

КОНСОЛИДАЦИЯ ПЕРЕЛОМОВ И ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Г. П. ЛИРИТИС, ГРЕЦИЯ

Университет г. Афин, Лаборатория по изучению мышечно-скелетной системы, Госпиталь КАТ, Афины, ГРЕЦИЯ,
2010. V. 32. № 1:80–85

«Переломы широко распространены у пациентов с остеопорозом. По данным эпидемиологических исследований, частота возникновения переломов длинных костей в популяции экспоненциально увеличивается с возрастом, что является серьезной проблемой в связи с повышением заболеваемости и смертности среди лиц пожилого возраста. Несмотря на доступность препаратов для лечения ОП, достоверно снижающих риск переломов, практически у половины пациентов пожилого возраста на протяжении последующих лет жизни возникает как минимум один перелом. В этой связи, консолидация переломов у пациентов, уже получающих лечение, представляет собой клинически значимую проблему.»

Ключевые слова: препарат для лечения остеопороза, консолидация перелома, ремоделирование кости, бисфосфонаты, терипаратид, стронция ранелат.



Консолидация переломов – важнейший физиологический процесс, необходимый для выживания. Несращение перелома приводит к тяжелому нарушению функции опорно-двигательного аппарата, а также ухудшению качества жизни. Возникающие после переломов деформации из-за неправильного сопоставления костных отломков, например, укорочение или искривление конечности, сопровождаются выраженным ограничением физических возможностей. В идеале, заживление перелома призвано полностью вернуть сломанной кости прежнюю прочность, как до перелома. Консолидация перелома – уникальный биологический процесс, достаточно продолжительный по времени. Короткая фаза эндохондрального образования наружной костной мозоли сменяется длительной фазой перестройки (ремоделирования) кости. Во время фазы образования эндохондральной мозоли существует опасность несращения костных отломков и возникновения повторного перелома. Поскольку переломы более часто возникают у пациентов с остеопорозом, которые уже могут получать длительное лечение антиостеопоротическими препаратами, с клинической точки зрения очень важно знать, оказывают ли эти препараты положительное или отрицательное действие на физиологический процесс заживления перелома. Удивительно, но публикаций, особенно по результатам клинических исследований, крайне мало. Проспективные исследования у пациентов, получающих препараты для лечения остеопороза до и/или после перелома, могли бы оказаться полезными, особенно для хирургов-ортопедов, и улучшить тактику ведения пациентов с остеопорозом до и после перелома. В настоящем обзоре приводятся имеющиеся данные по этой проблеме и рассматриваются практические аспекты, связанные с применением препаратов для лечения остеопороза в клинике ортопедической хирургии.

ИФР-1	– инсулиноподобный фактор роста 1
КМБ	– костный морфогенный белок
МПКТ	– минеральная плотность костной ткани
ПТГ	– паратиреоидный гормон
ТФР-β	– трансформирующий фактор роста β
СЭФР	– сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)
СGRP	– белок, связанный с геном кальцитонина
NOS	– синтаза оксида азота
PDGF	– тромбоцитарный фактор роста
sCTX	– С-терминальный тепепептид коллагена I типа в сыворотке
sTRACP	– тартрат-устойчивая кислая фосфатаза в сыворотке

Заживление перелома: трехступенчатый процесс

Консолидация перелома – важный физиологический процесс, необходимый для выживания после перенесенной травмы.¹ Кость состоит из уникальной ткани, и процесс ее репарации имеет огромное биологическое значение, поскольку направлен на полное восстановление пластинчатых костных структур в исходное состояние, с целью вернуть кости первоначальную прочность [2]. Перелом кости обычно определяют как полное или частичное нарушение целостности кости в результате травмирующего воздействия (например, при падении), однако многие врачи игнорируют тот факт, что в trabecularной ткани, в частности, у пациентов с остеопенией, могут возникать микротрещины, которые самостоятельно восстанавливаются путем образования микромозолей.

– Стадия 1 (фаза воспаления)

Эта фаза начинается сразу же после перелома и характеризуется активацией механизмов заживления раны, как обычно наблюдается после повреждения мягких тканей (кровотечение, появление гематомы с привлечением макрофагов и других вос-

палительных клеток), и постепенным образованием кровяного сгустка [4]. Некоторые цитокины и факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста β (ТФР-β) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), активируют привлечение дополнительных воспалительных клеток и проникновение мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток из перелома и костного мозга. В течение этой фазы формируется простейшая костная мозоль, которая ограничивает подвижность в месте перелома [4]. Воспалительная стадия заживления перелома протекает быстро и завершается в течение недели после перелома.

