

А.Л. ВЁРТКИН
А.В. НАУМОВ

ОСТЕОПОРОЗ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

Антон Вячеславович Наумов
Аркадий Львович Верткин

Остеопороз

Серия «Амбулаторный прием»

Текст предоставлен правообладателем
http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=8683854
Остеопороз / А.Л. Вёрткин, А.В. Наумов.: Эксмо; Москва; 2015
ISBN 978-5-699-71343-1

Аннотация

Остеопороз, лидер среди заболеваний костей и суставов, требует особенно взвешенного подхода в терапии. Недостаточная диагностика и побочные эффекты от медикаментозной профилактики, затрагивающие коронарные артерии, – вот только некоторые из актуальных проблем ведения больных с таким диагнозом.

А.Л. Вёрткин и соавторы детально рассматривают патогенез, диагностику и фармакотерапию остеопороза в неразрывной связи с кардиологическими рисками.

Клинические случаи, данные актуальных исследований и сравнительный анализ схем по профилактике и лечению остеопороза, а также практические рекомендации делают пособие незаменимым в практике терапевтов, травматологов, ревматологов и ортопедов.

Содержание

Ключевые слова и список сокращений 5
Введение 6
Остеопороз в клинической практике 7
Эпидемиология остеопороза и остеопоротических переломов: информация к размышлению 17
Эпидемиология переломов в РФ 18
Выводы после изучения официальных данных 20
Ключевые звенья патогенеза остеопороза 23
Остеобластогенез 24
Остеокластогенез 25
Патология 26
Патогенетические взаимосвязи кардиоваскулярных заболеваний и остеопороза 29
Общие патогенетические механизмы 42
Костные морфогенетические белки (BMP) 44
Сигнальный путь RANKL-RANK-OPG 45
Конец ознакомительного фрагмента. 46

А.Л. Вёрткин, А.В. Наумов
Остеопороз

Аркадий Львович Вёрткин – руководитель Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи (ННПОСМП) и Междисциплинарной организации специалистов по изучению возрастной инволюции (МОСИВИ), заслуженный деятель науки РФ, профессор, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (МГМСУ)

Антон Вячеславович Наумов – д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Ключевые слова и список сокращений

Остеопороз, переломы, костное ремоделирование, кальцификация сосудов, кардиоваскулярный риск, амбулаторная служба, бифосфонаты, алендронат, золедронат, ибандронат, неблагоприятные реакции, заместительная гормональная терапия, ралоксифен, паратиреодиный гормон, терипаратид, деносумаб, витамин D.

Сокращения:

ALP – костная щелочная фосфатаза
BSPII – костный сиалопротеин 2
M-CSF – макрофагальный колониестимулирующий фактор 1
RANK – активатор ядерного фактора Кβ
RANKL – активатор рецепторов ядерного фактора Кβ лиганд.
RUNX2 – фактор транскрипции 2, содержащий домен Runt
TGF-ß – трансформирующий фактор роста
TRAP – тартрат-резистентная кислая фосфатаза
ГМК – гладкомышечные клетки
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МПКТ – минеральная плотность костной ткани
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОБ – остеобласты
ОК – остеокласты
ОПГ – остеопротегерин
ОПН – остеопонтин (НЕ OPN)
ПТГ – паратиреоидный гормон
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ФНО-α – фактор некроза опухоли α

Введение

Последние 15 лет сильно преобразили современную клиническую практику. Мы расширили собственные номенклатурные понятия, узнали о полиморбидности и ее патогенетических основах. И этот список можно продолжать бесконечно.

Одним из новых терминов рутинной практики можно считать ОСТЕОПОРОЗ (ОП). Первое десятилетие XX века было объявлено «Десятилетием костно-суставных заболеваний», где остеопороз занимал лидирующие позиции.

Мы заметно чаще стали обращать внимание на появление в клинических диагнозах: «Перелом шейки бедра. Тяжелый остеопороз».

Путь последних 15 лет был ознаменован взлетом и падением интереса клиницистов к этой болезни. Появлялись сведения о тотальной пандемии, рекомендовалась «поголовная» профилактика и скрининг ОП. Диагностическими критериями долго служили лишь результаты костной денситометрии, ограниченной по доступности широким слоям населения во всем мире. Несколько лет назад клиницисты вооружились скрининговой шкалой FRAX, которая допускает расчет риска без денситометрических показателей, определяющий решение о назначении лекарств.

Широкое внедрение медикаментозной профилактики ОП со временем подняла иной кластер вопросов, касающихся безопасности антиостеопоротической терапии для кардиологических больных.

За широким назначением комбинированных препаратов кальция и витамина D_3 мы все чаще стали замечать увеличение кальцификации коронарных артерий. А в ряде клинических исследований установлено, что риск этого нежелательного эффекта больше, чем польза от приема таблетированного кальция для профилактики ОП-переломов у ряда кардиологических пациентов. В 2014 г. был опубликован ряд сведений о кардиотоксичности стронция ранелата.

Данное пособие содержит критический анализ ситуации в реальной клинической практике и предложит современные рекомендации по ведению остеопороза.

Остеопороз в клинической практике

Больной с жалобами на боли в поясничной области

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больной М. 63 лет обратился к участковому терапевту с жалобами на боли в поясничной области.

На пенсии 3 года, ранее работал школьным учителем физики.

Инвалидности нет. Проживает в 3-комнатной светлой квартире с женой (64 года). Имеет сына (42 года) и дочь (39 лет). Дети занимают руководящие должности.

Питание полноценное, адекватное (мясо и овощи ежедневно; птица, рыба – 2–3 раза в неделю).

Больной М. обратился с жалобами на боли в поясничной области. Из анамнеза известно, что болевой синдром усилился и не проходит после подъема тяжести.

Запись в амбулаторной карте: *Жалобы на боли в области поясницы. Боли начались после подъема тяжести. Ранее боль в спине беспокоила редко.*

Состояние удовлетворительное. АД 160/70 мм. рт. ст. ЧСС – 87, ЧД – 17. В легких хрипов нет. Cor тоны ритмичны. Живот б/б.

Диагноз: остеохондроз, дорсопатия. Артериальная гипертензия

Рекомендовано: рентген поясничного отдела позвоночника, консультация невролога в плане. Мелоксикам 15 мг в день в/м, мидокалм 50 мг 2 раза в день, финалгон, бисопролол 10 мг – 1 таблетка в день.

На 3-й день после состоявшегося осмотра участковым врачом выполнена рентгенограмма поясничного отдела позвоночника (см. рис. 1).

Заключение в поликлинике: остеохондроз поясничного отдела позвоночника, остеофиты всех поясничных позвонков. Компрессионные изменения L4.

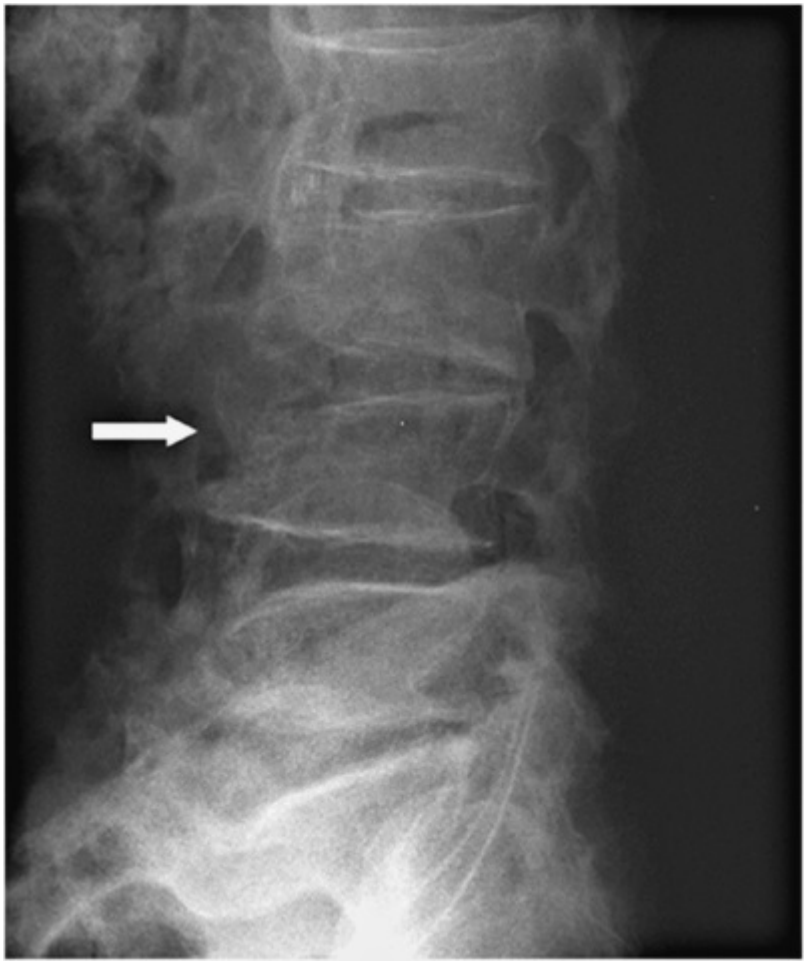


Рисунок 1. Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника

Запись в амбулаторной карте на следующий день после рентгенографии: *Жалобы на боли в области поясницы сохраняются. Отмечено некоторое улучшение.*

Состояние удовлетворительное. АД 170/90 мм. рт. ст. ЧСС – 84, ЧД – 19. В легких хрипов нет. Cor тоны ритмичны. Живот б/б.

Диагноз: тот же

Рекомендовано: лечение продолжить, добавить индапамид 2,5 мг в день

Далее больной обратился за консультацией в диагностический центр многопрофильного стационара.

Анамнез заболевания

Боли в нижней части спины рецидивировали 18 дней назад после поднятия тяжести.

В течение 10 дней использовал «народные» методы лечения и диклофенак натрия в дозе 100 мг в сутки.

