

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ О РЕЗОРБЦИИ КОСТИ

Бойкулов Торабек Темирович

Термезский университет экономики и сервиса

преподаватель кафедры медицины

torabek_boyqulov@tues.uz

Эшполатова Ширина Бахтиеровна.

Студент Термезского университета экономики и сервиса

s24655266@gmail.com

Аннотация: В этой статье представлена информация о типах потери костной массы. Деформация костей объясняется в статье. В статье описаны виды и основные причины потери костной массы.

Ключевые слова: костная резорбция, механизмы резорбции, остеокласт, кальция, магния и фосфатов, _____ половые гормоны эстрогены, андрогены, прогестины, тестостерон; гормоны щитовидной железы тироксин; глюкокортикоиды ГК; соматотропный гормон СТГ; инсулин

Основная часть. Костная резорбция (от лат. *resorbere* — «поглощать»), или резорбция костной ткани, — разрушение (рассасывание, деградация) костной ткани под действием остеокластов. Механизмы резорбции. Резорбция костной ткани (разрушение, рассасывание кости, остеолиз) происходит при участии гигантских многоядерных клеток, так называемых остеокластов, которые также имеют большое количество лизосом, митохондрий и вакуолей.

Остеокласт — это основная клетка, участвующая в процессе резорбции кости. При активизации этих клеток у них появляется функциональная зона — «гофрированный край», или «щёточная каёмка». Гофрированный край представляет собой спирально-скрученную мембрану клетки с множественными цитоплазматическими складками, он обращён в сторону развивающегося процесса резорбции и является местом активного окисления тканей.^{[1]:26-28} Группа остеокластов растворяет минеральный компонент кости, а также гидролизует органический матрикс. Разрушение кости начинается с прикрепления остеокласта к минерализованной костной поверхности

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

«гофрированным краем», через который выделяются гидролитические ферменты и протоны, а также различные интегрины (α_1 , α_v , β_1 , β_3), участвующие в растворении кости.^{[1]:28} Другие клетки, принимающие участие в резорбции костной ткани — это моноциты и макрофаги. Они взаимодействуют с костной тканью посредством фагоцитоза и хемотаксиса, в большинстве случаев действуя как «уборщики мусора». Помимо фагоцитарной активности продуцируются цитокины (ИЛ-1, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ФНО- α и др.) влияющие на активизацию коллагеназ, разрушающих белковый матрикс. Кроме того, моноциты и макрофаги рассматриваются многими учёными как предшественники остеокластов.^{[1]:31-32} Имеются сведения о влиянии лимфоцитов на резорбцию костной ткани посредством секреции ФНО- β , а также через 1,25-дигидроксивитамин D и ПТГ, к которым лимфоциты имеют рецепторы.

Клиническое значение. Резорбция костной ткани является неотъемлемой частью как физиологического процесса, так и патологического. Прежде всего следует различать патологическую резорбцию и нормальный физиологический процесс.

Патологическая костная резорбция может быть ограниченной (локальной), которая спровоцирована местным воспалением, например, вследствие травмы или инфекции, при этом запускаются локальные факторы, активирующие резорбцию, такие как факторы роста, цитокины, простагландины и др. Повышенная костная резорбция может проявляться во многих областях скелета и тогда она имеет системный характер, в этих случаях задействованы системные факторы регуляции. Такая резорбция костной ткани наблюдается при многих метаболических заболеваниях скелета, особенно при остеопении и остеопорозе, заболеваниях эндокринной системы, ревматических заболеваниях, заболеваниях органов пищеварения, почек, крови и других состояниях, а также при генетических нарушениях и приёме некоторых медикаментов.^{[2]:12-29}

Физиологическая костная резорбция является неотъемлемой частью функционирования кости, которая постоянно обновляется за счёт двух противоположных процессов — разрушения и образования костной ткани. Костная ткань — это динамическая система с активным метаболизмом.

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

Последовательная цепь процессов удаления участков старого костного матрикса и замещение его новым носит название ремоделирования костной ткани или *костное ремоделирование*.^{[2]:10} В детском возрасте за счёт именно этих процессов происходит рост и увеличение скелета, в этот период образование костной ткани естественным образом преобладает над резорбцией. Локальным проявлением физиологической костной резорбции также может служить процесс прорезывания зубов, в котором продвижению зубного фолликула *предшествует* активная резорбция челюстной костной ткани. В сформировавшемся скелете (зрелый возраст) процессы рассасывания старой кости и образования новой в целом уравновешены. Однако с возрастом процессы ремоделирования постепенно смещаются в сторону резорбции, и количество рассосавшейся костной ткани начинает преобладать над вновь образованной, в результате чего и происходит постепенная потеря костной массы, что может приводить сначала к возрастной остеопении, а затем и к — остеопорозу.

Ремоделирование кости не только обеспечивает сохранность и обновление скелета, но и играет важную роль в минеральном обмене, так как кость является естественным резервуаром микроэлементов (кальция, магния и фосфатов), которые в период резорбции постепенно высвобождаются и поступают в кровоток.