– Стадия 2 (фаза восстановления, или репарации)

Эта фаза начинается в первые несколько дней от начала воспалительной фазы и продолжается несколько недель. Постепенно формируется твердая мозоль, которая обычно похожа на большое наружное кольцо вокруг места перелома. Нестабильность в месте перелома стимулирует более активное образование наружной мозоли. Микродвижения активируют созревание мозоли и ее трансформацию из хрящевой и более твердую костную ткань, при этом локальные нагрузки постепенно становятся меньше [2]. В фазе восстановления (репарации) из поврежденной области удаляются некротические ткани и формируется новая костная ткань на месте временного хряща, при участии дифференцированных областей, сформировавшихся непосредственно из клеток-предшественников (внутриклеточная или прямая оссификация). В щели перелома и на ее периферии в избытке образуется хрящевая ткань, примерно так же, как при эндохондральной оссификации, наблюдаемой в зоне роста кости. Экспрессии ряда факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста β2 (ТФР-β2), тромбоцитарный фактор роста (ТФР), инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) и некоторых костных морфогенных белков, таких как КМБ-2, -4, -5 и -6, активирует пролиферацию и дифференцировку хондроцитов [5]. В результате концы костных фрагментов соединяются с помощью репаративной наружной (перистальной) мозоли, состоящей из грубоволокнистой (ретикулофиброзной) кости, что обеспечивает некоторую механическую фиксацию в месте перелома. Первые две стадии заживления перелома (воспаление и репарация) и образование наружной мозоли считаются механизмами, необходимыми для выживания травмированного животного, которые позволяют, после достаточной консолидации перелома, частично восстановить нормальное функционирование кости. Конечно, это решение никоим образом не придает такой же прочности кости, как и в период до перелома, и вероятность повторного перелома все еще высока. Полное восстановление исходной механической целостности достигается в течение длительного периода времени и связано с активацией хорошо известного механизма костного ремоделирования. На этой стадии перестройки грубоволокнистая кость в костной мозоли постепенно заменяется на тонковолокнистую, или пластинчатую кость, в соответствии с законами, которые описал Гарольд Фрост (Harold Frost) в своей теории формирования и разрушения костной ткани много лет назад [2,3].

– Стадия 3 (фаза перестройки, или ремоделирования)

Эта незаметно начинающаяся фаза, по сути, является процессом непрерывной и постепенной адаптации сломанной кости к обычным нагрузкам в повседневной жизни.

– Нарушается ли процесс консолидации переломов при остеопорозе?

Переломы у лиц пожилого возраста с остеопорозом более часто сопровождаются осложнениями и нетрудоспособностью в периоде реабилитации [7]. Экспериментальные исследования остеопороза по консолидации перелома, проведенные на крысах после овариэктомии, выявили замедленное заживление перелома [8]. и ухудшение механической прочности кости по-

сле завершения процесса заживления. Финальным результатом является соединение костных фрагментов, однако очень часто наблюдается несращение перелома. С другой стороны, имеются единичные наблюдения о том, что остеопороз может замедлить заживление перелома у человека [9]. Принимая во внимание то, что в основе моделирования кости и заживления перелома лежат одни и те же механизмы, а также то, что у лиц старшего возраста и пациентов с остеопорозом рост и дифференцировка остеобластов обычно подавлены, вполне логично предположить, что у пожилых людей заживление переломов должно занимать больше времени [10]. Замедленное заживление перелома наблюдалось, в частности, на животной модели остеопороза, индуцированного кортикостероидами [11]. Таким образом, вопрос о том, нарушается ли заживление перелома при постменопаузальном или сенильном остеопорозе у человека, все еще остается открытым. Тем не менее, известно, что механические и биологические факторы, вовлеченные в процесс заживления кости, подвержены влиянию возраста и остеопороза, и примером тому является нарушение костного метаболизма на фоне возрастного дефицита эстрогенов в организме [12].

– Нарушается ли консолидация перелома при высоком уровне метаболизма в костной ткани?