Далее обратился в участковую поликлинику, где было назначено и проведено лечение без видимого эффекта.

Боли в нижней части спины стали беспокоить на протяжении последних 5 лет, в том числе в ночное время. Кроме того, в ночные часы беспокоит болезненность в икроножных мышцах.

Периодически принимает НПВП (диклофенак натрия, нимесулид, мелоксикам и пр.). Эффект от терапии кратковременный. Около 2 лет беспокоят боли в коленных суставах, а на

протяжении года – и утренняя скованность в коленных суставах, длящаяся около 15 минут. В течение последних 7 дней усилились и боли в суставах.

В течение последних 11 лет – повышение артериального давления. Максимальные цифры АД – 220/120 мм. рт. ст. На фоне постоянного приема эналаприла (10 мг в сутки) и гипотиазида (12,5 мг в сутки) поддерживается уровень АД – 140/80 мм. рт. ст. По совету кардиолога 2 раза в год принимает пирацетам и комбинированный препарат калия с магнием. 7 лет назад принимал ацетилсалициловую кислоту в дозе 125 мг 1 раз в день в течение 12 месяцев.

Минимум 3 раза за ночь встает помочиться, расстояние до туалета проходит с трудом из-за болевых ощущений в нижней части спины.

Анамнез жизни

На протяжении всей жизни больной непрофессионально занимался большим теннисом и плаванием. Курит более 30 лет до 10 сигарет в день, в трудоспособном возрасте количество выкуриваемых сигарет в день достигало 20. Алкоголем не злоупотребляет. Тяжелых инфекционных заболеваний не имел. Эпидемиологический анамнез без особенностей.

Сексуальных отношений с женой не имеет более 7 лет по причине эректильной дисфункции. В это же время стал замечать нарастающую слабость, повышение веса, частое отсутствие настроения, раздражительность.

Последние 2 года отмечается ночная поллакиурия (ночное мочеиспускание).

Особенности, выявленные при осмотре пациента

Вес больного – 118 кг. Рост – 178 см (однако, по утверждению больного, в 51 год рост составлял 184 см).

При аускультации сердца выявлен «дующий» систолический шум, с максимумом звучания над проекцией аорты.

Суставы визуально не изменены, отмечается болезненность при пальпации икроножных мышц.

Пульс на подколенных артериях, артериях стопы сохранен.

Балл по опроснику IIEF (симптомы нарушений мочеиспускания) – 21.

Оценка клинических симптомов андрогенного дефицита по опроснику AMS – 52.

В результате изучения представленной рентгенографии мы констатируем наличие дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника в форме остеоартритических изменений (включая деградацию межпозвонкового хряща); возможны протрузии дисков. Следует отметить, что, помимо вышеописанного, обращает на себя внимание остеопороз тел позвонков с компрессионным переломом L_4.

Таблица 1

Результаты костной денситометрии

Локализация измерения	Общий по проксимальному отделу бедра	Общий по поясничным позвонкам	Дистальный отдел предплечья
Значение Т-критерия	(-3,2) СО	(-3,4) СО	(-1,9) СО

Таблица 2

Результаты обследования. Общий анализ крови

Показатель	Результат
Эритроциты	4,73×1012/л
Гемоглобин	144 г/л
Лейкоциты	6,7х109/л
Сегменты	43
Эозинофилы	4
Базофилы	1
Лимфоциты	45
Моноциты	6
СОЭ	10 мм/ч

Таблица 3

Результаты обследования. Биохимический анализ крови

Показатель	Результат	Норма
Холестерин	8,73 ммоль/л	3,5–5,5
ХС ЛПНП	5,87 ммоль/л	менее 3,3
ХС ЛПОНП	0,94 ммоль/л	0–0,85
ХС ЛПВП	0,58 ммоль/л	0,78–2,07
Глюкоза	8,6 ммоль/л	
Гликозилированный гемоглобин	7,1 ммоль/л	
Т4 Свободный	13,0 пмоль/л	11,5–22,7
Тиреотропный гормон	1,03 мкЕд/мл	0,4–4,0
Мочевая кислота	278 мкмоль/л	менее 320

Суточное мониторирование артериального давления

Динамика АД характерна для стабильной изолированной систолической артериальной гипертензии в течение суток. Обращают внимание эпизоды повышения АД при физической нагрузке (по дневнику).

Эзофагогастродуоденоскопия

Множественные эрозии слизистой оболочки желудка. Недостаточность кардии.

Структурной патологии почек и мочевого пузыря при УЗ-исследовании не выявлено.

УЗ-исследование органов брюшной полости

Выявлены диффузные изменения паренхимы печени на фоне жирового гепатоза. Диффузные изменения в поджелудочной железе.

Другие клинические данные

Уровень общего тестостерона – 5,6 нмоль/л.

Уровень свободного тестостерона – 124 пмоль/л.

ГСПГ – 25 нмоль/л.

У больного возрастной гипогонадизм, выраженная клиническая симптоматика андрогенного дефицита. У больного нет иных заболеваний, которые могли бы привести к гипогонадизму.

Таким образом, у больного выявлена полиморбидность. В основе полиморбидности, без сомнений, лежит атеросклероз (см. рис. 3 и 4), фармакотерапия которого и должна быть основной в комплексном лечении пациента.

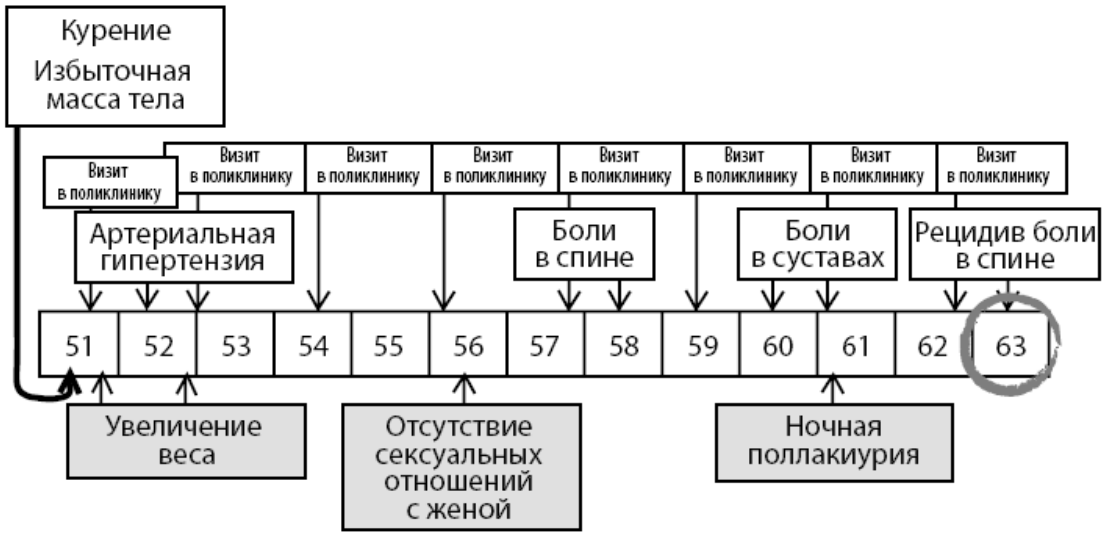


Рисунок 2. Общая схема медицинского наблюдения больного в поликлинике

Ведущими в клинике данного пациента являются:

Сердечно-сосудистая патология (атеросклероз, артериальная гипертензия).

Патология костно-суставной системы (остеоартрит, остеопороз).

Анализ очевидных факторов риска атеросклероза выявляет уже целый ряд причин: избыточная масса тела (ожирение), курение, синдром частичного дефицита андрогенов.

Алгоритм врачебных интервенций при табачной зависимости:

1. Психотерапевтические методы коррекции
2. Использование никотинзамещающих препаратов (пластыри, жвачки, таблетки)
3. Препараты, снижающие табачную зависимость

Исходя из литературных данных и наблюдений, сегодня ведущая роль в патогенезе сердечно-сосудистых, костно-суставных, онкологических, инфекционных и прочих заболеваний отводится дефициту витамина D_3.



Рисунок 3. Схема полиморбидности больного, в основе патогенетического развития которой лежит атеросклероз

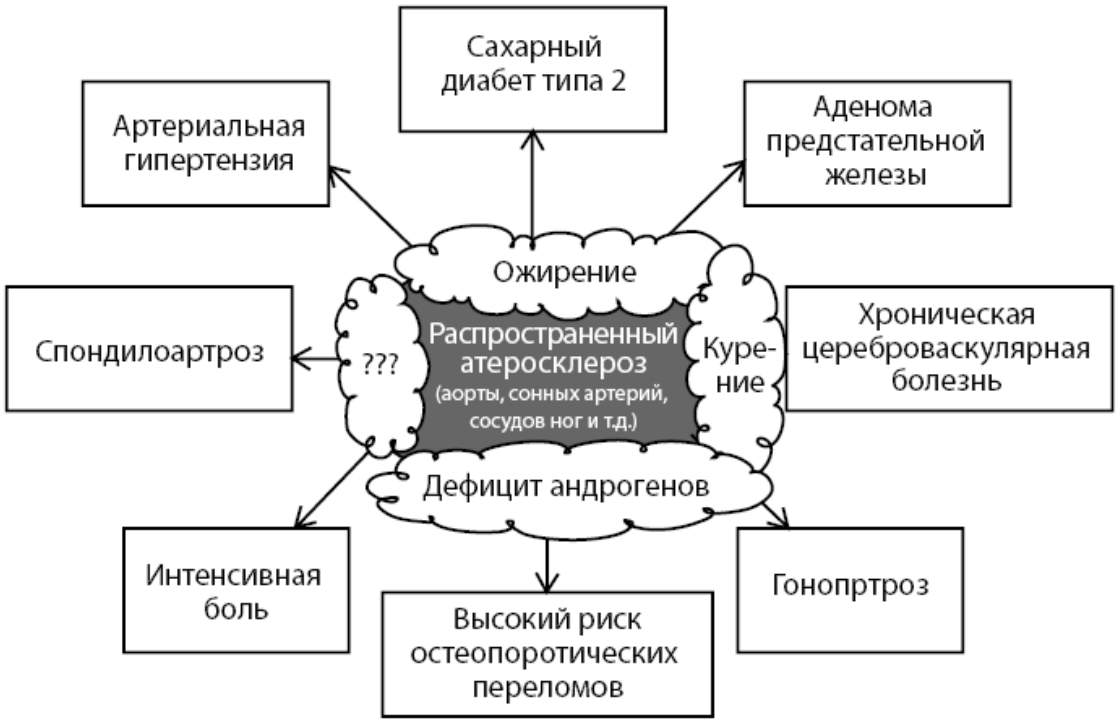


Рисунок 4. Факторы риска атеросклероза как базисной проблемы полиморбидности больного

Значительное количество исследований зарубежных авторов показывает взаимосвязь дефицита витамина D_3 с заболеваниями, непосредственно не связанными с костной тканью.