Регуляция костной резорбции



Видимые
в костной ткани (остеопороз)

возрастные

изменения

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

Процесс перестройки (ремоделирования) костной ткани происходит в отдельных участках кости, которые носят название «единицы remodelирования» или базисной многоклеточной единицы (БМЕ). В этих участках локально протекают сопряжённые процессы резорбции и образования кости. Активизация процесса начинается с запуска неких сигналов-стимулов, по которым остеокласты и другие мононуклеарные клетки мигрируют к определённому участку костной ткани и прикрепляются к костной пластине. Остеокласты продуцируют протеолитические ферменты, лактат, ионы водорода, которые разрушают (гидролизуют) белковый матрикс и растворяют минеральную часть кости, при этом выделяется свободный кальций и другие компоненты.^{[1]:85—87} В результате такой активности в губчатой кости образуются углубления до 40 мкм, имеющие форму блюдца, а в кортикальной кости — конусовидные пустоты диаметром около 150 мкм и длиной до 2,5 мм. Продолжительность фазы резорбции длится от 27 дней в кортикальном слое кости и до 42 дней в губчатой ткани. Этот период резорбции включает в себя и фазу реверсии длительностью 4 дня в кортикальной и 9 дней в губчатой тканях кости. Фаза реверсии является переходным периодом, в который процесс резорбции сопряжён с процессом формирования кости. В период реверсии образуется цементирующая линия (или клей), которая соединяет новую и старую кость. Цикл remodelирования завершается фазой формирования кости, которая длится от 95 до 130 дней. Вновь образующийся участок костной ткани носит название базисной структурной единицы (БСЕ) или остеона. Остеобласты образуют неминерализованный органический матрикс (остеоид), который через 25—35 дней начинает минерализоваться.^{[1]:87} Ремоделирование кости начинается ещё в пренатальном периоде и продолжается на протяжении всей жизни. Активность remodelирования костной ткани и скорость костеобразования находятся на высоком уровне вплоть до достижения индивидом половой зрелости, затем этот уровень снижается. В среднем к 20—23 годам жизни достигается пик костной массы, который поддерживается на заданном уровне до 30—35 лет у женщин, а у мужчин — несколько дольше. В этот возрастной период remodelирование кости имеет циклический равномерный характер, в котором процессы разрушения и образования кости уравновешены, что обеспечивает обновление кости и сохранение костной массы, а также поддерживает минеральный обмен. С возрастом интенсивность

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

ремоделирования костной ткани резко снижается, это происходит после 35 лет у женщин и 50 лет у мужчин. Резорбция костной ткани идёт с бóльшей скоростью, чем костеобразование, начинается постепенная потеря массы кости, что становится причиной возрастного уменьшения костного объёма и снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ).^{[2]:12} Без резорбции костной ткани не может происходить образование новой кости. Процесс ремоделирования идёт одновременно в нескольких отдельных участках скелета, где внеклеточный матрикс последовательно удаляется, а затем замещается новой тканью. В целом цикл ремоделирования схематично можно представить следующим образом: активизация → резорбция → реверсия → формирование → покой.^{[1]:85}

Регулирование процессов ремоделирования костной ткани — это сложный механизм, который находится под контролем различных системных и локальных факторов. К системным факторам относятся: кальций-регулирующие гормоны (паратиреоидный гормон — ПТГ; кальцитонин; активные метаболиты витамина D₃ — кальцитриол), системные гормоны (половые гормоны — эстрогены, андрогены, прогестины, тестостерон; гормоны щитовидной железы — тироксин; глюкокортикоиды — ГК; соматотропный гормон — СТГ; инсулин). Местные регуляторы представляют: ростовые факторы (инсулиноподобные ростовые факторы — ИПРФ-1 и ИПРФ-2; ростовой фактор фибробластов; трансформирующий фактор роста β — ТФР-β; и др.), простагландины (простагландин E₂ — ПГЕ₂), цитокины (интерлейкины — ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-11 и др.; гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор — ГМКГ; фактор некроза опухоли — ФНО-α; лимфотоксин-альфа — ФНО-β).^{[2]:13,22} Одни из этих гормонов и факторов, прежде всего, стимулируют костную резорбцию, другие оказывают преимущественно тормозящее действие, однако и те и другие действуют по принципу обратной связи.

Стимулируют костную резорбцию: Паратиреоидный гормон (ПТГ) — важнейший регулятор кальциевого обмена и костного метаболизма. Его основное действие на костную ткань — это стимуляция костной резорбции через активацию остеокластов.^[3]

Глюкокортикоиды (ГК) в избыточном количестве оказывают непрямо стимулирующее влияние на костную резорбцию. Они снижают абсорбцию

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

кальция в кишечнике и реабсорбцию кальция в почках, что приводит к гипокальциемии, которая по принципу обратной связи стимулирует секрецию ПТГ. Кроме того, ГК подавляют функцию остеобластов и замедляют созревание клеток предшественников остеобластов. При гиперкортицизме отмечается снижение соматотропной функции гипофиза и уровня половых гормонов, что в свою очередь замедляет процессы костеобразования.^{[2]:46—48}

Гормоны щитовидной железы. Тиреоидные гормоны оказывают как прямое, так и опосредованное действие на активизацию костного обмена и процессы ремоделирования. Тироксин (Т₄) и трийодтиронин (Т₃) необходимы для нормального роста и развития скелета, они увеличивают число и активность остеокластов, но также активизируют и функцию остеобластов. Избыток этих гормонов в организме (как эндогенный, так и экзогенный) приводит к резкой активизации процесса резорбции костной ткани.

Витамин D — холекальциферол в настоящее время считается компонентом гормональной системы и относится к прогормонам стероидной группы. Он регулирует фосфорно-кальциевый обмен, участвует в минерализации костной ткани и в то же время поддерживает гомеостаз кальция. Биологическое действие активных метаболитов этого витамина (кальцитриола) состоит в активизации костного обмена, повышении абсорбции кальция и фосфора в кишечнике и усилении экскреции кальция почками. Совместно с ПТГ Витамин D стимулирует костную резорбцию (как остеокластическую резорбцию, так и остеоцитарный остеолиз) за счёт увеличения количества остеокластов и активизации дифференциации клеток-предшественников.^{[2]:14—16}

Локальные факторы, усиливающие костную резорбцию — интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11), фактор некроза опухоли (ФНО-α), лимфотоксин-альфа (ФНО-β), гранулоцитарно-макрофагальный стимулирующий фактор, фактор стволовых клеток и простагландины.