Убедительно показано, что посттравматическая остеопения является результатом высокой активности костного метаболизма, и что заживление перелома сопровождается повышением уровней биохимических маркеров костного метаболизма, особенно маркеров костной резорбции [13]. У женщин с недавним переломом наблюдаются более высокие уровни костных маркеров, в частности, сывороточной тарtrate-резистентной кислотной фосфатазы 5b (sTRAP-5b) и остеокальцина в моче. Даже через 2 года после перелома концентрации биохимических маркеров синтеза и резорбции кости (сывороточная костная щелочная фосфатаза и сывороточный С-телопептид коллагена – sCTX) выше, чем до перелома [13]. На скинтиграммах также выявляются «горячие очаги» в области переломов, что связано, главным образом, с сохранением высоких уровней метаболизма костной ткани в области перелома. Данное наблюдение может служить объяснением, почему наличие перенесенного перелома в анамнезе является индикатором высокого риска нового перелома [14].

Медикаментозное лечение остеопороза и его влияние на консолидацию перелома

Переломы широко распространены у пациентов с остеопорозом. По данным эпидемиологических исследований, частота возникновения переломов длинных костей в популяции экспоненциально увеличивается с возрастом, что является серьезной проблемой в связи с повышением заболеваемости и смертности среди лиц пожилого возраста [15]. Несмотря на доступность препаратов для лечения остеопороза, достоверно снижающих риск переломов, практически у половины пациентов пожилого возраста на протяжении последующих лет жизни возникает как минимум один перелом [16]. В этой связи, заживление переломов у пациентов, уже получающих лечение, представляет собой клинически значимую проблему. Влияние препаратов для лечения остеопороза на процесс консолидации перелома изучали в экспериментах, клинических исследований по данному вопросу очень мало. Существующие в настоящее время препараты для лечения остеопороза разделяют на три группы: ингибиторы костной резорбции, анаболические средства [17], и препараты двойного действия (ингибиторы резорбции и стимуляторы синтеза костной ткани, основной представитель – стронция ранелат). Эти группы препаратов для лечения ОП различаются по механизму действия на костные клетки, и с большой долей уверенности можно утверждать, что большинство препаратов также влияет на другие костные клетки, как прямо, так и косвенно, вследствие сопряжения процессов ремоделирования [18]. На основании характеристик консолидации перелома и типа фиксации можно выбрать препарат для ускорения заживления перелома, который будет способствовать восстановлению здоровья пациента и/или позволит предотвратить любые осложнения перелома. Анализ частоты осложнений после фиксации перелома в проксимальной области бедренной кости показывает, что пациенты с подозрением на остеопороз подвергаются высокому риску повторного перелома или недостаточной фиксации [19]. И хотя доклинические исследования подтверждают тот факт, что медикаментозное лечение способно улучшить заживление перелома [20], остается неясным, трансформируется ли это действие в клиническую пользу и дает ли пациентам с остеопорозом или высоким риском замедленного сращения больше шансов на успешную консолидацию перелома [21]. Чтобы убе-

диться, что препараты для лечения остеопороза благоприятно влияют на заживление переломов (особенно диафизарных и метафизарных переломов длинных костей), нужно выявить биомеханические, гистологические и рентгенографические различия между отдельными пациентами и пациентами с переломами, не получающими лечения [18]. Это означает, что необходимо планировать проспективные клинические исследования с целью подтверждения клинической пользы препарата.

– Доклиническая оценка эффективности препаратов для лечения остеопороза

На нескольких животных моделях было продемонстрировано снижение способности организма к заживлению перелома при остеопорозе. Экспериментальные данные, полученные на крысах с овариэктомией, свидетельствуют об уменьшении площади сечения в области костной мозоли на 40% и уменьшении минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на 23% в области заживления перелома бедра [22]. Кроме того, нарушаются механические свойства мозоли, и значительно ухудшается стабильность фиксации имплантатов [23]. Некоторые препараты, в частности, кортикостероиды, существенно подавляют процесс заживления [11]. Возможно, было бы интересно узнать о влиянии препаратов для лечения остеопороза на процесс консолидации переломов. Для большей убедительности мы представим как доклинические, так и клинические данные.