Несомненна связь дефицита витамина D_3 с сердечно-сосудистыми заболеваниями и артериальной гипертензией.

Снижение концентрации витамина D связано с увеличенным риском метаболического синдрома, включая артериальную гипертензию.

Нормализация уровня витамина D может уменьшить систолическое артериальное давление и таким образом уменьшить риск сердечно-сосудистого заболевания.

Также в исследованиях продемонстрировано, что коррекция дефицита витамина D_3 предотвращает дальнейшею гипертрофию кардиомиоцитов у больных с артериальной гипертензией.

Поскольку дефицит витамина D влияет на кардиотонические свойства и сосудистую модернизацию, артериальную гипертензию, возможно, увеличивает отрицательные воздействия дефицита витамина D на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, экспериментальные и клинические данные предполагают, что дефицит витамина D непосредственно вызывает развитие артериальной гипертензии.

У больного уровень 25-ОН витамин D – 9,6 нг/мл, что соответствует тяжелому дефициту витамина D_3 (см. рис. 5).

Следующий клинический вопрос заключается в понимании прогрессирования дефицита витамина D_3 и половых стероидов (тестостерон).

Известно, что адипоциты (у больного ожирение) являются депо № 1 для жирорастворимых веществ, в частности для половых стероидов и жирорастворимых витаминов, включая витамин D_3. При этом после депонирования жирорастворимых веществ в адипоците (рис. 6) усиливается активированный синтез провоспалительных и деструктивных медиаторов (в т. ч. интерлейкинов, ФНО, гормона лептина и пр. медиаторов).

Гиперсинтез указанных медиаторов и лежит в основе развития полиморбидной патологии у больного[1,2].

Алгоритм врачебных интервенций при ожирении:

1. Низкокалорийная диета. Можно рекомендовать больному планирование диеты с помощью специальных интернет-ресурсов.

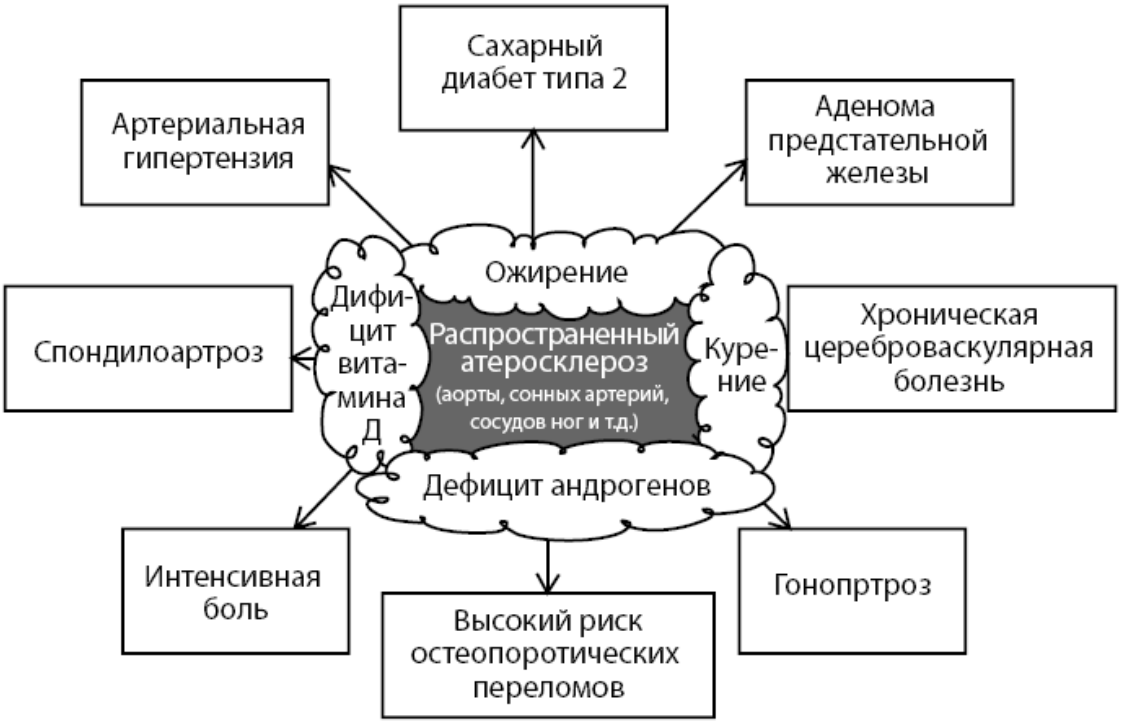


Рисунок 5. Дефицит витамина D_3 также можно рассматривать как основной фактор риска полиморбидности больного

2. Ингибитор липаз желудочно-кишечного тракта (орлистат).

3. Препараты, направленные на преодоление инсулинорезистентности (метформин, вилдаглиптин и т. п.).

4. При длительной неэффективности консервативных методов терапии или при ИМТ более 35 кг/м^2 больного необходимо отправить к бариатрическому хирургу для решения вопроса о необходимости и возможности рестриктивных операций на ЖКТ.

Поскольку процесс снижения веса, как правило, длительный, больному необходимо назначить восполнение дефицита витамина D_3 и половых стероидов.

Касаясь фармакологической коррекции дефицита витамина D, с практической точки зрения необходимо соблюдение главного критерия выбора препарата – высокое содержание D_3 в препарате (не менее 800 МЕ). Это соответствует и позиции Международного фонда остеопороза, который в мае 2010 г. опубликовал экспертный консенсус:

Уровень в крови 25(OH)D:

– не менее 75 нмоль/л

– не менее 30 нг/мл

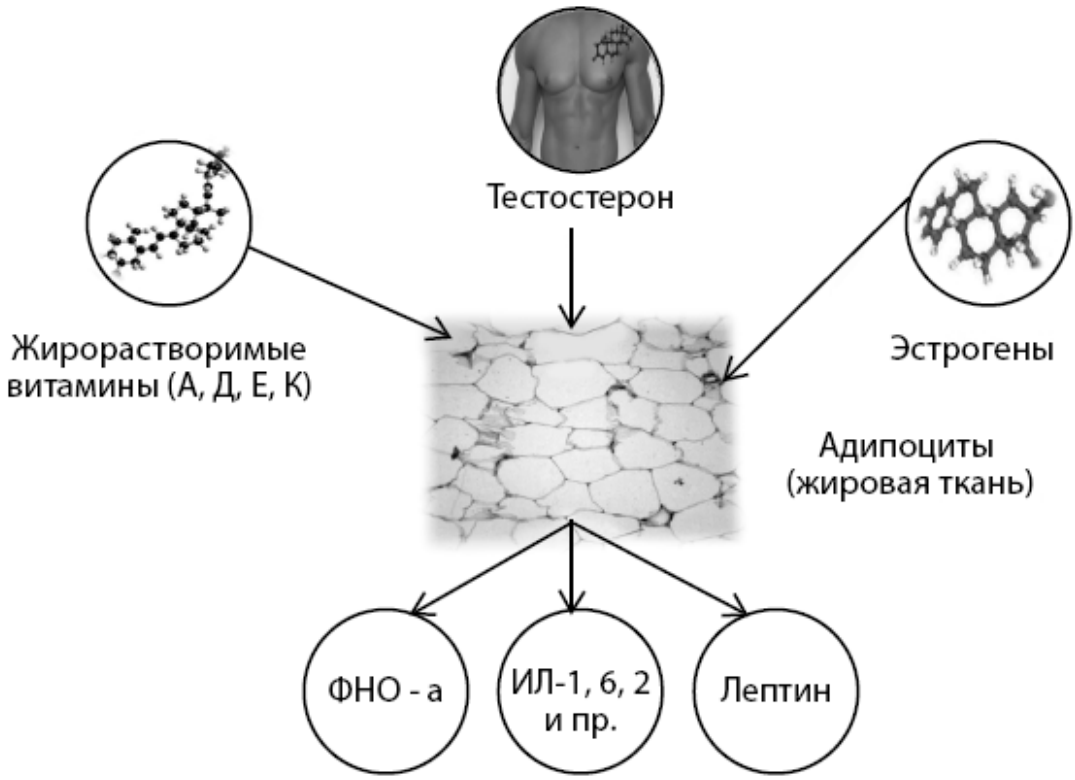


Рисунок 6. Схема патогенеза ожирения

Дозы витамина – 800–1000 МЕ (50 нг)

При избыточной массе тела, остеопорозе, недостаточном пребывании на солнце – 2000 МЕ

Этапный эпикриз

Заключение

Ожирение 3-й степени.

Распространенный атеросклероз. Атеросклероз аорты со стенозом устья аорты. Атеросклероз сонных артерий и артерий мозга. Артериальная гипертензия 2-й степени, высокого риска.

Сахарный диабет II типа, субкомпенсация углеводного обмена. Гиперурикемия.

