастные группы пациентов	Число пациентов	ДПД (наномоль/ммоль)	квантили		
			25%	50%	75%
17-20 лет	22	8,4±6,7	4,8	6,25	9,05
21-50 лет	99	6,6±3,7	4,4	5,4	7,3
51 и старше	89	6,16±2,8	4,2	5,8	7,4

критерий Крускала-Уоллиса

Несмотря на то, что средние значения маркера и его значения в верхнем квантиле были выше в возрастной группе 17-20 лет, различия с другими группами оказались недостоверными. Тем не менее, учитывая эти отличия показателя у пациентов группы 17-20 лет, каждая возрастная группа была дополнительно разделена на три подгруппы: группу с уровнем ДПД ниже нижней границы нормы, группу, у которых маркер находился в пределах колебания нормы, и группу с уровнем ДПД, превышающим верхнюю границу нормы. Это разделение было необходимо для анализа частот разных уровней показателя в исследуемых возрастных группах (оценивалась связь отклонений уровня ДПД с возрастом, таблица сопряженности 16).

Таблица 16 Связь различных значений уровня ДПД с возрастом

Возрастные группы пациентов	ДПД (наномоль/ммоль)			всего
	ниже нормы	норма	выше нормы	
17-20 лет	0	9 (40,9%)	13 (59,1%)	22 (100%)
21-50 лет	0	50 (50,5%)	49 (49,5%)	99 (100%)
51 и старше	2 (2,2%)	42 (47,2%)	45 (50,6%)	89 (100%)

Точный критерий Фишера

Достоверной связи изменения маркера резорбции с возрастом не выявлено. В то же время отмечено, что значения ДПД ниже нижней

границы нормы имели, место только у 2,2% пациентов в возрастной группе старше 51 года и практически с одинаковой частотой в группах встречалось его повышение и нормальный уровень.

Уровень ОС (маркер костеобразования) в этих же возрастных группах оценивался только у 169 пациентов. Полученные данные представлены в таблице 17.

Таблица 17 Уровень ОС в нг/мл различных возрастных группах

Возрастные группы Пациентов	Число пациентов	ОС в нг/мл	Процентили		
			25%	50%	75%
17-20 лет	23	35,28±19,2	18,5	33,3	51
21-50 лет	75	28,6±14,7	17	24,1	37,0
51 и старше	71	20,4±10,6	12,6	20,0	25,3

Критерий Крускала-Уоллиса $p < 0,001$

Проведенный анализ свидетельствовал о достоверных различиях между возрастными группами (таблица 17). Парные сравнения подтвердили, что значения ОС в возрастной группе старше 51 года достоверно ниже, по сравнению с возрастной группой 17 - 20 лет и группой в возрасте 21-50 лет, соответственно $p < 0,01$ и $p < 0,05$, (критерий Данна) и различия равномерно распределялись по всем квантилям.

Так же, как и для ДПИД, в каждой возрастной группе выделялись подгруппы с разным уровнем ОС (ниже нижней граница нормы, в пределах колебания нормы и значения превышали норму). Сравнение частот разных уровней ОС в анализируемых возрастных группах представлено в таблице сопряженности 18.

Таблица 18 Связь различных значений ОС с возрастом в выделенных группах

Возрастные группы пациентов	Показатель ОС (нг/мл)			Всего
	ниже нормы	норма	выше нормы	
17-20 лет	2 (8,7%)	13 (56,5%)	8 (34,8%)	23 (100%)
21-50 лет	5 (6,7%)	62 (82,7%)	8 (10,7%)	75 (100%)
51 и старше	19 (26,8%)	50 (70,4%)	2 (2,8%)	71 (100%)

точный Критерий Фишера $p < 0,001$

Как видно из приведенной выше таблицы 18, с возрастом увеличивается число лиц с низкими значениями ОС (точный Критерий

Фишера, $p < 0,001$) и снижается число лиц с высокими значениями показателя. Так ОС на нижней границе нормы в старшей возрастной группе наблюдался у трети пациентов (26,8%), в то время как в возрастной группе от 21 до 50 лет - у 6,7% случаев и в группе до 20 лет 8,7%. Превышающий норму уровень ОС у лиц старше 51 года встретили только в 2,8% случаев, против 10,7% в группе от 21 до 50 лет, и 34,8% случаев в группе до 20 лет. Следует отметить, что в норме у мужчин возрастное уменьшение МПК также связано со снижением интенсивности костеобразования.

Учитывая, что резорбция и костеобразование взаимообусловленные, проведена оценка частот однонаправленности изменений оцениваемых маркеров ремоделирования. Анализ проводился отдельно по выделенным возрастным группам (таблицы 19, 20, 21).

Таблица 19 Сравнение частот однонаправленного изменения маркеров ремоделирования в возрастной группе 17-20 лет

Показатель ДПИД	Показатель ОС			Всего
	ниже нормы	норма	выше нормы	
ниже нормы	0	0	0	0
норма	0	5 (55,6%)	4 (44,4%)	9 (100%)
выше нормы	2 (14,3%)	9 (64,3%)	4 (21,4%)	14 (100%)

χ^2 критерий Пирсона $p=0,034$

Отмечена достоверная связь увеличения ДПИД с высоким или нормальным значением ОС, но не низкими его значениями: в 21,4% случае совпадало увеличение маркера резорбции и маркера костеобразования, в 64,3% высокий уровень ДПИД сочетался с нормальными значениями ОС. В 14,3% случаев высокий уровень ДПИД сочетался с показателями ОС ниже нормы.

Увеличение ДПИД при нормальных и низких значениях ОС могло быть проявлением вторичного гиперпаратиреоза. При сравнении уровня ПТГ двух групп, (одна группа-высокий ДПИД сочетается с низким ОС, вторая группа-ДПИД и ОС были одновременно увеличены) выявлено, что абсолютные значения ПТГ были выше в группе, где ДПИД был выше нормы, а ОС-ниже нормы: соответственно 5,2 пикомоль против 2,5 пикомоль/л

(средний показатель).

Таблица 20 Сравнение частот однонаправленного изменения маркеров ремоделирования в возрастной группе 21-50 лет

Показатель ДПИД	Показатель ОС			Всего
	ниже нормы	норма	выше нормы	
ниже нормы	0	0	0	0
норма	5 (13,5%)	30 (81,1)	2 (5,4%)	37 (100%)
выше нормы	0	31 (81,6%)	7 (18,4%)	38 (100%)

Точный критерий Фишера

В возрастной группе 21-50 лет, в отличие от группы 17-20 лет, не отмечено достоверной связи изменений показателей ремоделирования. Кроме того, ни в одном случае не отмечено сочетания высоких значений ДПИД с низкими значениями ОС. Число случаев однонаправленного увеличения маркеров составило 18,4%, сочетание высоких значений ДПИД с нормальными значениями ОС достигало 81,6%.

Таблица 21 Сравнение частот однонаправленного изменения маркеров ремоделирования в возрастной группе старше 51 года

Показатель ДПИД	Показатель ОС			Всего
	ниже нормы	норма	выше нормы	
ниже нормы	3 (100%)	0	0	3 (100%)
норма	5 (17,2%)	24 (82,8%)	0	29 (100%)
выше нормы	11 (28,2%)	26 (66,7%)	2 (5,1%)	39 (100%)

Точный критерий Фишера

В этой группе также не отмечено достоверной связи частот (точный критерий Фишера) однонаправленного изменения маркеров ремоделирования. Только в 5,1% случаев отмечалось однонаправленное увеличение маркеров ремоделирования, в 66,7% увеличение ДПИД сочеталось с нормальными значениями ОС и почти у трети больных (28,2%) при высоких значениях ДПИД показатель ОС оставался ниже нормы.

Также, как и в возрастной группе 17-20 лет, в возрастной группе старше 51 года, проведена оценка возможной связи повышения уровня ДПИД при нормальных или низких значениях ОС с вторичным гиперпаратиреозом.

Выявлено, что ПТГ в группе сочетания высокого ДПИД и низких

значений ОС в среднем составил 5,0 пикомоль/л, а высокого ДПД и нормального ОС - только 3,8 пикомоль/л, т.е. увеличение ДПД, при низких значениях ОС, сочеталось с повышенным уровнем ПТГ, что могло быть проявлением вторичного гиперпаратиреоза.

Для уточнения связи возраста с интенсивностью ремоделирования проведен ещё один анализ: больные были разделены по уровню ДПД и ОС на четыре группы: в 1-ю группу объединены больные с низкими значениями маркеров, в четвертую группу с повышенными, относительно нормы, значениями, во 2 и 3 группу вошли пациенты, у которых был повышен либо ДПД, либо ОС и в этих группах сравнили возраст (таблица 22).

Таблица 22 *Связь возраста с интенсивностью ремоделирования*

Группы с разным уровнем Ремоделирования	Число пациентов	Средний возраст	Процентили		
			25%	50%	75%
низкие значения ДПД и ОС	15	51,00	29,00	54,00	66,00
повышен ДПД	68	45,81	25,50	49,50	62,50
повышен ОС	75	39,43	21,00	34,00	58,00
повышен и ДПД и ОС	12	30,25	19,00	22,00	44,50

критерий Крускала-Уоллиса $p=0,008$

Выявлены достоверные различия, между выделенными группами. При парных сравнениях оказалось, что возраст в группе с одновременным повышением маркеров достоверно меньше, чем в группе с низкими их значениями или группе с высоким ДПД ($p<0,01$ и $p<0,05$, критерий Данна). Эти различия сохранялись и при анализе в квантилях, т.е. интенсивность ремоделирования с возрастом снижается.

В этой же системе оценили уровень щелочной фосфатазы (ЩФ), которая отражает интенсивность костеобразования.

Таблица 23 Связь изменений уровня ЩФ с различным сочетанием отклонений маркеров ремоделирования

Группы с разным уровнем Ремоделирования	Число Пациентов	Среднее значение ЩФ	Процентили		
			25%	50%	75%
низкие значения ДПИД и ОС	14	72,6714	43,05	70,50	95,75
повышен ОС	64	95,6172	65,50	86,00	112,8
повышен ДПИД	70	96,0729	72,75	84,50	121,3
повышен и ДПИД и ОС	11	111,5455	76,00	120,0	137,0

критерий Крускала-Уоллиса $p=0,03$

Выявлены достоверные различия. При парных сравнениях оказалось, что активность ЩФ в группе с одновременным увеличением маркеров и в группе с высокими значениями ОС достоверно выше, чем в группе с низкими уровнями маркеров ремоделирования ($p<0,05$, критерий Данна).

Таким образом, получены доказательства, что при первичном ОП у мужчин отклонения маркеров ремоделирования могут быть не только гетерогенными, но разнонаправленными. Выявлено, что повышение ДПИД, при сохранении в пределах нормы или низкого уровня ОС, может быть проявлением вторичного гиперпаратиреоза. В то же время однонаправленное повышение маркеров ремоделирования достоверно чаще наблюдалось у пациентов возрастной группы 17-20 лет.

В выделенных группах с разным сочетанием отклонений маркеров ремоделирования проведена оценка МПК (Таблица 24).

Таблица 24 Связь изменений уровня МПК с различным уровнем интенсивности ремоделирования

Группы с разным уровнем интенсивности ремоделирования	Число пациентов	Среднее значение МПК	Процентили		
			25%	50%	75%
низкие значения ДПИД и ОС	13	0,9634	0,850	0,865	1,017
повышен ДПИД	64	1,0072	0,898	0,974	1,072
повышен ОС	70	0,9191	0,819	0,909	1,003
повышен и ДПИД и ОС	11	0,8621	0,810	0,914	0,921

Критерий Крускала-Уоллиса $p=0,03$

Между группами выявлены достоверные различия ($p=0,03$). При парных сравнениях было уточнено, что МПК в группе с одновременно повышенными маркерами и группе с достоверно повышенным ОС меньше, чем в группе, где повышен только ДПИД (повышение маркера могло быть связано с вторичным гиперпаратиреозом) ($p<0,05$, критерий Данна). То есть чем выше интенсивность ремоделирования или резорбция, тем больше выражен дефицит МПК.

Результаты оценки связи курения и злоупотребления алкоголем с различными вариантами интенсивности ремоделирования представлены в таблице 25 и 26.

Таблица 25 Оценка связи курения с различными вариантами интенсивности ремоделирования

Группы с разным уровнем маркеров ремоделирования	Число курящих	Число некурящих	ИТОГО
низкие значения ДПИД и ОС	5 (7,8%)	10 (9,4%)	15 (8,8%)
повышен ДПИД	33 (51,6%)	35 (33,0%)	68 (40%)
повышен ОС	25 (39,1%)	50 (47,2%)	75 (44,1%)
повышен и ДПИД и ОС	1 (1,6%)	11 (10,4%)	12 (7,1%)
ИТОГО	64 (100%)	106 (100%)	170 (100%)

Точный критерий Фишера $p=0,034$

Выявлено, что на фоне курения сочетание низких значений ДПИД и ОС встречается достоверно чаще (низкооборотный остеопороз).

Таблица 26 Оценка связи злоупотребления алкоголем с различными вариантами интенсивности ремоделирования

Группы с разным уровнем маркеров ремоделирования	Число злоупотребляющих	Число не-злоупотребляющих	ИТОГО
1	7 (8,6%)	8 (9,0%)	15 (8,8%)
2	39 (48,1%)	29 (32,6%)	68 (40,0%)
3	33 (40,7%)	42 (47,2%)	75 (44,1%)
4	2 (2,5%)	10 (11,2%)	12 (7,1%)
ИТОГО	81 (100%)	89 (100%)	170 (100%)

Точный критерий Фишера $p=0,051$

Анализ выявил что на фоне злоупотребления алкоголем чаще, как и на фоне курения (но различия только близки к достоверности, $p=0,051$) наблюдается сочетание снижения значений ДПИД и ОС (низкооборотный остеопороз).

Таким образом, анализ маркеров ремоделирования показал, что при первичном ОП у мужчин, даже в одной возрастной группе отклонения ДПИД и ОС носят гетерогенный характер и наряду с их одновременным увеличением может быть сочетание увеличения ДПИД с сохранением в пределах колебания нормы ОС или оба эти показателя остаются в пределах колебания нормы или снижены. С другой стороны, выявлено, что с возрастом достоверно снижается число случаев одно направленного их повышения: соответственно 21,4%, 18,4% и 5,1%. ($p=0,008$). Число случаев превалирования ДПИД над ОС уменьшается только после 51 года: соответственно 81,7%, 81,6%, 66,7%. С возрастом еще в большей степени меняется частота превалирования костеобразования над резорбцией: с 44,5% в возрастной группе 17-20 лет до 5,4% в возрастной группе 21-50 лет и отсутствие случаев превалирования ОС над ДПИД в возрастной группе старше 51 года. Оценка связи уровня щелочной фосфатазы с возрастом в системе различных отклонений ДПИД и ОС, также достоверно выявила снижение интенсивности костеобразования с возрастом пациентов. Эти отклонения интенсивности ремоделирования имели достоверную связь с величиной МПК: чем выше интенсивность, тем ниже значения МПК. Кроме того, получены доказательства достоверной связи курения и близкой к достоверности связи злоупотребления алкоголем с низкими значениями интенсивности ремоделирования (низкооборотной формой остеопороза).

3.2.2 Особенности отклонений кальций-регулирующих гормонов

В патогенезе ОП у мужчин нельзя не учитывать роль кальций-регулирующих гормонов: ПТГ и D-гормона. С этой целью в выделенных трёх возрастных группах, соответствующих трём формам первичного ОП,

оценивались уровни ПТГ, транспортной формы D-гормона и показатели уровня кальция, фосфора крови и мочи.

Таблица 27 Уровень ПТГ в различных возрастных группах

Группы пациентов	Число Пациентов	ПТГ (пикомоль/л)	Квантили		
			25%	50%	75%
17-20 лет	26	4,98	3,245	5,00	6,11
21-50 лет	103	5,75	3,19	4,51	5,92
51 и старше	101	5,74	3,44	4,80	6,30

Критерий Крускала-Уоллиса

При анализе значений ПТГ в выделенных возрастных группах не выявлено различий. Однако с учетом того, что показатель значительно различался у пациентов одной и той же группы проведен анализ частот разного уровня ПТГ отдельно для каждой группы. С этой целью в каждой группе выделялись подгруппы: 1- ниже нормы, 2- в пределах референсных значений нормы, 3- выше нормы (таблица сопряженности 28).

Таблица 28 Оценка связи частот различных уровней ПТГ с возрастом

Показатель ПТГ (пикомоль/л)	Возрастные группы		
	1	2	3
ниже нормы	0 (0%)	2 (1,9%)	2 (1,9%)
норма	21 (80,7%)	83 (80,6%)	81 (79,5%)
выше нормы	5 (19,3%)	18 (17,5%)	19 (18,6%)

Точный Критерий Фишера

И в этом случае достоверных различий между группами не найдено. В то же время выявлено, что наряду с нормальными значениями показателя от 17,5% до в 19,3% случаев по группам уровень паратгормона превышал норму, что было по всей видимости отражением вторичного гиперпаратиреоза, так как первичный гиперпаратиреоз был исключен (раздел [Материалы и Методы]). У 1,9% пациентов 2-ой и 3-ей группы показатель был ниже нижней границы нормы.

Отмеченное повышение уровня паратгормона у части пациентов, как и известные данные о роли D-гормона в поддержании метаболизма костной

ткани [107], стали основанием для анализа распространенности дефицита транспортной формы D-гормона в исследуемых группах пациентов.

Таблица 29 Уровень 25(ОН)D3 в различных возрастных группах

Группы пациентов	Число пациентов	Показатель 25(ОН)D в нг/мл	Процентили		
			25%	50%	75%
17-20 лет	26	21,6±8,9	15	21,5	28,1
21-50 лет	103	21,8±10,2	15,4	21,0	25,1
51 и старше	102	23,2±10,9	17	21,8	27,1

Критерий Крускала-Уоллиса

Как видно из таблицы 29 средние значения транспортной формы D-гормона во всех возрастных группах и в квантилях были схожими и ниже нормы. Проведена оценка частот D-дефицита, D-недостаточности и случаев нормального значения показателя в исследуемых возрастных группах. За нижнюю границу нормы взята 30 нг/мл [3].

Таблица 30 Оценка связи различных уровней 25(ОН)D3 с возрастом

Разделение на группы с учетом уровня 25(ОН)D3	Возрастные группы		
	1	2	3
ниже 10 нг/мл D-дефицит	2 (7,7%)	4 (3,8%)	2 (2%)
от 10 до 30 нг/мл D-недостаточность	20 (76,9%)	86 (83,4%)	83 (81,4%)
норма 30 и выше нг/мл	4 (15,4%)	13 (12,8%)	17 (16,7%)

Точный критерий Фишера

Достоверной связи дефицита или недостаточности уровня 25(ОН)D3 с возрастом не выявлено. В то же время отмечено, что показатель в пределах нормы колебался по группам от 12,8% до 16,7%, (различия недостоверны). D-недостаточность соответственно по группам имела место в 76,9%; 83,4% и 81,4% случаев. D-дефицит чаще отмечался в группе; 17-20 лет 7,7% против 3,8% и 2%, соответственно во 2 и 3 группах, однако различия оказались недостоверными.

Не исключаем, что отмеченный у части пациентов повышенный уровень ПТГ, мог быть связан с D-недостаточностью или D-дефицитом, учитывая взаимосвязь этих гормонов в регуляции кальциевого гомеостаза [109]. Для уточнения проведен анализ связи различных значений этих двух

гормонов. Данные представлены в таблице 31.

Таблица 31 Оценка связи различных уровней 25(ОН)D3 и ПТГ в исследуемых группах пациентов

ПТГ (пикомоль/л)	25(ОН)D3 нг/мл		
	ниже 10 нг/мл	от 10 до 30 нг/мл	30 нг/мл и выше
ниже нормы	1 (1%)	1 (1,1%)	2 (1,7%)
норма	83 (80,6%)	77 (81,9%)	29 (87,9%)
выше нормы	19 (18,4%)	16 (17,0%)	2 (6,1%)
ВСЕГО	103 (100%)	94 (100%)	33 (100%)

Точный критерий Фишера

Достоверной связи не выявлено, но отмечена тенденция связи высоких значений ПТГ с низкими значениями 25(ОН)D3. Для подтверждения возможности такой связи проведена оценка частот высоких значений ПТГ при высоких и низких значениях уровня 25(ОН)D3 (из анализа исключались больные с нормальными значениями как ПТГ, так и 25(ОН)D3).

Таблица 32 Оценка связи высоких значений ПТГ с высокими и низкими значениями уровня 25(ОН)D3

Процентное соотношение 25(ОН)D3 к ПТГ	Значение ПТГ		ИТОГО
	низкое	выше нормы	
показатель 25(ОН)D3 ниже нормы	1 (5,0%)	19 (95,0%)	20 (100%)
переменная с ПТГ	33,3	90,5%	83,3
показатель 25(ОН)D3 норма и выше	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)
переменная с ПТГ	66,7	9,5	16,7
ИТОГО	3 (12,5%)	21 (87,5%)	24 (100%)
переменная с ПТГ ИТОГО	100%	100%	100%

Точный критерий Фишера 0,061

Выявлено, что 95% пациентов с ПТГ, превышающим норму, имели очень низкие значения 25(ОН)D3. Эти данные подтверждают возможность развития вторичного гиперпаратиреоза на фоне D-недостаточности или D-дефицита у мужчин с первичным остеопорозом.

3.2.3 Оценка показателей гомеостаза кальция у пациентов с первичным остеопорозом у мужчин

Показатели общего и ионизированного кальция крови оценивались у 231 пациента, кальций суточной мочи - у 214 пациентов, которые также были разделены на 3 возрастные группы.

Таблица 33 Влияние возраста на уровень общего кальция крови

Группы Пациентов	Число пациентов	Общий кальций крови ммоль/л	Квантили		
			25%	50%	75%
17-20 лет	26	2,52±0,18	2,42	2,5	2,58
21-50 лет	103	2,38±0,16	2,31	2,41	2,47
51 и старше	102	2,41±0,16	2,31	2,41	2,5

критерий Крускала-Уоллиса, $p < 0,05$

Анализ по группам выявил, что уровень общего кальция крови, находясь в пределах референсных значений нормы, достоверно выше в возрастной группе 17-20 лет по сравнению с группами 21-50 и 51 и старше. Это увеличение в абсолютных значениях оказалось во всех квантилях.

В целом среди всех обследованных значения общего кальция крови в пределах референсных значений отмечен у 92,30%, гипокальциемия-у 7,70%. Наличие отклонений уровня общего кальция крови у части пациентов стало основанием для проведения анализа связи значений показателя с возрастом.

Таблица 34 Анализ связи различных уровней общего кальция крови с возрастом пациентов

Общий кальций крови (ммоль/л)	Возрастные группы		
	17-20 лет	21-50 лет	51 и старше
ниже нормы	0 (0%)	9 (8,7%)	9 (8,9%)
норма	26 (100%)	94 (91,3%)	93 (91,1%)
ИТОГО	26 (100%)	103 (100%)	102 (100%)

точный критерий Фишера $p < 0,001$

Проведенный анализ выявил наличие достоверной связи ($p < 0,001$) отклонений уровня кальция с возрастом: большая часть пациентов с гипокальциемией встретились в группах 21-50 и старше 51 года (соответственно 8,7% и 8,9%).%. Доминировали во всех трех группах больные с нормокальциемией.