– Клинические исследования и опытные данные о влиянии терапии бисфосфонатами на консолидацию переломов

Бисфосфонаты оказывают сильное ингибирующее действие на остеокласты и костную резорбцию, особенно в случае высокой активности метаболизма костной ткани. Влияние бисфосфонатов на заживление переломов зависит от препарата, длительности лечения и применявшейся дозы в периоде до перелома. На модели (собаки) закрытого поперечного перелома лучевой кости было показано, терапия алендронатом увеличивает объем костной мозоли, вследствие замедления скорости ее образования, но не подавляет процесс формирования костной ткани и не снижает прочность мозоли [24]. Аналогично, в экспериментах на овечьей модели перелома с назначением памидроната отмечалось образование более крупной костной мозоли, с большим содержанием минеральных веществ, однако также не было обнаружено влияния терапии на механические свойства мозоли [25]. Терапия инкадронатом у крыс в периоде роста приводила к тому, что после перелома диафиза бедра у них также формировалась более крупная мозоль, была больше жесткость и предельная нагрузка в области мозоли [26]. Похожий эффект (более крупная мозоль и увеличение механической прочности на скручивание) был обнаружен после назначения ибандроната у крыс после овариэктомии [27]. После введения золедроновой кислоты крысам с закрытым перелом бедра, которых обследовали с помощью разных методов (метод нанотрешечек [28], гистологический анализ [29], биомеханические тесты [30]) не было выявлено замедленного образования мозоли и воздействия лечения на биомеханические свойства костной мозоли. Учитывая, что бисфосфонаты не влияют на биомеханические показатели, можно утверждать, что на животных моделях разные препараты из этой группы не нарушают консолидацию перелома, однако замедляют эндохондральное окостенение [31].

Удивительно, но практически отсутствуют доказательства и проспективные клинические исследования, касающиеся процесса заживления переломов у пациентов, получавших бисфосфонаты, особенно в течение длительного времени. В небольшой группе женщин с постменопаузальным остеопорозом терапия алендронатом в течение 1 года не влияла на консолидацию перелома дистального эпифиза лучевой кости [32]. В другой малочисленной группе пациентов, получавших алендронат, у одного из девяти пациентов с последующими переломами отмечалось нарушение консолидации перелома [33]. У всех 9 пациентов были выявлены гистологические признаки тяжелого угнетения синтеза костной ткани. На основании этих скудных данных был сделан вывод, что у пациентов с остеопорозом, перенесших перелом костей периферического скелета, терапия алендронатом не замедляет процесса консолидации перелома [34]. Поскольку нельзя исключить, что терапия бисфосфонатом подавляет метаболизм костной ткани и способствует накоплению микротрещин, возникает вопрос, может ли такое лечение также предрасполагать к возникновению стрессовых («усталостных») переломов [35]. Микропереломы в костной ткани имеют критическое значение для качества кости. Однако оценить микроповреждения технически очень сложно, особенно у человека. В экспериментах было подтверждено клиническое значение накопления микроповреждений, возможно связанных с приемом костно-специфических препаратов, однако подобные данные для человека все еще

противоречивые. В клинической практике хирурги-ортопеды, которые опасаются возможного угнетения метаболизма костной ткани в периоде заживления перелома, могут пожелать отменить бифосфонаты, чтобы избежать нарушения процесса заживления кости. Однако с другой стороны, назначение препарата для лечения остеопороза пациентам с переломом, которые ранее не получали подобные средства, может предотвратить последующий макрореперелом [36].

– Атипичные подвертельные переломы бедренной кости и бифосфонаты

За последние несколько лет было опубликовано несколько случаев из практики, которые привлекли наше внимание в связи с необычным типом подвертельного или диафизарного перелома бедренной кости [37–41], особенно у пациентов, получающих алендронат. Большое число опубликованных случаев за короткий период времени может объясняться тем, что в прошлом многие похожие переломы лечили хирурги-ортопеды, которые не замечали связи между приемом алендроната или никогда не сообщали о ней. Все эти переломы имеют некоторые общие клинические и рентгенологические признаки. Большинство пациентов получали алендронат в течение длительного времени, у некоторых из них была нетипичная боль в сломанном бедре за несколько месяцев до перелома бедра, и отдельные пациенты получали дополнительные препараты, обычно кортикостероиды [41]. Удивительно, что при рентгенографии все эти переломы характеризовались идентичными признаками – необычным утолщением кортикального слоя бедренной кости с поперечной линией перелома и пиковой толщиной кортикального слоя в медиальной части дистального сегмента бедренной кости. В связи с длительным предшествующим болевым синдромом в области бедра, некоторые пациенты были обследованы и при рентгенографии имелись признаки, позволявшие предполагать стрессовые переломы (от усталости) в медиальной части кортикального слоя. На скинтиграммах у ряда пациентов до перелома также выявлялся «горячий очаг» в области будущего перелома [40]. В самом крупном ретроспективном контролируемом исследовании атипичных переломов [37] сообщалось о длительном лечении алендронатом в периоде до перелома. Эта категория переломов является новым научным наблюдением, в связи с чем необходимо их дальнейшее изучение в эпидемиологических [39], и лабораторных исследованиях. Возможно, причина заключается в подавленном («замороженном») метаболизме костной ткани, хотя в одном случае при биопсии кости в месте перелома были обнаружены высокие уровни активных остеокластов [40].