Аденома предстательной железы. Синдром частичного дефицита андрогенов. Остеоартрит коленных суставов. Генерализованный остеопороз с патологическими переломами (компрессионный перелом L4, высокий 10-летний риск остеопоротических переломов).

Назначения пациенту

Пояснично-крестцовый корсет с прямоугольными вставками

Ортезы коленных суставов (шарнирные), ортопедическая обувь

Немедикаментозная и медикаментозная коррекция табачной зависимости

Немедикаментозное и медикаментозное лечение ожирения

Направлен на консультацию к бариатрическому хирургу

Больному рекомендована лечебная физкультура, включающая ходьбу и аквааэробику

Использование местных НПВП в области болезненных участков нижней части спины и суставов

Диета, обогащенная кальцием

Фармакотерапия полиморбидности

Витамин D_3 в дозе 2000 МЕ в сутки

Тестостерон ундеканоат 1 инъекция раз в 3 месяца

Лозартан 100 мг в сутки

Доксазозин 2 мг в сутки

АСК 100 мг на ночь

Розувастатин 20 мг 1 раз в сутки

Вилдаглиптин 50 мг в сутки + метформин 800 мг в сутки

Комбинированный препарат хондроитин сульфата и глюкозамина в дозе 1000 мг ХС и 1000 мг Г в сутки

Кальцитонин 100 МЕ через день в/м в течение 3–4 недель

После прекращения кальцитонина: алендронат 70 мг в сутки

Эпидемиология остеопороза и остеопоротических переломов: информация к размышлению

В настоящее время эксперты Международного фонда остеопороза оценивают вероятность развития остеопоротического перелома у 40 % у женщин после 50 лет и у 15–30 % мужчин того же возраста.

По данным ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации на 2008 г., в РФ **официально** (в медицинской документации) было зарегистрировано 20765 новых случаев остеопороза у взрослого населения РФ, что составляет 18,0 на 100 000 населения. Оговоримся, что это лишь официально зарегистрированные сведения (причем не включены больные с остеопенией), а истинная распространенность ОП не известна.

Для сравнения (по данным того же ЦНИИ ОИЗ, 2009): в 2008 г. было зарегистрировано 3021,5 на 100 000 населения новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний.

Популяционные исследования, проведенные сотрудниками НИИ ревматологии РАМН (Л.И. Беневоленская, 2003), свидетельствуют о том, что остеопороз имеют 33,8 % женщин и 26,9 % мужчин старше 50 лет. Еще у 43,3 % женщин и 44,1 % мужчин определяются признаки остеопении.

Анализ распространенности потери МПК (А.В. Наумов и соавт., 2007) у пациентов (n=8600, средний возраст пациентов составил 57,3±6,4 лет), обращающихся в городскую службу здравоохранения г. Москвы, демонстрирует наличие остеопороза у 34,3 % больных, остеопению – у 43,2 %.

Особо следует отметить, что у мужчин (скрининг у 2345 мужчин) остеопороз диагностирован в 31,2 %, в 43,1 % – остеопения, что свидетельствует о высоком значении проблемы остеопороза у мужчин.

Эпидемиология переломов в РФ

К сожалению, на середину 2014 года мы должны констатировать отсутствие истинной эпидемиологии переломов вследствие остеопороза в России.

Одной из самой последней информации являются сведения, опубликованные исследователями из Самары (*С.В. Булгакова.* Вестник РНЦРР, № 10) в 2007 году. По Самарской области среди лиц старше 50 лет было зарегистрировано 1983 перелома проксимального отдела бедренной кости (193,05 на 100 000 населения), в том числе 543 у мужчин (140,34 на 100 000) и 1435 – у женщин (225,37 на 100 000 населения).

Иные сведения базируются на эпидемиологических работах на малых выборках 1995–2001 гг. Большинство исследователей в РФ апеллируют данными экстраполяции из указанных исследований или представляют эпидемиологические данные при оценке малых выборок.

Стоит отметить, что за прошедшие 10 лет в РФ произошло существенное увеличение популяции старше 50 лет, что означает и многократное увеличение переломов вследствие развития остеопороза.

Официальные данные ЦНИИ ОИЗ (2010) по РФ представлены ниже, обращаем внимание, что данная статистика включает все случаи переломов взрослого населения, не выделяя отдельно случаи, связанные с развитием остеопороза.

Однако следует признать, что это наиболее точная информация, не являющаяся экстраполяцией эпидемиологических сведений (см. табл. 4).

Таблица 4

Эпидемиология переломов в РФ

Локализация переломов	**Зарегистрировано новых случаев на 100 000 населения в 2009 г.**
Переломы верхних конечностей / в т.ч. переломы дистального отдела предплечья*	1098,8 / 240,3
Переломы нижних конечностей / в т.ч. переломы проксимального отдела бедра*	694,6 / 19,2
Переломы позвоночника*, костей туловища и других неуточненных областей тела	220,2

** – типичные для остеопороза локализации переломов*

По данным многоцентрового Европейского исследования по ОП позвоночника (EVOS – EPOS), в котором принимала участие и Россия, в большинстве стран Европы в середине 90–х годов частота переломов тел позвонков у лиц в возрасте 50–79 лет составила 12 %, в России в среднем – 11,8 %. Колебания варьировали от 6,2 % в Чехии до 20,7 % в Швеции.

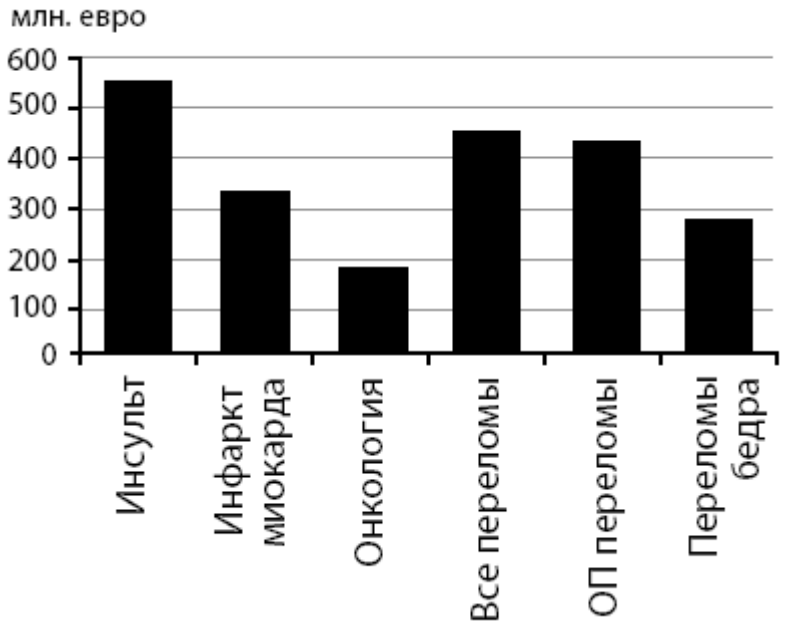


Рисунок 7. Рейтинг стоимости госпитализаций

Остеопороз является не только весьма распространенной проблемой, но и еще одной из частых причин обращений за специализированной помощью, связанной с осложнениями заболевания – переломами. По частоте госпитализаций ОП стоит вслед за инсультом, инфарктом миокарда и раковыми заболеваниями.

Выводы после изучения официальных данных

Итак, приведенные сведения демонстрируют шокирующий диссонанс между официальными данными и результатами исследований на малых и ограниченных выборках. Однако стоит отметить, что результаты исследований ограниченных выборок более точно соответствуют результатам международных эпидемиологических работ.

Наиболее важной клинико-практической стороной приведенных сведений является КРАЙНЕ НЕ ДОСТАТОЧНАЯ РУТИННАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА.

Это свидетельствует об отсутствии «нацеленности» у практикующих врачей на скрининг и профилактику этого социального заболевания. Вероятно, именно в этом и кроется сложность проблемы остеопороза в практической медицине.

Столь высокий рейтинг остеопороза по медико-социальной значимости обусловлен, в первую очередь, его высокой распространенностью и тяжестью исходов. Эти два обстоятельства сопряжены с увеличением продолжительности жизни и, соответственно, нарастанием инволюционных изменений в организме.

Сегодня мы являемся свидетелями существенного разрыва между теоретическими знаниями о проблеме остеопороза и его последствий и практической реализации этих знаний.

В самом деле, в 2006 г. опубликованы первые, а в 2009-м пересмотренные и дополненные клинические рекомендации Российской ассоциации остеопороза по ведению больных с данным заболеванием, этому предшествовали материалы других Европейских и международных обществ, изучающих вопросы диагностики, профилактики и лечения ОП.

Однако в реальной практике диагноз остеопороза в 98 % случаев появляется у пациента после случившегося атравматического перелома, и более чем в 75 % случаев – после повторных (Беневоленская Л.И., 1998), т. е. уже тогда, когда риск повторных переломов в течение ближайшего года увеличивается в 5 раз.

По мнению экспертов Международного фонда остеопороза, главной причиной столь неутешительной ситуации является отсутствие своевременной диагностики (2005).

Сходная проблема существует и в Российской системе здравоохранения, современный тренд в первичном звене которого направлен лишь на кардиоваскулярную патологию.

Остеопороз в последнее время приобретает не только характер эпидемии, но и входит в число наиболее частых заболеваний, приводящих к смерти пациентов. Это противоречит известному положению, что данная патология является приоритетом узких специалистов – ревматологов и эндокринологов.

Сегодня ОП рассматривается в фокусе интересов врачей первичного звена, где сконцентрирован основной поток потенциальных больных. Однако за рутинной работой с пациентами с кардиоваскулярной патологией, хроническими заболеваниями легких и желудочно-кишечного тракта проблема ОП зачастую отступает на второй и нередко сводится только назначением обезболивающих лекарственных средств.