Ингибируют костную резорбцию: *Кальцитонин-гипокальциемический гормон* — продуцируется С-клетками щитовидной железы. Органом-мишенью для него служит костная ткань, а основным биологическим действием является торможение костной резорбции. Кальцитонин проявляет очень мощное прямое ингибирующее

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

действие на остеокластическую активность и формирование остеокластов, чем провоцирует исчезновение функционально-активного *гофрированного* края клетки. Кроме того он подавляет распад коллагена. Кальцитонин является функциональным антагонистом ПТГ.^{[1]:34}

Половые гормоны (эстрогены, андрогены, прогестины) — оказывают значительное влияние на скелет в течение всей жизни человека. Они непосредственно участвуют в формировании скелета и определяют его половой диморфизм, контролируют достижение пика костной массы и скорость её дальнейшего снижения, поддерживают минеральный гомеостаз. В этом ряду ведущую роль играют эстрогены, регулируя метаболизм костной ткани, как у женщин, так и у мужчин.^{[2]:19[2]:19}

Эстрогены оказывают прямое действие на все костные клетки в силу того, что рецепторы к эстрогенам обнаружены на всех типах костных клеток. Они снижают костную резорбцию за счёт угнетения активности остеокластов, а также их дифференцирования на ранних стадиях из клеток предшественников. Опосредованное действие эстрогенов осуществляется через подавление местных резорбирующих факторов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ГМКФ). Кроме того эстрогены проявляют защитное действие на костную ткань от резорбтивного влияния ПТГ.^{[2]:18—20}

Дефицит эстрогенов у женщин репродуктивного возраста и в период менопаузы является ведущим фактором в развитии остеопении и остеопороза, в основе развития которых лежит нарушение равновесия в процессе ремоделирования костной ткани с преобладанием темпа резорбции кости. При этом также имеет место снижение синтеза кальцитриола $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$, увеличение количества цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) и факторов роста (ИПФР-I, ИПФР-II, ТФР- β и др.), продукция которых также регулируется эстрогенами.^{[1]:38—41}

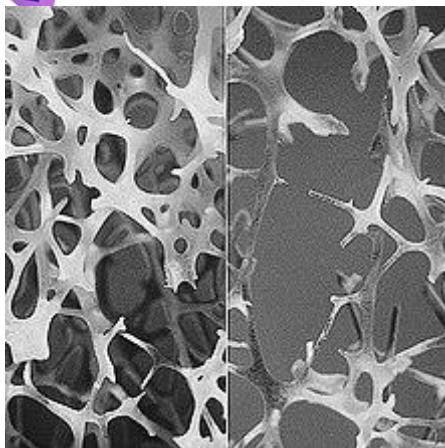
Диагностика

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь



Структура костной

ткани:

нормальная и разрушающаяся

В общей диагностике заболеваний и непатологических состояний организма с проявлением костной резорбции (в первую очередь это остеопения и остеопороз), а также в оценке степени этой резорбции в настоящее время существуют три основных направления:

1. Лучевая диагностика —

это рентгенография, радиогграфия и остеоденситометрия.

Широкое распространение имеет обычная рентгенография. Однако визуальная оценка рентгенограмм скелета является субъективной и малоинформативной. Остеопороз по рентгенограммам выявляется лишь на поздних стадиях, когда происходит потеря уже 30 % костной массы и более.

Существуют радиоизотопные методы исследования скелета — сцинтиграфия, которая также не способна выявить остеопенические состояния, как правило, предшествующие остеопорозу.^{[2]:67-73} Наиболее информативным методом костной денситометрии является

двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA). Это низкоэнергетический метод с высокой точностью измерений и малой лучевой нагрузкой на пациента. Он позволяет количественно определить минеральную плотность костной ткани (МПК) в различных отделах скелета и общую костную массу, а также выявить их снижение уже при 2-5 % потери.^{[4]:45} Расчёт условных единиц и величины стандартного отклонения от среднестатистических показателей позволяет

количественно различить как варианты нормы, так остеопению и остеопороз.^{[2]:81} Метод компьютерной томографии расширяет возможности исследования костной ткани. Его преимущества — это высокая

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

воспроизводимость, меньшее облучение, высокая точность исследования и возможность отдельной оценки губчатой и компактной кости.^{[2]:82} В целом лучевая диагностика позволяет в большей степени оценить состояние костной ткани по минеральному компоненту, но является менее информативной в отношении органической составляющей. Кроме того к её недостаткам можно отнести облучение пациента и относительную дороговизну обследования.

2. Лабораторная диагностика включает исследование минерального обмена, гормональное обследование и определение биохимических маркёров костного метаболизма.

Минеральный гомеостаз оценивается по уровню общего и ионизированного кальция, фосфора и магния в крови, а также активных форм витамина D, которые позволяют косвенно судить об активности обменных процессов в костной ткани. Важным моментом в этой связи является исследование экскреции кальция и креатинина в утренней моче, проведённые натошак.^{[2]:87-89} Это наиболее дешёвый метод оценки резорбции кости, однако он малочувствителен, и может быть в достаточной мере информативным только при высокой скорости резорбции. Следующим шагом в оценке минерального обмена и установки диагноза служит определение уровня кальцийрегулирующих гормонов (ПТГ, кальцитонин).

Исследование *системных гормонов* является ключевым звеном в диагностике метаболических заболеваний скелета. Ведущими среди них являются половые гормоны (*эстрогены, андрогены, тестостерон*), при снижении уровня которых усиливается костная резорбция, что ведёт к развитию остеопении и остеопороза (гипогонадальный остеопороз, постменопаузальный остеопороз).^{[4]:33-}

³⁵ Тиреоидные гормоны в своём избытке также повышают костную резорбцию, а гипертиреоз приводит к усилению костного обмена, увеличению количества остеокластов и развитию остеопороза. В то же время при снижении функции щитовидной железы (гипотиреозе) нарушается обмен кальция с тенденцией снижения его концентрации в крови (особенно ионизированного кальция), значительно замедляется костное remodelирование, что может приводить к развитию остеопении. Стероидный остеопороз возникает в результате воздействия на костную ткань избыточного количества гормонов коры надпочечников — глюкокортикоидов (ГК).