– Влияние паратормона [1–34] и стронция ранелата на консолидацию перелома

Терипаратид, активный N-концевой фрагмент молекулы человеческого паратиреоидного гормона (ПТГ [1–34]), оказывает анаболическое действие как на кортикальную, так и на трабекулярную кость. Исследования на животных с изучением заживления переломов свидетельствуют о том, что посредством активации сигнальных механизмов ПТГ улучшает биомеханические свойства костной мозоли в области перелома и ускоряет образование мозоли, эндохондральное окостенение и ремоделирование кости [42,43]. С учетом этих данных можно предполагать, что ПТГ [1–34] является мощным стимулятором заживления перелома у пациентов с низким потенциалом к восстановлению целостности кости, в частности, у пациентов с остеопорозом, принимавших длительное время стероиды, либо пациентов с переломами, упорно не поддающимися лечению [43]. Было также признано, что при ежедневном приеме ПТГ эффективен в отношении увеличения МПКТ и предотвращения переломов как у мужчин, так и женщин с остеопорозом. Сравнительно недавно на основании растущего объема доказательств был сделан вывод, что ПТГ может применяться в качестве эффективного анаболического препарата для улучшения репарации кости после перелома [42]. Лечение ПТГ приводит к значительному приросту МПКТ и стимуляции синтеза белков костного матрикса, в связи с чем можно ожидать, что ПТГ также будет усиливать и ускорять процесс естественного заживления перелома.

В ряде исследований у животных было установлено, что назначение ПТГ в виде ежедневных подкожных инъекций в фазе репарации кости после перелома приводит к увеличению объема образующейся костной мозоли и более быстрому восстановлению прочности кости. Хотя результаты клинических исследований у человека пока отсутствуют, роль ПТГ и терипаратида в заживлении переломов в настоящее время активно изучается. В группе животных, получавших терипаратид, величина прироста этих показателей в области перелома была в 2 раза больше, чем в области вне остеотомии [42]. Экстраполировать эти поло-

жительные результаты на человека сложно, поскольку нет доказательств для пациентов, недавно перенесших перелом, и дозы, применявшиеся у животных, были в несколько раз выше, чем терапевтические дозы у человека (20 мкг/сут). Теоретически, анаболическое действие препарата на костную ткань позволяет объяснить значимое снижение частоты переломов позвонков, выявленное в клинических исследованиях.

Установлено, что стронция ранелат стимулирует формирование костной ткани и подавляет костную резорбцию [44]. Этот препарат с двойным действием (на процессы синтеза и резорбции кости) также может считаться одним из эффективных терапевтических средств для ускорения консолидации перелома и увеличения механической прочности кости в месте заживления. Процесс консолидации изучали с помощью рентгенографии и гистологического анализа на модели закрытого перелома бедра интактной конечности у самцов крыс. В обоих исследованиях обнаружено возрастание эффекта со временем [45]. Отмечалось, что местное применение солей стронция в имплантатах, используемых для фиксации костных отломков, способствует заживлению перелома [46]. Необходимы проспективные клинические исследования, чтобы продемонстрировать, что подобное ускорение консолидации перелома также характерно для человека [18]. Недавно в экспериментах на крысиной модели закрытого перелома бедра было показано, что стронция ранелат, а также терипаратид увеличивают объем костной мозоли, однако только стронций повышает прочность мозоли при проведении теста на скручивание [47]. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить эти обнадеживающие результаты у человека.

– Влияние эстрогенов, ралоксифена и витамина D и его аналогов на процесс заживления переломов

Влияние эстрогенов и ралоксифена на заживление перелома изучали на модели закрытого перелома большеберцовой кости у женских особей крыс после овариэктомии. Было обнаружено, что оба препарата улучшают заживление перелома по данным как гистологического анализа, так и биомеханических тестов [48]. В отличие от этого исследования у животных, в настоящее время нет доказательств в обоснование клинического применения эстрогенов и ралоксифена с целью улучшения заживления переломов у людей, особенно при длительном приеме препаратов.