Данных официальной статистики по распространенности остеопороза в России нет. Однако, учитывая повсеместное отсутствие методов диагностики, более низкий социальный уровень федеральных мероприятий профилактики и лечения, можно полагать, что в стране распространенность остеопороза значительно выше, чем в Европе и Америке. Известны лишь выборочные эпидемиологические исследования в Москве, Ярославле, Тюмени, которые показывают, что показатели распространенности остеопороза в России соответствуют таковым в ряде европейских стран: Англии, Чехии, Словакии, Германии, Италии.

Остеопороз выявлен у 75 миллионов лиц в Европе, США и Японии. По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2050 году увеличение переломов проксимального отдела бедренной кости составит у мужчин 310 %, а у женщин 240 %.

Общепринятой глобальной стратегией профилактики и снижения смертности при остеопорозе считаются профилактика и раннее выявление заболевания. Это положение сформулировано экспертами ВОЗ, IOF (2001–2007) на основании клинического факта – отсутствия симптомов заболевания до возникновения первых переломов.

В парадигме российской системы здравоохранения проблема скрининга остеопороза должна быть приоритетной задачей врачей первичного звена (Л.И. Беневоленская, 2007), в первую очередь в связи с большим количеством пациентов у врачей терапевтических специальностей.

N.B!

Следует акцентировать внимание, что термины «ОСТЕОПЕНИЯ» и «ОСТЕОПОРОЗ» – это инструментально подтвержденные термины (т. е. чтобы использовать их, необходимо наличие денситометрии или сведения о наличии патологических переломов), которые разделяют лишь мнение экспертов, условно разделивших эти понятия значениями Т-критерия, определяемого на костной денситометрии, и статистическими показателями распространенности переломов при том или ином значении показателя.

Вследствие этого ошибочно думать, что остеопения – это еще не болезнь, и поэтому не требует внимания и коррекции!

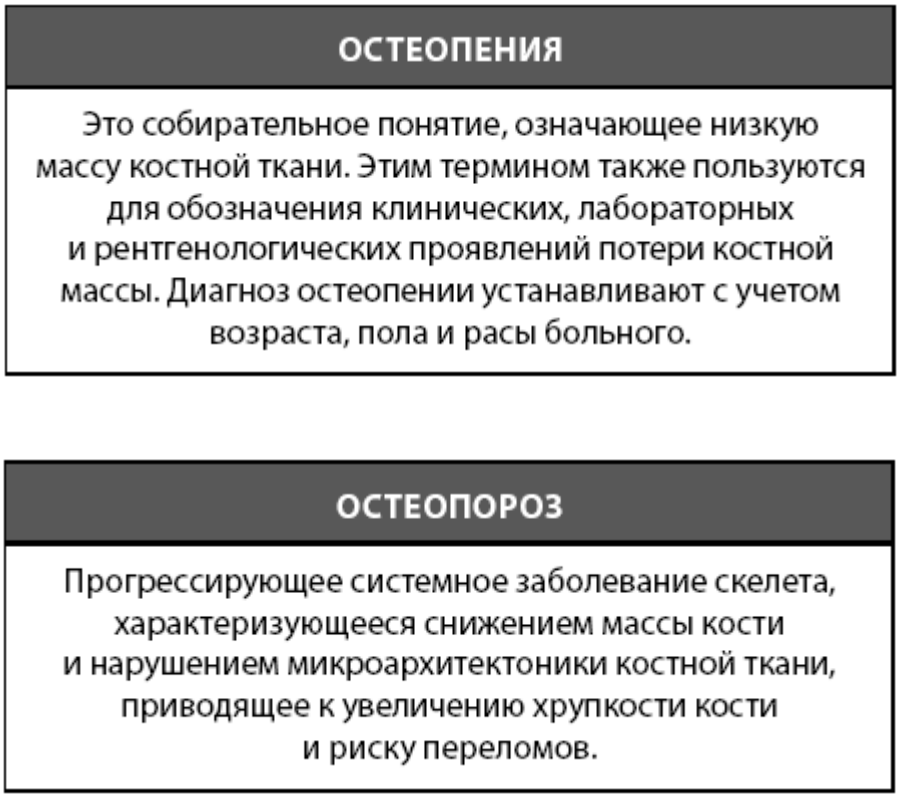


Рисунок 8. Дефиниции и современные представления о патогенезе остеопороза

В соответствии с МКБ-10 остеопороз относится к классу XIII – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99), блоку «Остеопатии и хондропатии» и подразделу «Нарушения плотности и структуры кости» (M80-M85).

Таким образом, выделяют:

M80 Остеопороз с патологическим переломом

M81 Остеопороз без патологического перелома

M82* Остеопороз при болезнях, классифицированных в других рубриках

M83 Остеомаляция у взрослых

M84 Нарушения целостности кости

M85 Другие нарушения плотности и структуры кости

Ключевые звенья патогенеза остеопороза

Кость – сложная динамическая система, в которой постоянно и одновременно протекают процессы резорбции и формирования костной ткани. Состояние скелета в целом, определяющееся его начальным морфогенезом, а также ремоделированием костной ткани на протяжении жизни, зависит от скоординированной регуляции и активности формирующих кость клеток – остеобластов (ОБ) и резорбирующих клеток – остеокластов (ОК).

Остеобластогенез

Остеобласты представляют собой мононуклеарные клетки, которые вырабатывают костный матрикс (остеоид), состоящий преимущественно из коллагена I типа, и обеспечивают его минерализацию. Остеобласты образуются из незрелых остеопрогениторных клеток в надкостнице и костном мозге, которые вырабатывают основной регуляторный фактор транскрипции RUNX2 (фактор транскрипции 2, содержащий домен Runt, также известен как CBF-a1). Дифференцировка остеопрогениторных клеток происходит под влиянием множества факторов роста, включая костные морфогенетические белки (BMP), факторы роста фибробластов (FGF; преимущественно FGF18), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста β (TGF-ß).

После дифференцировки остеобласты вырабатывают остеогенные маркеры, включая фактор транскрипции Sp7 (ранее известный как остерикс), Col1A1, костный сиалопротеин 2 (BSPII), макрофагальный колониестимулирующий фактор 1 (M-CSF), костную щелочную фосфатазу (ALP), остеокальцин (также известный как костный протеин Gla), остеопонтин (OPN), RUNX2, медиаторы сигнального пути Wnt/ß-катенин, N-терминальный пропептид коллагена I типа и SPARC (также известный как остеонектин).

Образование зрелыми остеобластами костной ткани стимулируется инсулиноподобным фактором роста II (IGF-II) и TGF-ß.

Остеобласты, окруженные костным матриксом, превращаются в остеоциты, после чего они прекращают синтез остеоида и минерализацию костного матрикса; вместо этого такие клетки обеспечивают паракринную регуляцию активных остеобластов, а также, по всей видимости, угнетают образование остеокластов и резорбцию костной ткани.

Остеокластогенез

Остеокласты, которые образуются из клеток моноцитарно-макрофагального ряда, интенсивно вырабатывают тартрат-резистентную кислую фосфатазу типа 5 (TRAP) и катепсин K.

Окончательно дифференцированные зрелые остеокласты фенотипически характеризуются экспрессией специфических маркеров, таких как TRAP, и рецепторов к кальцитонину. В участках резорбции костной ткани клеточная мембрана остеокластов образует складки («гофрированная мембрана»), которые увеличивают площадь резорбции. Фермент TRAP, который секретируется гофрированной мембраной, вызывает дефосфорилирование остеопонтина (OPN), а также стимулирует миграцию остеокластов и резорбцию костной ткани. Ионы кальция и фосфата, которые высвобождаются при разрушении гидроксиапатита (основного компонента минерализованного матрикса), собираются в небольшие везикулы и выделяются во внеклеточную жидкость. Маркеры резорбции костной ткани включают сывороточный С-телопептид коллагена I типа и мочевой N-телопептид коллагена I типа.

В регуляции активности остеокластов участвуют: гормоны, включая паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин и ИЛ-6; растворимые факторы, такие как M-CSF (дефицит этого фактора вызывает остеопетроз); факторы транскрипции, такие как c-Fos, NFATcl и NFkB; лиганд протеинового рецептора, активирующего ядерный фактор kB (RANKL; также известен как член 11 суперсемейства TNF (TNFSF11)). Процесс костной резорбции включает также синтез цистеиновых протеиназ, таких как катепсин K и матриксные металлопротеиназы (ММР). ММР-9 и ММР-14 стимулируют миграцию остеокластов к костной поверхности. Дефицит эстрогена усиливает костную резорбцию, тогда как недостаточное поступление и низкая плазменная концентрация витамина K, а также недостаточное карбоксилирование остеокальцина сопровождаются снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и увеличением риска переломов.

Патология

Нарушение указанной регуляции может привести к тяжелым нарушениям состояния скелета, характеризующимся как снижением (например, остеопороз), так и повышением (например, остеопетроз) массы кости. Количество активных остеокластов определяется дифференцировкой и слиянием прекурсоров этих клеток, а также их гибелью за счет апоптоза. Повышение пула активных остеокластов, сопровождающееся повышением костной резорбции и снижением массы кости, наблюдается при остеопорозе.

Эти процессы реализуются путем активации многогранных межклеточных событий, включающих регуляцию посредством транскрипционных нуклеарных факторов (семейство NF kappa) генов, кодирующих медиаторы, способные регулировать метаболизм, образование и резорбцию кости, и их рецепторы (Ota N., Hunt S.C., Nakajima T. et al., 2000). Наиболее значимым эффектом медиаторов является их действие как локальных аутокринных и паракринных факторов, что обеспечивается совпадением условий стимуляции секреции цитокинов и усиления экспрессии рецепторов на клетках-мишенях (Mundy G.R., 2000).

Инициальное событие в костном ремоделировании – увеличение остеокластной костной резорбции, связанной с повышенной клеточной адгезией между остеокластными предшественниками и костномозговыми стромальными клетками или остеобластами (Tanaka Y., Maruo A., Fujii K. et al., 2000).

