

Остеопороз: этиология и патогенез

А.А. Свешников, Л.А. Смотров, Н.Ф. Обанина, Т.А. Ларионова

Osteoporosis: etiology and pathogenesis

A.A. Sveshnikov, L.A. Smotrova, N.F. Obanina, T.A. Larionova

Государственное учреждение науки

Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова, г. Курган
(генеральный директор — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор В.И. Шевцов)

По данным ВОЗ, остеопороз скоро будет представлять крупную для решения в здравоохранении задачу, так как уменьшение минеральной плотности (МП) ниже пороговых возрастных значений приводит к значительному (90%) числу переломов. Политику и задачи изучения этиологии, патогенеза и профилактики этого заболевания определяет директива ВОЗ "Интегрированная программа по профилактике и контролю за неинфекционными заболеваниями", принятая в 1980 году. Один из разделов ее - "Интерхелс", известный под названием "Медос", посвящен изучению переломов шейки бедренной кости. В соответствии с ним каждый визит к врачу здорового человека должен сопровождаться измерением артериального кровяного давления, массы тела или концентрации холестерина в крови. Мероприятия по профилактике остеопороза должны ежедневно выполнять ревматологи, хирурги-ортопеды, геронтологи, гастроэнтерологи и гинекологи.

Остеопороз – самая частая патология скелета у женщин. От него страдают 80% - пожилых женщин. Но, в связи с увеличением продолжительности жизни, существенные изменения МП могут быть отмечены в ряде стран и у мужчин. В США, например, остеопороз - самое распространенное системное заболевание костей. Больше всего переломов бывает в возрастной группе 85 лет и старше.

Этиология. В настоящее время все больше внимания уделяется выявлению остеопении у детей. Одна из причин ее – недостаточное употребление кальция матерью во время беременности, а также детьми после рождения, что создает основу для развития остеопороза в возрасте до 30 лет. Одной из самых распространенных причин остеопороза является дефицит эстрогенов в силу очень частых нарушений менструального цикла у молодых женщин. Болезнь развивается в результате естественного старения, воздействия физических (вибрация, работа в литейных цехах) и эмоциональных нагрузок, травм, а также заболеваний, ведущих к остеопении. Дефицит эстрогенов сни-

жает интенсивность костеобразования и ускоряет резорбцию кости.

Развитию остеопороза способствуют: 1) половая принадлежность (женский или мужской пол) – бесспорный генетический фактор; 2) расовая принадлежность (белая, желтая или черная раса); 3) масса тела менее 55 кг; 4) «хрупкое» телосложение при росте ниже 157 см, особенно у изящных женщин со светлой кожей; 5) склонность к низкой МП в скелете у всех членов семьи; 6) наличие остеопоротических переломов у родителей (генетические факторы); 7) недостаточное и длительное (более 10 лет) употребление ниже нормы кальция, иногда в течение всей жизни (при непереносимости молока и молочных продуктов); 8) малый ассортимент употребляемых продуктов; 9) содержание в пище повышенного количества животных белков; 10) бездетность или рождение 1-2 детей; 11) рождение более 3-х детей; 12) длительная лактация; 13) недостаток солнечного света, и поэтому малое образование витамина D в коже; 14) малая физическая активность; 15) интенсивные занятия спортом и длительный эмоциональный стресс; 16) экзаменационный стресс, чаще у студентов; 17) уменьшение с возрастом массы мышц в силу потери воды и изменение их структуры; 18) нарушение структуры трабекул и их разрушение в результате уменьшения функции остеобластов; 19) повышение активности остеокластов при уменьшении концентрации эстрогенов; 20) замедленное превращение в почках 25-гидроксиколекальциферола, ведущее к уменьшению абсорбции кальция в кишечнике; 21) нарушение реабсорбции кальция в почечных канальцах; 22) повышенная концентрация паратиреоидного гормона; 23) низкая концентрация остеокальцина в крови, приводящая к значительной потере минералов; 24) заболевания головного мозга; 25) иммобилизация продолжительностью более месяца; 26) менархе после 15 лет; 27) аменорея у спортсменок; 28) аменорея при стрессе; 29) рано (40-45 лет) наступившая менопауза, в частности, при курении; 30) длительный анамнез курения; 31)

перелом шейки бедра или позвонков у матери; 32) ранее перенесенный перелом позвонка или проксимального отдела бедра, независимо от возраста; 33) возраст старше 65 лет.

К развитию остеопороза приводит ряд заболеваний и оперативных вмешательств: 1) дисфункция яичников (олиго- или аменорея, ановуляция); 2) овариэктомия в молодом возрасте; 3) остеопения и переломы у матери; 4) гипофункция яичек; 5) гиперпаратиреозидизм; 6) остеомалация как синдром остеопороза; 7) синдром Иценко-Кушинга; 8) синдром раздавливания (травматический токсикоз); 9) наличие предыдущих переломов, возникших при минимальной травме, особенно позвоночника, костей таза, ребер, проксимальной трети бедра; 10) анкилозирующий спондилит с длительностью заболевания свыше 5 лет; 11) анорексия нервно-психическая; 12) заболевания желудочно-кишечного тракта с пониженным всасыванием; 13) резекция желудка - состояние через 10 лет после операции; 14) изменение гепатобилиарной функции; 15) нарушение функционального состояния почек; 16) гиперкальциурия (за 24 часа выводится 4 мг/кг кальция) с или без камней в почках; 17) хроническая почечная недостаточность; 18) почечная остеодистрофия; 19) лечение ревматических артритов кортикостероидами (минимальная доза, ведущая к потере минералов, - 10-15 мг в сутки, поэтому нужны перерывы или введение метотрексата); 20) диабет с изменениями костей; 21) антиконвульсантная терапия дилактином или фенobarбиталом более 5 лет; 22) длительное применение глюкокортикоидов в терапевтических дозах; 23) ревматоидный артрит; 24) анкилозирующий спондилит; 25) применение гепарина; 26) заместительная терапия щитовидной железы длительностью свыше 10 лет; 27) маловыраженный незавершенный остеогенез; 28) длительное применение тетрациклинов; 29) алкоголизм.