Эндогенный гиперкортицизм (при болезни и синдроме Иценко — Кушинга) и

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

экзогенный гиперкортицизм (в результате длительного терапевтического применения ГК) усиливают резорбцию костной ткани.^{[2]:46-49} Анализ гормонограмм необходим не только в диагностических целях для выявления причин остеопении и остеопороза, но и выбора адекватной терапии.

Биохимические маркёры костной резорбции. Наиболее полную информацию о процессах ремоделирования костной ткани представляют биохимические маркёры костного метаболизма. Это маркёры костной резорбции и маркёры формирования кости.^[5] Резорбция костной ткани включает в себя разрушение минерального и органического комплексов. При разрушении костного матрикса происходит деструкция коллагена с образованием молекулярных фрагментов, это С- и N-телопептиды коллагена I типа, а также поперечных сшивок коллагена — пиридинолина и дезоксипиридинолина.^[6] В норме эти производные пиридина образуют поперечные соединения в спиральной структуре коллагена, обеспечивая его стабильность за счет поперечных ковалентных связей между отдельными молекулами полипептидных цепей коллагена I типа. Повышается уровень лизосомальных ферментов остеокластов — кислой фосфатазы и особенно тартратрезистентной кислой фосфатазы (ТРКФ). Все эти компоненты преимущественно содержатся в костной ткани, в других органах и тканях они содержатся в минимальных количествах. Поэтому при резорбции кости эти продукты распада поступают в кровоток и затем выводятся с мочой, идеально играя роль биохимических маркёров костной резорбции.^{[4]:42-45} Определять маркёры можно как в моче, так и в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА или ELISA). С-концевые телопептиды коллагена I типа фрагментируются и отщепляются в самом начале деструкции кости, они получили название CrossLaps. Различают α - и β - изомеры CrossLaps. Выявление высоких концентраций β -CrossLaps свидетельствует о резорбции относительно старой кости, а повышение уровня α -изомеров характеризует усиление резорбции молодой или вновь образованной костной ткани. Иммунохимическое определение β -CrossLaps коррелирует с результатами гистоморфометрического исследования биоптатов кости. Однако точность метода в большой степени зависит от условий проведения, и качества используемых коммерческих наборов тест-реактивов.

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

Преимуществом биохимических методов исследования является неинвазивность проведения, доступность, особенно параметров определяемых в моче, поскольку моча является одним из самых удобных объектов исследования. Маркёры костной резорбции являются высокоспецифичными, они быстрее реагируют на изменения в ремоделировании кости и появляются в исследуемых жидкостях, предоставляя информацию об активности процесса.^[6] В отличие от денситометрии, биохимические маркёры являются более ранними диагностическими критериями. Хотя денситометрия — весьма точный и нетравматичный метод исследования для оценки функционально-структурного состояния костной ткани и диагностики остеопороза, однако, с момента начала изменения в костной ткани и до момента получения достоверной информации необходим более длительный промежуток времени.^{[4]:72}

При этом следует отчётливо понимать, что ни один из параметров и методов диагностики не является исчерпывающим или самодостаточным. У каждого метода есть свои преимущества и недостатки, а для получения более достоверной клинической картины необходимо — комплексное мультидисциплинарное обследование.

«Биохимические маркёры костной резорбции, показатели минеральной насыщенности крови, уровень остеотропных гормонов, а также данные денситометрии у одной пациентки не всегда однонаправлены и не во всех случаях соединяются в однородную клиническую картину. Этот факт лишь свидетельствует о дискретности данного патологического процесса и расхождении во времени биохимических и морфологических проявлений одного и того же заболевания, что нисколько не умаляет значимости этих диагностических критериев, но только указывает на необходимость комплексного обследования и системных выводов».^{[4]:72}

Хотя не существует какого-либо *единственного* и специфического костного маркёра и невозможно поставить диагноз *только* на основании исследования биохимических маркёров костного ремоделирования, тем не менее, они позволяют проводить дифференциальную диагностику метаболических заболеваний скелета (особенно с остеомалацией) и наблюдение за динамикой костного метаболизма при лечении остеопороза.^{[2]:106-}

107

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

Показатели костной резорбции:
Продукты остеокластов — кислая фосфатаза, тартратрезистентная кислая фосфатаза (ТРКФ) — определяются биохимическим анализом крови.
Продукты деградации коллагена — гидроксипролин (определяется в моче), пиридинолин и дезоксипиридинолин (могут определяться как в моче, так и в крови).^[6] Коллагеновые перекрёстные группы: N-концевой телопептид, C-концевой телопептид (CrossLaps) — определяются в моче и крови.
Продукты распада минерального комплекса — уровень ионизированного кальция в крови, концентрация кальция и фосфора в моче по отношению к креатинину (утром натощак).

3. Биопсия костной ткани.
Гистоморфологическое исследование до сих пор остаётся единственным методом прямого и точного анализа ремоделирования кости на клеточном и тканевом уровне. Этот метод играет первостепенную роль в постановке диагноза, он достоверно позволяет дифференцировать заболевания характеризующиеся разрежением костной ткани и исключать остеопороз, а также определять скорость ремоделирования кости. Даёт возможность уточнять патогенез заболевания, выявляя анатомическую и гистопатологическую гетерогенность механизмов, ведущих к утрате костной ткани при остеопорозе. Кроме того он позволяет судить о качестве кости и оценивать эффективность лечения с позиции воздействия лекарственных средств на процессы ремоделирования (подавляющих резорбцию или стимулирующих образование костной ткани). В последнее время именно эта сфера применения гистоморфометрии кости занимает важное место в клинических и экспериментальных исследованиях.^{[1]:321} Однако далеко не все патоморфологические лаборатории оснащены соответствующим оборудованием для работы с недекальцинированной костью, кроме того проведение исследования является трудоёмким, длительным и дорогостоящим. При этом нельзя не учитывать, что получение любого биоптата связано с внедрением в организм, которое сопряжено с риском и дискомфортом для пациента.^{[2]:109}

Факторы риска ускорения костной резорбции

Основные заболевания, характеризующиеся повышенной резорбцией и утратой костной ткани это остеопения и остеопороз. Как правило, они

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

протекают медленно и бессимптомно, что затрудняет их диагностику в ранние сроки. Поэтому так важно знать те факторы, признаки и условия, которые способствуют развитию этих заболеваний или указывают на уже начавшиеся нарушения.