Главный клеточный процесс в патологической костной резорбции – остеокластная активность. Костная резорбция – уникальная функция остеокластов.

Остеокласты – специфические макрофагальные полинуклеары. Отвечая на интегрин-опосредованные сигналы, остеокласты образовывают специализированную формацию, устанавливающую ограниченное микроокружение между ними и костью, где и происходит матричная деградация путем процесса, включающего протоновый транспорт.

Цитокины являются истинными медиаторами ремоделирования костной ткани (Jergensen N.R., 1997).

Центральную роль среди многих факторов (см. табл. 5), стимулирующих чрезмерную остеокластную активность, играют цитокины, такие, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли α (ФНО-α), обладающие провоспалительными свойствами.

Таблица 5

Системные, локальные и другие факторы, регулирующие костное ремоделирование

Факторы, стимулирующие остеобласты	Факторы, ингибирующие остеобласты	Факторы, стимулирующие остеокласты	Факторы, ингибирующие остеокласты
1,25(OH)D3, ИПФР, ТФР-β, T_3 и T_4, гормон роста, простагландин Е2, эстрогены, паратгормон	Кортикостероиды	Паратгормон; интерлейкины -1, -2, -6, -11; лимфотоксин; ТФР-α; ФНО-α	Эстрогены, кальцитонин, ТФР-β, простагландин Е2

Цитокины типа ИЛ-6 также стимулируют остеокластное образование путем активации гликопротеиновой рецепторной субъединицы gp130 на стромальных/остеобластных клетках, которая ведет к активации экспрессии рецепторного активатора лиганда нуклеарного фактора kappa β.

Все локальные факторы, за исключением простагландина, имеют белковую природу и синтезированы различными типами клеток, имеющими мезенхимное происхождение.

Открыты новые представители семейства лигандов ФНО-рецепторов, а именно: рецепторный активатор нуклеарного фактора kappa β (RANK) и RANK-лиганд (RANKL). ***Их взаимодействия важны для дифференцировки остеокластов*** из гемопоэтических предшественников в физиологических и патологических условиях (Roux S., Orcel P., 2000).

В окончательный путь остеокластогенеза было предложено включать три составляющие системы цитокинов: активатор рецепторов ядерного фактора Кβ лиганд (RANKL), его рецептора – активатора ядерного фактора Кβ (RANK) и его растворимого рецептора-приманки, остеопротегерин (ОПГ).

RANKL является цитокиноподобной молекулой, активирующей мембраносвязанные рецепторы на поверхности преостеокластов.

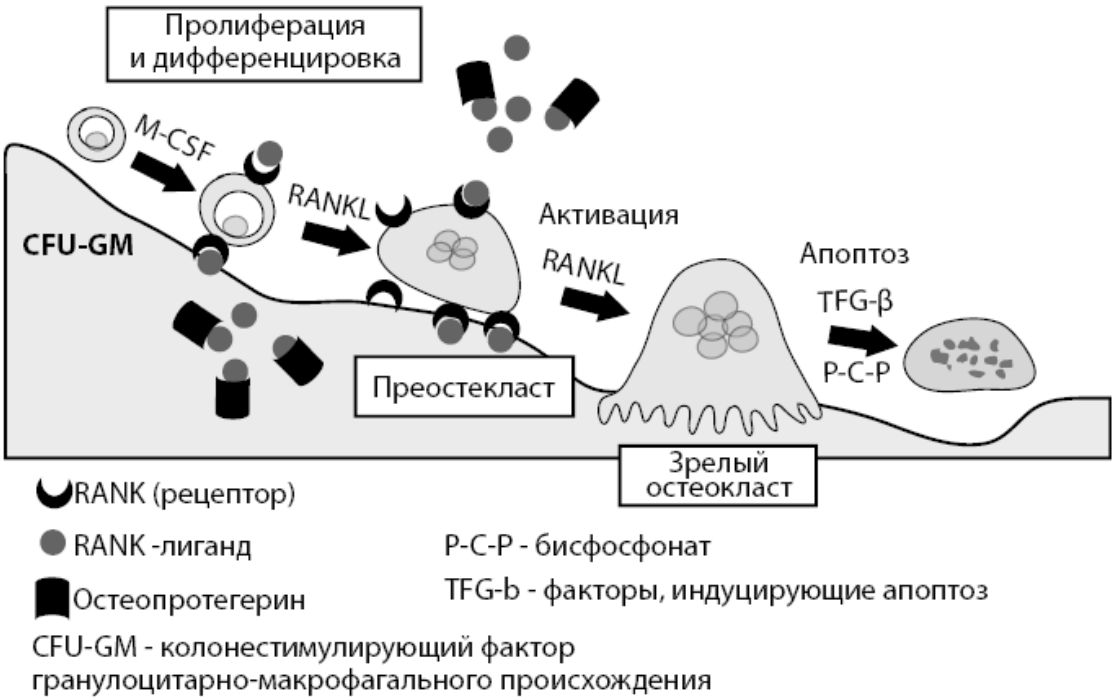


Рисунок 9. Схема созревания остеокласта и взаимодействие RANK-лиганд с рецепторами и остеопротегерином

RANK-лиганд активируя рецепторный активатор нуклеарного фактора kappa β, приводит к стимуляции созревания остеокластов.

В то же время иной пептид – остеопротегерин – является «рецептором-ловушкой», который связывает RANK-лиганд и предупреждает таким образом активирующее влияние последнего на RANK.

Остеопротегерин имеет очень мощное тормозящее действие на образование остеокластов.

Именно исходя из таких представлений, данный механизм регуляции резорбирующей активности остеокластов рассматривают как новую перспективную возможность для лечения заболеваний, сопровождающихся снижением костной массы и активной резорбцией, а также повышением риска переломов (Г.Я. Шварц, 2004).

Патогенетические взаимосвязи кардиоваскулярных заболеваний и остеопороза

По данным зарубежных публикаций, у пациентов, перенесших остеопоретический перелом шейки бедра, в 70 % имется патология сердечно-сосудистой системы (H. Diamond, S. Thornley, R. P. Smerdely, 1997). В нашей клинике таких пациентов было более 80 %, при этом ни один из них не знал о своем заболевании ранее и соответственно лечение и профилактику остеопороза не проводил (Верткин А.Л., Наумов А.В., 2006). Аналогичные данные приводит и И.В. Буданова и соавт. (2005).

По мнению Насонова Е.Л. (1999), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), дегенеративные заболевания позвоночника и суставов, а также остеопороз, являющиеся наиболее частыми проявлениями инволютивной патологии, следует определять как «кальцийдефицитные» болезни человека. Это объясняется определенным сходством патогенеза остеопороза и атеросклероза, при которых поврежденные моноцитарные клетки, в одном случае дифференцируются в сосудистой стенке в макрофагоподобные «пенистые» клетки, в другом – в остеокласты.

Помимо этого, костная и сосудистая ткани имеют ряд и других общих морфологических и молекулярных свойств. Сосудистый кальцификат представлен теми же элементами, что и костная ткань: соли кальция, фосфаты, связанные с гидроксиапатитом, остеопонтин, костный морфогенный белок, матриксный Gla-белок, коллаген типа I, остеонектин, остеокальцин и др. (Shanahan C.M., Cary N.R., Metcalfe J.C. et al., 1994; Giachelli C.M., Bae N., Almeida M. et al., 1993; Bostrom K., Watson K.E., Hom S. et al., 1993; Katsuda S., Okada Y., Minamoto T. et al., 1992). Более того, стенка артерии, пораженной атеросклерозом, состоит из предшественников остеобластов, которые обладают способностью синтезировать минеральные компоненты, характерные для костной ткани (Parhami F., Morrow A.D., Balucan J. et al, 1997).

Особенно большое значение имеет тот факт, что окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), принимающие участие в развитии атеросклеротического поражения сосудов (Witztum J.L., Steinberg D., 1991), стимулируют минерализацию, опосредованную как костными остеобластами, так и остеобластоподобными клетками, изолированными из сосудистой стенки.

В исследованиях Christoph R. et al (2000), в популяции 91 611 пациентов, методом случай – контроль было продемонстрировано снижение риска переломов у пациентов, получающих статины (0,55; 95 % ДИ, 0,44–0,69), при том, что у пациентов, принимавших фибраты, снижение риска переломов не наблюдалось.

В исследованиях Uyama O., Hansen M.A. было показано, что у пациентов с низкой минеральной плотностью кости (МПК) чаще наблюдается повышение уровня липидов, приводящее к более тяжелому коронарному атеросклерозу и высокому риску инсульта и инфаркта миокарда (Uyama O., Yoshimoto Y., Yamamoto Y., Kawai A. 1997; P. van der Recke P., Hansen M.A., Hassager C., 1999). У женщин в ранний период постменопаузы (P. van der Recke и et al., 1999) снижение МПКТ на одно стандартное отклонение от пиковой костной массы (0,4 г/см^2) ассоциируется с увеличением риска общей летальности на 43 % (относительный риск – ОР=1,4; рр<0,05) и преждевременной смерти от сердечно-сосудистой патологии в течение 17 лет наблюдения (ОР=2,3; рр<0,05).

В эпидемиологическом исследовании, проведенном Browner W.S., Sooley D.G., Vogt T.M. (1991), в которое были включены 9704 женщины старше 65 лет, каждое снижение МПКТ проксимального участка лучевой кости на одно стандартное отклонение от нормы увеличивало риск преждевременной смерти от инсульта в течение последующих 2 лет (не связанный с остеопоретическими переломами) на 40 % (Browner W.S., Pressman A.R., Nevitt M.C. et al., 1993).

В исследовании G.N. Farhat, A.B. Newman, K. Sutton-Tyrrell et all. (the Health ABC study, 2007) у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями выявлены более низкие показатели МПК в телах позвонков, шейки бедра и дистальном отделе предплечья, особенно у пациентов с высоким уровнем провосполительных цитокинов (Vasan R.S., Sullivan L.M., Roubenoff R., Dinarello C.A., Harris T., Benjamin E.J., Sawyer D.B., Levy D., Wilson P.W., D'Agostini R.B. (2003). Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction; Framingham Heart Study. Circulation 107:1486–1491).