В нескольких исследованиях на животных было установлено, что прием витамина D₃ способствует как заживлению перелома, так и повышению биомеханической прочности костной мозоли [49]. Однако какие-либо значимые исследования с изучением роли витамина D и кальция в процессе заживления переломов у человека в настоящее время отсутствуют. В одном исследовании изучали процесс заживления при остеопорозных или остеопенических переломах и оценивали потенциал пероральных препаратов кальция и витамина D₃ в устранении ряда проблем, связанных с процессом заживления остеопорозных переломов, таких как замедленное или недостаточное заживление [50].

Увеличение МПКТ в области перелома интерпретировали как положительный вклад витамина D₃ и кальция в процесс заживления перелома, связанный с более высокой концентрацией этих веществ в клеточном окружении. Это дополнительные препараты способны улучшать процесс отложения Ca²⁺ остеобластами и образование мозоли за счет повышения активности замещения остеобластов и остеокластов из остеогенных клеток. Несмотря на высокую концентрацию кальция в исследовании на животных, костная мозоль отличалась низкой прочностью на сгибание, вероятно в связи с тем, что хотя витамин D₃ и кальций повышают концентрацию кальция в области перелома, кость все еще остается ломкой. Необходимо больше исследований. Тем не менее, вполне вероятно, что женщины с остеопорозом действительно получают пользу от дополнительного перорального приема препаратов кальция и витамина D₃ в процессе заживления перелома.

Установлено, что кальцитонин улучшает фазу хрящевой фиксации (хрящевой консолидации) перелома [51]. Однако при анализе иннервации костной мозоли обнаруживается избыточное распределение сенсорных волокон, содержащий белок, связанный с геном кальцитонина (БСГК), нейропептид с мощным вазодилаторным действием. На кроличьей модели с дефектом нижней челюсти была выявлена положительная корреляция между активностью заживления перелома и экспрессией/активностью БСГК и синтеза оксида азота (NOS). В этой связи предполагалось, что БСПГ может способствовать заживлению перелома посредством регуляции экспрессии и активности синтазы оксида азота [52].

Необходимы новые стратегии оценки препаратов для лечения остеопороза

При планировании и внедрении терапевтических стратегий профилактики и лечения патологических (нетравматических) переломов, особенно костей периферического скелета, необходимо уделять серьезное внимание высокой частоте задержки или недостаточности заживления перелома, особенно у пожилых людей, а также повышению риска повторных переломов. У пациентов с остеопорозом, особенно в старшем возрасте большое значение имеют как нарушение заживления перелома, так и возможность повторного перелома в месте незрелой костной мозоли. Препараты для лечения остеопороза усиливают заживление кости в целом, однако удивительно, что в подтверждение этого вывода пока не получено доказательств в проспективных клинических исследованиях. С целью подтверждения эффективности и безопасности антиостеопорозных препаратов у человека необходимы новые исследования, с более качественной методологией планирования и проведения [18]. Перенос положительных результатов наблюдений в экспериментальных исследованиях на физиологию человека является во многих аспектах небезопасным. Дозировки препаратов в экспериментальных исследованиях не такие, какие применяются у человека, длительность заживления перелома у животных короче, и побочные эффекты лекарств у человека и животных различаются. Другим важным моментом является то, что проспективные клинические исследования у пациентов с остеопорозом в периоде репарации перелома или реабилитации могли бы быть полезными для хирургов-ортопедов, которые должны наблюдать пациентов с остеопорозом до и после перелома. Убедительно показано, что перелом в анамнезе является одним из основных факторов риска будущего повреждения кости.¹⁴ Пациенты с недавней травмой остаются под наблюдением ортопеда и получают уход в течение очень долгого времени (до 2-х лет) и, возможно, могут быть прооперированы хирургом-ортопедом с целью для удаления имплантатов. В этой связи, хирурги-ортопеды должны быть серьезно задействованы в процессе лечения пациентов с остеопорозом и, в целом, с метаболическими заболеваниями костей.