Роль курения и алкоголизма у мужчин доказана на следующем наблюдении: частота остеопороза в 60-69 лет у курящих нетучных лиц увеличивается в 2 раза, после 70 лет - в 4. У пьющих, но не курящих - соответственно в 3-11 раз. У курящих и пьющих (в этих же возрастных группах) - в 6 и 70 раз [1].

Постменопаузная потеря кости зависит, помимо эстрогенов, и от уменьшения андрогенов и вторичного гиперпаратиреозидизма.

Мужчины страдают от остеопороза в 6 раз реже, чем женщины. Он встречается реже потому, что уровень тестостерона снижается медленнее, чем уровень эстрогенов у женщин. Кроме этого, минеральная плотность в меньшей мере зависит от тестостерона, чем от эстрогенов у женщин [2]. У мужчин больше масса скелета и толще кости. Они во всех возрастных группах больше употребляют кальция. Имеют значение и половые различия в уровне кальцитонина и паратиреоидного

гормона.

Патогенез. При инволюционном остеопорозе различают два синдрома: постменопаузный и сенильный. В 65 лет у половины женщин остеопороз протекает асимптомно, а 26% страдают от болей в позвоночнике и искривлений его из-за потери массы кости. У некоторых женщин он встречается еще раньше - в 50-60 лет и проявляется переломами позвоночника по типу раздавливания с большой деформацией и болью. Возникают переломы ребер.

Эстрогены оказывают на кость как прямое действие - через специфические эстрогенные рецепторы, так и опосредованное - путем изменения синтеза стимуляторов и блокаторов процессов ремоделирования костной ткани. Прямое влияние доказано в 1988 году, когда в остеобластоподобных клетках (ЭР) были обнаружены эстрогенные рецепторы [41, 42]. Они есть и на остеокластах, остеобластах и остеоцитах. Существуют два их типа (α и β). Открытие ЭР- β пролило свет на понимание прямого влияния эстрогенов и селективных модуляторов эстрогенных рецепторов (тамоксифена, ралоксифена) на костные клетки [35]. ЭР- β играют существенную роль в этиологии остеопороза [19]. В последующем ЭР были обнаружены на остеокластах, остеоцитах, активных и неактивных остеобластах и костных эндотелиальных клетках. Число ЭР в репродуктивных органах больше, чем на костных клетках. Влияние эстрогенов зависит от числа и типа ЭР на клетках.

Клеточная и молекулярная модели функции рецепторных образований в тканях-мишенях включают ряд процессов: 1) свободную диффузию стероидов через клеточную мембрану; 2) связь с цитоплазматическим рецептором; 3) проникновение образовавшегося комплекса стероид-рецептор в ядро; 4) связывание его с хроматином; 5) деградацию (инактивацию). Регуляция концентрации свободных стероидов в крови и цитоплазме органов-мишеней осуществляется с участием сывороточного белка [40].

Молекулярные механизмы действия на кость представляются следующим образом: эстрогены воздействуют на рецепторы костной ткани посредством регуляции транскрипции специфических генов-мишеней. Это включает регуляторную транскрипцию протеинов и цитокиноподобных факторов, которые влияют на аутокринные, паракринные и/или эндокринные механизмы [40]. Указанные протеины и цитокины оказывают воздействие в клетках-мишенях или соседних клетках, которые содержат специфические ядерные рецепторы для эстрогенов. Гормонально-рецепторный комплекс связывается как димер со специфическим акцептором, который обозначается как эстроген-отвечающий элемент. Взаимодействие с ним гормонально-рецепторного комплекса приводит к стимуляции транскрипции гена мишени [40, 43].

Непрямое влияние эстрогенов на остеокласты может осуществляться посредством модуляции переноса сигнала от остеобластов к клеткам-предшественникам остеокластов. Предшественники остеобластов продуцируют несколько цитокинов. Происходит это потому, что некоторые из них стимулируют, а другие ингибируют активность остеокластов [35]. Недостаток эстрогенов способствует снижению секреции кальцитонина и повышению чувствительности кости к резорбтивному действию паратиреоидного гормона.

Пик цитоплазматических эстрогенных рецепторов отмечается с середины поздней фолликулярной фазы, а падение – к началу лютеиновой. Имеются рецепторы и андрогенов. Они могут связываться с эстрогенными рецепторами.

После наступления менопаузы вначале возникает дефицит прогестерона, затем эстрогенов и только через 3-5 лет прекращается синтез андрогенов. Эстрогены в это время образуются в надпочечниках за счет превращения предшественников андрогенов. Концентрация эстриола и эстрона несколько выше, чем у женщин такого же возраста, но без выраженного остеопороза. Этому способствует более высокий уровень андростендиона в крови. Степень превращения его в эстрон возрастает. Эстрон и эстриол образуются при метаболизме бета-эстрадиола.

При старении уменьшается в основном остеобластическая функция при сохранении или небольшом уменьшении процессов резорбции. Отмечается параллелизм между уменьшением концентрации половых гормонов и изменениями минеральной плотности костей.