В исследовании U. Sennerby, B. Farahmand, A. Ahlbom, S. Ljunghall, K. Michaëlsson (Osteoporos Int., feb. 2007) было выявлено 2–3-кратное увеличение риска перелома проксимального отдела бедренной кости у пациентов с ССЗ в анамнезе.

Следует подчеркнуть, что ряд авторов относят потерю МПК к категории предикторов ССЗ, а именно поражений коронарных артерий (Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A., O'Neill W.W., Yerkey M., Boura J., Kleerkoper M., Dickinson C.Z. (2005). Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. Am J Cardiol 96:1059–1063).

В ряде исследований отмечена общность патогенеза артериальной гипертонии и остеопороза. В частности, активность ренин – ангиотензиновой системы (РАС), с одной стороны, за счет влияния на локальный кровоток и кровоснабжение костей, вызывает вазоконстрикцию микроциркуляторного русла, а с другой – оказывает непосредственное влияние на выработку ангиотензина II. Последний является фактором роста, непосредственно стимулирующим пролиферацию остеокластов и увеличивающим уровень эндотелина-1, содержание которого при активации РАС увеличивается не только в эндотелии, но и в остеокластах (Sasaki T., Hong M.H., 1993). Эти данные подтверждаются в клинике остеопротективном действии ингибиторов АПФ (Stimpel M., Jee W.S.S., Yamamoto N. et al., 1995). Эти препараты, подавляя активность ангиотензина II, способствуют меньшей резорбции остеокластов костной ткани, снижая ее потери МПКТ (Hatton R., Stimpel M., Chambers T.J., 1997; Stimpel M., Hatton R., Chambers T.J., 1997).

Все эти данные позволяют предположить, что нарастание частоты остеопороза, эктопической кальцификации и атеросклероза в целом у одних и тех же пациентов невозможно объяснить только неспецифическими возрастными факторами, обусловливающими независимое накопление этих патологических состояний в пожилом возрасте. Вероятно, они еще имеют и общую патогенетическую основу (Pahmani F., Garfinkel A., Demer L.L., 2000).

Остеопороз как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Кальцификация сосудов является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Кальцификация любой артерии или клапана сердца повышает риск сердечно-сосудистых событий и смертности в 3–4 раза, а также считается прогностическим фактором ишемической болезни сердца (ИБС). Отложение кальция в коронарных артериях может привести к ослаблению вазомоторных реакций и нарушить стабильность атеросклеротических бляшек. У пациентов с нестабильной стенокардией либо инфарктом миокарда чаще наблюдается множество небольших очагов отложений кальция, тогда как у пациентов со стабильной стенокардией – несколько крупных очагов.

Кальцификация коронарных артерий легко определяется при помощи КТ; оценка кальцификации может использоваться в клинических исследованиях для прогнозирования риска сердечно-сосудистых событий.

Аналогично кальцификация аорты также является независимым прогностическим фактором сердечно-сосудистых событий.

Кальцификация стенок артерий сопровождается снижением их эластичности, что приводит к значительной заболеваемости и смертности от таких заболеваний, как артериальная гипертензия, аортальный стеноз, гипертрофия миокарда, инфаркт миокарда и ишемия нижних конечностей.

В настоящем обзоре рассматриваются патогенетические механизмы, общие для остеопороза и кальцификации сосудов, а также обсуждаются клинические данные в отношении частоты развития кальцификации сосудов и риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с остеопорозом.

Патофизиология кальцификации сосудов

Выделяют четыре типа кальцификации сосудов – интимы, средней оболочки (медии) и клапанов сердца, а также кальцифицирующую артериолопатию.

Наиболее распространенной формой является кальцификация интимы, которая развивается под воздействием проатерогенных и провоспалительных факторов, таких как липопротеины и цитокины.

Кальцификация медии, которая ассоциируется с возрастом, сахарным диабетом и хронической болезнью почек (ХБП), приводит к увеличению риска ампутации и смертности от сердечно-сосудистых причин по сравнению с пациентами, у которых кальцификация сосудов отсутствует.

При кальцификации медии эластин распадается с образованием метаболитов, которые активируют формирование клетками отложений кальция, тогда как неповрежденный эластиновый матрикс стабилизирует фенотип гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки *in vivo*.

Кальцификация митрального кольца, которая является наиболее распространенной формой кальцификации клапанов сердца (на втором месте – аортальный клапан), положительно коррелирует с атеросклерозом и смертностью вследствие сердечно-сосудистых причин независимо от тяжести ИБС.

Кальцифицирующая артериолопатия является тяжелой и жизнеугрожающей формой кальцификации сосудов, которая, как правило, возникает у пациентов с гиперпаратиреоидизмом или на поздних стадиях ХБП, сопровождаясь развитием панникулита и некроза кожи. При этом смертность достигает 80 %, что обусловлено прогрессирующей ишемией кожи и сепсисом. В редких случаях возможно также поражение брыжейки и ткани легких.

Факторы риска поражения эндотелия, такие как дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет или воспалительные цитокины, образующиеся в избыточной жировой ткани, усиливают экспрессию веществ, стимулирующих адгезию лейкоцитов к внутренней поверхности стенки артерии и их соединение с эндотелиальными и ГМК. Основным результатом такой воспалительной реакции является миграция ГМК из медии в интиму, их пролиферация и трансформация в остеобластоподобные клетки с развитием кальцификации и атеросклероза.

В этом процессе также участвуют моноциты и дендритные клетки, которые вырабатывают MMP в ответ на различные продукты окисления и воспалительных реакций.

При изучении кальцинированных сосудов человека были обнаружены маркеры остеогенеза (ALP, остеокальцин, BSPII, коллаген II), факторы транскрипции остеобластов

(RUNX2, Sp7, MSX2) и фактор транскрипции хондроцитов SOX9. Инактивация гена RUNX2 приводила к выраженному уменьшению кальцификации ГМК сосудов.

Кальцификация атеросклеротических бляшек интимы происходит по механизму энхондральной оссификации; процесс кальцификации медии более сходен с эндесмальной оссификацией, поскольку: а) изначально минерализация происходит в матриксных везикулах, связанных с волокнами внеклеточного матрикса; б) отсутствует необходимость предшествующего наличия хрящевой ткани; в) основную роль в процессе минерализации играет BMP-2.

Кальцификация аортального клапана ассоциируется с фенотипом остеобластов, поскольку при кальцификации в клапанах определяются повышенные концентрации мРНК, кодирующей OPN, BSPII, остеокальцин и RUNX2. Культивирование интерстициальных клеток аортального клапана человека в стимулирующей остеогенез питательной среде, содержащей BMP-2, BMP-4, BMP-7 и TGF-ß, в течение 21 дня привело к остеобластной дифференцировке интерстициальных клеток клапана, что определялось на основании повышенной активности и экспрессии ALP.

BMP участвуют в дифференцировке остеобластов, одновременно оказывая влияние на синтез АФК и усиливая адгезию моноцитов к сосудистой стенке. Действие этих белков блокируется MGP, витамин K-зависимым белком, который также угнетает минерализацию сосудистой стенки в качестве кофактора α2-HS-гликопротеина (также известен как фетуин-A). RANKL является ключевым фактором созревания остеокластов, а также препятствует кальцификации. OPG предотвращает связывание RANKL с его рецептором.

Сигнальный путь Wnt, который играет важную роль в дифференцировке остеобластов, угнетается склеростином и DKK-1. В сосудистой стенке Wnt активируется фактором транскрипции MSX2, который нейтрализует ингибирующий эффект DKK-1, что приводит к усилению кальцификации сосудов.

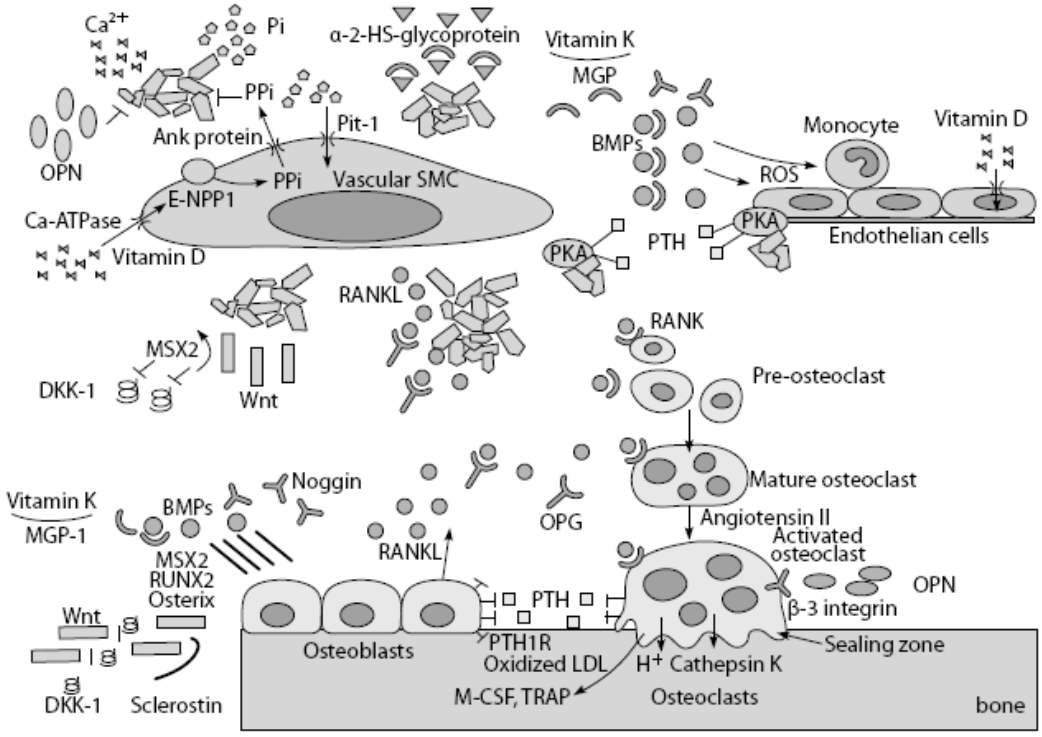


Рисунок 10 (адаптирован по C.E. Lampropoulos, I. Papaioannou, D.P. D'Cruz, 2012). Общие патогенетические механизмы остеопороза и кальцификации сосудов

Ионы фосфата, которые проникают через стенку ГМК вместе с котранспортером Pit-1, непосредственно стимулируют кальцификацию сосудов, тогда как ионы пирофосфата служат ингибитором кальцификации. OPN связывает ионы кальция и гидроксиапатита, ингибируя формирование кристаллов и кальцификацию сосудов; этот белок взаимодействует с интегриновыми рецепторами, что приводит к активации остеокластов. ПТГ угнетает активацию остеобластов и усиливает резорбцию костной ткани; посредством активации PKA этот гормон стимулирует дифференцировку остеобластов и минерализацию клеток сосудистой стенки.