К таким факторам, прежде всего, относятся гормональные — это сам по себе факт принадлежности к женскому полу, низкий уровень эстрогенов, позднее начало менструаций, нестабильный цикл, длительный период аменорей до наступления менопаузы, бесплодие, ранняя менопауза (в том числе после хирургических или других вмешательств), частые беременности и роды, длительная лактация.



Некариозные поражения зубов, видимые маркёры процессов костной резорбции

У женщин, имеющих в анамнезе какие-либо из перечисленных факторов, при снижении уровня эстрогенов развиваются некариозные поражения зубов (эрозии, клиновидные дефекты, повышенная стираемость). Эта патология характеризуется убылью (*часто — видимой*) твёрдых тканей зубов (эмали, дентина и цемента), которая часто сопровождается их повышенной чувствительностью (гиперестезией зубов).^{[4]:53}

"Зубы являются составной частью костного скелета, к тому же единственной его *видимой частью*. Общие механизмы в развитии некариозных поражений зубов, остеопении и остеопороза возникают у женщин вследствие снижения базового уровня эстрогенов в крови. Однако остеопения и остеопороз развиваются медленно и бессимптомно, и зачастую диагностируются только в поздние сроки, а некариозные поражения имеют сигнальные симптомы в виде дефектов тканей и гиперестезии зубов, которые легко обнаруживаются и сами себя проявляют. Таким образом, они наглядны, — чем оказывают неоценимую помощь врачу в диагностике."^{[7]:153}

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

— Г.Е. Соловьёва-Савоярова, «Некариозные поражения зубов у женщин как проявление остеопении и остеопороза»

В свете новейших научно-медицинских исследований на стыке стоматологии, эндокринологии и остеологии некариозные поражения зубов могут выступать в качестве сигналов тревоги, предупреждающих о системных гормонально-метаболических нарушениях, а также выявляющих на ранних стадиях риск развития остеопении и остеопороза у женщин. Кроме того их проявление следует расценивать как ранний диагностический признак остеопении, а женщины, имеющие некариозные поражения зубов, автоматически входят в группу риска развития остеопороза.^{[7]:152-153}

Другими факторами риска могут стать такие особенности жизни, как наступление менопаузы у женщин, пожилой возраст (как у женщин, так и у мужчин), низкая масса тела, неправильное питание (малое потребление кальция, непереносимость молочных продуктов, дефицит витамина D, избыточное потребление мяса, несбалансированная диета, голодание, злоупотребление кофе и алкоголем), курение, малоподвижный образ жизни (гиподинамия), избыточные физические нагрузки.

Сопутствующие заболевания и состояния, относящиеся к факторам риска, это эндокринные заболевания (гипогонадизм, болезнь Иценко — Кушинга, гипертиреоз, сахарный диабет I-го типа и др.), заболевания органов пищеварения, почек, крови, ревматические заболевания, нервная анорексия, хронические обструктивные заболевания лёгких, иммобилизация, лучевая терапия.^{[2]:175-176}

Некоторые лекарственные препараты (кортикостероиды, тиреоидные гормоны, гепарин, циклоспорин, тетрациклины и др.) при длительном применении также могут провоцировать или усиливать костную резорбцию.

Остеопороз является заболеванием, которое характеризуется снижением массы и потерей костной массы и плотности костной ткани, что приводит к ослаблению и хрупкости костей. При наличии остеопороза увеличивается риск переломов костей, особенно бедренной кости, позвоночника и запястья.

Остеопороз считается заболеванием пожилых женщин. Тем не менее, остеопороз может начинаться гораздо раньше. Поскольку максимальная плотность костной ткани достигается к 25 летнему возрасту, важно иметь крепкие кости к этому

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

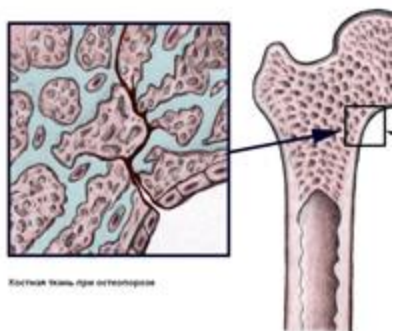
Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

возрасту, что позволит сохранить прочность костей в дальнейшей жизни. Адекватное получение кальция является важной частью укрепления костей. В Соединенных Штатах почти у 10 миллионов людей есть остеопороз. Еще у 18 миллионов человек имеется снижение костной массы, что резко увеличивает у них риск развития остеопороза. По мере увеличения продолжительности жизни количество пациентов с остеопорозом будет увеличиваться. Около 80% пациентов с остеопорозом, составляют женщины. У людей старше 50 лет, в одном случае одной из двух у женщин и у одного из восьми мужчин есть высокая вероятность развития переломов.

По данным ВОЗ, распространенность остеопороза среди женщин после менопаузы составляет 14% (50-59 лет) 22% в возрасте 60-69 лет, 39% 70-79 лет, и 70% в возрасте 80 и более лет. Частота остеопороза не сильно зависит от этнического фактора но, тем не менее, больший риск у людей белой и азиатской расы.