В исследованиях *in vivo* или *in vitro* установлен механизм потери костного вещества при дефиците эстрогенов. У овариэктомированных мышей обнаружено достоверное повышение числа остеокластов на поверхности трабекулярной костной ткани и в местах костной резорбции. При назначении этим животным эстрогенов отмечено уменьшение роста остеокластов за счет торможения интерлейкина-1 (ИЛ-1) и ОНФ [35]. Увеличение концентрации антител к ИЛ-1 предупреждало рост числа остеокластов, но затормозить потерю костной массы не удалось. Активные стимуляторы остеокластогенеза (ИЛ-1, ОНФ и ИЛ-6) вызывают и костную резорбцию. Поэтому полагают, что эстрогены оказывают влияние на костные клетки посредством изменения синтеза и секреции цитокинов [35].

В очищенных культурах остеокластов человека эстрогены снижали резорбцию и секрецию лизосомных протеиназ, усиливали синтез и секрецию коллагена первого типа и дифференциацию клеток с активностью клеточной щелочной фосфатазы [35], оказывали также прямое влияние на почки, усиливая реабсорбцию кальция из канальцевой жидкости. Они влияют на В-лимфоцитоз в костном мозге и на различные варианты генных

рецепторов к витамину D [35].

Эстрогены – ведущие регуляторы костной резорбции. Они предотвращают ее путем подавления активности остеокластов главным образом в стадии ранней дифференцировки [40]. Они регулируют активность генов цитокинов и факторов роста. Выявлено несколько изоформ трансформирующего фактора роста (ТФР-β) и показано, что они специфически стимулируются в остеобластах эстрогенами. Эффект защиты кости создается как эстрогенами, так и антиэстрогенами. Наряду с эстрогенами остеобласты стимулируют α-трансформирующий фактор, кальцитриол (1,25(OH)₂D₃), простагландин E₂, инсулиноподобный фактор роста, паратгормон и гормон роста [35].

В 1993 году исключительное внимание было обращено на роль половых гормонов в репаративном костеобразовании. Этому предшествовали три сообщения на конференции в Гонконге, а также решение американской ортопедической Академии о выделении на изучение этого вопроса 650 млн. долларов. В связи с этим хотелось бы обратить внимание на то, что нами роль половых гормонов в репаративном костеобразовании изучается с 1983 года и к 1986 году был уже изучен гормональный фон у 536 больных после травм и при удлинении конечности [50, 51].

К остеобласт-ингибирующим факторам относятся глюкокортикоиды. На остеобластах находятся цитоплазматические рецепторы к ним, опосредующие прямое действие глюкокортикоидов на кость. В итоге замедляется протеиновый и коллагеновый синтез, снижается синтез РНК [40].

Андрогены играют существенную роль в костном метаболизме как у женщин, так и у мужчин. Наряду с взаимодействием с эстрогенными рецепторами они увеличивают силу и прочность скелетных мышц.

Паратиреоидный гормон (ПТГ) регулирует уровни кальция и фосфора в крови за счет освобождения их из костной ткани, стимуляции реабсорбции кальция и подавления фосфора из гломерулярного фильтрата, а также усиления синтеза в почках кальцитриола. Благодаря ему увеличивается абсорбция кальция и фосфора из кишечника [40].

Кальцитонин – антагонист ПТГ – тормозит остеокластическую костную резорбцию.

Витамин D₃ (кальцитриол - 1,25(OH)₂D₃) образуется в организме после ряда превращений экзогенного витамина D, поступающего либо с пищей, либо синтезирующегося в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей из провитамина D. В эпителии проксимальных почечных канальцев из них под влиянием ПТГ, эстрогенов, СТГ, пролактина, инсулина, кальцитонина образуются два активных метаболита. Они вместе с ПТГ усиливают костную резорбцию, увеличивают реабсорбцию кальция в дистальных почечных канальцах. Один из них - кальцитриол стимулирует абсорб-

ции кальция и фосфора в кишечнике и доставку их к органам и тканям, активацию костного обмена и усиление экскреции кальция с мочой. Второй – $24R,25(OH)_2D_3$ после доставки кальция к участкам оксификации контролирует образование и минерализацию костного матрикса [44].

Кальцитриол контролирует количество выделяемого остеокальцина – неколлагенового белка, который наиболее широко представлен в костном матриксе. Основная физиологическая роль остеокальцина состоит в регуляции минерализации матрикса. При первичном остеопорозе уровень его может быть как нормальным, так и несколько повышенным. Повышенная концентрация бывает у лиц с высоким уровнем костного обмена, а при сенильном остеопорозе уровень декарбоксилированного остеокальцина может сигнализировать об увеличении риска переломов бедра [49].

При отсутствии кальцитриола синтез остеокальцина снижен. Поэтому кальцитриол при длительном применении действует благоприятно на синтез этого белка.

Инсулин стимулирует синтез костного матрикса за счет влияния на дифференцировку остеобластов и увеличения количества коллагенпродуцирующих клеток. Он необходим для минерализации костей и образования хряща. Помимо прямого стимулирующего влияния на костную ткань увеличивает продукцию ИРФ-1 печенью [40].

Простагландины [E_2 ($ПГЕ_2$)] усиливают резорбцию кости при иммобилизации и воспалении.

Остеопороз у детей. Ювенильный остеопороз встречается в возрасте от 1,5 до 21 года, но чаще всего в 10-11 лет. Характеризуется генерализованным уменьшением минеральной плотности. Иногда его клинические проявления заметны при рождении или возникают в раннем детстве, перед или после пубертата [48]. Проявляется болями в спине, голенях и стопах, затрудняющими ходьбу [40]. Может быть у молодых людей при ускоренном росте. В основе патогенеза лежит снижение образования матрикса кости и дисбаланс между минерализацией и резорбцией [48]. Большое значение придается дефициту кальцитриола ($1,25(OH)_2D_3$). Имеет значение ослабление механической нагрузки и напряжения на кости. При осмотре наблюдается кифоз либо кифосколиоз в грудном отделе позвоночника, «куриная» деформация грудной клетки, характерны компрессионные переломы тел позвонков и костей конечностей. При исследовании гормонов и биохимических проб изменений не выявляется. Прогноз благоприятен, но развившиеся деформации необратимы.