Таблица 35 Влияние возраста на уровень ионизированного кальция крови

Группы пациентов	Число пациентов	Ионизированный кальций (ммоль/л)	Квантили		
			25%	50%	75%
17-20 лет	26	1,1534±0,12	1,09	1,16	1,22
21-50 лет	103	1,1586±0,10	1,12	1,15	1,21
51 и старше	102	1,1818±0,09	1,12	1,19	1,24

критерий Крускала-Уоллиса

В противоположность уровню общего кальция крови, достоверных

различий ионизированного кальция между возрастными группами не отмечено.

При анализе разных значений ионизированного кальция крови в целом среди всех обследованных нормокальциемия имела места в 75,3% случаев, гипокальциемия в 24,7%. Оценка связи разных уровней ионизированного кальция с возрастом представлена в таблице 36.

Таблица 36 Оценка связи различных уровней ионизированного кальция с возрастом

Ионизированный кальций крови (ммоль/л)	Возрастные группы		
	17-20 лет	21-50 лет	51 и старше
ниже нормы	7 (26,9%)	23 (22,3%)	24 (24,2%)
норма	19 (73,1%)	80 (77,7%)	75 (75,8%)
ИТОГО	26 (100%)	103 (100%)	99 (100%)

Точный критерий Фишера

Связи отклонений уровня ионизированного кальция крови с возрастом не отмечено. В тоже время выявлено, что в возрастной группе 17-20 лет соотношение частот гипокальциемии общего и ионизированного кальция было обратным: гипокальциемия общего кальция (0 из 25) и ионизированного (7 из 26), что достоверно отличалось (Z-критерий с поправкой Йетса). Выявленные разнонаправленные отклонения общего кальция и ионизированного кальция крови могли быть отражением нарушений превращения общего связанного кальция в ионизированный кальций [102].

Для оценки связи 25(OH)D3 с гомеостазом кальция оценивался его уровень при гипо и нормокальциемии.

Таблица 37 Уровень 25(OH)D3 при различных значениях общего кальция крови

Общий кальций крови	Число пациентов	25(OH)D3 (нг/мл)	Стандартные отклонения	Квантили		
				25%	50%	75%
гипокальциемия	18	21,61	7,54	18,00	22,05	28,28
нормокальциемия	213	21,98	10,59	15,209	21,00	25,90

Критерий Крускала-Уоллиса

Не отмечено связи отклонений уровня общего кальция, как со средними значениями 25(OH)D3 (таблица 37), так и его распределением по квантилям.

Учитывая кальций регулирующую роль ПТГ, была проведена оценка связи отклонений уровня общего кальция крови с уровнем ПТГ. Отмечено, что у большинства пациентов (81,4%) нормальные значения общего кальция крови совпадали с уровнем ПТГ в пределах референсных значений нормы. В то же время у 12,9% пациентов при нормальных значениях уровня кальция крови уровень ПТГ оказался повышенным, что было расценено как проявление вторичного гиперпаратиреоза. Еще у 5% пациентов уровень ПТГ, наоборот, при нормокальциемии был пониженным. Это «несовпадение» уровня ПТГ и кальция крови имело тенденцию к достоверности и могло быть проявлением функционального гипопаратиреоза.

Таблица 38 *Уровень кальция суточной мочи в различных возрастных группах*

Группы пациентов	Число пациентов	Показатель кальция мочи в ммоль/сут	Квантили		
			25%	50%	75%
17-20 лет	26	3,9800±2,4	1,76	4,25	5,5
21-50 лет	99	5,2251±3,7	2,29	4,7	7,37
51 и старше	83	5,4522±4,1	2,1	4,87	7,3

критерий Крускала-Уоллиса

Достоверных различий уровня кальция суточной мочи по группам не выявлено, однако в нижнем квантиле во всех трёх группах пациентов отмечено гипокальциурия, что было одним из проявлений нарушения гомеостаза кальция независимым от возраста. У пациентов возрастной группы 21-50 лет и группы старше 51 года как гипокальциурия, так и гиперкальциурия, встречались чаще, чем в возрастной группе 17-20 лет, но эти различия были недостоверными. Не найдено связи отклонений выделения кальция с мочой ни с уровнем ПТГ, ни с уровнем 25(ОН)D₃, ни с уровнем общего кальция крови.

Таким образом, проведенная оценка нарушений гомеостаза кальция и оценка связи этих нарушений с эндокринной осью ПТГ↔D-гормон показала, что эти нарушения, с одной стороны, носят гетерогенный характер, а с другой стороны, не зависят от возраста, который стал критерием деления ювенильной, идиопатической и сенильной форм ОП. Отмеченная у части пациентов неадекватная реакция ПТГ на нормо и гипокальциемию, могла

быть проявлением функционального гипопаратиреоза.

3.3 Факторы риска переломов при первичных формах остеопороза у мужчин

Перелом нередко является первым клиническим проявлением ОП не только у женщин, но и у мужчин. С одной стороны, это позднее проявление заболевания, а с другой - причина инвалидности, смертности, моральных и экономических затрат.

Для изучения влияния различных факторов на риск развития переломов включенные в исследование пациенты были разделены на 5 групп: 4 группы по локализации переломов и группу без переломов, которая была обозначена как группа «0». В группу 1 объединены пациенты с низкоэнергетическими переломами костей стопы и кисти, группу 2- пациенты с переломами проксимального отдела плечевой кости, костей голени, костей предплечья, ребер, в группу 3- пациенты с переломами проксимального отдела бедренной кости, в группу 4 - с переломами тел позвонков. Последовательно оценивались факторы, которые могли стать причиной патологического перелома у пациентов с различными формами первичного ОП.

3.3.1 Влияние возраста на риск переломов

Таблица 39 Возраст пациентов при различной локализации переломов

Локализация перелома	Число пациентов в группе	Средний возраст	Квантили		
			25%	50%	75%
0	55	40,42±19,728	20	32	56,5
1	26	38,92±18,450	21,5	30	56
2	43	38,95±16,538	23	37	52
3	30	44,53±18,593	27,5	41	64,5
4	77	52,92±18,495	40	56	65

Критерий Крускала-Уоллиса $p < 0,001$

При анализе связи возраста с локализацией перелома отмечены достоверные различия. Парные сравнения уточнили, что эти различия касались прежде всего группы с переломами тел позвонков: в 4 группе средний возраст был достоверно больше, чем в 0, 1-ой и во 2-ой ($p < 0,01$), но не в 3-ей группе (Критерий Данна). Хотя средний возраст больных с

переломами тел позвонков (группа 4) и проксимального отдела бедра (группа 3) достоверно не отличался, выявлено, что это касается только части больных обеих групп в возрасте старше 60 лет (верхний квантиль). Как видно из представленной таблицы, в нижнем квантиле, больные с переломами проксимального отдела бедренной кости были моложе 30 лет, а пациенты с переломами тел позвонков, в том же квантиле, были на 10 лет старше (средний возраст 40 лет). Медиана возраста пациентов с переломами тел позвонков и проксимального отдела бедренной кости также отличалась: соответственно 56 лет против 41 года. Что касается возраста при переломах других локализаций, то в нижнем квантиле, как и в группе без переломов, он не превышал 25 лет, медиана составила 37 лет. Тем не менее, у значительной части наблюдаемых пациентов моложе 50 лет наличие низкоэнергетического перелома длительно не воспринималось как проявление ОП.

Таблица 40 Оценка связи возраста с локализацией перелома

Возраст	Локализация перелома				
	0	1	2	3	4
17-20 лет	7 (26,9%)	5 (19,3%)	7 (26,9%)	0 (0%)	7 (26,9%)
21-50 лет	28 (27,1%)	15 (14,6%)	25 (24,3%)	13 (12,6%)	22 (21,4%)
51 и старше	20 (19,6%)	6 (5,9%)	11 (10,8%)	17 (16,7%)	48 (47%)

Точный критерий Фишера

Дополнительно проведенный анализ (таблица сопряженности 40) показал, хотя и недостоверно, что риск перелома тел позвонков, возрастая после 50 лет, не исключается и в других возрастных группах. Что касается пациентов до 20 лет, то частота переломов тел позвонков не отличалась от частоты переломов проксимального отдела плечевой кости, ребер, б/б кости, но в этом возрасте не было переломов бедренной кости. С возрастом у мужчин снижались переломы костей кисти и стоп, проксимального отдела плечевой кости. Переломы проксимального отдела бедра, как и тел позвонков, чаще наблюдались после 51 года.

3.3.2 Влияние величины минеральной плотности костной ткани на риск перелома

Одним из факторов прочности кости является величина ее дефицита [144], поэтому оценка связи переломов с величиной МПК представлялась актуальной. Значения МПК (г/см^2) по выделенным группам представлены в таблице 41 и 42.

Таблица 41 МПК (г/см^2) в L1-L4 при различной локализации переломов

Группа пациентов	Число пациентов	МПК L1-L4 г/см^2	Квантили		
			25%	50%	75%
0	55	0,87±0,12181	0,80	0,865	0,93
1	26	0,97±0,12976	0,89	0,98	1,03
2	43	0,97±0,15979	0,865	0,96	1,04
3	30	0,96±0,17549	0,86	0,94	1,04
4	77	0,93±0,18783	0,82	0,9	1,02

Критерий Крускала-Уоллиса $p < 0,001$

Отмечено (дисперсионный анализ), что между группами имеются достоверные различия. Парные сравнения подтвердили, что МПК группы без переломов (группа 0) достоверно снижена по отношению к МПК других групп; в 1 и 2 группе $p < 0,01$, в 3 группе $p < 0,05$ и в 4 группе $p = 0,055$ (критерий Данна). Анализ по квантилям показал, что различия в нижнем квантиле группы без переломов с группой 4 (переломы тел позвонков), были минимальными, с другими группами (1,2,3) незначительно превышали различия с 4-ой группой. Что касается медианы и верхней квантили, то значения МПК в 1,2 и 3 группах была схожи по величине и незначительно превышали значения МПК в группе 4, в то время как с группой без переломов (группа 0) различия были выраженные.

Таблица 42 МПК (г/см^2) в Neck при различной локализации переломов

Группа пациентов	Число пациентов	МПК Neck в г/см^2	квантили		
			25%	50%	75%
0	55	0,7877±0,11234	0,70	0,8	0,84
1	23	0,8688±0,15816	0,73	0,85	0,96
2	40	0,8919±0,16724	0,78	0,86	0,99
3	27	0,8333±0,17678	0,72	0,73	0,97
4	70	0,7972±0,13491	0,72	0,8	0,84

Критерий Крускала-Уоллиса $p = 0,02$

При сравнении МПК в шейке бедренной кости между группами также выявлены достоверные различия. При парных сравнениях оказалось, что группа без переломов и группа с переломами тел позвонков имеют схожую МПК в этом сегменте и она достоверно ниже чем во 2-ой группе (переломы плечевой кости, костей предплечья и голени) ($p < 0,01$, критерий Данна). У 25% пациентов (нижний квантиль) величина МПК в группе без переломов только незначительно была ниже чем в группе с переломами тел позвонков и переломами проксимального отдела бедренной кости. Значения МПК медианы и верхнем квантиле группы 0 и 4 была схожи и ниже, чем МПК других групп.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ не выявил связи переломов с величиной МПК, более того, у пациентов группы без переломов МПК была достоверно ниже, чем у пациентов с переломами. Исключением стала часть пациентов с переломами тел позвонков: величина МПК была такой же, как в группе без переломов.

3.3.3 Влияние отклонений маркеров ремоделирования на риск переломов

Гистологическая гетерогенность ОП [46, 47] проявляется большим индивидуальным разбросом уровня маркеров ремоделирования, которые отражают интенсивность процесса резорбции и костеобразования. Как считают некоторые исследователи, повышение маркеров ремоделирования увеличивают риск переломов. По крайней мере, есть данные, [26] что риск переломов бедра увеличивается при увеличении маркеров резорбции. Исходя из этого, одной из задач исследования стало сравнение интенсивности маркеров резорбции и костеобразования в группах с различной локализацией переломов и группы без переломов. В таблице 43 представлены данные уровня ДПД в исследуемых группах.

Таблица 43 Уровень ДПД при различной локализации переломов и в группе без переломов

Группа пациентов	Число пациентов	ДПД (нмоль/ммоль)	Квантили		
			25%	50%	75%
0	50	6,8428±5,09330	4	5,1	7,62
1	22	8,6259±5,21003	4,8	6,2	11,4
2	40	5,6020±1,58575	4,3	5,3	6,8
3	27	6,5333±2,52960	4,6	6,58	8
4	71	6,3910±3,36515	4,5	5,8	7,0

Критерий Крускала-Уоллиса

Проведенный дисперсионный анализ не выявил различий средних значений показателя между группами. Как видно из таблицы 43, в нижнем квантиле и в медиане, значения ДПД сравниваемых групп были практически одинаковыми. Однако у 25% пациентов верхней квантили показатель превышал верхнюю границу нормы в группе с переломами проксимального отдела бедренной кости и в группе с переломами мелких костей стопы и кисти. Причем в группе с переломами костей стопы и кисти (группа 1) превышение было выражено в большей степени.

Для уточнения связи повышения ДПД с локализацией этих переломов больные всех групп были разделены (таблица 44) на 2 группы: группу (0)- значения ДПД не превышают верхнюю границу нормы, группу (1)- показатель выше нормы.

Таблица 44 Оценка связи повышения уровня ДПД с локализацией перелома

ДПД (2,3-5,4 нмоль/ммоль)	Разделение на группы по переломом					Итого
	0	1	2	3	4	
норма	37 (23,4%)	12 (7,6%)	35 (22,2%)	18 (11,4%)	56 (35,4%)	158 (100%)
выше нормы	13 (25,0%)	10 (19,2%)	5 (9,6%)	9 (17,3%)	15 (28,8%)	52 (100%)

Точный критерий Фишера $p=0,046$

Анализ связи частот повышения уровня ДПД с переломами показал, что связь (точный критерий Фишера 0,046) с переломами слабая, но есть: чаще ДПД повышен при переломах костей кисти и стопы, при переломах бедренной кости и тел позвонков, в то время как при переломах костей голени, плечевой кости и ребер, ДПД повышался значительно реже.

В таблице 45 представлены данные уровня ОС сравниваемых групп с переломами.

Таблица 45 Уровень ОС при различной локализации переломов

Группы пациентов	Число пациентов	Показатель ОС в нг/мл	Квантили		
			25%	50%	75%
0	29	32,9134±17,41646	18,8	29,5	43
1	20	22,7300±9,83202	16,4	19,5	25,7
2	36	28,7600±11,90943	19,3	26,6	38,1
3	21	24,0714±13,23972	15,5	20	31
4	63	23,1240±15,84712	12	20,6	29,5

критерия Крускала-Уоллиса $p < 0,001$

Выявлено наличие достоверного межгруппового различия, ($p < 0,001$). Парные сравнения показали, что эти различия касались значений показателя в группе с переломами тел позвонков (группа 4) и переломами проксимального отдела бедренной кости (группа 3). В этих группах уровень ОС был достоверно ниже уровня ОС группы без переломов (группа 0) и группы с переломами костей голени, плеча, ребер (группа 2), соответственно $p < 0,01$ и $p < 0,05$, (критерий Данна). Различия ОС группы 1 с выше перечисленными группами оказались недостоверными, что могло быть, связано с небольшим числом наблюдений. Анализ по квантилям показал, что в каждой из групп с достоверным снижением средних значений ОС, различия показателя между нижней и верхней квантилями было двукратным. Это дает основание считать, что достоверные различия между группами формировались лишь за счёт части пациентов. У четверти пациентов с переломами бедренной кости и тел позвонков уровень ОС оставался на уровне нижней границы нормы.

Для уточнения связи различных значений ОС с локализацией перелома проведен анализ сопряженности низких, нормальных и высоких значений ОС с локализацией перелома (таблица 46).

Таблица 46 Оценка связи отклонений уровня ОС с локализацией переломов

Уровень ОС (14-46)	Разделение на группы по переломом				
	0	1	2	3	4
ниже нормы	1 3,8%	1 3,8%	2 7,7%	4 15,4%	18 69,2%
норма	22 17,6%	19 15,2%	30 24%	16 12,8%	38 34%
выше нормы	6 33%	0 0	4 22,2%	1 5,6%	7 38,9%

Точный критерий Фишера

Несмотря на отсутствие достоверной связи, отмечено, что при переломах тел позвонков чаще встречаются лица с очень низким уровнем ОС. Их число достигло 69,2%, в то время как при переломах бедренных костей снижение уровня ОС ниже нормы встречалось у 15,4% пациентов. При переломах других локализаций и в группе без переломов снижение показателя встречалось значительно реже: соответственно 3,8% и 7,7%. Отсутствие связи выявленных отклонений уровня ОС с локализацией перелома может быть свидетельством многофакторности механизмов снижения прочности кости и риска перелома.

Таблица 47 Уровень ПТГ при различной локализации переломов

Группы пациентов	Число пациентов	ПТГ (пикомоль/л)	Квантили		
			25%	50%	75%
0	37	4,9614±2,21517	3,4	4,66	6,57
1	18	4,5044±2,41295	2,48	4,85	6,65
2	32	4,6725±2,23174	2,95	3,8	5,8
3	24	4,0483±2,03027	2,56	3,95	5,5
4	64	4,3019±1,87836	2,8	4,0	5,3

Критерий Крускала-Уоллиса

Сравнительный анализ не выявил достоверных различий уровня ПТГ между группами. Более того, средние значения показателя не выходили за пределы колебаний нормы. Однако, независимо от локализации перелома, у части пациентов (нижний квантиль) значения показателя находились в нижней границе нормативных значений, в верхнем квантиле, наоборот, приближались к верхней границы нормы. Эти колебания, по всей видимости, определялись выраженностью нарушений гомеостаза кальция, с одной стороны, и сохранением компенсаторных возможностей организма, с другой

стороны. Также были выделены группы пациентов с отклонениями уровня ПТГ от нормы (выше нормы или ниже) и проведена оценка связи этих отклонений с локализацией переломов (точный критерий Фишера). Каких-либо закономерностей не найдено.

3.3.4 Влияние вредных привычек и других факторов на риск низкоэнергетических переломов

Определенный интерес представляла оценка влияния вредных привычек на риск перелома. В таблице 48,49 представлены данные о влиянии на риск переломов курения, в таблице 50- злоупотребления алкоголем.

Таблица 48 Оценка связи переломов с курением

Группы пациентов	Разделение на группы по переломом					итого
	0	1	2	3	4	
курящие	8 9,5%	9 10,7%	13 15,5%	17 20,2%	37 44,1%	84 100%
некурящие	47 31,9%	17 11,5%	30 20,5%	13 8,8%	40 27,3%	147 100%

Точный критерий Фишера $p < 0,001$

Как видно из представленной таблицы 48, среди куривших чаще встречались переломы проксимального отдела бедренной кости, соответственно 20,2% против 8,8%, и перелом тел позвонков, соответственно 44,1% против 27,3%. Среди некурящих 31,9 % пациентов были без переломов, в то время как среди курящих - только 9,5 %. Различия между курящими и некурящими были достоверными ($p < 0,001$).

Для уточнения связи локализации перелома с курением больные последовательно для каждой локализации разбивались на 3 группы следующим образом:

группа 1 - больные без переломов;

группа 2 - все переломы, кроме той локализации, которая в этой таблице сопряженности оценивается;

группа 3 - локализация перелома, которая оценивается.

Последовательный анализ показал, что достоверные различия касаются пациентов без переломов (их достоверно больше ($p < 0,001$) в группе

некурящих) и пациентов, имевших переломы тел позвонков (их достоверно больше среди курящих ($p < 0,001$)). Эти данные представлены в таблице 49.

Таблица 49 Сопряженность переломов тел позвонков с курением

Группы пациентов в зависимости от отношения к курению	Разделение на группы по переломом			итого
	1	2	3	
курящие	8 9,5%	39 46,4%	37 44,1%	84 100%
некурящие	47 31,9%	60 40,8%	40 27,3%	147 100%

Точный критерий Фишера $p < 0,001$

Связи переломов другой локализации с курением не выявлено.

В таблице 50 представлены данные о связи переломов с злоупотреблением алкоголя.

Таблица 50 Оценка связи переломов с злоупотреблением алкоголя

Группы пациентов	Разделение на группы по переломом					итого
	0	1	2	3	4	
злоупотребляющие алкоголем	10 10,2%	14 14,3%	16 16,3%	15 15,3%	43 43,9%	98 100%
незлоупотребляющие алкоголем	45 33,8%	12 9,0%	27 20,3%	15 11,3%	34 25,6%	133 100%

Точный критерий Фишера $p < 0,001$

Оценка связи переломов с злоупотреблением алкоголя показала, что переломы достоверно чаще встречаются среди лиц, злоупотребляющих алкоголем ($p < 0,001$).

Следующим стало уточнение связи локализации перелома с злоупотреблением алкоголя. Так же, как и при оценке влияния курения, пациенты были разделены на 3 группы: группу 1-без переломов; группу 2-все переломы, кроме переломов той локализации, которая оценивается; группу 3-переломы той локализации, которая оценивается.

Последовательно по этой схеме оценили все локализации переломов. Выявлены достоверные различия только для переломов тел позвонков (данные приведены в таблице 51): частота переломов тел позвонков среди злоупотреблявших алкоголем была достоверно выше 43,9 %, против 23,6 % среди тех, кто не злоупотреблял алкоголем, ($p < 0,001$).

Таблица 51 Оценка связи переломов тел позвонков с злоупотреблением алкоголя

Группа пациентов	Разделение на группы по переломом			Итого
	1	2	3	
злоупотребляющие алкоголем	10 10,2%	45 45,9%	43 43,9%	98 100%
незлоупотребляющие алкоголем	45 33,8%	54 40,6%	34 25,6%	133 100%

Точный критерий Фишера $p < 0,001$

Таким образом, получены доказательства, что такие вредные привычки как курение и злоупотребления алкоголем достоверно по отношению к пациентам, не имевших этих вредных привычек, увеличивают риск переломов тел позвонков.

Фактором риска переломов у больных ОП некоторые исследователи [46] считают указание на низкоэнергетические переломы у родственников. Для оценки влияния этого фактора на риск переломов больные были разделены на группу пациентов, которые имели переломы у родственников первой линии, и группу пациентов, родственники которых не имели переломов. Проведена оценка связи переломов различной локализации с наличием или отсутствием таких указаний в анамнезе. Достоверная связь с переломами у родственников первой линии выявлена только для переломов проксимального отдела бедренной кости 16,1% против 7,9%, $p < 0,012$. (Таблица 52)

Таблица 52 Оценка связи низкоэнергетических переломов у родственников с переломами различной локализации

Наличие переломов у родственников	Разделение на группы по переломом					Итого
	0	1	2	3	4	
есть перелом у родственников	40 27,9%	17 11,9%	17 11,9%	23 16,1%	46 32,2%	143 100%
нет перелома у родственников	15 17,1%	9 10,2%	26 29,6%	7 7,9%	31 35,2%	88 100%

Точный критерий Фишера $p < 0,012$

Проведена оценка связи переломов с выявленными мутациями в генах rs2412298; rs11079464; rs1800012; rs11568820; rs1544410; rs2228570.