Причины

Остеопороз возникает, когда появляется дисбаланс между формированием новой костной ткани и резорбцией старой костной ткани. Организм не в состоянии или в недостаточном количестве создавать новую костную ткань или же больше необходимого разрушает старую (могут иметь место оба процесса). Двумя важнейшими минералами, необходимыми для нормального формирования костной ткани, являются кальций и фосфор. В молодом организме эти минералы используются для построения костей. Но кальций также необходим для нормального функционирования сердца, мозга и других органов. Для того чтобы поддерживать функции важнейших органов и обеспечить необходимый уровень кальция в крови, организм поглощает необходимый кальций из костной ткани, являющийся хранилищем кальция. Когда возникает снижение количества

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

кальция в крови или недостаточное поступление его с пищей, то возникают условия для нарушения регенерации костной ткани.

Как правило, потеря костной происходит в течение достаточно длительного периода времени. Довольно часто остеопороз обнаруживается только после появления перелома костей. Как правило, при такой поздней диагностике заболевание уже запущенное и ущерб здоровью может быть серьезным.

Основной причиной остеопороза, как правило, является отсутствие достаточно количества некоторых гормонов, в частности эстрогенов у женщин и андрогенов у мужчин. У женщин, особенно старше 60 лет, которые часто выявляют остеопороз. Менопауза сопровождается снижением уровня эстрогенов и это увеличивает риск развития **остеопороза у женщин**. Другими факторами, которые могут привести к потере костной массы в этой возрастной группе, являются недостаточное потребление кальция и витамина D, недостаток физических нагрузок и другие возрастные изменения в эндокринной системе (кроме недостатка эстрогенов).



Другими причинами, которые могут привести к остеопорозу включают: длительное применение кортикостероидов (синдром Иценко-Кушинга), заболевания щитовидной железы, слабое развитие мышц, костные опухоли, некоторые генетические нарушения, осложнения при применении некоторых лекарственных препаратов, а также низкое содержание кальция в рационе питания.

Другие факторы риска развития остеопороза:

Женщины подвергаются большему риску, чем мужчины, особенно женщины, имеющие субтильное телосложение и невысокий рост также, как и женщины пожилого возраста.

Женщины, белой или азиатской расы, особенно с наличием в родственниках с остеопорозом.

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

Женщины, в постменопаузном периоде, в том числе и те, у кого было оперативное удаление репродуктивных органов или при нарушениях менструального цикла.

Курение, нарушение пищевого поведения, такие как нервная анорексия или булимия, низкое содержание кальция в рационе питания, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни, прием противосудорожных препаратов.

Ревматоидный артрит также является фактором риска развития остеопороза.

Наличие родителя, у которого был остеопороз, является тоже фактором риска. Поэтому, если женщина в периоде после менопаузы и есть боли в спине, то необходимо обратиться к врачу для того, чтобы провести обследование и начать лечение. Кроме того, необходимо обследоваться на наличие остеопороза при наличии других факторов риска. Например, при наличии переломов или болей в мышцах костей. В этих случаях необходимо проверить плотность костной ткани.

Диагностика

В первую очередь, врача интересует наличие соматических заболеваний, образ жизни, наличие переломов костей. Лабораторные анализы применяются для определения уровня кальция, фосфора, витамина Д, уровня гормонов (эстрогена тестостерона), уровня гормонов щитовидной (паращитовидной) железы, анализы, определяющие выделительную функцию почек.

На основании медицинского обследования, врач может рекомендовать определение минеральной плотности костной ткани - денситометрию. Этот метод обследования позволяет диагностировать остеопороз до того, как костная ткань начнет разрушаться и позволяет предсказать возможность переломов костей в будущем. Кроме того, определение плотности костной ткани позволяет контролировать эффективность проводимого лечения, а также степень развития остеопороза в течение времени, и поэтому денситометрию необходимо проводить регулярно (ежегодно). Существует несколько видов аппаратов, которые позволяют определить плотность костной ткани. Все методики денситометрии являются безболезненными, неинвазивными и безопасными. Аппараты комплексного обследования позволяют измерить плотность костной ткани в бедре, позвоночнике и всего тела. Периферийные аппараты могут измерять плотность в пальце, запястье, колене, голени и пятке.

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

Денситометры с использованием DXA (двойная энергетическая рентгенологическая абсорбциометрия) измеряют плотность костной ткани позвоночника, бедра, или всего тела. Измерение плотности основано на разном поглощении рентгеновского луча в зависимости от плотности костной ткани. Рентгеновское излучение, используемое в таких денситометрах очень низкое, и поэтому исследование практически безвредно для пациента и медицинского персонала.

Денситометры SXA (одна-энергетическая рентгеновская абсорбциометрия) выполняется небольшим рентгеновским аппаратом и измеряет плотность костной ткани на пятке голени и коленной чашки.

Кроме того, для скрининга может быть использована УЗИ денситометрия. Как правило, исследуется с помощью этого метода лодыжка. Если скрининг выявляет определенные нарушения, то для подтверждения диагноза требуется исследование с помощью DXA денситометра. Минеральная плотность костной ткани определяется сравнением с плотностью таковой у здорового человека, соответствующего возраста и пола. Значительное снижение плотности указывает на наличие остеопороза и высокий риск перелома костей. В зависимости от результатов денситометрии врач назначает необходимое лечение.

Для пациентов, у которых имеются пограничные результаты, особенно полезным является новый метод определения 10-летней вероятности перелома костей с помощью программы под названием FRAX. Этот метод расчета учитывает все факторы риска для данного индивида и определяет лично их риск переломов и, следовательно, необходимость лечения.