Остеопороз у детей и юношей исследовался в трех аспектах: клинико-генетическом, биохимическом и морфологическом. Полученные данные свидетельствуют о генетической природе патологии, нарушении регуляторных механизмов синтеза на уровне сигнальных молекул и рецепторного

аппарата. Воздействие возможно на уровне клеточной и молекулярной инженерии [37].

При обследовании большой группы (3000) подростков и молодых мужчин (14-24 лет) с патологией позвоночника остеопенический синдром как самостоятельная нозологическая группа был выявлен в 14% случаев. У остальных пациентов он входил в симптомокомплекс сколиоза (45%), остеохондроза (32%) и юношеского кифоза (17%) [39].

Дегенеративно-дистрофическим заболеваниям костей у детей предшествует ранняя стадия заболевания – остеопения. Наиболее часто поражаются кости позвоночника. Минеральная плотность обычно снижена до 67-87% [36]. При решении вопроса о наличии патологии следует опираться на результаты динамических исследований в одном и том же месте, а не в одноименной симметричной кости [38]. В стадии фрагментации отмечено некоторое повышение минерализации, а при склерозе – повышение от 98 до 132% [36].

В патогенезе постменопаузного остеопороза ведущим пусковым фактором является дефицит эстрогенов, вызывающий резкое ускорение обмена веществ и усиление потери костной массы. Начальная минеральная плотность и скорость потери минералов являются детерминантами для риска развития остеопороза [35].

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ), как правило, оказывает выраженный антирезорбтивный эффект, так как у остеобластов есть эстрогенные рецепторы. Дефицит эстрогенов способствует продукции остеобластами фактора, стимулирующего активность остеокластов и их дифференцировку, что обуславливает повышенную резорбцию кости. Имеет значение снижение абсорбции кальция в кишечнике и вторично обусловленный дефицит витамина D [34].

Переломы проксимальной трети бедренной кости возникают у лиц пожилого возраста в 87% случаев в результате падений на бок (на область большого вертела) и спину с высоты роста (86%) при медленном темпе ходьбы. Падение со стула или кровати дают 8% переломов. У 20% пострадавших были переломы и других локализаций. Причины падений – сердечно-сосудистые (вертебральная и церебральная недостаточность), нервно-мышечные, опорно-двигательные, обусловленные нарушением зрения и случайные (запнулся, подскользнулся). Имеет значение дезинтегрированность движений. Для того чтобы говорить о последнем, проводили опрос по психологическому тесту (MMST) и изучали нарушения равновесия. Среди лиц с церебральной патологией выявлены изменения адаптационной реакции и сниженный мышечный паттерн – тонуса и силы мышц, вследствие чего уменьшается их механическое воздействие на кость. Для начала процесса резорбции имеют значение особенности динамических нагрузок и характер деформации кости.

Кристаллы минералов кости, функционирующие как пьезоэлектрические датчики, преобразующие механическое воздействие в электрические сигналы, меньше генерируют энергии и этим уменьшают стимуляцию образования кости [3]. Вот почему скорость потери кости при иммобилизации и невесомости в 5-20 раз больше, чем при других причинах деминерализации [4]. Реакция проявляется потерей минералов в осевом скелете, которая в 10 раз больше, чем в добавочном. Поэтому наблюдается диспропорциональная убыль их в костях, на которые падает нагрузка тела [5, 6].

В результате уменьшения двигательной активности ослабляется прямое нервное влияние на кость, изменяется диаметр кровеносных сосудов и скорость тока крови в них, нарушается проницаемость сосудов и развивается фиброз тканей [7]. При продолжительной иммобилизации в плазме уменьшается концентрация соматотропина, кальцитонина, глюкагона, катехоламинов, тиреостимулирующего гормона и паратирин [6, 8]. Описан высокомолекулярный белок со специфической митогенной активностью к кости и хрящу. Высказано суждение о возможной его роли в потере кости при иммобилизации [9]. Влияние измененной (уменьшенной) механической нагрузки на скелет может быть существенным дополнительным фактором, влияющим, в первую очередь, на обменные процессы. Они ускоряются в 2 раза. Об этом свидетельствуют биохимические маркеры костного обмена. Принимают участие также гормоны, цитокины, факторы роста. В пище недостает кальция. Ускоряется обмен пирофосфата, увеличивается содержание паратирин, кальцитонина, ослабляется активность L-гидролаз. Снижение уровня остеокальцина (в 2,5 раза) указывает на угнетение процессов костеобразования. Об усилении костной резорбции (в 1,5 раза) свидетельствует экскреция оксипролина с мочой и гиперкальциурия.

При ослаблении силы давления мышц на кость в компактном веществе, например, в проксимальной трети большеберцовой кости на месте прикрепления к ней мышц, также может наблюдаться потеря минеральных веществ, аналогичная в трабекулярной кости (1-1,3% за неделю), в то время как в диафизе деминерализация составляет всего лишь 0,2%. Восстановление МП в компактном веществе происходит в 5-10 раз дольше, чем в процессе деминерализации [10].