Таблица 53 Оценка связи переломов различной локализации с мутациями в гене rs2412298

Наличие мутаций в гене rs2412298	Разделение на группы по переломом					Итого
	0	1	2	3	4	
нет мутаций	52 25,7%	20 9,9%	39 19,3%	21 10,4%	70 34,7%	202 100%
гетерозиготная мутация	5 22,7%	5 22,7%	3 13,6%	3 13,6%	6 27,3%	22 100%
гомозиготная мутация	1 25,0%	0 0%	0 0%	3 75,0%	0 0%	4 100%
ИТОГО	58 25,4%	25 11,0%	42 18,4%	27 11,8%	76 33,3%	228 100%

точный критерий Фишера $p=0,058$

Близкая к достоверности связь переломов с мутациями отмечено только в гене rs2412298 (таблица 53), и это касалось только переломов проксимального отдела бедренной кости, соответственно 75 %, против 25,7% ($p=0,058$).

3.3.5 Предикторы низкоэнергетических переломов при первичном остеопорозе у мужчин

Для выявления характерных клинико-лабораторных факторов (предикторов) перелома той или иной локализации проводилось сравнение (простой дискриминантный анализ) с группой пациентов, не имевших переломов. Используемый метод позволил выявить совокупность конкретных показателей, (факторов) из всего множества исследуемых, которая отличала ту или иную локализацию перелома от группы без переломов. Степень значимости отдельных факторов оценивалась по рассчитанному коэффициенту дискриминантной функции: чем больше абсолютная величина коэффициента, тем выражение влияние оцениваемого фактора. Клиническая значимость совокупности предикторов перелома, выявленных с помощью дискриминантного анализа, для каждой локализации оценивалось по чувствительности и специфичности.

Совокупность клинико-лабораторных факторов, отличающих группу с переломами тел позвонков от группы без переломов, имела специфичность 73,2% и чувствительность 72,5%.

Совокупность признаков была ранжирована по их вкладу в оценку различий между группами (коэффициент дискриминантной функции).

Таблица 54 Совокупность признаков, отличающих группу без переломов от группы пациентов с переломами тел позвонков

Фактор	Значение коэффициента
Возраст	0,694
Ионизированный кальций крови	0,389
Курение	-0,288
Фосфор крови	0,257
ПТГ	-0,201
ЩФ	0,197
МПК L1-L4(г/см ²)	0,102
ДПД	-0,098

Как видно из таблицы 54, больных с переломами тел позвонков отличал более старший возраст, отклонения ионизированного кальция крови и указания на курение. В меньшей степени влияло снижение уровня ПТГ, затем снижение МПК и отклонение уровня ДПД.

Аналогичное сравнение с группой без переломов проведено для пациентов с переломами бедренной кости. Чувствительностью в этом случае составила 77,8% специфичность 84,1%.

Таблица 55 Совокупность признаков, отличающих группу с переломами бедренной кости от группы без переломов

Фактор	Значение коэффициента
МПК L1-L4(Т-критерий)	0,713
Курение	-0,440
ЩФ	0,373
Алкоголь	-0,276
МПК шейки (Т-критерий)	0,166
Фосфор	-0,165
МПК шейки (г/см ²)	0,138
ДПД	-0,107
Сопутствующие заболевания	-0,052
Ионизированный кальций крови	0,023
Кальций крови	-0,011

Как видно из таблицы 55, группа с переломами проксимального отдела бедренной кости отличалась от группы без переломов более высоким значением МПК (как по Т-критерию, так в г/см²), указанием на курение, повышением ЩФ, злоупотреблением алкоголя, отклонением значений

фосфора. Незначительный вклад вносил уровень ДПИД, МПК Neck, отклонение общего кальция крови.

Группа с переломами костей кисти и стоп отличалась от группы без переломов с чувствительностью 84,6% и специфичностью 81,7%. Данные совокупности факторов, отличающих группу с переломами этой локализации от группы без переломов представлены в таблице 56.

Таблица 56 Совокупность признаков, отличающих группу с переломом костей кисти и стоп от группы без переломов

Фактор	Значение коэффициента
МПК L1-L4(Т-критерий)	-0,672
МПК L1-L4(г/см ²)	-0,512
Сопутствующие заболевания	-0,484
25(ОН)D3	0,339
Ионизированный кальций крови	-0,303
Курение	0,299
ПТГ	-0,285
ЩФ	0,279
Алкоголь	0,245
Возраст	-0,219
ОС	0,204
МПК шейки (г/см ²)	-0,133
ДПИД	0,094
Кальций крови	-0,066
МПК шейки (Т-критерий)	-0,060
Фосфор крови	-0,032

У пациентов с переломами костей стопы и кисти самый большой коэффициент приходился на МПК поясничного отдела позвоночника, но не шейки бедренной кости, которая была выше, чем в группе без переломов. Определенное влияние на появление переломов данной локализации оказывало: наличие сопутствующих заболеваний, снижение 25(ОН)D3, снижение уровня ПТГ, повышение ЩФ, низкие значения ОС и повышение ДПИД.

Разделение группы пациентов с переломами плечевой, б/б кости, ребер, лопатки, с группой без переломов проведено с чувствительностью 67,4% специфичностью 85,1% (таблица 57).

Таблица 57 Совокупность признаков отличающих группу с переломами плечевой, б/б кости, ребер, лопатки и группу без переломов

Фактор	Значение коэффициента
МПК L1-L4(Т-критерий)	-0,709
МПК L1-L4(г/см ²)	-0,631
Курение	0,573
25(ОН)D3	0,394
Алкоголь	0,366
Заболевание ЖКТ	-0,255
МПК шейки (Т-критерий)	-0,253
МПК шейки (г/см ²)	-0,229
Фосфор крови	0,192
Кальций крови	-0,145

Так же, как и при других переломах, кроме переломов тел позвонков, основное различие с группой без переломов обусловлено меньшей потерей МПК (как по Т-критерию, так и в абсолютных значениях). Довольно значительное влияние на переломы этих локализаций оказывало курение, низкие значения 25(ОН)D3, злоупотребление алкоголем, меньший вклад вносили патология ЖКТ, отклонения фосфора и кальция крови.

Использование простого дискриминантного анализа при сравнении групп с различной локализацией переломов и группы без переломов, позволило выявить различную совокупность факторов в зависимости от локализации перелома. Это обстоятельство, по нашему мнению, может указывать на различия патогенеза возникновения переломов в зависимости от локализации. В то же время следует отметить, что потеря МПК у пациентов с переломами, как в L1-L4, так и Neck, была менее выражена, чем в группе пациентов без переломов, что нивелирует роль дефицита МПК в риске возникновения переломов при первичном ОП у мужчин.

3.4 Лечение первичных форм остеопороза у мужчин

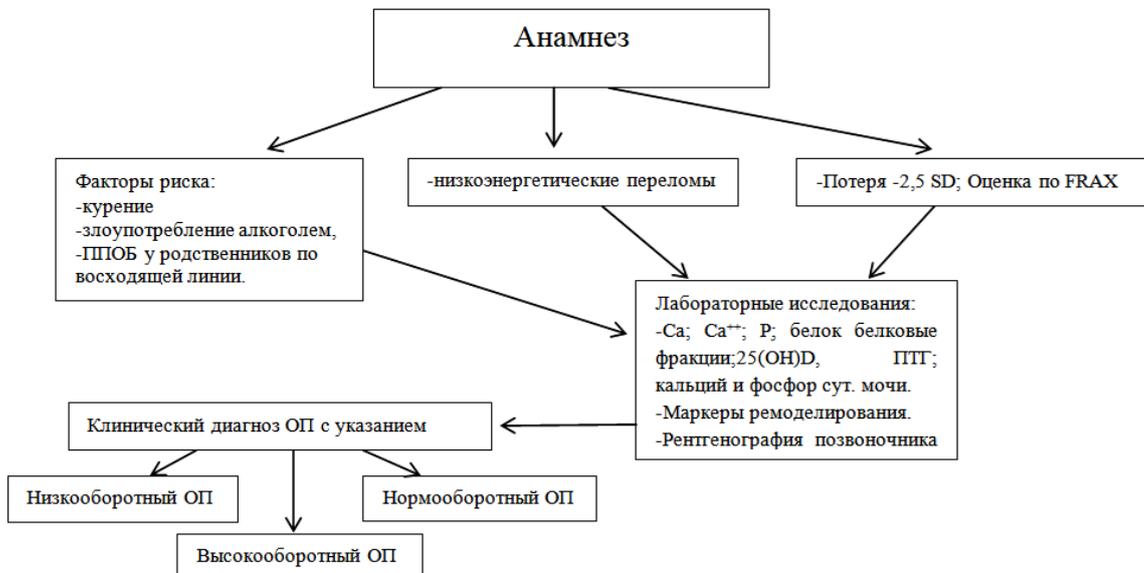
Главной целью лечения ОП у мужчин, как и у женщин, является профилактика повторных переломов: почти 50% лиц, имевших перелом, вскоре получают повторный перелом [165] и их риск экспотенциально увеличивается с каждым новым переломом [61].

Снижение риска переломов связывают не только с замедлением потери

МПК или даже ее приростом, но и нормализацией нарушенного ремоделирования, что влияет и на прочность кости [20, 21]. В настоящее время патогенетический подход к лечению обеспечивается использованием препаратов, способных оказывать влияние на различные механизмы ремоделирования [25]. Так как нарушению метаболизма витамина D отводится значительная роль в развитии ОП [44, 107], то его активные метаболиты (альфакальцидол и кальцитриол) используются в комбинации с препаратами кальция для лечения ОП у женщин [17, 71, 135].

Однако работ, посвященных использованию альфакальцидола у мужчин с первичными формами заболевания, тем более его длительного применения у пациентов с остеопорозом практически нет. В этой связи одной из задач исследования стала оценка возможности и целесообразности длительного применения альфакальцидола в комбинации с карбонатом кальция при нормо и низкооборотном первичном ОП у мужчин различного возраста.

Рисунок 1 Алгоритм диагностики первичного остеопороза см в столбиках



Данный алгоритм позволяет не только поставить диагноз остеопороза, но и уточнить особенности нарушения ремоделирования костной ткани, что может быть использовано при выборе терапии.

3.4.1 Применение альфакальцидола и препаратов кальция для лечения первичных форм остеопороза у мужчин

Как отмечалось выше [Материалы и методы] в исследование было включено 114 пациентов. Годичный курс лечения завершили 111 пациентов, так как 3 человека без указания причины покинули исследование. Анализ 5-летнего приема альфакальцидола в комбинации с карбонатом кальция проведен у 47 пациентов, которые не прекращали лечение весь период наблюдения и строго выполняли рекомендации (часть выбывших пациентов прервала лечение через 3 года, часть – через 4 года, часть - не закончила 5-летний прием препарата к моменту проведения анализа). Пациенты, закончившие 5-летний срок лечения, были из следующих возрастных групп на начало исследования (17 пациентов из возрастной группы до 20 лет, 14 - из группы от 21 до 50 лет и 16 - старше 51 года) и 74,4% из них на начало лечения имели один или более низкоэнергетических переломов.

Группы разного возраста не различались по числу лиц с низкоэнергетическими переломами и исходному дефициту МПК (сравнивалось МПК в г/см²). Сравнения групп разного возраста по величине дефицита МПК или оценка динамики МПК всех пациентов без деления на возрастные группы проводилась при использовании показателя МПК в г/см² (в любом возрасте представляется одной и той же размерностью). Оценка динамики МПК в одной и той же группе проводилась с использованием, соответственно возрасту, Z-критерия или T-критерия.

Учитывая то, что число пациентов, завершивших годичный прием препарата, было почти в 2 раза больше чем число лиц, получавших лечение в течение 5 лет (111 человек против 47), анализ динамики МПК L1-L4 и шейке бедра как отдельно для выделенных групп, так и в общей группе проводился на двух временных интервалах: 1 год соответственно для 111 пациентов, и 5 лет для 47 пациентов.

Таблица 58 Динамика МПК в L1-L4 через 1 год от начала лечения альфакальциолом в комбинации с карбонатом кальция в выделенных возрастных группах

Группы больных	МПК по Z-критерию до и после лечения	МПК по T-критерию до и после лечения	Прирост МПК в %	МПК в г/см ² до и после лечения	Прирост МПК в %
17-20 лет	-2,4692±0,306 -2,3564±0,311	-	4,8	0,8756±0,042 0,9168±0,038	4,5**
21-50 лет	-2,3132±0,308 -2,0868±0,286	-	10,8*	0,9187±0,042 0,9427±0,029	2,6
51 и старше	-	-2,1559±0,432 -1,9471±0,402	10,7*	0,9277±0,056 0,9625±0,054	3,6**

парный T-критерий

*p<0,001

**p=0,02

В таблице 58 представлена динамика МПК в L1-4 отдельно для каждой возрастной группы через год от начала лечения. Как видно из представленных данных прирост МПК (Z-критерий или T-критерий) составил соответственно по группам 4,8 %, 10,8% и 10,7%. Для группы 17-20 лет различия были недостоверными, в группах 21-50 и старше 51 года отмечено достоверное увеличение МПК (даже с учетом поправки Бонферрони, p<0,001, парный T-критерий). В абсолютных значениях прирост МПК по группам составил, соответственно 4,5%, 2,6% и 3,6%. В группе 17-20 лет и группе старше 51 года различия были достоверными, соответственно p=0,02 и p=0,011. В группе 21-50 лет изменения МПК оказались недостоверными (p=0,045, поправка Бонферрони). Различия между группами спустя год, как и до начала лечения, оставались недостоверными (сравнивались значения г/см²).

Таблица 59 Динамика МПК в L1-L4 за 5 летний период лечения альфакальцидолом в комбинации с карбонатом кальция по выделенным возрастным группам

Группы больных	Год наблюдения	МПК по Z-критерию	МПК по T-критерию	Прирост в %	МПК г/см ²	Прирост в %
17-20 лет	0	-2,4882±0,388	-	-	0,87459±0,058	-
	1	-2,4765±0,456	-	0,47	0,88688±0,112	1,4
	2	-2,3941±0,400	-	3,9	0,90853±0,054	3,7
	3	-2,3353±0,340	-	6,5	0,89094±0,054	1,8
	4	-2,2294±0,340	-	11,6*	0,90688±0,056	3,6*
	5	-1,8765±0,542	-	32,6**	0,93806±0,084	6,8**
21-50 лет	0	-2,4733±0,520	-	-	0,93207±0,088	-
	1	-2,3400±0,520	-	5,7	0,93171±0,060	-0,01
	2	-2,2533±0,500	-	9,8	0,91521±0,074	1,8
	3	-1,9600±0,516	-	26,2**	0,97521±0,086	4,4
	4	-1,8400±0,458	-	34,4**	0,98214±0,062	5,1
	5	-1,7380±0,460	-	42,3**	0,98893±0,060	5,8
51 и старше	0	-	-1,8933±0,760	-	0,97373±0,094	-
	1	-	-1,7933±0,738	5,6	0,99273±0,090	1,9
	2	-	-1,6933±0,706	11,8	1,00640±0,102	3,2
	3	-	-1,6333±0,702	15,9	0,99920±0,084	2,6
	4	-	-1,5133±0,684	25,1**	1,03060±0,086	5,5
	5	-	-1,3733±0,684	37,9**	1,05180±0,086	7,4**

*p<0,005

**p<0,001

Динамика МПК в L1-L4 по годам за 5-летний период лечения представлена в таблица 59. В первой возрастной группе за первый год отмечена незначительная прибавка МПК (Z-критерий) по отношению к исходной величине 0,47%. Однако в последующие годы увеличение МПК составило: соответственно 3,9%, 6,5%, 11,6%, 32,6%. Во второй возрастной группе (Z-критерий) на этих же временных интервалах увеличение МПК составило: 5,7%; 9,8%; 26,2%; 34,4% и 42,3%. Увеличение МПК в группе старше 51 года (T-критерий) по годам было следующим: 5,6%; 11,8%; 15,9%; 25,1% и 37,9%.

При парных сравнениях с начальным значением в группе 17-20 лет достоверные отличия, несмотря на ежегодную прибавку МПК, выявлены только на 4 (p<0,05) и 5 (p<0,01) годах лечения. В группе 21-50 лет (Z-критерий) достоверные различия имели место после 3-х; 4-х и 5 лет лечения (p<0,01). В группе лиц старше 51 года достоверные различия МПК (T-критерий), как и в группе 17-20 лет, появились только после 4-х лет лечения

и сохранились после 5 лет лечения ($p < 0,01$, критерий Даннета).

Прирост МПК в г/см² по отношению к исходному значению по годам распределился следующим образом: в группе 17-20 лет увеличение составило 1,4 %; 3,7%; 1,8%; 3,6% и 6,8%. В группе 21-50 лет в первые два года наблюдалась незначительная потеря МПК, соответственно (-0,1%) и (-1,8%), в последующие три года МПК увеличилась соответственно на 4,4%, 5,1% и 5,8%. В группе лиц старше 51 года прирост МПК составил по годам: 1,9%; 3,2%; 2,6%; 5,5% и 7,4%. При парных сравнениях с начальными значениями МПК оказалось, что в группе 17-20 лет достоверные различия выявляются только после 4-х лет лечения ($p < 0,05$) и сохраняются после 5-ти лет $p < 0,01$). В группе 21-50 лет различия оставались недостоверными на протяжении всего периода наблюдения. В старшей возрастной группе достоверные различия были отмечены только после 5-ти лет лечения ($p < 0,01$, критерий Даннета). Различия между группами, тем не менее, оставались недостоверными.

Учитывая, что в выделенных группах не было различий к завершению как годового, так и 5-летнего лечения, решено было провести оценку прироста МПК в г/см² в L1-L4, объединив больных трёх возрастных групп.

При анализе динамики МПК через 1 год без деления больных на возрастные группы (таблица 60) в L1-L4 наблюдался достоверный прирост МПК (непараметрическая статистика, критерий Уилкоксона) по абсолютным значениям, ($p < 0,001$), соответственно 3,6%.

Таблица 60 Динамика МПК в L1-L4 через 1 год и 5 лет без деления больных на возрастные группы

Год наблюдения	МПК в г/см ² до и после лечения	Прирост в %
0	0,90630±0,02746	-
1	0,93970±0,02410*	3,6
5	0,99293±0,13830**	8,7

* $p < 0,0001$

** $p < 0,01$

Прирост МПК в L1-L4 после 5-летнего лечения в общей группе составил в абсолютных цифрах-8,7%, и различия с исходной величиной МПК

были достоверными ($p < 0,001$, критерий Фридмана).

МПК шейки бедра оценивалась в двух возрастных группах (21-50 лет и группе старше 51 года). Динамика МПК отдельно для групп по годам представлена в таблице 61 и, без деления на группы, в таблице 62.

Таблица 61 Динамика МПК в шейке бедра за 5 летний период лечения альфакальцидолом в комбинации с карбонатом кальция в выделенных возрастных группах

Группы больных	Год наблюдения	МПК по Z-критерию	МПК по T-критерию	Прирост в %	МПК г/см ²	Прирост в %
21-50 лет	0	-1,4357±0,680	-	-	0,9672±0,1240	-
	1	-1,3143±0,540	-	7,2	0,9670±0,0920	0
	2	-1,2857±0,540	-	8,6	0,9443±0,0860	-2,1
	3	-1,2214±0,640	-	12,9	1,0114±0,1140	5,2
	4	-1,1071±0,580	-	21,5	1,0254±0,0740	6,2
	5	-1,1143±0,354	-	20,8	1,0121±0,0820	5,4
51 и старше	0	-	-1,6533±0,600	-	0,9402±0,0700	-
	1	-	-1,8067±0,540	-12,5	0,9693±0,0720	2,12
	2	-	-1,3200±0,580	8,1	1,0018±0,1080	6,3
	3	-	-1,2667±0,780	21,2	1,0112±0,0740	7,4
	4	-	-1,1600±0,480	27,5	0,9945±0,0640	5,3
	5	-	-1,1733±0,540	26,9	1,0128±0,0700	7,4

Крускала-Уоллиса

Как видно из представленных данных на фоне лечения у пациентов возрастной группы 21-50 лет наблюдалось увеличение МПК (Z-критерий), соответственно по годам: 7,2%; 8,6%; 12,9%; 21,5% и 20,8%. В абсолютных значениях прирост МПК отмечен только после трёх лет лечения, соответственно 5,2%; 6,25%; и 5,4%. Несмотря на столь значительный прирост, особенно по Z-критерию, различия с исходными значениями были недостоверны (критерий Крускала-Уоллиса). В группе лиц старше 51 года прирост по T-критерию отмечен после двух лет и составил соответственно по годам 8,1%; 21,5%; 27,5% и 26,9%. В абсолютных значениях прирост был отмечен уже спустя 1 год и составил по годам 2,1%; 6,3%; 7,4%; 5,3% и 7,4%, но различия с исходными значениями также были недостоверными.

Таблица 62 Динамика МПК в шейке бедра через 1 год и 5 лет без разделения больных на группы

Год наблюдения	МПК в г/см ²	Прирост в %
0	0,9079±0,02942	-
1	0,9484±0,02524	4,3
5	1,0195±0,06542	10,9

критерий Фридмана

В объединенной группе больных (группа 21-50 лет и лица старше 51 года) спустя год от начала лечения (таблица 62) прирост МПК составил в абсолютных значениях (г/см²) 4,3%, различия были недостоверными. Через 5 лет прирост составил 10,9% и различия с исходными значениями оказались достоверными. При парных сравнениях динамики МПК по годам (г/см²) достоверные различия ($p=0,014$, критерий Фридмана) с исходными значениями выявлялись только на 3-м и 5-м годах лечения.

Не отмечено влияния возраста пациентов на динамику МПК в г/см²: различия между группами спустя 1 год, так и 5 лет на фоне проводимой терапии оставались недостоверными (критерий-Уилкоксона).

Как отмечалось, ранее первостепенное значение для оценки эффективности лечения имеет профилактика повторных переломов. Исходя из этого, проведен анализ новых переломов в анализируемых группах.

В таблице 63 представлено распределения частоты переломов по группам до начала лечения.

Таблица 63 Частота переломов среди 47 пациентов, завершивших 5 летнее лечение (до лечения)

Группы больных	Число пациентов в % с переломами	Число пациентов в % без переломов	Общее число пациентов
17-20 лет	76,4 (13)	23,6 (4)	100% (17)
21-50 лет	78,8 (11)	21,2 (3)	100% (14)
51 и старше	68,7 (11)	31,3 (5)	100% (16)

Ежегодный анализ рентгенограмм позвоночного столба позволил выявить через 2 года от начала лечения у пациента из возрастной группы 21-50 лет новый компрессионный перелом тела позвонка. У этого пациента при включении в исследование уже был один перелом тела позвонка, который протекал бессимптомно. Перелом, выявленный, после двух лет лечения

также не проявлялся клинически.

На первом году лечения 2 новых перелома имели место у пациента из возрастной группы старше 51 года (перелом пяточной и б/б костей), но в этом случае была высокоэнергетическая травма.

В качестве примера эффективности применения комбинации альфакальцидола и карбоната кальция при первичном ОП приводим следующие клинические наблюдения.