ЛИТЕРАТУРА

- McKibbin B. The biology of fracture healing in long bones. *J Bone Joint Surg. Br.* 1978;60B:150–162.
- Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. *Clin Orthop.* 1989;248:150–162.
- Frost HM. The Microdamage (MDx) Connection. In: Frost HM. *The Utah Para of Skeletal Physiology Vol 1*. Athens, Greece: ISMNI; 2004;4:208–219.
- Gerstenfeld IC, Cullinane DM, Barnes GL, Graves DT, Einhorn TA. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J Cell Biochem.* 2003;88:873–884.
- Al-Aql ZS, Alagi AS, Graves DT, Gerstenfeld IC, Einhorn TA. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis. *J Dent Res.* 2008;87:107–118.
- Lyritys GP. The history of the walls of the Acropolis of Athens and the natural history of secondary fracture healing process. *J Musculoskel Neuronal Interact.* 2000;1:1–3.
- Barrios C, Brostrom LA, Stark A, Walheim G. Healing complications after internal fixation of trochanteric hip fractures: the prognostic values of osteoporosis. *J Orthop Trauma.* 1993;7: 438–442.
- Meyer RA Jr, Tshahik PJ, Martin DF, Banks DM, Harrow ME, Kiezbak GM. Age and ovariectomy impair both the normalization of mechanical properties and the accretion of mineral by the fracture callus in rats. *J Orthop Res.* 2001; 19:428–435.
- Backwaite JA, Einhorn TA, Bolander ME, Cruess II. Healing of the musculoskeletal tissues. In: Heckman JD, ed. *Fractures in adults*, 4th ed, Philadelphia, NY: Lippincott-Raven; 1996;261–304.
- Nieminen S, Nurmi M, Satokari K. Healing of femoral neck fractures; influence of fracture reduction and age. *Ann Chir Gynaecol.* 1981;70:26–31.
- Waters RV, Gamradt SC, Asnis P, et al. Systemic corticosteroids inhibit bone healing in a rabbit ulnar osteotomy model. *Acta Orthop Scand.* 2000;71:316–321.
- Augat P, Simon U, Liedert A, Claes L. Mechanics and mechano-biology of fracture healing in normal and osteoporotic bone. *Osteoporos Int.* 2005;16:S36–S43.
- Orbant KJ, Ivaska KK, Gerdhem P, Alatalo SL, Pettersson K, Vaananen HK. Biochemical markers of bone turnover are influenced by recently sustained fracture. *Bone.* 2005;36:786–792.
- Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2002; 359: 1929–1936.
- Cummings SR, Melton L Jr. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2000;359:1761–1767.
- Lewiecki EM. Emerging drugs for postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2009;14:129–144.
- Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res.* 2005;20:177–184.
- Goldhahn J, Scheele WH, Mitlak BH, et al. Clinical evaluation of medicinal products for acceleration of fracture healing in patients with osteoporosis. *Bone.* 2008;43: 343–347.
- Goldhahn J, Mitlak B, Aspenberg P, Kanis JA, Rizzoli R. Register JY; GREES (Group for Respect of Ethics and Excellence in Science) Working Group on Bone Fracture-Healing. Critical issues in translational and clinical research for the study of new technologies to enhance bone repair. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(suppl 1):43–47.