Число переломов проксимального конца бедренной кости прямо связано с изменением потребления как кальция, так и белка и указывает на важную роль кислотно-щелочного равновесия. Экскреция кальция повышена [11] при употреблении в пищу сильно кислых продуктов, увеличении потребления натрия, хотя кость идеально поддерживает кислотно-щелочное равновесие, так как содержит достаточное количество щелочи и буферного вещества. Большое потребление белка

увеличивает эндогенное образование кислоты и приводит к повышению потери кальция в почках в результате отрицательного баланса. Ацидоз комбинируется с повышенным уровнем паратирин, что стимулирует резорбцию.

Постменопаузный остеопороз развивается в течение 15-20 лет в силу снижения активности остеобластов. Для данного, а также гипогонадного ОП характерны преимущественно потери трабекулярной костной ткани: трабекулы теряют структуру, ослабляется прочность костей, в частности тел позвонков, ребер, лучевой кости в «типичном месте» (остеопороз 1-го типа).

Сенильный (старческий) синдром встречается после 70 лет. Обусловлен он не только дефицитом половых стероидов и кальцитонина, но и отрицательным кальциевым балансом. Проявляется в снижении активности остеобластов и ослаблении синтеза витамина D, что приводит к уменьшению абсорбции кальция в кишечнике и вторичному гиперпаратиреозу и повышенной резорбции костной ткани. Для старческого ОП характерно преобладание поражения кортикальной костной ткани (ОП 2-го типа). Клинически это проявляется более частыми переломами трубчатых костей и шейки бедра, но нередки и множественные клиновидные переломы позвонков [12]. Переломы шейки происходят в результате падения и хрупкости кости.

Сенильный и постменопаузный остеопороз являются наиболее распространенными формами метаболических остеопатий и составляют до 85% вариантов остеопороза.

При морфологических исследованиях показано, что в 80-90 лет суммарная потеря костной массы у женщин в вертикальной и горизонтальной плоскостях составляет соответственно 51 и 64%, у мужчин - 38 и 29%. Средняя ширина трабекул в вертикальной плоскости у женщин меньше на 26%, у мужчин - на 20%. В горизонтальной - у женщин уменьшалась на 20%, у мужчин - не изменялась. Суммарное число у женщин убывает только в вертикальной плоскости. Возрастная потеря кости в центре тела позвонка у женщин составляет 60%, у мужчин - 45% [13]. Резорбция трубчатых костей начинается со стороны внутренней (эндостальной) поверхности [13]. К более ранней деминерализации приводит беременность и длительная лактация.

Избыточная или недостаточная секреция большинства гормонов в любом возрасте ведет к развитию ОП [34]. Например, избыток глюкокортикоидов подавляет костеобразование, снижается всасывание кальция в кишечнике и повышается его экскреция почками, что приводит к вторичному гиперпаратиреозу и повышенной костной резорбции. Механизм развития ОП при гипогонадизме у женщин в репродуктивном возрасте аналогичен постменопаузному. Снижение андрогенной функции у мужчин ведет к снижению кос-

теобразованию и развитию ОП с высоким костным обменом.

Любые заболевания желудка, кишечника, печени, поджелудочной железы сопровождаются нарушением всасывания и обмена витамина D и его метаболитов, а также мальабсорбцией кальция. Печень обладает большими резервными возможностями, поэтому нарушения костного метаболизма встречаются редко.

Локальный остеопороз обусловлен перераспределением нагрузки в этом месте. Атрофия альвеолярных отростков челюсти может служить дополнительным диагностическим признаком остеопороза. У тех, кто перенес перелом Коллиса, наблюдается генерализованная остеопения, за исключением бедренной кости.

Прямым определением кальция фосфата в кости в эксперименте и посредством остеоденситометрии в клинике установлено, что во время консолидации перелома и после ортопедических вмешательств скелет в целом теряет 10-15% минеральной фазы [45]. Остеопороз после скелетной травмы и других причин (гипокинезия, пониженная гравитация) имеет общие черты: потеря минерала происходит преимущественно за счет аморфного кальция фосфата и сопровождается нарушением кислотно-щелочного баланса, избирательным остеолитом – снижением общего содержания неколлагеновых белков с изменением соотношения между протеогликанами и сиалопротеидами. Мобилизация в начальной фазе депонированных в костной ткани монокинов углубляет нарушение скелетного гомеостаза. Потеря минерала при посттравматическом остеопорозе происходит при высоком уровне кальцитонина, поэтому нецелесообразно применение его препаратов [45].

Есть мнение [46], что при остеопорозе разрушаются костные балочки, а если уменьшается минеральная плотность, то это состояние называют остеомалицией. Выраженные формы остеомалиции встречаются в пожилом возрасте. Остеопороз и остеомалиция обычно сочетаются, но преобладает что-то одно.

Прочность кости зависит от МП и строения матрикса. МП у человека с достаточной степенью точности (воспроизводимость результата $\pm 2\%$) может быть измерена методом фотонной абсорбциометрии. МП – наиболее существенный критерий для предсказания переломов.

Потеря массы костной и мышечной тканей происходит однонаправленно. Подтверждением этому служит параллелизм между весом длинной мышцы спины и сухим весом третьего поясничного позвонка [14].

По данным исследований в Европе, Центральной Америке, Африке, США, России, у людей в возрасте 20-25 лет существует баланс между образованием кости и резорбцией ее. К 30-ти годам он становится неустойчивым, а в 35-40 – отрицательным. Убыль минералов за год составляет 1%. Воз-

растная потеря происходит у всех, но скорость разная. У мужчин она начинается на 10 лет позже (при больших индивидуальных различиях).