Клинический пример: 1 пациент Р. 48 лет. И/б 22906/A2015 наблюдается в ЦИТО с 2015 года.

ДЗ: Системный ОП, идиопатическая форма, нормооборотный, осложненный патологическими переломами ребер, лучевой кости справа (M80.5).

Диагноз ОП заподозрен после случившегося перелома правой лучевой кости (за 5 месяцев до обращения в ЦИТО), который был расценен как низкоэнергетический. После перелома больной был направлен на рентгеновскую денситометрию, которую выполнил при обращении в ЦИТО (через 5 месяцев после перелома) и к моменту обращения жалоб у пациента не было. По данным DXA: МПК L1-L4 -2,7 SD (Z-критерий) или 0,922 г/см², МПК Neck -1,7 SD (Z-критерий) или 0,844 г/см².

Таким образом, основанием для диагноза стал низкоэнергетический перелом лучевой кости и дефицит МПК, превышающий -2,0 SD по Z-критерию (использован Z-критерий, так как пациент моложе 50 лет).

Со слов больного, за 2 года до настоящего перелома у него также при незначительной травме был перелом двух ребер справа. Другую патологию отрицает.

Данные лабораторных исследований на момент обращения в ЦИТО: общий кальций крови - 2,30 ммоль/л (2,10-2,55 ммоль/л); ионизированный кальций крови - 1,22 ммоль/л (1,03-1,30 ммоль/л); ЩФ – 55 Ед/л (40-150 Ед/л); ПТГ - 4,37 пмоль/л (1,6-6,9 пмоль/л); 25(ОН)D3 – 26нг/мл (30-100 нг/мл); ОС – 16,7 нг/мл(14-42 нг/мл); кальция суточной мочи – 1,5 ммоль/сут

(2,5-7,5 ммоль/сут); ДПИД утренней мочи – 4,5 нмоль/ммоль (2,3-5,4 нмоль/ммоль).

Как видно из приведенных выше показателей, у пациента имела место D-недостаточность и, как следствие нарушенного гомеостаза кальция, гипокальциурия. Так как маркеры ремоделирования (ОС и ДПИД) находились в пределах колебаний нормы и даже ближе (ОС) к нижней границе нормы, то по интенсивности ремоделирования ОП был расценен, как нормооборотный. Пациенту назначен альфакальцидол в суточной дозе 0,75 мкг в комбинации с оссеин-гидроксиапатным комплексом (1 таблетка - два раза в день во время приема пищи).

Через месяц от начала лечения отмечена тенденция к нормализации гомеостаза кальция: общий кальций - 2,33 ммоль/л (2,10-2,55 ммоль/л); ионизированный кальций 1,23 ммоль/л (1,03-1,30 ммоль/л); кальций суточной мочи - 2,5 ммоль/сут (2,5-7,5 ммоль/сут).

Учитывая, что выделение кальция с мочой достигло нижней границы нормы, лечения было продолжено без коррекции дозы альфакальцидола.

Через 3 месяца от начала лечения кальций крови оставался на уровне 2,44 ммоль/л, выделение кальция с мочой повысилось до 3,5 ммоль/сут. Именно низкое выделение кальция с мочой стала основой для увеличения дозы оссеин-гидроксиапатитного комплекса до 4-х таблеток в день.

Через 6 и 9 месяцев выделение кальция с мочой оставалось на уровне 5,5 ммоль/сут. При контрольной DXA через год от начала лечения: МПК в L1-L4 -2,5 SD по Z критерию или 0,942 г/см², в Neck -1,6 SD по Z-критерию или 0,871 г/см². Таким образом, прирост составил в L1-L4 по Z критерию 7,4% и 2,2% в г/см. В шейке бедра прирост составил соответственно 5,9% по Z-критерию и 3,2% в г/см².

Показатели гомеостаза кальция оставались в пределах нормы кальций крови - 2,45 ммоль/л (2,1-2,55 ммоль/л); ионизированный кальций - 1,24 ммоль/л (1,03-1,30 ммоль/л); кальций суточной мочи 5,5 ммоль/сут (2,5-7,5 ммоль/сут); ПТГ – 4,0 пмоль/л (1,6-6,9 пмоль/л); ОС – 17 нг/мл (14-42 нг/мл);

ДПИД –3,9 нмоль/ммоль (2,5-5,4 нмоль/ммоль).

При контрольной рентгенографии позвоночника переломов не выявлено, также не было указаний на переломы периферических костей скелета.

Таким образом, у пациентов с первичным идиопатическим ОП и исходной интенсивностью ремоделирования в пределах нормы (маркеры ремоделирования) и D-недостаточностью, комбинированная терапия альфакальцидолом с оссеин-гидроксиапатитным комплексом не только остановила потерю, но способствовала приросту МПК.

Клинический пример 2. Пациент Л, 55 лет, а/к №09-318. Наблюдается в ЦИТО с 2009 года.

ДЗ: Системный ОП, идиопатический, осложненный множественными переломами тел позвонков (M80.5). D-недостаточность, вторичный гиперпаратиреоз.

В связи с жалобами на боль в грудном отделе позвоночника, которая появляется при вертикальной нагрузке и проходит в положении лежа, был обследован по месту жительства. Выявленные на Rg-грамме множественные переломы тел позвонков стали основанием для ДЗ: Системный остеопороз.

Для подтверждения диагноза и назначения лечения пациент был направлен в центр остеопороза ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова».

По данным ДХА при первичном обращении в ЦИТО выявлена значительная потеря МПК в L1-L4 и шейки бедренной кости, соответственно, -4,4 SD по T-критерию и 0,697 г/см² и -2,7 SD по T-критерию и 0,715 г/см².

При биохимическом исследовании крови и мочи выявлен D-дефицит: 25(OH)D3 (13,8 нг/мл), гипокальциурия (1,1 ммоль/сут), повышение уровня ПТГ (7,3 пмоль/л при верхнем значении нормы- 6,9 пмоль/л). Остальные показатели находились в пределах референсных значений кальция крови (2,41 ммоль/л), фосфор крови (0,87 ммоль/л), ШФ (94 Ед/л), ионизированный кальций - 1,30 ммоль/л (1,03-1,30 ммоль/л); ОС – 17 нг/мл (14-42 нг/мл);

ДПИД $-4,5$ нмоль/ммоль ($2,5-5,4$ нмоль/ммоль).



Рисунок 2 Пациент Л. 55 лет.

Рентгенограмма грудного отдела позвоночника боковой снимок. 21.09.2009

ДЗ: Множественные переломы тел позвонков.

Эти результаты стали основанием для ДЗ: Идиопатический ОП, нормооборотный, осложненный множественными переломами тел позвонков (M80.9). D-дефицит. Вторичный гиперпаратиреоз. Гипокальциурия.

Учитывая D-дефицит, вторичный гиперпаратиреоз, гипокальциурию и сохранение в пределах нормы уровня маркеров ремоделирования, больному решено начать лечение альфакальцидолом в комбинации с карбонатом кальция (альфа D3 тева $0,75$ мкг + оссеин-гидроксиапатитный комплекс 2 таблетки - 2 раза в день).

Контроль общего и ионизированного кальция крови, проводился через 1,3,6,12 месяцев, а кальций суточной мочи-через 6 и 12 месяцев. В связи с сохранением снижения уровня общего кальция крови через 3 месяца от начала лечения ($2,24$ ммоль/л) увеличена ежедневная доза альфакальцидола до $1,0$ мкг. При последующем контроле еще через 3 месяц кальций крови $2,45$ ммоль/л, уровень ПТГ нормализовался.

На фоне проводимого лечения через год отметил значительное уменьшение боли в спине: появляется только при длительном пребывании на

ногах (более 4-5 часов) и поднятии тяжести. Клиническая эффективность лечения подтверждена положительной динамикой МПК: прирост МПК в L1-L4 за год составил по Т-критерию 2,8%, в г/см²-1,9%. На фоне лечения отмечено снижение ПТГ с 7,3 до 3,7 пмоль/л и повышение выделения кальция суточной мочи с 1,1 до 4,7 ммоль/л, что также было расценено как результат эффективности лечения. Показатели гемостаза кальция оставались в пределах нормы (общий кальций 2,42 ммоль/л, ионизированный кальций 1,28 ммоль/л).

Рентгенография позвоночного столба подтвердила отсутствие новых переломов.

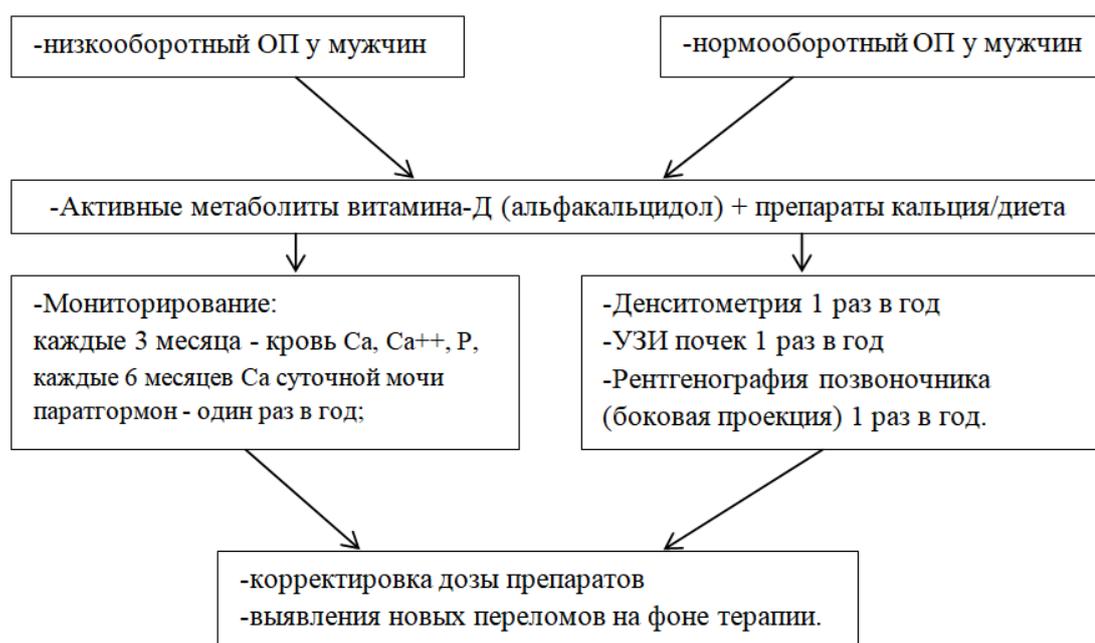


Рисунок 3 Пациент Л. 59 лет
Рентгенограмма грудного отдела позвоночника боковая проекция. 21.10.2014. ДЗ:
Множественные переломы тел позвонков.

Лечение проводилось в течение 5 лет, так как пациент, субъективно отмечал улучшения (работоспособность увеличилась), отсутствовали новые переломы тел позвонков. Через 5 лет прирост МПК составил в L1-L4 по Т-критерию 11,9%, г/см²-10,5%, и Neck по Т-критерию 7,4% г/см²-6,7%. Уровень общего кальция - 2,46 ммоль/л, ионизированного кальция - 1,28

ммоль/л, ШФ - 156 Ед/л, кальций суточной мочи - 6,2 ммоль/сут, ПТГ - 3,2 пмоль/л. Учитывая положительный эффект (МПК до терапии: -4,4 SD по Т-критерию и 0,697 г/см² и Neck -2,7 SD по Т-критерию и 0,715 г/см²; на фоне терапии через 5 лет: по Т-критерию -3,8 SD и 0,778 г/см² и Neck -2,5 SD по Т-критерию 0,767 г/см²) пациенту рекомендовано продолжение лечения по ранее проводимой схеме.

Рисунок 4 Алгоритм лечения низкооборотного и нормооборотного остеопороза у мужчин



Это алгоритм лечения и обследования в динамике позволяет контролировать не только прирост МПК и появление новых переломов, но и своевременно устранять гипо или гиперкальциемию.

3.4.2 Применение бисфосфонатов для лечения первичных форм остеопороза у мужчин

Так как у части пациентов исходно были повышены маркеры ремоделирования, то представлялось целесообразным в этих случаях оценить возможность использования БФ, эффективность которых при ОП у мужчин показана ранее [137, 138, 139]. В нашем исследовании в качестве антирезорбтивного препарата применяли ибандроновую кислоту. Ее эффективность в профилактике повторных переломов и увеличении МПК

показана ранее [150]. Подобно другим БФ, ибандроновая кислота, нарушая функцию зрелых остеокластов и повреждая их цитоскелет, замедляет резорбцию при сохранении неизменной интенсивности костеобразования [108], что способствует увеличению МПК, улучшает биомеханические характеристики кости и снижает риск переломов [84]. Эффективность БФ связывают с длительностью лечения и обязательного купирования D-гиповитаминоза [39, 40, 167].

В нашем исследовании в комбинации с ибандроновой кислотой использовали альфакальцидол и карбонат кальция. Возможность использования ибандроновой кислоты (Бонвива) у мужчин была показана ранее [108, 138].

Для оценки эффективности ибандроновой кислоты (Бонвива 3мг /3мл один раз в 3 месяца), в исследование были включены 43 пациента с первичными формами ОП. Однако уже спустя 6 месяцев 14 пациентов, без объяснения причин, отказались от продолжения, еще 2 человека прекратили лечение по экономическим соображениям. Двух летнее лечение закончили 27 пациентов, которые и были включены в анализ. Средний возраст пациентов составил 43 года (от 21 до 76 лет) и это были лица из второй и третьей возрастной группы.

До включения в исследование переломы тел позвонков выявлены у 13, внеverteбральные - у 22 пациентов. Все пациенты, кроме ибандроновой кислоты, получали альфакальцидол и карбонат кальция. Доза препаратов подбиралась индивидуально с учетом первичных нарушений гомеостаза кальция и, в последующем, изменялась при мониторинговании уровня кальция крови и мочи. Доза альфакальцидола у наблюдаемых пациентов колебалась от 0,75 мкг до 1,25 мкг в сутки.

Эффективность лечения оценивалась динамикой МПК и наличием или отсутствием повторных переломов. Динамика МПК в L1-L4 за двух летний период представлена в таблице 64.

Таблица 64 Динамика МПК в (г/см²) за двух летний период лечения комбинацией: ибандроновая кислота с альфакальцидолом и карбонатом кальция

Период исследование	Число наблюдений	МПК L1-L4
до лечения	27	0,9199±0,175
лечение 1 год	27	0,9657±0,164
лечение 2 год	27	0,9304±0,173

Критерий Фридмана $p=0,01$

Спустя 2 года отмечено достоверное увеличение МПК от ее исходных значений (дисперсионный непараметрический анализ, критерий Фридмана). Парные сравнения (исходные значения МПК и МПК за первый год и исходные значения МПК и МПК за второй год лечения) подтвердили, что достоверный прирост МПК имел место, как за первый, так и за второй год ($p<0,05$, критерий Даннета). Однако различия МПК между первым и вторым годом оказались недостоверными, т.е. основной прирост МПК происходил на первом году лечения. В абсолютных значениях за первый год в L1-L4 (в г/см²) увеличилась на 5%, за второй год МПК также увеличилась относительно исходной величины, но снизилась относительно МПК после первого года лечения в пределах 1% (ошибка метода DXA 2-3%)

Таблица 65 Динамика МПК (г/см²) в шейке бедренной кости за двух летний период лечения комбинацией: ибандроновая кислота с альфакальцидолом и карбонатом кальция

Длительность Лечения	Число Наблюдений	МПК Neck (г/см ²)	Процентили		
			25%	50%	75%
до лечения	27	0,8597±0,169	0,779	0,812	0,898
лечение 1 год	27	0,8660±0,116	0,802	0,828	0,935
лечение 2 года	27	0,8930±0,128	0,893	0,884	0,971

Критерий Фридмана

Как видно из приведенной таблицы прирост МПК в Neck в г/см² за первый год составил 0,6%, за второй год 4%. Но различия оказались недостоверными, как по отношению к её исходной величине, так и между значениями в динамике по годам.

В таблице 66 представлена динамика ДПД за двух летний период лечения.

Таблица 66 Динамика уровня ДПИД за двух летний период лечения комбинацией: ибандроновая кислота с альфакальцидолом и карбонатом кальция

Длительность лечения	Число Наблюдений	ДПИД (2,3-5,4 нмоль/ммоль)	Процентили		
			25%	50%	75%
до лечения	27	5,20±1,10	4,4	5,2	6,6
лечение 1 год	27	3,45±0,90	2,0	3,4	5,4
лечение 2 год	27	3,13±0,09	2,0	3,7	5,1

критерий Фридмана $p=0,002$

Как видно из представленных данных (таблица 66) ДПИД на фоне лечения снизился и снижение было достоверным (критерий Фридмана $p=0,002$). При парных сравнениях (по отношению к исходному уровню показателя) выявлено, что снижение, было достоверным (критерий Даннета), как после первого года лечения ($p<0,05$), так и после второго года лечения ($p<0,01$). Однако различия между значениями ДПИД после 1 и 2 года лечения были недостоверными. При анализе динамики ДПИД по квантилям, отмечено, что у четверти больных (верхний квантиль) показатель незначительно отличался от исходных значений. Это могло быть свидетельством того, что часть пациентов оказалась в группе «неответчиков» на терапию БФ.

Данные о динамике маркера костеобразования представлены в таблице 67.

Таблица 67 Динамика ОС за двух летний период лечения комбинацией: ибандроновая кислота с альфакальцидолом и карбонатом кальция

Длительность лечения	Число Наблюдений	ОС (14-46 нг/мл)	Процентили		
			25%	50%	75%
до лечения	27	32,19±7,9	16,05	22,85	26,57
лечения 1-год	27	12,40±6,8	11,67	10,50	16,34
лечения 2-год	27	10,26±4,4	10,26	8,42	12,80

критерий Фридмана $p<0,001$

Проведенное сравнение, выявило достоверное снижение (критерий Фридмана, $p<0,001$) ОС на фоне лечения. Парные сравнение подтвердили достоверность снижения относительно исходных данных, как за первый, так и за второй год ($p<0,01$, критерий Даннета). Но различия показателя между первым и вторым годом оказались недостоверными. Т.е. основное снижение показателя происходило на первом году лечения.

Учитывая гипокальциемический эффект БФ и возможность, в связи с этим, развития вторичного гиперпаратиреоза, в динамике (один раз в год) проводилась оценка уровня ПТГ. Выявлено, что уровень ПТГ на фоне проводимого лечения достоверно снизился, соответственно с $3,28 \pm 1,13$ до $1,9 \pm 2,58$ пмоль/л, $p < 0,001$. Это снижение мы связывали с адекватным назначением альфакальцидола в комбинации с карбонатом кальция.

Клинический пример 3 Больной З. 32 года. и/б №20825/A2013 наблюдается в ЦИТО с 2013 г.

ДЗ: Системный ОП, идиопатический, высокооборотный, осложненный переломами тел Th 8 и Th 11 позвонков, (M80.5). D-недостаточность.

Диагноз ОП поставлен на основании жалоб на боль в грудном отделе позвоночника, которая возникала без видимой причины, и данных рентгенологического обследования, выявившего клиновидную деформацию двух тел в грудном отделе позвоночника.

Из анамнеза установлено, что у отца пациента имеются множественные переломы костей скелета (луч в типичном месте с двух сторон, тела грудных и поясничных позвонков). При обследовании в ЦИТО выявлено, что МПК в L1-L4 -3,4 SD по T-критерию или $0,815$ -г/см²; в Neck -2,3 SD или $0,824$ г/см².

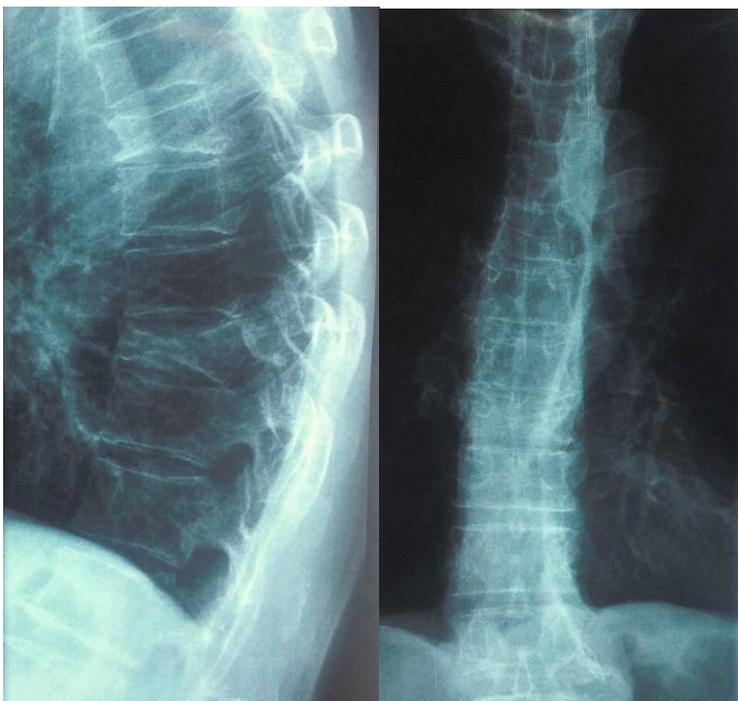


Рисунок 5. Пациент 3. 32 лет
Рентгенограмма грудного отдела позвоночника прямая боковая проекция. 20.11.2013. ДЗ:
Перелом тел Th 8 и Th 11, остеопороз.

Показатели гомеостаз кальция находились в пределах нормы общий кальций 2,50 ммоль/л, фосфор 1,42 ммоль/л, ШФ 71,3 Ед/л, ионизированный кальций 1,25 ммоль/л, ПТГ 5,97 пмоль/л (норма до 6,4 пмоль/л), 25(ОН)D3 22,8 нг/мл (недостаточность) умеренная гиперкальциурия (8,2 ммоль/сут при норме от 2,5-7,5 ммоль/сут). ДПИД повышен 7,2 (норма 2,3-5,4 нмоль/ммоль), уровень ОС 34,8 нг/мл (норма 14-46 нг/мл).

С учетом выявленных отклонений и анамнеза состояние было расценено как семейный случай первичного ОП. От генетического исследования пациент отказался.

Учитывая высокие показатели маркеров ремоделирования больному назначена ибандроновая кислота (бонвива) + альфакальцидол (альфа D3 тева) 1,0 мкг + оссеин гидроксиапатитный комплекс (остеогенон) 2 таб-2 раза в день. Доза препаратов оказалась достаточной, что подтвердил мониторинг уровня общего и ионизированного кальция каждые 3 месяца и кальция

суточной мочи каждые 6 месяцев в течении двух лет наблюдения. Уровень ПТГ через год снизился до 3,04 пмоль/л.

Спустя год от начала лечения МПК в L1-L4 увеличилось на 5,9% (в г/см²-3,3%), увеличение МПК сопровождалось улучшением общего состояния. Однако при контрольной рентгенограмме позвоночника выявлено, что ранее отмеченная деформация Th 8 увеличилась на 15%. Учитывая тот факт, что на фоне лечения у пациента практически исчезли боли в спине, повысилась, физическая активность, увеличилась МПК, увеличение деформации тела позвонка было отнесено к начальному периоду лечения. Так как на фоне лечения маркер резорбции значительно снизился, то это стало основанием для продолжения ранее незначительно лечения.