- Aspenberg P. Drugs and fracture repair. *Acta Orthop.* 2005;76:241–248.
- Bhandari M, Guyatt GH, Swiontkowski MF, Torneta P III, Sprague S, Schemitsch EH. A lack of consensus in the assessment of fracture healing among orthopaedic surgeons. *J Orthop Trauma.* 2002;16:562–566.
- Namkung-Matthai H, Appleyard R, Jansen J, et al. Osteoporosis influences the early period of fracture healing in a rat osteoporotic model. *Bone.* 2001; 28:80–86.
- Walsh WR, Sherman P, Hewlett CR, Sonnabend DH, Ehrlich MG. Fracture healing in a rat osteopenia model. *Clin Orthop.* 1997;218–227.
- Peter C, Cook W, Nunamaker D, Provost M, Seedor J, Rodan G. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J Orthop Res.* 1996; 14:74–79.
- Goodship A, Walker P, McNally D, Chambers T, Green J. Use of a bisphosphonate (pamidronate) to modulate fracture repair in ovine bone. *Ann Oncol.* 1994; 5 (suppl 7):553–555.
- Li J, Mori S, Kaji Y, Mashiba T, Kawanishi J, Norimatsu H. Long-term effect of incadronate disodium (YM-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. *J Bone Miner Res.* 2001;16:429–436.
- Habermann B, Olander G, Eberhardt C, Augat P. Ibandronate affects callus formation and mechanical properties during fracture repair in ovariectomized Sprague-Dawley rats after 4 weeks of treatment. *Bone.* 2008;42:S53.
- Amanat N, Hong He L, Swain MV, Little DG. The effect of zoledronic acid on the intrinsic material properties of healing bone: An indentation study. *Med Eng Phys.* 2008;30:843–847.
- McDonald MM, Dulai B, Godfrey C, Amanat N, Szynda T, Little DG. Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard tissue remodeling. *Bone* 2008;43:653–662.
- Greiner SH, Wildermann B, Back DA, et al. Local application of zoledronic acid incorporated in a poly (D,L-lactide) – coated implant accelerates fracture healing in rats. *Acta Orthop.* 2008;79:717–725.
- Fleisch H. Can bisphosphonates be given to patients with fractures? *J Bone Miner Res.* 2001;16:437–440.
- van der Poest, Patka P, Vandronmael K, Haarrman H, Lips P. The effect of alendronate on bone mass after distal forearm fracture. *J Bone Miner Res.* 2000 15:586–593.
- Odvin C, Zerwekh J, Rao D, Maalouf N, Gottschalk F, Park C. Severely suppressed bone turnover: A potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1294–1301.
- Johnson Lynn SE, Francis R, McCaskie A. Osteoporosis treatments and their effect on fracture healing. *Curr Orthop.* 2008;22:336–340.
- Chapurlat RD, Delmas PD. Bone microdamage: A clinical perspective. *Osteoporos Int.* 2009;20:1299–1308.
- Shima Y, Engebretsen L, Iwasa J, Kitaoka K, Tomita K. Use of bisphosphonates for the treatment of stress fractures in athletes. *Knee Surg Traumatol Arthrosc.* 2009;17:547–550.
- Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int.* 2009;20:1457–1458.
- Sayed-Noor AS, Sjoden GO. Subtrochanteric displaced insufficiency fracture after long-term alendronate therapy-a case report. *Acta Orthop.* 2008;79: 565–567.
- Abrahamson B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate. A registered-based national cohort. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1095–1102.
- Sayed-Noor AS, Sjoden GO. Case reports: Two femoral insufficiency fractures after long-term alendronate therapy. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467:1921–1926.
- Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1736–1740.
- Nozaka K, Miyakoshi N, Kasukawa Y, Maekawa S, Noguchi H, Shimada Y. Intermittent administration of human parathyroid hormone enhances bone formation and union at the site of cancellous bone osteotomy in normal and ovariectomized rats. *Bone.* 2008;42:90–97.
- Cipriano CA, Issack PS, Shindle L, Werner CM, Helfet DL, Lane JM. Recent advanced toward the clinical application of PTH (1-34) in fracture healing. *HSS J.* 2009;5:149–153.
- Rizzoli R. A new treatment for post-menopausal osteoporosis: strontium ranelate. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(suppl 8):50–57.
- Cebosoy O, Tutar E, Kose KC, Baltaci Y, Bagci C. Effect of strontium ranelate on fracture healing in rat tibia. *Joint Bone Spine.* 2007;74:590–593.
- Wong KL, Liu WC, Pan HB, et al. Mechanical properties and in vitro response of strontium-containing hydroxyapatite/polyetheretherketone composites. *Biomaterials.* 2009;30:3810–3817.
- Habermann B, Olander G, Eberhardt C, Augat P, Kurth AA. Strontium ranelate and teriparatide (PTH 1–34) enhance fracture healing in osteoporotic Sprague Dawley rats. *J Bone Miner Res.* 2008; 23(suppl 1):S206.
- Stuermer EK, Sehmisch S, Rack T, et al. Estrogen and raloxifene improve metaphyseal fracture healing in the early phase of osteoporosis. A new fracture healing model at the tibia in rat. *Langenbecks Arch Surg.* 2008 Dec 2. Epub ahead of print.
- Delgado-Martinez AD, Martinez ME, Carrascal MT, Rodriguez Avial M, Munuera I. Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats. *J Orthop Res.* 1998; 16:650–653.
- Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, Watzen I, Bliddal H, Danneskiold-Samsbo B. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: A randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:183–188.
- Lyritys GP, Boscainos PJ. Calcitonin effects on cartilage and fracture healing. *J Musculoskel Neuronal Interact.* 2001;2:137–142.
- Li Y, Tan Y, Zhang G, Yang B, Zhang J. Effects of calcitonin Gene-Related Peptide on the expression and activity of Nitric Oxide Synthase during mandibular bone healing in rabbits: An Experimental study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67:273–279.