Величина потери минералов в позвоночнике за первые три года постменопаузы – 3-5% ежегодно [15]. Это в два раза больше, чем в компактной кости. У женщин в 40-50 лет потеря суммарной массы кости составляет 2,5%, в 50-60 лет – 7,8%, в 61-70 лет несколько замедляется – 6,4; в 71-80 – 7,8%, то есть вновь ускоряется.

Для количественной оценки сдвигов минеральной плотности в отдельных костях, а также выяснения роли диеты и кальция у 423 женщин 60-80 лет (средний возраст 70 ± 5 лет) изучали степень изменения МП в диафизе лучевой кости, позвоночнике и проксимальном диафизе бедра (шейка, пространство Варда). В позвоночнике МП оказалась сниженной на 20-25%, а в пространстве Варда – на 35% [16, 17]. У мужчин после 50 лет потеря минералов в два раза меньше, чем у женщин. Убыль минералов уменьшается при богатой диете и потреблении кальция в количестве 1000-1200 мг/день. Ускоряется потеря при снижении потребления кальция ниже 400 мг в день. Обнаружена и тенденция к уменьшению белковой массы кости (об этом судят по снижению величины калия). Особенно она заметна у женщин. У них, в соответствии с меньшим объемом мышц (на 22% по сравнению с мужчинами), меньше костная масса и за период 36-70 лет теряется 24% минералов, а общая масса скелета в течение 10 лет после менопаузы уменьшается на 30%. Рост становится меньше за каждые 10 лет на 3 см. У 50% женщин старше 65 лет прочность костей ниже порога из-за убыли минералов [18].

С целью изучения влияния менопаузы на изменение МП 113 женщин в возрасте 20-89 лет были разбиты на три группы: 1) 20-44 года; 2) 49-59 лет; 3) 60-89 лет. Менопауза у них наступила в $49,5 \pm 2,7$ года. МП уменьшалась в основном в позвоночнике, пяточной кости и в меньшей мере в диафизе лучевой. В диафизе бедренной кости МП была снижена после 70 лет, что приводило к возникновению переломов [19]. Скорость потери МП в костях предплечья в 46-54 года составляет 1,6% за год. В течение 1-2-х лет раннего постменопаузного периода увеличивалась до 2%, в последующие 4 года составляла 1,5%. Эти сведения указывают на то, что уменьшение эстрогенов ведет к потере и кортикальной кости концевой скелета.

У предменопаузных женщин (46-49 лет) в средней фаланге второго пальца (преимущественно кортикальная кость) потеря минералов составляет 1,4% за год, в постменопаузном периоде (50-57 лет) – 3,5% и в возрасте 58-73 лет – 0,8%. Возрастная потеря кости обусловлена остеокластической резорбцией.

Средняя величина потери кальция (он составляет 38% от суммарного количества минералов в скелете) в возрасте 30-50 лет равна 3,8 г/год, после

55 лет - 7,8 г/год. В 80 лет суммарная потеря у женщин составляет 250 г (28% от содержания в возрасте 30 лет). У негров (мужчин и женщин) кальция, фосфора, натрия, хлора, калия больше на 8%, чем у белых людей аналогичного возраста [20].

Наиболее полные справочные таблицы о МП в костях верхней [21] и нижней конечностей [22] в возрасте 5-85 лет у практически здоровых людей составлены А.А. Свешниковым в РНЦ "ВТО" им. академика Г.А. Илизарова. В процессе изучения изменения МП при лечении переломов и удлинении конечностей в условиях чрескостного остеосинтеза внесен существенный вклад в патогенез остеопороза [23]. Такие наблюдения проводятся уже в течение 25 лет [24].

МП при переломах на почве остеопороза. При переломах позвоночника количество минералов в нем ниже на 10-15%, а в проксимальном отделе бедренной кости - на 25-30% [25]. Суммарная величина минералов в скелете снижена на 33% (при переломах шейки бедренной кости - на 45%). Обусловленная постменопаузой потеря минералов к этому времени составляла 20%. Остальные 13-25% были причиной низкой исходной [15,16] массы. Вот почему по абсолютному значению МП можно предсказывать риск большинства переломов за исключением костей черепа, кисти и стопы [26]. МП намного более точный показатель, чем данные рентгенографии [18]. Большинство переломов наблюдается там, где тонкий кортикальный слой, и на трабекулярную кость приходится при опоре значительная часть нагрузки. Это тела позвонков, проксимальный отдел бедренной и плечевой костей, дистальный метафиз лучевой кости у лучезапястного сустава. Осевой скелет содержит много клеток красного костного мозга и костные клетки-предшественники. Здесь лучше кровообращение, в 10 раз больше метаболическая активность. Поэтому эти кости реагируют быстрее и потеря МП значительнее [27, 28].

Факторами риска переломов, не связанными с минеральной плотностью, являются пожилой возраст, отягощенная наследственность, чрезмерная подверженность падениям и анамнез перенесенных переломов в возрасте старше 40 лет. Риск

серьезно возрастает при потере массы кости на 20%. Возникают они чаще всего от незначительных механических воздействий (хрупкие переломы).

Если принять число переломов у женщин в 40 лет за 100%, то к 60 годам оно увеличивается в 10 раз. В 70 лет переломы Коллиса составляют 50 на 10 тысяч населения. У мужчин в этом возрасте они появляются только при сильных воздействиях.

В средней полосе России средняя частота переломов шейки бедренной кости колеблется от 67-77 для женщин и 40-45 для мужчин на 10 000 населения. В Тюмени у мужчин частота переломов проксимального отдела бедра составляет 78,8 на 100.000, в Екатеринбурге - 78,6 на 100.000. У женщин в Тюмени частота переломов проксимального отдела - 122,5 на 100.000 [47].