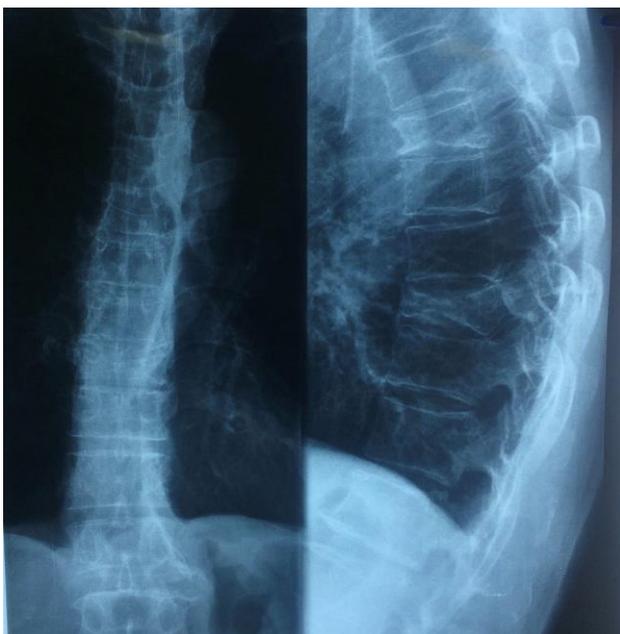


Рисунок 6. Пациент 3. 32 лет.

Рентгенограмма грудного отдела позвоночника прямая боковая проекция. 15.09.2015. ДЗ: Перелом тел Th 8 и Th 11, остеопороз.

Клинический пример 4 Пациент К. 71 года. и/б №0814557/9
наблюдается в ЦИТО с 2012 г.

ДЗ: Системный ОП, высокооборотный, осложненный переломом хирургической шейки плечевой кости без смещения, (M80.5). D-недостаточность.

Диагноз ОП поставлен на основании жалоб на боль в позвоночнике, которая возникала без видимой причины и после получения низкоэнергетического перелома хирургической шейки плечевой кости без смещения. В анамнезе были указания на наличие низкоэнергетических переломов у родителей пациента.

При обследовании в ЦИТО выявлен дефицит МПК в L1-L4 (-3,5 SD по T-критерию или 0,795-г/см²) и в Neck (-2,6 SD или 0,729 г/см²).

Показатели гомеостаз кальция находились в пределах нормы общий кальций 2,45 ммоль/л, фосфор 1,34 ммоль/л, ШФ 95 Ед/л, ионизированный кальций 1,22 ммоль/л, ПТГ 4,35 пмоль/л (норма до 6,4 пмоль/л), 25(OH)D3 23 нг/мл (недостаточность), умеренная гиперкальциурия (8,2 ммоль/сут при норме от 2,5-7,5 ммоль/сут), повышение ДПИД до 6,9 (норма 2,3-5,4 нмоль/ммоль), уровень ОС оставался в пределах нормы (25 нг/мл при норме 14-46 нг/мл).

С учетом выявленных отклонений и анамнеза пациенту поставлен диагноз: Системный ОП, высокооборотный, осложненный переломом хирургической шейки плечевой кости без смещения, (M80.5). D-недостаточность.

Учитывая высокие показатели маркеров ремоделирования назначена ибандроновая кислота (бонвива) + альфакальцидол (альфа D3 тева) 0,75 мкг + оссеин гидроксиапатитный комплекс (остеогенон) 1 таб-2 раза в день. Доза препаратов оказалась достаточной, что подтвердил мониторинг уровня общего и ионизированного кальция через 3 месяца и кальция суточной мочи через 6 месяцев. Длительность наблюдения составила 2 года.

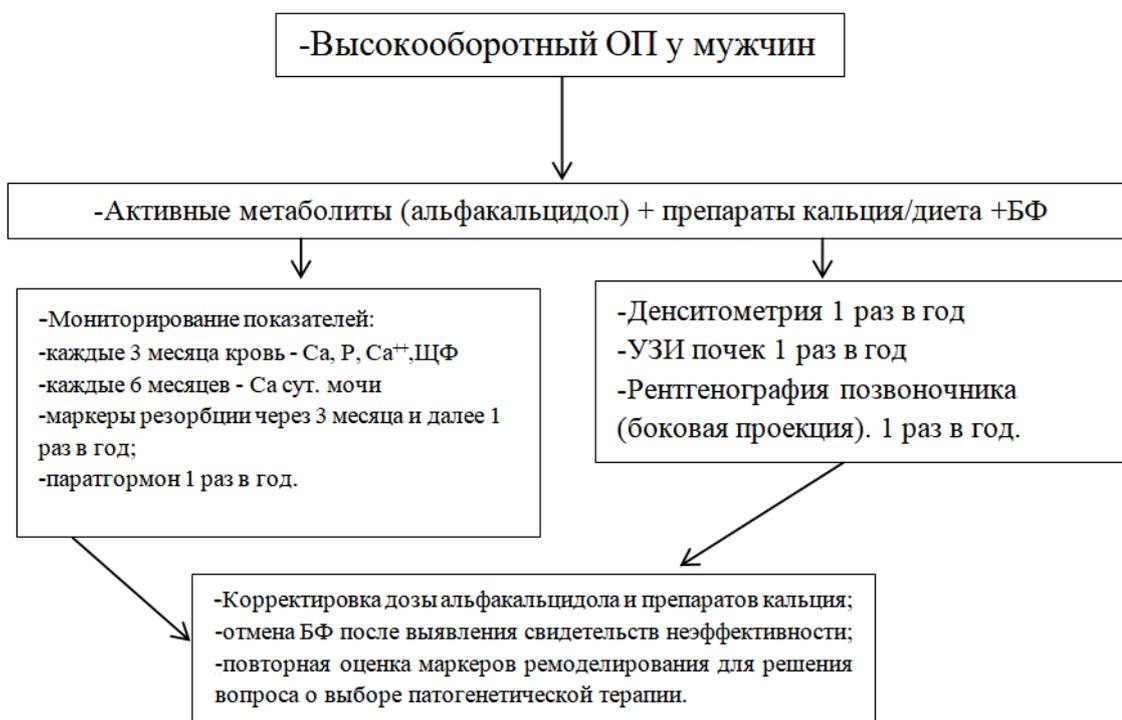
Спустя год от начала лечения уровень ПТГ снизился до 3,7 пмоль/л, но ДПИД оставался высоким 7,1 (норма 2,3-5,4 нмоль/ммоль), что стало основанием включить пациента в группу «неответчиков» на терапию БФ. Лечение в течение 2-го года только комбинацией альфакальцидола с препаратами кальция оказалось более эффективным: уровень ДПИД снизился почти до нормы.

Таким образом, полученные результаты дают основание считать, что при низко и нормооборотной форме первичного ОП у мужчин для профилактики повторных переломов может быть эффективным использование альфакальцидола в комбинации с карбонатом кальция или оссеин гидроксиапатитным комплексом. При высокооборотном ОП целесообразнее применение БФ. У «неответчиков» на терапию БФ мы рекомендуем продолжить лечение комбинацией альфакальцидола с препаратами кальция.

Что касается длительности назначения ибандроновой кислоты, то небольшой срок наблюдения не позволяет дать окончательную оценку. Однако тот факт, что достоверный прирост МПК был отмечен только после первого года лечения, есть основание предполагать, что длительность непрерывного назначения ибандроновой кислоты у мужчин должна определяться как данными прироста МПК (если есть возможность проведения DXA) так и данными динамики уровня маркеров ремоделирования.

Выявленные «неответчики» на терапию БФ свидетельствуют об обязательной исходной оценке маркеров ремоделирования, что позволит, во-первых, обосновано назначить антирезорбтивные препараты, учитывая высокую вероятность низкооборотного ОП у мужчин. Во-вторых, повторная оценка уровня маркеров резорбции в срок 3-6 месяцев от начала лечения даст возможность своевременно принять решения о неэффективности проводимой терапии.

Рисунок 7 Алгоритм лечения высокооборотного остеопороза у мужчин



Этот алгоритм позволяет контролировать лечение БФ и своевременно выявить «неответчиков» на лечение. Также дает рекомендации на тот случай, если ранее назначенное лечение проводилось без учета особенностей нарушений ремоделирования.

3.4.3 Оценка риска переломов по FRAX

Из 231 пациентов, включенных в исследование оценка риска 10-летней вероятности перелома проведена у 131 (лица старше 40 лет). Диагностическое значения для перелома бедра имел риск выше 3% и для прочих переломов риск выше 20% (Российская версия FRAX).

В зависимости от исходных результатов больные были разделены на 2 группы: 58% (76 человек) имели высокий риск и 42% (55 человек) - низкий риск. Полученные данные использовали при наблюдении в динамике (5 лет при лечении альфакальцидолом + карбонатом кальция и 2 года при лечении альфакальцидол + карбонат кальция в комбинации с ибандроновой кислотой).

При наблюдении больных, получавших альфакальцидол + карбонат кальция, в 1-ом случае после первого года лечения, был выявлен низкоэнергетический перелом у пациента из группы с низким риском переломов. Среди пациентов, наблюдаемых в течение 5 лет переломов не отмечено.

В группе, получавшей комбинацию ибандроновой кислоты с альфакальцидолом и карбонатом кальция за 2 года наблюдения новых низкоэнергетических переломов не выявлено.

Таким образом, в нашем исследовании не удалось, ни подтвердить, ни опровергнуть целесообразность использование FRAX. Тем более, что пациенты получали лечение независимо от исходных значений FRAX.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеопороз - метаболическое заболевание скелета, характеризующееся уменьшением массы кости в единице объема, нарушением структурных и прочностных характеристик костной ткани и, как следствие, увеличением риска развития переломов [133]. Ежегодно остеопороз становится причиной более 8,9 млн. переломов различных костей скелета [90] в том числе и у мужчин с первичным остеопорозом.

Существование первичного ОП у мужчин в настоящее время общепринято. Тем не менее не существует единой точки зрения не только относительно патогенеза первичного остеопороза, его эпидемиологии, но и факторов риска как заболевания, так и переломов на его фоне. В публикациях, касающихся остеопороза у мужчин, эти вопросы чаще всего обсуждаются без разделения заболевания на первичный и вторичный остеопороз. Возможно, по этой причине результаты исследований не всегда убедительны, отмечаются значительные различия в эпидемиологических данных как заболевания, так и локализации переломов, сути патофизиологических процессов, ведущих к развитию патологии. При обсуждении факторов риска остеопороза у мужчин отсутствует характеристика роли отдельных факторов в патогенезе формирования дефицита МПК и переломов на этом фоне, хотя обсуждаются такие же, как и у женщин, факторы [59]: возраст, вредные привычки (курение и злоупотребление алкоголем), полиморфизм генов, кодирующих продукцию коллагена COL1A1 и VDR рецепторов, нарушение формирования пиковой массы кости. Практически нет сведений о роли этих факторов в развитии первичного остеопороза, который по мнению некоторых авторов встречается у трети пациентов.

Исходя из изложенного в настоящее исследование были включены только пациенты с первичным остеопорозом - 231 человек. Все случаи,

которые могли быть проявлением вторичного остеопороза, остеомалации или другой метаболической остеопатии были исключены.

Первичный ОП у мужчин в зависимости от возраста выявления делят на ювенильный (17-20 лет), идиопатический (21-50 лет) и остеопороз у лиц старше 51 года, куда входят идиопатический и сенильный [33]. Несмотря на то, что это разделение существует много лет, до настоящего времени остается неясным вопрос влияния возраста на величину дефицита МПК.

Для уточнения связи влияния возраста на формирования дефицита МПК проводилось сравнение ее величины в абсолютных значениях (г/см^2) в трёх выделенных возрастных группах. Выявлено, что в L1-L4 различия между группами по величине дефицита МПК, только близки к достоверным. В шейке бедренной кости различия МПК оказались достоверными, но только между возрастной группой 21-50 лет и группой старше 51 года, в то время как различия между группами 17-20 лет и группой старше 51 года отсутствовали, что, во-первых, заставляет усомниться в связи увеличения дефицита МПК с возрастом, во-вторых, ставит под сомнение постулат, что число больных остеопорозом увеличивается с возрастом [96]. Полученные данные скорее дают основание считать, что ювенильный ОП из-за невыразительности клинического проявления своевременно не диагностируется. В какой-то степени это подтверждается соглашением ряда исследователей [96], что идиопатический остеопороз имеет «педиатрическое» происхождения, т.е. начинается в возрасте формирования пиковой массы кости, а проявляется переломами в старшем возрасте.

Возможность «педиатрического» происхождения первичных форм остеопороза у мужчин подтверждают и генетические отклонения, поиск которых активно продолжается. В нашем исследовании у части пациентов выявлены мутации в генах rs2412298, rs1800012, rs2228570. Сравнение МПК группы пациентов с выявленными мутациями генов и группы пациентов без генетических нарушений выявило, что мутация rs2412298 в гомозиготной

форме (это ген кодирующий коллаген) достоверно увеличивает дефицит МПК в L1-L4. Также отмечена близкая к достоверности связь гомозиготной мутации в этом гене с переломами проксимального отдела бедренной кости и тенденция к снижению МПК у пациентов, имевших мутацию в гомозиготной форме в гене rs1800012. Еще одним геном - кандидатом на участие в развитии первичного ОП может быть rs2228570, так как у пациентов, имевших мутацию этого гена в гомозиготной форме, выявлялось нарушение гомеостаза кальция: уровень ионизированного кальция был достоверно ниже.

Для диагноза остеопороза у лиц моложе 50 лет, по имеющимся на сегодняшний день рекомендациям, необходимо наличие дефицита МПК в пределах $-2,0$ SD по Z-критерию +низкоэнергетический перелом [32]. Отмеченное в нашем исследовании отсутствие различий МПК между группами 17-20 лет и старше 51 ставит под сомнение данную рекомендацию. Тем более, что сравнение средних значений МПК группы без переломов (включались больные, имевшие потерю МПК не меньше чем $-2,0$ SD по Z-критерию или $-2,5$ SD по T-критерию, группы по T и Z-критерию сравнивались отдельно) и группы с низкоэнергетическими переломами показало, что у лиц до 50 лет низкоэнергетические переломы возможны и при меньшей, чем $-2,0$ SD, потере МПК. Так в группе с переломами средние значения МПК были выше, чем в группе без переломов и только у 25% включенных в исследование пациентов с низкоэнергетическими переломами различной локализации потеря МПК соответствовала принятым в настоящее время критериям ОП ($-2,0$ SD по Z-критерию или $\leq -2,5$ SD по T-критерию). У 50% пациентов, в том числе и с низкоэнергетическими переломами проксимального отдела бедренной кости, потеря МПК не достигала $-2,0$ SD по Z-критерию или $-2,5$ SD по T-критерию. Еще у 25% пациентов, независимо от локализации низкоэнергетического перелома, потеря МПК не превышала $-1,0$ SD.

При оценке МПК в г/см², как в L1-L4, так и шейке бедра, выявлены схожие изменения: в группе без переломов дефицит МПК в г/см² был больше, чем в группе с переломами, т.е. выраженность потери не являлась критерием риска перелома и независимо от локализации перелома, дефицит МПК в группе без переломов был больше. Другими словами, оценка МПК методом DXA в L1-L4 и шейке бедренной кости с учетом T или Z- критериев выявляет дефицит, соответствующий диагнозу ОП, только у 25%, имеющих низкоэнергетический перелом, что снижает эффективность использования метода денситометрии как для подтверждения диагноза ОП, так и для прогнозирования риска перелома.

Полученные данные с одной стороны, подтверждают ранее высказанную точку зрения, что дефицит МПК не является критерием риска перелома [99] и возможности DXA для диагностики ОП и прогнозирования риска патологических переломов на его фоне ограничены, в то же время как наличие низкоэнергетического перелома, независимо от его локализации, требует исключения ОП. С другой стороны, выявленная возможность низкоэнергетического перелома у части пациентов при снижении МПК в пределах -2 SD по Z-критерию или даже меньшем дефиците дает основание считать, что в возрастной группе до 50 лет диагноз ОП может быть поставлен и при отсутствии перелома, если есть снижение МПК в пределах -2 SD по Z-критерию. Согласно нашим данным с возрастом при первичном остеопорозе у мужчин увеличивается не дефицит МПК, а риск переломов: при отсутствии достоверных различий МПК (в г/см²), между группой 17-20 лет и группой 51 год и старше, низкоэнергетические переломы, в частности переломы тел позвонков достоверно чаще встречались в возрастной группе старше 51 года.

До настоящего времени низкоэнергетические переломы костей стопы и кисти не относят к переломам-маркерам остеопороза. Однако в нашем исследовании у 25% пациентов с переломами мелких костей кисти и стоп в шейке бедренной кости выявлялся дефицит МПК соответствующий -2,0 SD

по Z-критерию или $-2,5$ SD по T-критерию, что дает основание отнести переломы этих локализаций, по крайней мере у мужчин с первичным остеопорозом, к переломам - маркерам ОП.

По нашим данным возраст, не влияя на величину МПК, увеличивает риск переломов. Оценка влияния возраста на локализацию перелома показала, что при первичных формах ОП у мужчин старше 50 лет достоверно увеличивается риск переломов тел позвонков: на этот возраст пришлось 47% всех переломов этой локализации и значительная часть их не сопровождалась болью. В то время как в возрастной группе 17-20 лет встречаемость переломов тел позвонков была значительно ниже и совпадала с частотой переломов, включенных в объединённую группу (ребра, проксимальный отдел плечевой кости, б/б кость). У пациентов старше 51 года также чаще наблюдались переломы проксимального отдела бедренной кости, но различия были недостоверны, соответственно 12,6% против 16,7%. Необходимо отметить, что в возрастной группе 21-50 лет и группе старше 51 года медиана возраста переломов тел позвонков и проксимального отдела бедра отличалась, соответственно 56 лет против 41 года, т.е. наше исследование подтвердило, что переломы бедренной кости у мужчин происходят в среднем на 10-15 лет раньше, чем переломы тел позвонков, что согласуется с данными других исследователей [5, 157]. Что касается переломов костей кисти и стоп, то их частота с возрастом, хотя и недостоверно, но снижалась.

Одним из модифицируемых факторов, который негативно влияет на МПК и увеличивает риск переломов считается ожирение [130, 143, 192]. Некоторые исследователи полагают, что пациенты, склонные к ожирению, меньше двигаются и тем самым на дефицит МПК влияет не столько само ожирение, сколько снижение нагрузки на скелет. [186]. По мнению авторов, у здоровых людей остециты в качестве ответа на механическую нагрузку продуцируют оксид азота, который ингибирует резорбцию кости за счет

увеличения продукции остеопротегерина. Однако существуют данные и о молекулярном механизме влияния ожирения на дефицит МПК [131, 142]. Суть этого влияния заключается в том, что при участии целого ряда факторов, круг которых постоянно расширяется, снижается интенсивность костеобразования (уменьшается количества ОБ) и увеличения количества адипоцитов, которые продуцируют факторы, усиливающие резорбцию кости [181]. В нашем исследовании не выявлено связи, как снижения МПК, так и риска перелома, с ожирением, что возможно обусловлено ограниченным числом пациентов, имевших превышающий норму ИМТ. В то же время отмечена связь ожирения с нарушением костеобразования: большее число лиц с ИМТ >30, было в возрастной группе старше 51 года и именно в этой возрастной группе ОС на нижней границе нормы отмечен у трети пациентов (26,8%), против 6,7% случаев в возрастной группе от 21-50 лет и 8,7%- в группе до 20 лет. В этой связи отмеченное достоверное увеличение с возрастом числа лиц с низкими значениями ОС, и снижения числа лиц с высокими значениями показателя резорбции (точный Критерий Фишера $p < 0,001$.), может служить косвенным подтверждением негативного влияния ожирения на интенсивность костеобразования.

С увеличением продолжительности жизни мужчин, как и у женщин, растет количество переломов и это увеличение связывают не только с влиянием возраста, но и с вредными привычками. Так в исследовании Mariola Janiszewska [120], касающегося факторов риска остеопороза, 71,25% респондентов указали на злоупотребление алкоголем, 56,6% - на курение табака. В другом исследовании, которое также касалось остеопороза у мужчин [160], курение табака, как фактор риска остеопороза, отмечено у 38% пациентов, более трети опрошенных еще одним фактором риска считали злоупотребление алкоголем. Однако роль этих факторов как правило обсуждается у пациентов с вторичным остеопорозом, в то время как работ,

посвященных оценке их роли в развитии патологических переломов у мужчин с первичным остеопорозом, практически нет.

Что касается курения, то в нашем исследовании не отмечено влияния этой вредной привычки на величину МПК, но получены доказательства связи курения с риском переломов. Отмечено, что курение достоверно, по отношению к тем, кто не курит, увеличивает риск переломов: среди некурящих без переломов было 31,9% пациентов, в то время как среди курящих - только 9,5% и различия между курящими и некурящими были достоверными $p < 0,001$. Среди куривших чаще встречались переломы проксимального отдела бедренной кости, соответственно 20,2% против 8,8% и перелом тел позвонков, соответственно 44,1% против 27,3%, различия в частоте переломов тел позвонков были достоверными ($p < 0,001$).

Нарушение метаболизма костной ткани и снижение прочности кости под влиянием курения связывают с нарушением кальциевого гомеостаза (снижается всасывание кальция), негативным влиянием на эндокринную ось паратгормон-D-гормон [101] или влиянием на половые гормоны у лиц молодого возраста, что приводит к формированию низкой пиковой массы кости и увеличению риска переломов [196]. Имеется также точка зрения о прямом воздействии никотина на кость [45]. У мужчин курение оказывает более пагубное влияние на костную ткань, чем у женщин [103]: риск развития перелома позвоночника увеличивается на 13% у женщин и на 32% у мужчин, перелома бедренной кости, соответственно, на 31% и 40%.

Что касается такой вредной привычки как злоупотребление алкоголем, то механизм действия алкоголя на риск развития остеопороза и переломов на его фоне связывают как с нарушением гомеостаза кальция, так и развитием патологических изменений со стороны печени, что приводит к нарушению метаболизма D-гормона. Кроме того, злоупотребления алкоголем увеличивает предрасположенность к падениям [97].

В нашем исследовании злоупотребление алкоголем, так же, как и курение, не оказывало влияния на величину дефицита МПК, но влияло на риск переломов. У злоупотребляющих алкоголем переломы имели место у 89,8.% пациентов, в то время, как у лиц, не злоупотребляющих алкоголем, 66,2% случаев и различия между группами были достоверными $p < 0,001$. Что касается локализации переломов, то прежде всего это касалось частоты переломов тел позвонков: 43,9% против 23,6%- среди не злоупотреблявших алкоголем, ($p < 0,001$).

Фактором риска переломов у больных ОП некоторые исследователи [46, 47, 68, 79] считают низкоэнергетические переломы у родственников, поэтому наблюдаемые больные были разделены на две группы: имевшие и не имевшие такие указания в анамнезе. Сравнение групп проводилось последовательно для каждой локализации перелома. Достоверная связь переломов у родственников первой линии и переломов при первичном ОП у мужчин выявлена только для перелома проксимального отдела бедренной кости: 16,1% против 7,9%, $p < 0,012$ (точный критерий Фишера).