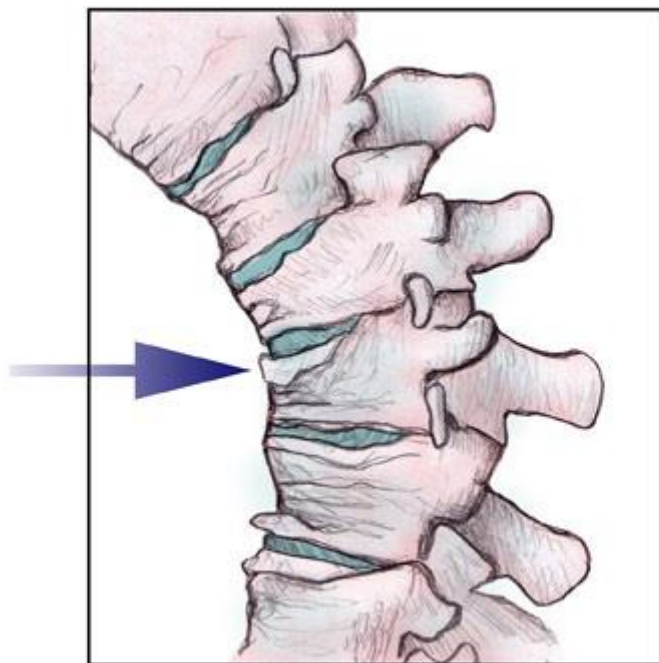
МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

Лечение



2

Лечение остеопороза направлено на замедление или остановку потери минералов, увеличение плотности костной ткани, предотвращения переломов костей и уменьшение болей, связанных с заболеванием.

Почти у 40% женщин с остеопорозом возможны переломы костей в течение жизни. У тех пациентов, которые перенесли компрессионный перелом, почти в одном случае из пяти через некоторое время случается еще один перелом позвонка. В таких случаях говорят о каскадных переломах, когда каждый новый перелом провоцирует еще переломы. Поэтому, основной целью лечения остеопороза является предотвращение переломов.

Диета: В молодом возрасте, когда происходит формирование костной массы необходимо полноценное питание с получением достаточного количества кальция и витамина Д. (молочные продукты рыба и т.д.). Кроме того, в этом возрасте необходимы достаточные физические нагрузки для хорошего роста как мышечной, так и костной ткани. Диета богатая кальцием и витамином Д также полезна и при наличии уже установленного остеопороза.

Наблюдение после переломов. При наличии в анамнезе у пациента переломов костей необходимо тщательное наблюдение группой специалистов (ортопеда,

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

ревматолога, эндокринолога) и врача ЛФК для очень аккуратной реабилитации, так как регенерация костной ткани, подверженной остеопорозу, происходит крайне медленно

Физические упражнения: Изменение образа жизни также является составной частью лечения. Регулярные физические упражнения могут уменьшить вероятность переломов костей, связанных с остеопорозом.

Исследования показывают, что упражнения приводят к действию мышц на костную ткань, что стимулирует рост костной ткани и таким образом не только сохраняют, но и увеличивают плотность костей.

Исследования обнаружили, что женщины, которые ежедневно ходят на 1-2 км получают резерв на 4-7 лет сохранения плотности костной ткани. Упражнения также могут быть с отягощением в зависимости от степени остеопороза, но нагрузки должны быть очень щадящими. Кроме того, хороший эффект дают занятия на велоэргометре, бег трусцой и т.д. Но любые физические нагрузки необходимо согласовать с лечащим врачом.

Медикаментозное лечение

Эстрогены. Для женщин сразу после менопаузы применение эстрогенов является одним из способов предотвратить потерю костной массы. Эстроген может замедлить или остановить потерю костной массы. И если лечение эстрогенами начинается в период менопаузы, оно может снизить риск перелома шейки бедра до 50%. Это может быть прием, как в таблетках, так и в виде пластыря (например, Vivelle, Climara, Estraderm, Esclim, Alora). Но недавние исследования ставят под сомнение безопасность длительного применения эстрогена. У женщин, которые принимают эстроген, повышен риск развития некоторых видов рака. Хотя в одно время считалось что эстрогены оказывают защитный эффект на сердце и кровеносные сосуды, недавние исследования показали, что эстрогены наоборот вызывают увеличение заболеваемости ишемической болезнью сердца, инсультом и венозной тромбоэмболией. Многие женщины, которые принимают эстрогены отмечают такие побочные эффекты, как болезненность молочных желез, увеличение массы тела, и вагинальные кровотечения. Побочные эффекты эстрогенов можно снизить за счет правильной дозировки и комбинации с другими препаратами. Но если проведена операция гистерэктомиа, то эстрогены прямо показаны.

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

СМРЭ.Женщинам, которые не могут или не хотят принимать эстрогены,возможно назначение селективных модуляторов рецепторов эстрогена (СМРЭ), например ралоксифен (Эвиста). Особенно показаны эти препараты при наличии родственников с наличием рака молочной железы, и эстрогены в таком случае противопоказаны. Влияние ралоксифена на костную ткань и уровень холестерина, сопоставимо с эстрогенами. Кроме того, ралоксифен не стимулирует матку или молочные железы, что снижает риск профиля гормональной терапии. Ралоксифен может вызвать приливы. Риски образования тромбов сопоставимы с рисками при приеме эстрогенов. Тамоксифен (Nolvadex), который обычно используется для лечения некоторых видов рака молочной железы, также ингибирует распад костей и сохраняет костную массу.

Кальций: Кальций и витамин D необходимы для увеличения костной массы, как дополнение к заместительной терапии эстрогенами.

Рекомендуется ежедневный прием 1200-1500 мг (с продуктами питания и препаратами кальция). Однократно можно принимать не более 600 мг, так как большое количество кальция сразу не усвоится. Лучше разделить прием кальция на два приме (на завтрак и ужин).

Рекомендуется также ежедневный прием витамина. Д 800-100 МЕ, который необходим также для усвоения кальция и увеличивает таким образом, костную массу.