В США ежегодно бывает 1,8 млн переломов, в том числе 185-200 тысяч в проксимальной трети бедренной кости. Смертность в течение 6 месяцев составляет 12-20%, через год - 30-50% [29, 30]. Для возраста 70-80 лет характерны также переломы большеберцовой кости и костей таза [31, 32].

В возрасте около 90 лет риск переломов шейных позвонков и большого вертела у женщин составляет 25%, у мужчин - 10%. Ежегодно у женщин происходит в 4-10 раз больше переломов шейки бедренной кости, большого вертела и переломов Коллиса [13]. Переломы вертелов составляют 51,5% от числа переломов бедренной кости. Стоимость их лечения - 3,8 млрд долларов [33], а с мероприятиями по реабилитации - 7 млрд. [22].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные позволяют определить основные нераскрытые моменты в изучении патогенеза остеопороза. Среди практически не изученных вопросов - процессы всасывания в желудочно-кишечном тракте, роль половых гормонов в удержании минеральных веществ в скелете, изменения психологического статуса, функционального состояния почек и его влияния на обмен кальция.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 01-04-96422).

ЛИТЕРАТУРА

1. Risk factors for spinal osteoporosis in man / E. Seeman, L.J. Melton, W.M. O'Fallen, B.L. Riggs // Am. J. Med. - 1983. - Vol. 75. - P. 977-983.
2. Orwoll E.S., Klein R.F. Osteoporosis in men // Endocr. Rev. - 1995. - Vol. 16. - P. 87-116.
3. Prediction of body composition by age, height, weight and skinfold thickness in normal adults / C. Hassager, A. Gotfredsen, J. Jensen, C. Christiansen // Metabolism. - 1986. - Vol. 35. - P. 1081-1084.
4. Mazess R.B., Whedon G.D. Immobilization and bone // Calcif. Tiss. Int. - 1983. - Vol. 35. - P. 265-267.
5. Aloia J.F. Exercise and skeletal health // J. Am. Geriatrics Soc. - 1981. - Vol. 29. - P. 104-107.
6. Basset C.A. Biologic significance of piezoelectricity // Calcif. Tiss. Res. - 1968. - Vol. 1. - P. 252-272.
7. Ellis K.J., Cohn S.H. Correlation between skeletal calcium mass and muscle mass in man // J. Appl. Physiol. - 1975. - Vol. 38. - P. 455-460.
8. Bone involution decrease in exercising middle-aged women / E.L. Smith, P.E. Smith, C.J. Ensign, M.M. Shea // Calcif. Tissue Int. - 1984. - Vol. 36. - P. 129-138.
9. Formation mineralization and resorption of bone in vitamin D deficient rats / D.I. Baylink, M. Stautfer, I. Wergedal, C. Ridi // J. Clin. Invest. - 1970. - Vol. 49. - P. 1122-1134.
10. Mazess R.B., Whedon G.D. Immobilization and bone // Calcif. Tiss. Int. - 1983. - Vol. 35. - P. 265-267.
11. Renal leak of calcium in postmenopausal osteoporosis / B.E. Nordin, M. Horowitz, A. Need, H.A. Morris // Clin. Endocrinol. - 1994. - Vol. 41. -