В исследование не включались пациенты с гипогонадизмом, но у части лиц с первичным ОП были отмечены отклонения уровня гормонов (в пределах от -5 до +8%) в сторону их понижения или увеличения. В связи с чем была проведена оценка влияния таких отклонений на величину дефицита МПК и риск переломов. При сравнении группы пациентов с отклонениями уровня половых гормонов в пределах -5 +8% от референсных значений и группы пациентов, у которых показатели находились в пределах референсных значений не отмечено влияния этих отклонений ни на величину дефицита МПК, ни на риск низкоэнергетических переломов.

По общему мнению, формирование дефицита МПК является следствием нарушений механизмов ремоделирования. В реальной клинической практике это нарушение ремоделирования оценивается

исследованиями маркеров резорбции и костеобразования [50, 86], хотя эту точку зрения разделяют не все исследователи [42].

В настоящей работе оценка маркеров ремоделирования проводилась в выделенных возрастных группах. Выявлено, что интенсивность резорбции (ДПИД) почти в половине случаев каждой возрастной группы (от 40,9% до 50,5%) оставалась в пределах нормы или была незначительно повышена (49,5%-59,1%) и только в 2,2% случаев (это больные старше 51 года) была снижена. При межгрупповых сравнениях влияния возраста на величину ДПИД не отмечено: различия показателя между возрастными группами были недостоверными. Ранее умеренное увеличение интенсивности резорбции с возрастом при остеопорозе у мужчин было отмечено Szulc P. [175].

Что касается уровня ОС (маркер костеобразования), то в общей группе ОС был снижен у 12% пациентов и его снижение, в отличие от снижения ДПИД, было связано с возрастом. Уровень ОС в возрастной группе старше 51 года был достоверно ниже по сравнению не только с возрастной группой 17-20 лет, но и с возрастной группой 21-50 лет, соответственно 26,8% против 6,7% в группе 21-50 лет и 8,7% в группе лиц до 20 лет. Это снижение маркера могло быть отражением происходящего при возрастной атрофии кости снижения количества мезенхимальных стволовых клеток или их способности к дифференцировке в ОБ [24, 134, 153]. Однако тот факт, что у части наблюдаемых пациентов уровень ОС в возрастной группе 17-20 лет (8,7%) и 21-50 лет (6,7%) был на нижней границе нормы и практически на том же уровне, что и в группе старше 51 года (таких больных в этой группе было больше 30%), дает основание считать, что при первичном ОП, по крайней мере у части пациентов возрастных групп 17-20 лет и 21-50 лет снижение активности ОБ или нарушение их дифференцировки является основополагающим в формировании дефицита костной массы и выявляется уже при ювенильной форме заболевания. Вероятность этого предположения подтверждается данными [12], о снижении эффективности клонирования

клеток предшественников ОБ у больных ОП, по сравнению со здоровыми лицами. В случае нарушения активности ОБ или снижения их количества [12] дефицит массы кости формируется независимо от возраста пациента за счет нарушения молекулярных механизмов ремоделирования [58], который как известно [177], требует взаимодействия ОБ и ОК, поэтому угнетение костеобразования приводит к снижению интенсивности резорбции т.е. ремоделирования переходит на более низкий уровень. Этот механизм, по крайней мере у части пациентов, по нашему мнению, может служить подтверждением представления о «педиатрическом» происхождении первичного остеопороза. В пользу этого предположения свидетельствуют данные авторов [93], отметивших снижение локальной экспрессии генов, ответственных за остеобластогенез (WNT10B, RUNX2 и RANKL) с одновременным угнетением интенсивности ремоделирования костной ткани по результатам гистоморфометрии биопсийного материала из крыла подвздошной кости.

Оценка маркеров ремоделирования в выделенных группах выявила снижение с возрастом числа лиц с однонаправленным их увеличением: соответственно, 18,4%, 21,4% и 5,1% и это снижение было достоверным (критерий Крускала-Уоллиса $p=0,008$). Однонаправленное снижение маркера резорбции и костеобразования было отмечено только в группе старше 51 года. В то же время во всех группах, т.е. независимо от возраста, выявлялись пациенты, у которых повышение интенсивности резорбции (уровень ДПИД) сочеталось с низкими или нормальными значениями интенсивности костеобразования (ОС), что противоречило принципу, взаимообусловленности механизмов ремоделирования [69]. Для уточнения причины таких отклонений отдельно для каждой возрастной группы проведен сравнительный анализ уровня ПТГ группы пациентов с однонаправленным повышением маркеров и группы пациентов, у которых был повышен только маркер резорбции. Выявлено, что повышение только

маркера резорбции (ДПИД) сопровождалось увеличением уровня ПТГ. В этой связи увеличение ДПИД было расценено как проявление вторичного гиперпаратиреоза на фоне D-дефицита или D-недостаточности. Повышение уровня ПТГ по группам колебалось от 8,3% до 15,8% и, хотя различия частоты повышенного уровня ПТГ по возрастным группам были недостоверными, в 1-ой и 2-ой группах (более молодой возраст) повышение показателя отмечалось в 1,5 раза чаще, чем в 3-ей группе.

Интенсивность ремоделирования, как показало наше исследование меняется под влиянием таких вредных привычек как курение и злоупотребление алкоголем. По крайней мере в группе курильщиков достоверно чаще наблюдалось сочетание низких значений как ОС, так и ДПИД, среди тех, кто злоупотреблял алкоголем, эти различия были близкими к достоверным.

Оценка уровня 25(ОН)D3 (транспортная форма D-гормона) подтвердила его дефицит или недостаточность у значительной части пациентов. Несмотря на отсутствие достоверных различий D-дефицит чаще имел место в возрастной группе 17-20 лет, соответственно 17,7% против 3,8% и 2% в возрастных группах 21-50 и старше 51 года. Анализ сопряженности уровня ПТГ и 25(ОН)D3 подтвердил связь увеличения ПТГ со снижением 25(ОН)D3 ниже 30 нг/мл.

Таким образом, была подтверждена связь увеличения ДПИД у части пациентов с развитием вторичного гиперпаратиреоза на почве D-дефицита или D-недостаточности. О возможном увеличении уровня ДПИД при развитии вторичного гиперпаратиреоза сообщалось ранее [122, 152].

Оценка гомеостаза кальция выявила наличие достоверной связи ($p < 0,001$) гипокальциемии и возраста: большая часть пациентов с этим отклонением встречались в группах 21-50 и старше 51 года. У 81,4% пациентов уровень общего кальция крови оставался в пределах референсных

значений и совпадал с нормальным уровнем ПТГ. В то же время у 12,9% пациентов при нормальных значениях уровня кальция крови уровень ПТГ оказался повышенным, что было расценено как проявление вторичного гиперпаратиреоза. Еще у 5,7% пациентов уровень ПТГ, наоборот, при нормокальциемии был пониженным. Это «несовпадение» уровня ПТГ и кальция крови имело тенденцию к достоверности и могло быть проявлением функционального гипопаратиреоза [2].

Связи отклонений уровня ионизированного кальция крови с возрастом не отмечено. В то же время выявлено, что в возрастной группе 17-20 лет соотношение частот гипокальциемии общего и ионизированного кальция было обратным: гипокальциемия общего кальция (0 из 25) и ионизированного (7 из 26), что достоверно отличалось (Z-критерий с поправкой Йетса). Выявленные разнонаправленные отклонения общего кальция и ионизированного кальция крови могли быть отражением нарушений превращения связанного кальция в ионизированный кальций [102].

Известно, что интенсивность ремоделирования отражает качество костной ткани, на долю которого приходится 60% её прочности [34], поэтому представлялась важной оценка связи нарушений ремоделирования и риска низкоэнергетических переломов. Такая связь ранее была отмечена при постменопаузальном остеопорозе [121]. В нашем исследовании выявлена только слабая связь (простой дискриминантный анализ) повышения ДПД с переломами бедренной кости, тел позвонков и переломами костей кисти и стоп. Но именно эта слабая связь повышения ДПД с переломами костей кисти и стоп, полагаем, дает основание рассматривать низкоэнергетические переломы этих локализаций как переломы - маркеры ОП, тем более что 25% низкоэнергетических переломов костей кисти и стоп произошли на фоне дефицита МПК, соответствующего ОП (-2,0 SD Z-критерий или -2,5 SD T-критерий).

Что касается маркера костеобразования, то отмечена достоверная связь

переломов тел позвонков с угнетением костеобразования (уровень ОС ниже нормы наблюдался у 69,2% среди пациентов с этой локализацией переломов) и частота снижения нарастала с возрастом. В то же время не выявлено влияния снижения интенсивности костеобразования на риск переломов бедренной кости, хотя уровень ОС был низким у 15,4% пациентов с этой локализацией. Ранее в исследовании Michel Laroche [126] низкая интенсивность ремоделирования была отмечена более чем у трети пациентов с идиопатическим остеопорозом.

Исходя из представлений о связи выбора терапии с особенностями нарушений ремоделирования проведена оценка использования активных метаболитов витамина D при нормо и низкооборотном остеопорозе и антирезорбтивного препарата при высокооборотном первичном остеопорозе.

Основанием для использования активного метаболита D-гормона в комбинации с карбонатом кальция при нормо и низкооборотном ОП стали известные данные о распространенности D-дефицита и потребления кальция, а также данные о влиянии нарушений метаболизма D-гормона на патогенез первичного ОП [173]. Выбор альфакальцидола определялся также тем, что препарат обладает более мягким лечебно-профилактическим действием по сравнению с кальцитриолом, широко применяется в комплексной терапии для профилактики потери костной ткани и снижения риска падений у пациентов, принимающих стероиды. [127]. Чаше публикуются данные о его использовании при ОП у женщин [71], либо применении в комбинации с бисфосфонатами у пациентов с вторичным ОП. В то же время работ о монотерапии альфакальцидолом при первичном ОП у мужчин крайне мало [22].

Использование альфакальцидола для лечения первичного остеопороза у мужчин основывалось, с одной стороны, на известной способности препарата оказывать влияние (в зависимости от ситуации) на оба процесса ремоделирования и прежде всего мы ожидали анаболического эффекта

препарата. Возможность усиления интенсивности костеобразования под влиянием альфакальцидола была показана в экспериментальном исследовании [173]. Авторы отметили, что альфакальцидол *in vivo* подавляет резорбцию кости, не снижая при этом интенсивности костеобразования. В то же время в исследованиях *in vitro* [171] были получены доказательства, что альфакальцидол опосредованно через ОБ стимулирует образование ОК, которые способны экспрессировать RANKL, другими словами под влиянием препарата интенсивность ремоделирования переходит на другой уровень. Возможность влияния на оба механизма ремоделирования была подтверждена при гистоморфометрическом исследовании биоптатов из крыла подвздошной кости в динамике (до и после проведенного лечения альфакальцидолом) у мужчин с идиопатической формой ОП [17]: при наличии признаков усиления костеобразования и достоверном увеличении объема губчатой кости одновременно увеличивалось число ОК. Увеличение числа ОК позволило авторам высказать предположение о связи усиления костеобразования с первоначальным усилением резорбции, что крайне актуально при низкооборотной и нормооборотной форме остеопороза.

Еще одним основанием для использования альфакальцидола были данные о снижении при системном ОП синтеза D-гормона (активного метаболита витамина D кальцитриола) в почках и костях, уменьшении плотности рецепторов D-гормона (VDR) и/или снижения аффинности этих рецепторов к D-гормону в органах мишенях [135]. Выявленные мутации VDR рецепторов и достоверное влияние их на риск переломов у наблюдаемых нами больных подтверждали целесообразность использования альфакальцидола, так как пероральный прием нативного витамина-D в таких случаях не всегда приводит к увеличению активных форм D-гормона, тем более у пациентов с исходно восполненным уровнем 25(OH)D₃ (таких у нас было около 25%). Причиной недостаточного образования 1,25(OH)₂ D₃ могла быть и сниженная функция околощитовидных желез [54]. У

наблюдаемых нами больных низкие значения уровня ПТГ имели место в 5% случаев. Эти дефекты, полагают некоторые исследователи [109], можно преодолеть только с помощью аналогов D-гормона, которые модулируют процессы экспрессии и активации самих VDR-рецепторов. Есть также точка зрения [151], что верифицированный ОП, вне зависимости от содержания витамина D в крови, требует назначения активных метаболитов D-гормона. Преимущество альфакальцидола, по мнению авторов, состоит в том, что, являясь пролекарством, D-гормон активируется в печени и других органах-мишенях, в том числе в костной ткани, поэтому дефицит D-гормона может быть эффективно восполнен в обход природной почечной системы регуляции. Целесообразность использования альфакальцидола, кроме того обосновывается его влиянием на миобласты и дифференцировку миоцитов [65], что снижает риск падений и тем самым переломов [62]. Целесообразность использования альфакальцидола определяется и выявленным у части пациентов отклонением в гомозиготной форме гена rs2228570, который регулирует гомеостаз кальция. Это отклонение также может быть фактором, «запускающим» нарушения ремоделирования костной ткани.

Включение в комплексное лечение первичного системного ОП у мужчин карбоната кальция обусловлено его биологической ролью в обеспечении нормальной деятельности органов и систем, в том числе прочности и качества костной ткани [180]. Рекомендовался прием 1000-1200 мг кальция в сутки, причем в виде препарата карбоната кальция только 500 мг. Карбонат кальция больные принимали чаще в виде оссеин гидроксиапатитного комплекса и во время приема пищи, так как известно, что в этом случае снижается вероятность образования оксалатных камней в почках [140]. Опасность сердечно - сосудистых осложнений от назначенной дозы карбоната кальция, по нашему мнению, исключалась, так как есть данные, что угроза смерти от осложнений, связанных с приемом кальция,

возникает при приеме от 1500 мг или больше кальция в сутки [187, 195]. В нашем исследовании суточную дозу кальция пациенты принимали с индивидуально подобранной дозой альфакальцидола. Мониторирование показателей кальция крови и мочи позволяло персонализировать лечение и исключить вероятность гиперкальциемии. Необходимость изменения дозы альфакальцидола возникала, как правило, в течение первых двух лет лечения, крайне редко - на третьем году лечения.

Основной конечной точкой любого лечения ОП является снижение риска перелома, что в определенной степени зависит и от прироста МПК. Что касается влияния комбинации используемых препаратов на массу кости, то достоверное увеличение МПК в L1-L4, как по абсолютным значениям (1 и 3 группы), так и по T и Z-критериям (2 и 3 группы) наблюдалось уже спустя год от начала лечения. Последующий достоверный прирост МПК (Z и T-критерии) в 1 и 3 группе отмечен на четвертом и пятом годах лечения, во второй группе - после трёх лет лечения. Изменение МПК в абсолютных значениях за этот же временной период было достоверным для возрастной группы 17-20 лет после четырех и пяти лет лечения, для лиц старше 51 года - только после пяти лет лечения. Для возрастной группы 21-50 лет, несмотря на то, что МПК на четвертом и пятом годах лечения увеличилась соответственно на 5,1% и 5,8%, различия оказались недостоверными. Недостоверность прироста мы связывали с небольшим числом пациентов в группах, завершивших пятилетний срок лечения. Увеличение группы пациентов повышает достоверность, о чем сообщалось ранее [164] и было подтверждено результатами годовичного анализа, когда пациентов в выделенных группах было больше. Мы не выявили связи прироста МПК в L1-L4 с возрастом. Это свидетельствует, что у пациентов возрастной группы 17-20 лет прирост МПК связан только с лечением, а не с тем, что МПК увеличивается за счет продолжающегося физиологического формирования

пиковой массы. По имеющимся данным о формировании пика костной массы [5] её процесс завершается к 17 годам.

Что касается динамики МПК в шейке бедра у лиц возрастной группы 21-50 лет и группы лиц старше 51 года, то несмотря на значительный в процентах прирост после года лечения, достоверные изменения МПК отмечены только после трёхлетнего периода приема препаратов. Это согласуется с данными других исследователей о более позднем выявлении положительных изменений в шейке бедра [146]. Как показали результаты годовичного и, в большей степени, пятилетнего срока лечения, комбинация альфакальцидола с карбонатом кальция при первичном ОП у мужчин весьма эффективна в профилактике переломов. Спустя год от начала лечения (анализ проведен у 111 больных, закончивших годичный курс приема комбинации препаратов) несмотря на то что, почти 74,4% пациентов уже имели один или несколько переломов, новые переломы произошли только в одном случае и на фоне высокоэнергетической травмы. Это наблюдение также свидетельствует, что у пациентов с системным ОП перелом может быть и случайным, если сила, прилагаемая к кости, окажется больше, чем ее прочность. Снижение риска новых переломов, отмеченное при 5-летнем сроке наблюдения, могло быть связано как с увеличением массы кости, которое отмечено во всех возрастных группах, так и со способностью альфакальцидола снижать риск падений за счет повышения мышечной силы [65]. Возможность достоверного снижения переломов, ассоциированных с уменьшением риска падений у лиц пожилого возраста, была отмечена в рандомизированном двойном-слепом плацебо контролируемом трёхлетнем исследовании у пациентов с низким (менее 500 мг) суточным потреблением кальция и ежедневным приемом 1 мкг альфакальцидола [62]. Прием альфакальцидола, как было отмечено в одном из метаанализов, [147] снижает риск не только переломов тел позвонков (RR = 0,53 при 95% ДИ 0,47–0,60), но и других костей скелета (RR = 0,34 при 95% ДИ 0,16–0,71), что

подтверждено и в нашем исследовании. В настоящем исследовании не оценивалась динамика мышечной силы, не уточнялось число падений, но судя потому, что за пяти летний период лечения только у двух из 47 пациентов отмечены переломы, причем в одном случае были указания на высокоэнергетическую травму, можно согласиться с мнением авторов [62], что альфакальцидол снижает риск падений.

Таким образом, 5-летнее наблюдение за пациентами с первичными формами системного ОП позволило получить доказательства влияния комбинации альфакальцидола с карбонатом кальция на прирост МПК. Целесообразность длительного использования данной комбинации препаратов у мужчин разного возраста при низкооборотной и нормооборотной формах первичного системного ОП подтверждается достоверным приростом МПК, который не снижается по мере увеличения срока лечения.

Препаратами выбора для патогенетической терапии высокооборотного остеопороза являются антирезорбтивные препараты, так как снижая интенсивность резорбции «переводят» ремоделирования на близкий к норме уровень [124].

В качестве антирезорбтивного препарата в нашем исследовании использовалась ибандроновая кислота. Возможность ее применения у мужчин отмечена ранее [198, 132] Оценка эффективности комбинации ибандроновой кислоты (бонвива) с альфакальцидолом и карбонатом кальция оценивалась у 27 пациентов, которые закончили двух летний период лечения. Выявлено, что эта комбинация достоверно увеличила МПК в L1-L4. Но основной прирост происходил на первом году лечения. Что касается шейки бедра, то в этом сегменте отмечен прирост МПК, но он менее выразительный и недостоверный.

Увеличение МПК сопровождалось изменением интенсивности маркеров ремоделирования. Сравнительный анализ выявил, что маркер резорбции достоверно снизился на первом году лечения, и практически не изменился после второго года лечения. Можно предположить, что отсутствие прироста МПК на втором году лечения связано с угнетением под влиянием БФ интенсивности как резорбции, так и костеобразования. Тем не менее полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования бисфосфонатов в комбинации с альфакальцидолом и препаратами кальция при первичном остеопорозе у мужчин. Что касается длительности назначения ибандроновой кислоты, то небольшой срок наблюдения не позволяет дать окончательную оценку. Однако тот факт, что достоверный прирост МПК был отмечен только после первого года лечения, есть основание предполагать, что длительность непрерывного назначения ибандроновой кислоты у мужчин должна контролироваться как данными прироста МПК (если есть возможность проведения DXA), так и оценкой динамики уровня маркеров ремоделирования. Не исключаем, особенно учитывая данные о связи первичного остеопороза у мужчин с нарушением остеобластогенеза [93], что длительность лечения может ограничиваться 1-2 годами.

Таким образом, проведенный анализ 231 случая первичного остеопороза у мужчин выявил не только гетерогенность нарушений метаболизма костной ткани, что отражает гетерогенность морфологических изменений, присущих остеопорозу, о которых сообщалось ранее [19], но и связь этих нарушений метаболизма с возрастом, вредными привычками, D - дефицитом, риском переломов тел позвонков. С другой стороны, выявленная неоднородность отклонений интенсивности ремоделирования при первичном остеопорозе у мужчин в совокупности с полученными результатами сравнительного анализа использования препаратов, действующих на разные механизмы ремоделирования, подчеркивает целесообразность

персонифицированного подхода к выбору препаратов для коррекции этих нарушений.

Такой подход к лечению, полагаем, возможен только при исходной оценке маркеров ремоделирования, так как гетерогенность их отклонений не связана с дефицитом витамина-D и вторичным гиперпаратиреозом, вероятность которого у пациентов с первичным остеопорозом очень высокая [174, 175, 176] и мы согласны с выдвигаемой авторами гипотезой [174, 175, 176], что при первичном остеопорозе у мужчин генетически обусловленная низкая МПК из-за нарушения остеобластогенеза может снижаться в последующем вследствие изменения интенсивности ремоделирования только под влиянием средовых или социальных факторов, так как у наблюдаемых больных не выявлено снижение уровня эстрадиола или увеличения секс-связывающего белка, что могло бы объяснить увеличение интенсивности ремоделирования по аналогии с постменопаузальным остеопорозом.

Выводы

1. Увеличение частоты первичного остеопороза у лиц старше 50 лет связано с несвоевременной диагностикой этого заболевания у лиц молодого и среднего возраста.

2. При первичном остеопорозе у мужчин достоверным фактором риска низкой минеральной плотности костной ткани являются только мутации в гомозиготной форме в генах rs2412238, rs1800012 и rs2228570.

3. Риск низкоэнергетических переломов при первичном остеопорозе у мужчин не связан с величиной дефицита минеральной плотности костной ткани, в то время как курения, злоупотребления алкоголем и возраст старше 50 лет достоверно увеличивают риск переломов тел позвонков, а указания на переломы у родственников первой линии- риск переломов бедренной кости.

4. Выявленная гетерогенность отклонений маркеров ремоделирования свидетельствует о существовании при первичном остеопорозе у мужчин низко, нормо и высокооборотной формы остеопороза, а также вторичного гиперпаратиреоза, что необходимо учитывать при выборе терапии.

5. Использование комбинации альфакальцидола и карбоната кальция при низкооборотной и нормооборотной формах первичного остеопороза у мужчин обеспечивает достоверный прирост минеральной плотности костной ткани, который сохраняется по мере увеличения срока лечения, и снижает риск повторных переломов.

6. Использование ибандроновой кислоты (3мг/3мл) 1 раз в 3 месяца в комбинации с альфакальцидолом и карбонатом кальция может быть эффективным при высокооборотном первичном остеопорозе у мужчин, длительность назначения препарата контролируется исследованием в динамике МПК и маркеров ремоделирования.

Практические рекомендации

1. При диспансеризации мужчин старше 50 лет необходимо проведение рентгеновской денситометрии для формирования группы риска остеопороза.