Бисфосфонаты: Бисфосфонаты это медицинские препараты, принимаемые как per os (алендронат, ризедронат, этидронат) так и; внутривенно (золедронат - Рекласт, Акласта). Эти препараты замедляют потерю костной массы, а в некоторых случаях, повышают минеральную плотность кости. Прием этих препаратов и их эффективность контролируется с помощью контрольных денситометрий DXA.

При приеме этих препаратов per os (через рот), важно находиться стоя или сидеть прямо в течение 30 минут, после проглатывания лекарств. Это помогает снизить воздействие препаратов на слизистую и предотвратить изжогу или даже образование язв пищевода. После приема бисфосфонатов, необходимо подождать 30-40 минут и не принимать ни пищу, ни другие лекарства (можно только воду). До приема бифосфанатов необходимо определить уровень кальция в крови и выделительную функцию почек.

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

Алендронат (Фосамакс). В клинических испытаниях, алендронат показал, что его применение снижает риск перелома позвонков и шейки бедра на 50 %. Наиболее частыми побочными эффектами этого препарата являются тошнота, изжога, запоры. Это лекарство принимается ежедневно или раз в неделю.

Ризедронат (Актонел): Этот препарат используется для лечения и профилактики остеопороза. Желудочно-кишечные расстройства являются наиболее распространенными побочными эффектами этого препарата. Женщинам с тяжелыми нарушениями функции почек следует воздержаться от приема этого препарата. Результаты недавнего исследования показали, что ежедневное использование ризедроната может привести к значительному сокращению новых переломов позвонков (62%) у женщин в постменопаузе, страдающих остеопорозом, по сравнению с аналогичной группой, не принимающих это препарат.

Этиндронат (Дидронел): Этот препарат был одобрен в США для лечения болезни Педжета, но этот препарат показал высокую эффективность при **лечении остеопороза и клинические испытания доказали это.**

Ибандронат (Бонива): Этот препарат начал применяться сравнительно недавно и используется для профилактики и лечения остеопороза у женщин в постменопаузе.

Золендронат (Рекласт): Это мощный внутривенный бисфосфонат, который назначается раз в год. Этот препарат особенно полезен для пациентов, которые не переносят пероральных бисфосфонатов или возникают трудности с соблюдением необходимых регулярных дозировок пероральных препаратов.

Другие гормоны: Эти гормоны участвуют в регуляции обмена кальция и / или фосфатов в организме и, таким образом, предотвращают потерю костной массы.

Кальцитонин (Миакальцин): Кальцитонин является гормоном (получаемым из лосося), замедляющим потерю костной массы и его применение может увеличить плотность костной ткани. Препарат может назначаться инъекционно (два – три раза в неделю) или в виде назального спрея.

Терипаратайд (Фортео). Терапаратайд содержит часть человеческого гормона паращитовидных желез. В первую очередь, он регулирует метаболизм кальция и фосфата в костях, что способствует формированию новой костной ткани и приводит к повышению плотности костной ткани. Этот препарат назначается в виде ежедневных инъекций. При приеме препаратов для лечения остеопороза

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

необходимо динамическое наблюдение (маммография и УЗИ органов малого таза при приеме эстрогенов и анализы крови, мочи при приеме других препаратов).

Профилактика и прогноз

Укрепления костной ткани в детском и подростковом возрасте может быть лучшей защитой от развития остеопороза в старшем возрасте. До 98% массы скелета женщина получает до 30 лет. Рекомендации по профилактике остеопороза следующие:

Придерживайтесь сбалансированной диеты, богатой кальцием и витамином D.

Выполняйте физические упражнения

Вести здоровый образ жизни, не курить и не злоупотреблять алкоголем.

Принимать лекарства для улучшения плотности костной ткани по мере необходимости.

Использованная литература

1. Риггз Б.Л., Мелтон III Л. Дж. «Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение» / пер. с англ. под общей редакцией проф. Е. А. Лепарского, Москва — СПб.: «БИНОМ», «Невский диалект», 2000, ISBN 5-7989-0185-8 — 560 с.

Рожинская Л. Я., «Системный остеопороз: Практическое руководство для врачей». — Москва: Издатель Мокеев, 2000 г. издание 2-е, переработанное и дополненное — 196 с. ISBN 5-93135-003-9

2. ↑ Löwik C. W. G. M., van der Pluijm G., Bloys H. et al. Parathyroid hormone (PTH) and PTH-like protein (PLP) stimulate interleukin-6 production by osteogenic cells: a possible role of interleukin-6 in osteoclastogenesis // Res. Commun. — 1999. — No. 162. P. 1549. doi:10.1016/0006-291x(89)90851-6. PMID 2548501.
3. ↑ Перейти обратно:^{1 2 3 4 5 6} Соловьёва-Савоярова Г.Е., Дрожжина В.А. «Эстрогены и некариозные поражения зубов» / Силин А.В.. — СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. — 140 с. — 700 экз. — ISBN 978-5-89588-049-4.
4. ↑ McCormick R. Osteoporosis: integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility // Alternative Medicine Review. — 2007. — Vol. 12, N 2. — P. 127. PMID 17604458.

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 01, Январь

5. ↑ Перейти обратно:^{1 2 3} И. П. Ермакова, И. А. Пронченко, «Современные биохимические маркеры в диагностике остеопороза», Медицинский научно-практический журнал Остеопороз и остеопатии, № 1, 1998. Дата обращения: 13 февраля 2014. Архивировано 23 февраля 2014 года.
6. ↑ Перейти обратно:^{1 2} Соловьёва-Савоярова Г.Е., Силин А.В., Дрожжина В.А. «Некариозные поражения зубов у женщин как проявление остеопении и остеопороза». Материалы конференции. XVIII Международная конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Новые технологии в стоматологии». — СПб.: Министерства здравоохранения и соц. Развития РФ, 2013. — С. 152-153. — 188 с.