- P. 41-45.
12. Jensen G.F., Christiansen C., Boesen J. Relationship between bone mineral content and frequency of postmenopausal fractures // *Acta Med. Scand.* - 1983. - Vol. 213. - P. 61-63.
 13. Gam S.M. Adult bone loss fracture epidemiology and nutritional implications // *Nutrition.* - 1973. - Vol. 27. - P. 107-115.
 14. Doyle F.H., Brown J., Lachance C. Relation between bone mass and muscle weight // *Lancet.* - 1970. - Vol. 1. - P. 391-393.
 15. The climacteric, part I: congruence of osteoporosis vasomotor instability and urogenital deterioration / J.A. Favez, Sh. Badawy, C.R. Nezhat, B.F. Valle // *The female patient.* - 1987. - Vol. 12. - P. 62-73.
 16. Mazess R.B., Barden H.S., Ettinger M. Radial and spinal bone mineral density in a patient population // *Arthritis and Rheumatism.* - 1988. - Vol. 31, N 7. - P. 891-897.
 17. Bone density of the radius, spine and proximal femur in osteoporosis / R.B. Mazess, H.S. Barden, M. Ettinger, E. Schultz // *J. Bone Min. Res.* - 1988. - Vol. 3, N 1. - P. 13-18.
 18. Изменение минеральных веществ в сегменте при переломах луча в типичном месте / С.П. Бойчук, О.В. Зюзюкина, А.А. Свешников, Н.В. Офицерова // *Метод Илизарова: достижения и перспективы: Тез. докл. междунар. конф. – Курган, 1993.* - С. 23-24.
 19. Roos Ph.D., Wasnich R.D., Vogel J.M. Detection of prefracture spinal osteoporosis using bone mineral absorptiometry // *J. Bone Min. Res.* - 1988. - Vol. 3. - P. 1-11.
 20. Cohn S.H., Abesamis C., Yasumura S. Comparative skeletal mass and radial bone mineral content in black and white woman // *Metabolism.* - 1977. - Vol. 26. - P. 171-179.
 21. Свешников А.А. Возрастные изменения минеральных компонентов костной ткани по данным фотонной абсорбциометрии // *Физиология человека.* - 1987. - № 3. - С. 507-510.
 22. Свешников А.А. Возрастные изменения содержания минеральных веществ в костях нижней конечности здорового человека // *Физиология человека.* - 1989. - № 1. - С. 148-153.
 23. Свешников А.А. Материалы к разработке комплексной схемы коррективки функциональных изменений в органах при чрескостном остеосинтезе // *Гений ортопедии.* - 1999. - № 1. - С. 48-52.
 24. Свешников А.А. Остеопороз: проблема профилактики переломов // *Гений ортопедии.* - 2000. - № 2. - С. 61-67.
 25. Bone density of the radius, spine and proximal femur in osteoporosis / R.B. Mazess, H.S. Barden, M. Ettinger, E. Schultz // *J. Bone Min. Res.* - 1988. - Vol. 3, N 1. - P. 13-18.
 26. Riggs B.L., Melton L.J. Involutional osteoporosis // *New England J. Med.* - 1986. - N 314. - P. 1676-1686.
 27. Chalmers J. Geographical variation in senile osteoporosis: The association with physical activity // *J. Bone Jt. Surg.* - 1970. - Vol. 52-A. - P. 667-675.
 28. Chalmers J. Distribution of osteoporosis changes in the ageing skeleton // *Clin. Endocrinol. Metab.* - 1973. - Vol. 2. - P. 203-220.
 29. Avioli L.V. Postmenopausal osteoporosis: prevention versus cure // *Fed. Proc.* - 1981. - Vol. 40. - P. 2418-2422.
 30. Riggs B.L., Melton L.J. Involutional osteoporosis // *New England J. Med.* - 1986. - N 314. - P. 1676-1686.
 31. Pearce C. Considerations for osteoporosis screening // *Administrative radiology.* - 1987. - N 1. - P. 24-27.
 32. Pearson J., Dequeker J., Reeve J. Dual x-ray absorptiometry of the proximal femur: normal European values standardized with the European spine phantom // *J. Bone Miner. Res.* - 1995. - Vol. 10. - P. 315-324.
 33. Davis M.R. Osteoporosis detection - screening the screens // *Contemporary OB/Gyn.* - 1986. - N 12. - P. 95-103.
 34. Рожинская Л.Я. Остеопороз: диагностика нарушений метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена (лекция) // *Клин. лаб. диагностика.* - 1998. - № 5. - С. 25-32.
 35. Сметник В.П. Теоретические аспекты влияния дефицита эстрогенов и заместительной гормонотерапии на костную ткань // *Тезисы лекций и докладов третьего Росс. симпозиума по остеопорозу.* - СПб., 2000. - С. 48-51.
 36. Агафонов Д.В. и др. Остеометрия в диагностике дегенеративно-дистрофических заболеваний у детей / Д.В. Агафонов, В.И. Струков, Г.Н. Алексеев, А.Н. Астафьева. - СПб., 1997. - 188 с.
 37. Клинико-генетическое исследование юношеского остеопороза / А.М. Зайдман, Е.В. Калашникова, Е.И. Аксенович и др. // *Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии: Тез. докл. конф. с междунар. участ.* - М.: ГУН ЦНИИТО, 2000. - С. 157-158.
 38. Асимметрия минеральной плотности костной ткани у детей / Н.А. Карлова, С.В. Кочанова, О.М. Жорина, Л.А. Иванова // *Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии: Тез. докл. конф. с междунар. участ.* - М.: ГУН ЦНИИТО, 2000. - С. 158-159.
 39. Малинин В.Л., Войтович А.В., Садофьева В.И. Клинико-рентгенологическая характеристика остеопенического синдрома у подростков и лиц молодого возраста // *Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии: Тез. докл. конф. с междунар. участ.* - М.: ГУН ЦНИИТО, 2000. - С. 162-163.
 40. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. - М.: Издатель Мокеев, 2000. - 196 с.
 41. Eriksen T.F., Colvard D.S., Berg N.J. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells // *Science.* - 1988. - Vol. 241. - P. 84-86.
 42. Komm B.S., Terpening C.M., Benz D.J. Estrogen binding receptor mRNA and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells // *Science.* - 1988. - Vol. 241. - P. 81-84.
 43. Parkers M.B. Steroid and related receptors // *Curr. Opin. Cell Biol.* - 1993. - Vol. 5. - P. 499-504.
 44. Рожинская Л.Я. Остеопороз: диагностика нарушений метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена (лекция) // *Клин. лаб. диагностика.* - 1998. - № 5. - С. 25-32.
 45. Десятниченко К.С., Свешников А.А., Лунова С.Н. Исследования по проблеме остеопороза в РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова // *Тезисы лекций и докладов третьего Росс. симпозиума по остеопорозу.* - СПб., 2000. - С. 146-147.
 46. Жарков П.Л., Рассохин Б.М. Патоморфологическая сущность остеопении (остеопороза и остеомалации) // *Тезисы первого Российского симпозиума по остеопорозу.* - М., 1995. - С. 84.
 47. Беневоленская Л.И. Остеопороз – актуальная проблема медицины // *Остеопороз и остеопатии.* - 1998. - № 1. - С. 4 – 7.
 48. Марова Е.И. Классификация остеопороза // *Остеопороз и остеопатии.* - 1998. - № 1. - С. 8-12.
 49. Delmas P.D., Gamero H. Biological markers of bone turnover in osteoporosis // *Osteoporosis / Eds. J. Stevenson and R. Lindsay.* - London: Chapman and Hall Medical, 1998. - P. 117-136.
 50. Свешников А.А., Офицерова Н.В., Ральникова С.В. Гормональная регуляция репаративного костеобразования при переломах // *Стресс и функциональные нарушения: Материалы науч.-практ. конф. – Кишинев, 1984.* - С. 89-90.
 51. Свешников А.А., Офицерова Н.В. Радиоиммунологический метод в познании гормональной регуляции репаративного костеобразования // *Ортопед. травматол.* - 1986. - № 2. - С. 67-70.

Рукопись поступила 21.04.01.