2. У лиц до 50 лет наличие низкоэнергетического перелома независимо от величины дефицита МПК требует исключения первичного остеопороза: уточнения наличия переломов низкоэнергетических у родственников первой линии, определения уровня 25(OH)D₃, показателей гомеостаза кальция, щелочной фосфатазы, остеокальцина, маркеров резорбции.

3. У лиц до 50 лет при отсутствии низкоэнергетического перелома дефицит МПК $-2,0$ SD по Z –критерию или менее требует уточнения причины снижения МПК и обследования на предмет исключения первичного остеопороза, D-недостаточности или D-дефицита, вторичного гиперпаратиреоза.

4. Оценка маркеров резорбции и костеобразования до начала лечения и в динамике позволяет осуществить персонализированный подход к лечению первичных форм остеопороза у мужчин.

5. Альфакальцидол в комбинации с карбонатом кальция являются обязательной составляющей лечения первичного остеопороза у мужчин независимо от типа нарушений ремоделирования. Доза препаратов контролируется оценкой уровня общего и ионизированного кальция крови один раз в три месяца, кальция суточной мочи - один раз в шесть месяцев.

6. Пропаганда здорового образа жизни среди пациентов с первичным остеопорозом, имеющих такие вредные привычки как курение и злоупотребление алкоголем, может снизить риск переломов проксимального отдела бедренной кости и тел позвонков.

7. Мониторинг показателей гомеостаза кальция каждые три месяца в первый год и каждые шесть месяцев в последующие годы терапии, а

кальция суточной мочи- каждые 6-12 месяцев позволит контролировать гомеостаз кальция и своевременно изменять дозу альфакальцидола и препаратов карбоната кальция.

8. При низкоэнергетических переломах костей кисти и стоп у лиц до 50 лет необходимо обследование на предмет исключения остеопороза: выполнение DXA, оценка показателей гомеостаза кальция, 25(OH)D₃, маркеров резорбции и костеобразования.

9. Для своевременного выявления ювенильной формы остеопороза необходимо у лиц возрастной группы 17-20 лет при диспансеризации проводить рентгеновскую денситометрию.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	-Всемирная организация здравоохранения
ОП	-остеопороз
МПК	-минеральная плотность кости
ДПИД	-дезоксипиридинолин
ПТГ	-паратгормон
ЩФ	-щелочная фосфатаза
КТ	-компьютерная томография
ОС	-остеокальцин
DXA	-двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ИМТ	-индекс массы тела
ОБ	-остеобласты
ОК	-остеокласты
БФ	-бисфосфонаты
$M \pm SD$	-стандартное отклонение
p	-статистически значимое различия
ДА	-дискриминантный анализ
ГСПГ	-глобулин, связывающие половые гормоны
NOF	-National Osteoporosis Foundation
ISCD	-The International Society for Clinical Densitometry
AAACE	-The American Association of Clinical Endocrinologists
VDR	-витамин D рецептор
COL1A1	-коллаген типа I альфа-1 цепь
COL1A2	-коллаген типа I альфа-2 цепи
LRP	-липопротеин
FRAX	-инструмент оценки риска перелома
b-cross Laps	-С-концевые телопептид коллагена I типа
P1NP	-N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа
μ СТ	-рентгеновская микрокомпьютерная томография
WNT10B	-белок Wnt-10b

RUNX2	-рунт связанный фактор транскрипции 2
Osterix	-транскрипционный фактор
SOST	-склеростин
RANKL	-рецептор-активатор ядерного фактора каппа-B
OPG	-остеопротегерин
NF-kB	-активатор ядерный фактор каппа
RANK	-активатор рецептора для ядерного фактора каппа B-лиганд
IGF-I	-инсулиноподобный фактор роста I
CTX	-C-терминальный телопептид коллагена 1-го типа
GMP	-Надлежащая производственная практика
ME	-международная единица
LUNAR Prodigy	-денситометр
NHANES	-Национальное исследование здоровья и питания в США (база)
ANOVA	-дисперсионный анализ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гладкова, Е.Н. Анализ эпидемиологии остеопоротических переломов с использованием информации, полученной от врачей первичного звена / Ходырев В.Н, Лесняк О.М. // Остеопороз и остеопатии. 2011.- №1.- С. 14-18.
2. Гребенникова, Т.А. Гипопаратиреоз: современное представление о заболевании и новые методы лечения / Белая Ж.Е, Мельниченко Г.А. // Эндокринная хирургия. 2017.- №2.- Т.11.- С. 70-80.
3. Дедов, И.И. Клинические рекомендации Остеопороз [Электронный ресурс] / Г.А. Мельниченко, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская [и др.] // 2016.- КР:87 https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_osteopor_12.12.16.pdf
4. Ершова, О.Б. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости / Сеницына О.С, Белова К.Ю, и др. // Фарматека.- 2012.- №1.- С. 10-16.
5. Кривова, А.В. Оптимизация диагностики остеопороза и профилактики низкоэнергетических переломов на региональном уровне: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.15 / Кривова Алла Владимировна. -М., 2012. - 238 с.
6. Капустина, Е.В. Клинико-конституциональная характеристика женщин с коморбидностью остеоартроза и остеопороза: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.04 / Капустина Екатерина Владимировна. -М., 2013. - 101 с.
7. Лесняк, О.М. Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза // Фарматека.- 2012.- №1-12.- С. 40-44.
8. Лесняк, О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах восточной Европы и Центральной Азии 2010 // Остеопороз и остеопатии.- 2011.- №2.- С. 3-6.
9. Лесняк, О.М. Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза у мужчин в амбулаторной практике // Российский семейный врач.- 2017.- №1.- Т.21.- С. 39-44.

10. Лесняк, О.М. Новая парадигма в диагностике и лечении остеопороза: прогнозирование 10-летнего абсолютного риска перелома (КАЛЬКУЛЯТОР FRAX™) // Остеопороз и остеопатии. 2012.- №1.- С. 23-28.
11. Макаров, М.А. Влияние структурных особенностей проксимального отдела бедренной кости на риск развития переломов шейки бедра при остеопорозе / С.С. Родионова // Остеопороз и остеопатии.- 2000.- №1.- С. 32-34.
12. Меерсон, Е.М. Патогенетические аспекты изучения клональных свойств стромальных клеток костного мозга при заболеваниях костно-суставной системы / В.К. Ильина, Ф.С. Барер, А.П. Бережной // Ortop. Travmatol. Protez. 1990.- сент (9).- С. 43-48.
13. Михайлов, Е.Е. М.Н.М. Частота новых случаев переломов позвонков в популяционной выборке лиц в возрасте 50 лет и старше / Российский конгресс по остеопорозу. Ярославль: 2003.- 63 с.
14. Михайлов, Е.Е. Руководство по остеопорозу / под. ред. Беневоленская Л.И // БИНОМ.- Лаборатория знаний.- 2003.- С. 10-55.
15. Наследов, А. "SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках. / 2007.- 416 с.
16. Огрызко, Е.В. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, состояние травматолого-ортопедической помощи населению России в 2016 / Т.М. Андреева, М.М. Попова // Москва 2017.- 149 с.
17. Родионова, С.С. Результаты трехлетнего использования альфакальцидола у пациентов с остеопорозом / А.Ф. Колондасв, Л.И. Мунина // Osteoporosis Inter.- 1998.- - vol. 8.- Suppl.3.
18. Родионова, С.С. Диагностика и лечение первичных форм остеопороза Качество жизни // Медицина. 2003.- №3.- 39 с.
19. Родионова, С.С. Влияние 1-альфа оксивитамина D3 на костную ткань при системном остеопорозе / С.Т. Зацепин, В.Н. Швец // Ortop Travmatol Protez.- 1989.- фев. (2).- С. 37-40.

20. Родионова, С.С. Значение минеральной плотности и показатели качества костной ткани в обеспечении её прочности / М.А. Макаров, А.Ф. Колондаев, Н.С. Гаврюшенко [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии.- 2001.- №2.- С. 76-80.
21. Родионова, С.С. Системный остеопороз у женщин / С.Т. Зацепин, В.Н. Швец // Ortop. Travmatol. Protez. 1991.- авг. (8).- С. 34-38.
22. Родионова, С.С. Безопасность долгосрочного использования альфакальцидола при первичных формах системного остеопороза у мужчин / У.Р. Хакимов // Клиническая геронтология 2016.- №5-6.- Т.22.- С. 26-33.
23. Родионова, С.С. Структурные параметры проксимального отдела бедренной кости в оценке ее прочности / А.Н. Торгашин, Э.И. Солод, Н.С. Морозова [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.- 2014.- №1.- С. 77-81.
24. Родионовой, С.С. Идиопатическая форма ювенильного ОП, клиника, диагностика, профилактика, лечение / А.Ф. Колондаевым, В.Н. Меркуловым, В.К. Ильиной [и др.] // Пособие для врачей Москва 2002.- 35 с.
25. Рожинская, Л.Я. Современная стратегия профилактики и лечения остеопороза // РМЖ. Эндокринология.- 2005.- №6.- С. 344-353.
26. Солод, Э.И. Переломы проксимального отдела бедренной кости в пожилом возрасте и остеопороз / А.Ф. Лазарев, С.С. Родионова, Н. Берестовая // Врач.- 2002.- №2.- 31 с.
27. Стентон, Гланц “Медико-биологическая статистика” 1999.- 459 с.
28. Торопцова, Н.В. Остеопороз: взгляд на проблему диагностика и лечения // Современная ревматология.- 2009.- №3.- С. 68-71.
29. Adler, R.A. Osteoporosis in men: a review // Bone Res.- 2014.- Т.2.- 8 p.
30. American Academy of Family Physicians. Osteoporosis. Information from your family doctor. // Am. Fam. Physician. 2009.- №3.- Т.79.- P. 201-202.
31. Australian Institute of Health and Welfare C. Estimating the prevalence of osteoporosis in Australia Dr Mukesh Haikerwal A.O., David Kalisch. 2014.- 28 p.

32. Avenell, A. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men / J.C.S. Mak, D. O'Connell // Cochrane database. Syst. Rev.- 2014.- T.4.- 165 p.
33. Bianchi, M.L. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents / S. Baim, N.J. Bishop, C.M. Gordon // *Pediatr. Nephrol.*- 2010.- №1.- T.25.- P. 37-47.
34. Bilezikian, J.P. Combination anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis: opening the anabolic window // *Curr. Osteoporos. Rep.*- 2008.- №1.- T.6.- C. 24-30.
35. Binkley, N. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference / J.P. Bilezikian, D.L. Kendler, E.S. Leib [et al.] // *J Clin Densitom.*- 2006.- Jan-Mar;9(1).- P.4-14. DOI: 10.1016/j.jocd.2006.05.002
36. Bischoff-Ferrari, H.A. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis // *Osteoporos. Int.*- 2007.- №4.- T.18.- P. 401-407.
37. Bleicher, K. Prevalence and treatment of osteoporosis in older Australian men: findings from the CHAMP study / V. Naganathan, R.G. Cumming, M.J. Seibel [et al.] // *Med. J. Aust.*- 2010.- №7.- T.193.- P. 387-391.
38. Boonen, S. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis - a clinical update / D. Vanderschueren, P. Haentjens, P. Lips // *J. Intern. Med.*- 2006.- №6.- T.259.- P. 539-552.
39. Boonen, S. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study / E.S. Orwoll, D. Wenderoth, K.J. Stoner [et al.] // *J. Bone Miner. Res.*- 2009.- №4.- T.24.- P. 719-725.
40. Boonen, S. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis / J.Y. Reginster, J.M. Kaufman, K. Lippuner [et al.] // *N. Engl. J. Med.*- 2012.- №18.- T.367.- P. 1714-1723.
41. Burger, H. Vertebral deformities as predictors of non-vertebral fractures / P.L. van Daele, D. Algra, A. Hofman [et al.] // *BMJ.*- 1994.- Oct 15.- P. 991-992.

42. Burch, J. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups / S. Rice, H. Yang, A. Neilson [et al.] // *Health. Technol. Assess.*- 2014.- Feb;18(11).- P. 1-180.
43. Braga, V. Relationship among VDR (BsmI and FokI), COL1A1, and CTR polymorphisms with bone mass, bone turnover markers, and sex hormones in men / A. Sangalli, G. Malerba, M. Mottes // *Calcif. Tissue. Int.*- 2002.- Jun;70(6). P. 457-462.
44. Brincat, M. The role of vitamin D in osteoporosis / J. Gambin, M. Brincat, J. Calleja-Agius // *Maturitas.*- 2015.- Mar;80(3). P. 329-332.
45. Broulik, P.D., The effect of chronic nicotine administration on bone mineral content in mice / J. Jarab // *Horm. Metab. Res.*- 1993.- Apr; 25(4). P. 219-221.
46. Champion, J.M. Osteoporosis in men / M.J. Maricic // *Am. Fam. Physician.*- 2003.- №7.- T.67.- P. 1521-1526.
47. Campisi, J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: Good citizens, bad neighbors // *Cell.*- 2005.- №4.- T.120.- P. 513-522.
48. Carey, J.J. Biochemical markers of bone turnover / A.A. Licata, M.F. Delaney // *Clinic. Rev. Bone. Miner. Metab.*- 2006. №4.- P. 197-212.
49. Chang, K.P. Incidence of hip and other osteoporotic fractures in elderly men and women: Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study / J.R. Center, T.V. Nguyen, J.A. Eisman // *J. Bone. Miner. Res.*- 2004.- Apr; 19(4).- P. 532-536.
50. Chopin, F. Prognostic interest of bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis / E. Biver, T. Funck-Brentano, B. Bouvard // *J. Bone. Spine.*- 2012.- Jan;79(1).- P. 26-31.
51. Clarke, B.L. Physiology of bone loss / S. Khosla // *Radiol. Clin. North. Am.*- 2010.- №3.- T.48.- P. 483-495.
52. Compston, J. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis / A. Cooper, C. Cooper, N. Gittoes [et al.] // *Arch. Osteoporos.*- 2017.- Dec;12(1). 43 p.

53. Cosman, F. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis / S.J. de Beur, M.S. LeBoff, E.M. Lewiecki [et al.] // *Osteoporos Int.*- 2014.- Oct;25(10).- P. 2359-2381.
54. Dambacher, M.A. Highly precise peripheral quantitative computed tomography for the evaluation of bone density, loss of bone density and structures. Consequences for prophylaxis and treatment / M. Neff, R. Kissling, L. Qin // *Drugs. Aging.*- 1998.- 12 Suppl 1.- P. 15-24.
55. Darelid, A. Bone Turnover Markers Predict Bone Mass Development in Young Adult Men: A Five-Year Longitudinal Study / M. Nilsson, J.M. Kindblom, D. Mellström [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 2015.- 100(4).- P. 1460-1468.
56. Dai, Z. Bone turnover biomarkers and risk of osteoporotic hip fracture in an Asian population / R. Wang, L.W. Ang, J.M. Yuan // *Bone.*- 2016.- 83. P. 171-177.
57. D'Amelio, P. Bone and bone marrow pro-osteoclastogenic cytokines are up-regulated in osteoporosis fragility fractures / I. Roato, L. D'Amico, L. Veneziano [et al.] // *Osteoporos. Int.*- 2011.- №11.- T.22.- P. 2869-2877.
58. D'Amelio, P. Effect of intermittent PTH treatment on plasma glucose in osteoporosis: A randomized trial / F. Sassi, I. Buondonno, E. Spertino [et al.] // *Bone.*- 2015.- Jul;76.- P. 177-184.
59. Ding, Z. Impact of Age, Gender, and Body Composition on Bone Quality in an Adult Population From the Middle Areas of China / Y. Chen, Y. Xu, X. Zhou // *J. Clin. Densitom.*- 2018.- Jan-Mar;21(1).- P. 83-90.
60. Donaldson, M.G. Estimates of the proportion of older white men who would be recommended for pharmacologic treatment by the new US National Osteoporosis Foundation guidelines / P.M. Cawthon, L.Y. Lui, J.T. Schousboe [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.*- 2010.- №7.- T.25.- P. 1506-1511.
61. Dhanwal, D.K. Incidence of hip fracture in Rohtak district, North India / R. Siwach, V. Dixit, A. Mithal [et al.] // *Arch Osteoporos.*- 2013.- 8:135.- P. 1-5.
62. Dukas, L. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a communitydwelling elderly population with a minimum calcium intake of more

than 500 mg daily / H.A. Bischoff, L.S. Lindpaintner, E. Schacht [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc.- 2004.- Feb;52(2). P. 230-236.

63. Ebeling, P.R. Clinical practice. Osteoporosis in men // N. Engl. J. Med.- 2008.- №14.- T.358.- 1474-1482.

64. Emaus, N. Impacts of body mass index, physical activity, and smoking on femoral bone loss: the Tromsø study / T. Wilsgaard, L.A. Ahmed // J. Bone. Miner. Res.- 2014.- №9.- T.29.- P. 2080-2089.

65. Endo, I. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors / D. Inoue, T. Mitsui, Y. Umaki [et al.] // Endocrinology.- 2003.- Dec;144(12).- P. 5138-5144.

66. Estrada, K. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture / U. Styrkarsdottir, E. Evangelou, Y.H. Hsu [et al.] // Nat. Genet.- 2012.- №5.- T.44.- P. 491-501.

67. Feldstein, A.C. The near absence of osteoporosis treatment in older men with fractures / G. Nichols, E. Orwoll, P.J. Elmer [et al.] // Osteoporos. Int.- 2005.- №8.- T.16.- P. 953-962.

68. Finkelstein, J.S. Gonadal steroid-dependent effects on bone turnover and bone mineral density in men / H. Lee, B.Z. Leder, S.A. Burnett-Bowie [et al.] // J. Clin. Invest.- 2016.- Mar 1;126(3).- P. 1114-1125.

69. Frost, M.L. Dissociation between global markers of bone formation and direct measurement of spinal bone formation in osteoporosis / I. Fogelman, G.M. Blake, P.K. Marsden [et al.] // J. Bone. Miner. Res.- 2004.- Nov; 19(11).- P. 1797-1804.

70. Franke, J. H. Runge: Osteoporose. Diagnose, Differetialdiagnose und Therapie Veb. verlag volk and Gesundheit // Berlin.- 1987.- 25 p.

71. Gallagher, J.C. Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss / S.E. Fowler, J.R. Detter, S.S. Sherman // J. Clin. Endocrinol. Metab.- 2001.- Aug;86(8).- P. 3618-3628.

72. Garnero, P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring // *Mol. Diagn. Ther.*- 2008.- №3.- T.12.- P. 157-170.
73. Gennari, L. Idiopathic osteoporosis in men / J.P. Bilezikian // *Curr. Osteoporos. Rep.*- 2013.- №4.- T.11.- P. 286-298.
74. Giusti, A. Treatment of primary osteoporosis in men / G. Bianchi // *Clin. Interv. Aging.*- 2014.- Dec 30.- P. 105-115. DOI: 10.2147/CIA.S44057
75. Giusti, A. Male osteoporosis. / G. Bianchi // *Reumatismo.*- 2014.- Jul 28.- 66(2).- 136-43. doi: 10.4081/reumatismo.2014.786
76. Girón-Prieto, M.S. Bone remodeling markers as lithogenic risk factors in patients with osteopenia-osteoporosis / A.S. Salvador, C. María, C. García // *Int Urol Nephrol.*- 2016.- Nov;48(11).- P. 1777-1781.
77. Goh, L.H. Male osteoporosis: clinical approach and management in family practice / C.H. How, T.C. Lau // *Singapore. Med. J.*- 2014.- №7.- T.55.- P. 353-357.
78. Golob, A.L. Osteoporosis: screening, prevention, and management / M.B. Laya // *Med. Clin. North Am.*- 2015.- №3.- T.99.- P. 587-606.
79. Goetz, L.G. Cross-sex testosterone therapy in ovariectomized mice: addition of low-dose estrogen preserves bone architecture / R. Mamillapalli, M.J. Devlin, A.E. Robbins [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*- 2017.- Nov 1; 313(5).- P. 540-551.
80. Golds, G. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health / D. Houdek, T. Arnason // *Int. J. Endocrinol.*- 2017. P. 1-15.
81. Goemaere, S. Inverse association between bone turnover rate and bone mineral density in community-dwelling men >70 years of age: no major role of sex steroid status / I. Van Pottelbergh, H. Zmierzak, K. Toye [et al.] // *Bone.*- 2001.- Sep;29(3).- P. 286-291.

82. Greenberg, C.R. Infantile hypophosphatasia: localization within chromosome region 1p36.1-34 and prenatal diagnosis using linked DNA markers / J.A. Evans, S. McKendry-Smith // *Am. J. Hum. Genet.*-1990.- 46(2).- P. 286-292.
83. Ghada, E.D. Bone Density, Osteocalcin and Deoxypyridinoline for Early Detection of Osteoporosis in Obese Children / H. Ashry, T. Ibrahim, T. Elias [et al.] // *Open. Access. Maced. J. Med. Sci.*- 2015. Sep 15; 3(3). P. 413–419.
84. Hagino, H. Increased bone mineral density with monthly intravenous ibandronate contributes to fracture risk reduction in patients with primary osteoporosis: three-year analysis of the MOVER study / S. Yoshida, J. Hashimoto, M. Matsunaga [et al.] // *Calcif. Tissue. Int.*- 2014.- Dec;95(6).- P. 557-563.
85. Hernandez, C.J. A theoretical analysis of the changes in basic multicellular unit activity at menopause. / G.S. Beaupré, D.R. Carter // *Bone.*- 2003.- Apr;32(4).- P. 357-363. PMID: 12689678
86. Henriksen, K. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis / C. Christiansen, M.A. Karsdal // *Climacteric.*- 2015.- 18 Suppl 2.- P. 10-18.
87. Hofbauer, L.C. Approach to the patient with secondary osteoporosis / C. Hamann, P.R. Ebeling // *Eur. J. Endocrinol.*- 2010.-. №6.- T.162.- P. 1009-1020.
88. Hopkins, R.B. Estimation of the lifetime risk of hip fracture for women and men in Canada / E. Pullenayegum, R. Goeree, J.D. Adachi [et al.] // *Osteoporos. Int.*- 2012.-. №3.- T.23.- P. 921-927. DOI: 10.1007/s00198-011-1652-8
89. Hirofumi, T. Assessment of Etidronic Acid Plus Alfacalcidol for the Treatment of Osteopenia in Steroid-Dependent Asthmatics / N. Mutsuo, Y. Tadashi, T. Shingo [et al.] // *Clin. Drug. Invest.*- 2003.-23(2).- P. 99-105.
90. Icks, A. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995-2004: a population-based study / B. Haastert, M. Wildner, C. Becker // *Osteoporos. Int.*- 2008.- Aug;19(8). P. 1139-1145.
91. IOF Osteoporosis in men [electronic resource] // 2019.- Access mode <http://www.iofbonehealth.org/osteoporosis-men>

92. ISCD Official Positions - Adult [electronic resource] // 2015.- Access mode <https://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult>
93. Janina, M. P. Trabecular bone microstructure and local gene expression in iliac crest biopsies of men with idiopathic osteoporosis / T. Kohler, A. Berzlanovich, C. Muschitz [et al.]// J. Bone. Miner. Res.- 2011.- Jul;26(7). P. 1584-1592.
94. Johnell, O. Mortality, morbidity, and assessment of fracture risk in male osteoporosis / J. Kanis, G. Gullberg // Calcif. Tissue Int.- 2001.- №4.- T.69.- P. 182-184. PMID: 11730245
95. Jiang H.X. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures / S.R. Majumdar, D.A. Dick, M. Moreau // J. Bone. Miner. Res.- 2005.- Mar;20(3). P. 494-500.
96. Jung, S.L.M.D. Pediatric dual-energy X-ray absorptiometry: interpretation and clinical and research application // Korean. J. Pediatr.- 2010.- Mar;53(3). P. 286-293.
97. Kanis, J.A. Alcohol intake as a risk factor for fracture / H. Johansson, O. Johnell, A. Oden // Osteoporos. Int.- 2005.- 16.- P. 737-742.
98. Kanis, J.A. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis / G. Bianchi, J.P. Bilezikian, J.M. Kaufman [et al.] // Osteoporos. Int. 2011.- №11.- T.22.- P. 2789-2798.
99. Kanis, J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / E. McCloskey, H. Johansson, C. Cooper [et al.] // Osteoporosis. International.- 2013.- 24(1). P. 23-57.
100. Kannegaard, P.N. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival / S. van der Mark, P. Eiken, B. Abrahamsen // Age. Ageing.- 2010.- №2.- T.39.- P. 203-209.
101. Kapoor, D. Smoking and hormones in health and endocrine disorders / T.H. Jones // Eur. J. Endocrinol.- 2005.- Apr;152(4).- P. 491-499.

102. Kennes, B. Early biochemical events associated with lymphocyte activation in ageing. I. Evidence that Ca^{++} dependent processes induced by PHA are impaired / C. Hubert, D. Brohee, P. Neve // *Immunology*.- 1981.- Jan;42(1).- P. 119-26.
103. Kenneth, D. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density / W.C. Klesges, R. C. Klesges // *Calcif. Tissue. Int.*- 2001.- May; 68(5).- P. 259-270.
104. Khosla, S. Forum on aging and skeletal health: summary of the proceedings of an ASBMR workshop / T.M. Bellido, M.K. Drezner, C.M. Gordon [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.*- 2011.- Nov;26(11).- P. 2565-2578. DOI: 10, 1002 / jbmr.488
105. Kiebzak, G.M. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture / G.A. Beinart, K. Perser, C.G. Ambrose [et al.] // *Arch. Intern. Med.*- 2002.- №19.- T.162.- P. 2217-2222. PMID: 12390065
106. Korpi-Steiner, N. Osteoporosis in men / D. Milhorn, C. Hammett-Stabler // *Clin. Biochem.*- 2014.- №10-11.- T.47.- P. 950-959.
107. Kochupillai, N. The physiology of vitamin D: current concepts // *Indian J Med. Res.*- 2008.- Mar;127(3). P. 256-262.
108. Lamy, O. Intravenous ibandronate in men with osteoporosis: an open pilot study over 2 years / L. Sandini, I. Pache, S. Fatio [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.*- 2003.- №8.- T.26.- P. 728-732.
109. Lau, K.H. Vitamin D therapy of osteoporosis: plain vitamin D therapy versus active vitamin D analog (D-hormone) therapy / D.J. Baylink // *Calcif. Tissue. Int.*- 1999.- Oct; 65(4).- P. 295-306.
110. Lau, E. Mortality following the diagnosis of a vertebral compression fracture in the Medicare population / K. Ong, S. Kurtz, J. Schmier [et al.] // *J. Bone. Joint. Surg. Am.*- 2008.- Jul; 90(7).- P. 1479-1486. PMID: 18594096
111. Lee, J. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis / S. Vasikaran // *Ann. Lab. Med.*- 2012.- 32.- P. 105-112. DOI: 10.3343/alm.2012.32.2.105

112. Leibbrandt, A. RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology / J.M. Penninger // *Ann. NY. Acad. Sci.*- 2008.- 1143.- P. 123-150.
113. Lips, P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications // *Endocr. Rev.*- 2001.- №4.- T.22.- P. 477-501.
114. Lips, P. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D / R. Bouillon, N.M. van Schoor, D. Vanderschueren [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*.- 2010.- №3.- T.73.- P. 277-285.
115. Lorentzon, M. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis / S.R. Cummings // *J. Intern. Med.*- 2015.- №6.- T.277.- P. 650-661. DOI: 10.1111 / joim.12369
116. Looker, A.C. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III / E.S. Orwoll, C.C. Johnston, R.L. Lindsay [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.*- 1997.- Nov;12(11). P. 1761-1768. PMID: 9383679
117. Li, W.F. Genetics of osteoporosis: accelerating pace in gene identification and validation / S.X. Hou, B. Yu, M.M. Li [et al.] // *Hum. Genet.*- 2010.- Mar; 127(3).- P. 249-285. doi: 10.1007/s00439-009-0773-z
118. Liu, Z.Y. Serum Osteocalcin and Testosterone Concentrations in Adult Males with or without Primary Osteoporosis: A Meta-Analysis / Y. Yang, C.Y. Wen, L.M. Rong // *Biomed. Res. Int.*- 2017.-P. 1-7. DOI: 10.1155/2017/9892048
119. Lu, C. Response to teriparatide in Chinese patients with established osteoporosis: osteocalcin and lumbar spine bone-mineral density changes from teriparatide Phase III study / Y. Chen, B. Zhang, Y. Chen [et al.] // *Clin. Interv. Aging.*- 2017.- Oct 12;12.- P. 1717-1723. DOI: 10.2147/CIA.S140900
120. Mariola, J. Men's knowledge about osteoporosis and its risk factors / D. Żołnierczuk-Kieliszek, T. Kulik, M.A. Dziedzic [et al.] // *Prz. Menopauzalny.*- 2016.- Nov;15(3).- P. 148-155.
121. Marcus, R. The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone changes in postmenopausal women: results from the PEPI trial / L. Holloway, B. Wells, G. Greendale [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.*- 1999.- Sep;14(9). P. 1583-1595.

122. Meddah, B. Urinary excretion of free and total deoxypyridinoline during secondary hyperparathyroidism in the elderly. Comparison of chromatographic (HPLC) and immunoenzymatic (Pyrilinks-D) methods / M. Brazier, S. Kamel, M. Maamer [et al.] // *Ann. Biol. Clin. (Paris)*.- 1996.-54(10-11).- P. 353-358.
123. Melton, L.J. Relationship of bone turnover to bone density and fractures / S. Khosla, E.J. Atkinson, W.M. O'Fallon [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.*- 1997.- 12(7).- P. 1083-1091. DOI: 10.1359/jbmr.1997.12.7.1083
124. Meier, C. Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SVGO/ASCO / B. Uebelhart, B. Aubry-Rozier, M. Birkhäuser [et al.] // *Swiss. Med. Wkly.*- 2017.- Aug 16.- 6 p.
125. Meurs, v.J.B. Common genetic variation of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 and 6 genes determines fracture risk in elderly white men / F. Rivadeneira, M. Jhamai, W. Hagens [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.*- 2006.- №1.- T.21.- P. 141-150.
126. Michel, L. Heterogeneity of biological bone markers in Idiopathic Male Osteoporosis // *Rheumatol. Int.*- 2012.- Jul; 32(7).- 2101-2104.
127. Mitsunobu, F. Complexity of terminal airspace geometry assessed by computed tomography in asthma / K. Ashida, Y. Hosaki, H. Tsugeno [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*- 2003.- Feb 1;167(3).- P. 411-417.
128. Mode, C.J. On statistical tests of significance in studies of survivorship in laboratory animals / R.D. Ashleigh, A. Zawodniak, G.T. Baker [et al.] // *J. Gerontol.*- 1984.- №1.- T.39.- P. 36-42.
129. Morrison, N.A. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles / J.C. Qi, A. Tokita, P.J. Kelly [et al.] // *Nature*.- 1994.- №6460.- T.367.- P. 284-87.
130. Muhlen, D. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study / S. Safii, S.K. Jassal, J. Svartberg [et al.] // *Osteoporos. Int.*- 2007.- Oct; 18(10).- P. 1337-1344.
131. Muruganandan, S. The impact of bone marrow adipocytes on osteoblast and osteoclast differentiation / C.J. Sinal // *IUBMB. Life*.- 2014.- Is.3.- P. 147-155.

132. Nakamura, Y. Alfacalcidol Increases the Therapeutic Efficacy of Ibandronate on Bone Mineral Density in Japanese Women with Primary Osteoporosis / T. Suzuki, M. Kamimura, S. Ikegami [et al.] // *Tohoku. J. Exp. Med.*- 2017.- Apr;241(4).- P.319-326. doi: 10.1620/tjem.241.319

133. NIH, Consensus. Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy // *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA.*- 2001.- Feb 14;285(6).- P. 785-795.

134. Nishikawa, K. Maf promotes osteoblast differentiation in mice by mediating the age-related switch in mesenchymal cell differentiation / T. Nakashima, S. Takeda, M. Isogai [et al.] // *J. Clin. Invest.*- 2010.- №10.- T.120.- P. 3455-3465.

135. Nuti, R. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis / G. Bianchi, M.L. Brandi, R. Caudarella [et al.] // *Rheumatol. Int.*- 2006.- Mar; 26(5).- P. 445-453.

136. Orwoll, E.S. Osteoporosis in men / R.F. Klein // *Endocr. Rev.*- 1995.- Feb; 16(1).- P. 87-116. DOI: 10.1210/edrv-16-1-87

137. Orwoll, E. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men / M. Ettinger, S. Weiss, P. Miller [et al.] // *N. Engl. J. Med.*- 2000.- №9.- T.343.- P. 604-610.

138. Orwoll, E.S. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density / N.C. Binkley, E.M. Lewiecki, U. Gruntmanis [et al.] // *Bone.*- 2010.- №4.- T.46.- P. 970-976.

139. Orwoll, E.S. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. Infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study / P.D. Miller, J.D. Adachi, J. Brown [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.*- 2010.- №10.- T.25.- P. 2239-2250.

140. Ohgitani, S. Calcium decreases urinary oxalate / T. Fujita // *Article in Japanese Nihon Ronen Igakkai Zasshi.*- 2000.- Oct; 37(10).- P. 805-810.

141. Patsch, J.M. Trabecular bone microstructure and local gene expression in iliac crest biopsies of men with idiopathic osteoporosis / T. Kohler, A. Berzlanovich, C. Muschitz [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.*- 2011.- Jul;26(7).- P. 1584-1592. doi: 10.1002/jbmr.344 PMID: 21308775
142. Pierre, H. Bone Marrow Adipose Tissue: To Be or Not To Be a Typical Adipose Tissue? / R. Tareck, L. Stéphanie // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*.- 2016.- P. 1-11.
143. Premaor, M.O. Obesity and fractures in postmenopausal women / L. Pilbrow, C. Tonkin, R.A. Parker [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.*- 2010.- Feb; 25(2).- P. 292-297.
144. Pye, S.R. Bone turnover predicts change in volumetric bone density and bone geometry at the radius in men / K.A. Ward, M.J. Cook, M.R. Laurent [et al.] // *Osteoporos. Int.*- 2017.- Mar;28(3).- P. 935-944.
145. Reginster, J.Y. Osteoporosis: A still increasing prevalence / N.Burlet // *Bone*.- 2006.- №2.- T.38.- P. 4-9. DOI: 10.1016/j.bone.2005.11.024
146. Reginster, J.Y. Importance of alfacalcidol in clinical conditions characterized by high rate of bone loss / M.P. Lecart, F. Richy // *J. Rheumatol.- Suppl.*- 2005.- Sep; 76.- P. 21-25.
147. Richy, F. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate / O. Ethgen, O. Bruyere, J.Y. Reginster // *Osteoporos. Int.*- 2004.- Apr; 15(4).- P. 301-310.
148. Riggs, B.L. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men / L.J. Melton, R.A. Robb, J.J. Camp [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.*- 2008.- №2.- T.23.- P. 205-214.
149. Ringe, J.D. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study / H. Faber, P. Farahmand, A. Dorst // *Rheumatol. Int.*- 2006.- Mar;26(5).- P. 427-431. DOI: 10.1007/s00296-005-0004-4

150. Ringe, J.D. Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis / A. Dorst, H. Faber, K. Ibach [et al.] // *Rheumatology*. (Oxford).- 2003.- Jun;42(6).- P. 743-749.

151. Ringe, J.D. Prevention and therapy of osteoporosis: the roles of plain vitamin D and alfacalcidol / E. Schacht // *Rheumatol. Int.*- 2004.- Jul; 24(4).- P. 189-197.

152. Robins, S.P. Direct, enzyme-linked immunoassay for urinary deoxypyridinoline as a specific marker for measuring bone resorption / H. Woitge, R. Hesley, J. Ju [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.*- 1994.- Oct;9(10).- P. 1643-1649.

153. Roholl, P.J. Evidence for a diminished maturation of preosteoblasts into osteoblasts during aging in rats: an ultrastructural analysis / E. Blauw, C. Zurcher, J.A. Dormans [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.*- 1994.- №3.- T.9.- P. 355-366.

154. Roux, C. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion / H.A. B-Ferrari, S.E. Papapoulos, A.E. Papp [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.*- 2008.- №5.- T.24.- P. 1363-1370.

155. Saito, M. Biochemical markers of bone turnover. New aspect. Bone collagen metabolism: new biological markers for estimation of bone quality // *Clin. Calcium.*- 2009.- Aug;19(8).- P. 1110-1117. doi: CliCa090811101117

156. Scane, AC. Case-control study of the pathogenesis and sequelae of symptomatic vertebral fractures in men / R.M. Francis, A.M. Sutcliffe, M.J. Francis [et al.] // *Osteoporos. Int.*- 1999.- 9(1).- P. 91-97.

157. Schuit, S.C. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study / M. Klift, A.E. Weel, C.E. Laet [et al.] // *Bone.*- 2004.- №1.- T.34.- P. 195-202. PMID: 14751578

158. Schwarz, P. Status of drug development for the prevention and treatment of osteoporosis / N.R. Jørgensen, B. Abrahamsen // *Expert. Opin. Drug. Discov.*- 2014.- Mar;9(3).- P. 245-253. DOI: 10.1517/17460441.2014.884067

159. Schürer, C. Fracture Risk and Risk Factors for Osteoporosis / H. Wallaschofski, M. Nauck, H. Völzke [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.*- 2015.- May 25;112(21-22).- P. 365-371.
160. Shawa, H. Knowledge of osteoporosis among men in the primary care setting / E. Favela, J. Diaz // *South. Med. J.*- 2011.- 8.- P. 584-588.
161. Sheu, Y. Rates of and risk factors for trabecular and cortical BMD loss in middle-aged and elderly African-ancestry men / C.H. Bunker, P. Jonnalagadda, R.K. Cvejkus [et al.] // *J. Bone Miner. Res.*- 2015.- 30(3).- P. 543-553.
162. Selby, P.L. Do men and women fracture bones at similar bone densities? / M. Davies, J.E. Adams // *Osteoporos. Int.*- 2000.- №2.- T.11.- P. 153-157.
163. Sim, Ie.W. Treatment of osteoporosis in men with bisphosphonates: rationale and latest evidence / P.R. Ebeling // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*- 2013.- Oct;5(5).- P. 259-267. doi: 10.1177/1759720X13500861
164. Simon, K.O. The alphavbeta3 integrin regulates alpha5beta1-mediated cell migration toward fibronectin / E.M. Nutt, D.G. Abraham, G.A. Rodan [et al.] // *J. Biol. Chem.*- 1997.- Nov 14;272(46).- P. 29380-29389.
165. Si, L. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050 / T.M. Winzenberg, Q. Jiang, M. Chen [et al.] // *Osteoporos. Int.*- 2015.- Jul; 26(7).- P.1929-1937.
166. Solomon, D.H. The potential economic benefits of improved post fracture care: a cost-effectiveness analysis of a fracture liaison service in the US health-care system / A.R. Patrick, J. Schousboe, E.Losina // *J. Bone. Miner. Res.*- 2014.- Jul;29(7). P. 1667-1674. DOI: 10.1002/jbmr.2180
167. Sprague, S. What Is the Role of Vitamin D Supplementation in Acute Fracture Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Hypovitaminosis D and Supplementation Efficacy / B. Petrisor, T. Scott, T. Devji [et al.] // *J. Orthop. Trauma.*- 2016.- Feb;30(2).- P. 53-63.
168. Srinivasan, B. Relationship of femoral neck areal bone mineral density to volumetric bone mineral density, bone size, and femoral strength in men and

women / D.L. Kopperdahl, S. Amin, E.J. Atkinson [et al.] // *Osteoporos. Int.*- 2012.- №1.- T.23.- P. 155-162.

169. Stěpán, J. Biochemical markers of bone remodeling in assessment of osteoporosis // *Cas. Lek. Cesk.*- 1997.- Oct 7;136(19).- P. 591-597.

170. Styrkarsdottir, U. New sequence variants associated with bone mineral density / B.V. Halldorsson, S. Gretarsdottir, D.F. Gudbjartsson // *Nat. Genet.*- 2009.- T. 41.- №1.- P. 15-17.

171. Suda, T. Bone effects of vitamin D - Discrepancies between in vivo and in vitro studies / F. Takahashi, N. Takahashi // *Arch. Biochem. Biophys.*- 2012.- Jul 1;523(1).- P. 22-29.

172. Svedbom, A. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports / E. Hernlund, M. Ivergård, Compston // *J. Arch. Osteoporos.*- 2013.- 8.- 137. p.

173. Shiraishi, A. Alfacalcidol inhibits bone resorption and stimulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: distinct actions from estrogen / S. Takeda, T. Masaki, Y. Higuchi // *J. Bone. Miner. Res.*- 2000.- Apr 15(4).- P. 770-779.

174. Szulc, P. Biochemical markers of bone turnover in men / P.D. Delmas // *Calcif. Tissue. Int.*- 2001.- 69(4).- P. 229-234.

175. Szulc, P. Cross-sectional evaluation of bone metabolism in men / P. Garnero, F. Munoz, F. Marchand // *J. Bone Miner Res.*- 2001.- 16.- P. 1642-1650.

176. Szulc, P. Role of Vitamin D and Parathyroid Hormone in the Regulation of Bone Turnover and Bone Mass in Men: The MINOS Study / F. Munoz, F. Marchand, M.C. Chapuy [et al.] // *Calcif. Tissue. Int.*- 2003.- 73(6).- P. 520-530.

177. Takahashi, N. Role of osteoclast differentiation factor, the new member of the TNF ligand family, in osteoclast differentiation and function / N. Udagawa, T. Suda // *Seikagaku.*- 1999.- Apr; 71(4).- P. 241-253.

178. Tenenhouse, A. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard:

the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) / L. Joseph, N. Kreiger, S. Poliquin [et al.] // *Osteoporos. Int.*- 2000.- T. 11.- №10.- P. 897-904.

179. Timpson, N.J. Common variants in the region around Osterix are associated with bone mineral density and growth in childhood / J.H. Tobias, J.B. Richards, N. Soranzo // *Hum. Mol. Genet.*- 2009.- T. 18.- №8.- P. 1510-1517.

180. Varena, M. Effects of dietary calcium intake on body weight and prevalence of osteoporosis in early postmenopausal women / L. Binelli, S. Casari, F. Zucchi [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.*- 2007.- Sep; 86(3).- P. 639-644.

181. Verma, S. Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis / J.H. Rajaratnam, J. Denton, J.A. Hoyland [et al.] // *J. Clin. Pathol.*- 2002.- Sep; 55(9).- P. 693-698.

182. Vega, D. CLINICAL REVIEW: The Role of Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B (RANK)/RANK Ligand/Osteoprotegerin: clinical implications / N.M. Maalouf, K. Sakhaee // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 2007.- 92(12).- P. 4514-4521.

183. Verroken, C. Bone Turnover in Young Adult Men: Cross-Sectional Determinants and Associations With Prospectively Assessed Bone Loss / H.G. Zmierzak, S. Goemaere, J.M. Kaufman [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.*- 2018.- Feb;33(2).- P. 261-268.

184. Wade, S.W. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries / C. Strader, L.A. Fitzpatrick, M.S. Anthony [et al.] // *Arch Osteoporos.*- 2014.- 9:182.- 10. p. DOI: 10.1007/s11657-014-0182-3

185. Walsh, J.S. Hormonal determinants of bone turnover before and after attainment of peak bone mass / Y.M. Henry, D. Fatayerji, R. Eastell // *Clin Endocrinol. (Oxf)*- 2010.- 72(3).- P. 320-327.

186. Wang, L. Delineating bone's interstitial fluid pathway in vivo / C. Ciani, S.B. Doty, S.P. Fritton // *Bone.*- 2004.- Mar 34(3).- P. 499-509.

187. Wang, X. Dietary calcium intake and mortality risk from cardiovascular disease and all causes: a meta-analysis of prospective cohort studies / H. Chen, Y. Ouyang, J. Liu [et al.] // *BMC. Med.*- 2014.- Sep 25.- 12. p.

188. Watts, N.B. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline / R.A. Adler, J.P. Bilezikian, M.T. Drake [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 2012.- T. 97.- №6.- P. 1802-1822.
189. Watts, N.B. 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference: Task Force on Normative Databases / W.D. Leslie, A.J. Foldes, P.D. Miller // *J. Clin. Densitom.*- 2013.- T. 16.- №4.- P. 472-481.
190. Wells, G.A. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women / A. Cranney, J. Peterson, M. Boucher [et al.] // *Cochrane database Syst. Rev.*- 2008.- №1.- 86 p.
191. Wells, J.C.K. Sexual dimorphism of body composition. // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*- 2007.- T.- 21. №3.- P. 415-430. PMID: 17875489.
192. Wehrli, F.W. Cross-sectional study of osteopenia with quantitative MR imaging and bone densitometry / J.A. Hopkins, S.N. Hwang, H.K. Song [et al.] // *Radiology.*- 2000.- Nov 217(2).- P. 527-538.
193. Whyte, M.P. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*- 2010.- 1192.- P. 190-200.
194. Wheeler, G. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis / M. Elshahaly, S.P. Tuck, H.K. Datta [et al.] // *J. Transl. Med.*- 2013.- Aug 29.- 11:201. doi: 10.1186/1479-5876-11-201.
195. Xiao, Q. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study / R.A. Murphy, D.K. Houston, T.B. Harris [et al.] // *JAMA Intern Med.*- 2013.- Apr 22. 173(8).- P. 639-46.
196. Youri, Taes. Early smoking is associated with peak bone mass and prevalent fractures in young, healthy men / L. Bruno, V. Griet, B. Veerle [et al.] // *J Bone Miner Res.*- 2010.- Feb;25(2).- P. 379-387. doi: 10.1359/jbmr.090809
197. Zhang, C. Inhibition of Wnt signaling by the osteoblast-specific transcription factor Osterix / K. Cho, Y. Huang, J.P. Lyons [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*- 2008.- T. 105.- № 19.- P. 6936-6941.

198. Zhou, J. Comparative Efficacy of Bisphosphonates to Prevent Fracture in Men with Osteoporosis: A Systematic Review with Network Meta-Analyses / T. Wang, X. Zhao, D.R. Miller [et al.] // *Rheumatol Ther.*- 2016.- Jun;3(1).- P. 117-128.