Витамин D увеличивает поступление кальция в клетки сосудистой стенки, что приводит к кальцификации. Окисленный холестерин ЛПНП стимулирует экспрессию мощных медиаторов дифференцировки остеокластов. Ангиотензин II участвует в активации остеокластов. Сокращения: BMP = костный морфогенетический белок; Ca^{2+} = кальций; DKK-1 = белок Dickkopf-1; E-NPP1 = экзонуклеотид-пирофосфатаза (член 1 семейства фосфодиэстераз); M-CSF = макрофагальный колониестимулирующий фактор 1; MGP = матриксный Gla-белок; OPG = остеопротегерин; OPN = остеопонтин; Pi = неорганический фосфат; PPi = пирофосфат; PKA = протеинкиназа A; ПТГ = паратиреоидный гормон; PTH1R = рецептор к паратиреоидному гормону типа 1; RANKL = лиганд рецептора, активирующего ядерный фактор kB; АФК = активные формы кислорода; RUNX2 = транскрипционный фактор 2 с доменом runt; ГМК = гладкомышечная клетка; TRAP = тартрат-резистентная кислая фосфатаза типа 5.

Перициты мелких кровеносных сосудов, а также интерстициальные клетки аортального клапана человека могут дифференцироваться в остеобласты, хондроциты и адипоциты, что способствует возникновению и прогрессированию кальцификации сосудов. Минерал, который откладывается в кальцинированных бляшках сосудистой стенки, представляет собой гидроксиапатит. Низкое поступление витамина K (который является необходимым кофактором для активации некарбоксилированного матриксного Gla-белка (MGP)) и высокая концентрация некарбоксилированного MGP тесно связаны с повышенным риском кальцификации сердечно-сосудистой системы и смертности.

Клиническое значение

Полученные к настоящему времени данные поддерживают гипотезу о наличии связанных метаболических каскадов для процессов остеопороза и кальцификации сосудов. Эти два состояния, по всей видимости, развиваются постепенно и необратимо прогрессируют с возрастом.

Таблица 6

Клинические доказательства связи между кальцификацией сосудов и риском переломов

Исследование	Популяция пациентов	Результаты
Szulc et al.(2008)	781 мужчина в возрасте ⩾ 50 лет	У пожилых мужчин увеличение степени кальцификации брюшного отдела аорты ассоциируется с возрастанием риска переломов
Schulz et al. (2004)	2348 женщин в постменопаузе	Наличие кальцификации аорты ассоциируется с возрастанием риска переломов позвонков и шейки бедра
Bagger et al. (2006)	2662 женщины в постменопаузе, период наблюдения 7,5 года	Увеличение выраженности кальцификации аорты ассоциируется с возрастанием риска переломов шейки бедра
Naves et al. (2008)	624 мужчины и женщины в возрасте > 50 лет	Наличие выраженной кальцификации аорты ассоциируется с риском переломов позвонков
Rodriguez-Garcia et al. (2009)	193 пациента, получающих гемодиализ	Наличие кальцификации сосудов ассоциируется с повышенной частотой переломов позвонков

Таблица 7

Клинические доказательства связи остеопороза и сердечно-сосудистых событий

Исследование	Популяция пациентов	Результаты
Farhat et al. (2007)	2310 мужчин и женщин в возрасте 68–80 лет	У женщин, а также у мужчин европеоидной расы низкая МПКТ ассоциируется с увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний
Farhat et al. (2006)	3075 мужчин и женщин в возрасте 68–80 лет	Как у мужчин, так и у женщин имеется связь между низкой МПКТ и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Trivedi & Khaw (2001)	Мужчины в возрасте 65–76 лет	У пожилых мужчин низкая МПКТ ассоциируется с возрастанием смертности от сердечно-сосудистых заболеваний
Jorgensen et al. (2001)	251 мужчина и женщина в возрасте ⩾ 60 лет	У женщин с низкой МПКТ увеличивается риск инсульта
Kiel et al. (2001)	364 женщины и 190 мужчин	За 25-летний период наблюдения более интенсивная потеря костной массы ассоциировалась с более выраженным прогрессированием кальцификации аорты
Marcovitz et al. (2005)	209 мужчин и женщин	Остеопороз является независимым прогностическим фактором ишемической болезни сердца
Tanko et al. (2005)	2576 женщин в постменопаузе (средний возраст 66,5 года)	У женщин в постменопаузе с наличием остеопороза повышен риск сердечно-сосудистых событий
Collins et al. (2009)	5781 мужчина в возрасте ⩾ 65 лет	У мужчин поражение периферических артерий ассоциируется

		с низкой МПКТ и увеличенным риском переломов
Laroche et al. (2003)	25 мужчин и женщин с односторонним поражением артерий нижней конечности, средний возраст 62,3 года	Одностороннее поражение периферических артерий ассоциируется с низкой МПКТ пораженной нижней конечности
Pennisi et al. (2004)	36 пациентов с поражением периферических артерий и 30 здоровых испытуемых	Как у мужчин, так и у женщин низкая МПКТ ассоциируется с атеросклерозом периферических сосудов
Vogt et al. (1997)	1292 пожилые женщины (средний возраст 71 год)	Снижение кровотока в конечностях ассоциируется с уменьшением МПКТ
Wong et al. (2005)	3998 мужчин и женщин в возрасте 65–92 года	У мужчин и женщин с остеопорозом повышен риск поражения периферических артерий
van Diepen et al. (2008)	16 294 пациента в возрасте ⩾ 65 лет	Наличие сердечной недостаточности ассоциируется с увеличением риска перелома шейки бедра в 4 раза

Таблица 8
Клинические доказательства связи остеопороза и кальцификации сосудов

Исследование	Популяция пациентов	Результаты
Hyder et al. (2009)	946 женщин (средний возраст 65,5 года) и 963 мужчины (средний возраст 64,1 года)	Низкая МПКТ ассоциируется с более выраженной кальцификацией артерий у мужчин и женщин, а также с более выраженной кальцификацией коронарных артерий у женщин
Choi et al. (2009)	467 пациентов (128 мужчин и 339 женщин)	Низкая МПКТ ассоциируется с увеличением индекса кальцификации коронарных артерий и выраженности атеросклеротических бляшек у женщин
Hak et al. (2000)	236 женщин, исходный возраст 45–57 лет, период наблюдения — 9 лет	У женщин в менопаузе прогрессирование кальцификации аорты ассоциируется с потерей костной массы в метакарпальной области
Adragao et al. (2009)	38 пациентов, получающих гемодиализ	У пациентов, получающих гемодиализ, низкий объем костной ткани является фактором риска кальцификации коронарных артерий

Tanko et al. (2003)	963 женщины в возрасте 60–85 лет	Низкая МПКТ связана с выраженным атеросклерозом
Reddy et al. (2008)	228 женщин (средний возраст 64 года)	Остеопороз тесно связан с наличием кальцификации артерий молочной железы
Uyama et al. (1997)	30 женщин в постменопаузе возрастом от 67 до 85 лет	У женщин в постменопаузе остеопороз ассоциируется с тяжестью атеросклероза сонных артерий
Sumino et al. (2008)	175 женщин в постменопаузе	У женщин в постменопаузе увеличение толщины интимы-медии сонной артерии ассоциируется с низкой МПКТ поясничных позвонков
Sumino et al. (2007)	85 женщин в постменопаузе	У женщин в постменопаузе остеопороз ассоциируется с нарушением функции эндотелия плечевой артерии
Seo et al. (2009)	152 женщины в постменопаузе	У женщин в постменопаузе остеопороз ассоциируется с уменьшением эластичности артерий и наличием атеросклероза коронарных артерий

Сокращения: МПК – минеральная плотность костной ткани.

Данная связь может объясняться тем, что кальцификация сосудов, которая приводит к снижению кровотока либо к ограничению физической активности, сопровождается нарушением костного метаболизма, что, в свою очередь, ведет к потере костной массы.

В исследованиях на крысах было продемонстрировано, что бисфосфонаты в дозах, сравнимых с угнетающими костную резорбцию, подавляют кальцификацию артерий и клапанов сердца, не оказывая влияния на сывороточные концентрации кальция и фосфатов.

Этот эффект объясняется защитным действием бисфосфонатов в отношении сосудистой стенки, включая повышение чувствительности макрофагов к факторам, вызывающим апоптоз, и предупреждение образования пенных клеток посредством угнетения захвата холестерина ЛПНП.

В опытах на крысах с артериальной гипертензией бисфосфонаты тормозили развитие атеросклероза и пролиферацию ГМК сосудов. В проспективном клиническом исследовании бисфосфонаты замедляли прогрессирование атеросклеротических бляшек и увеличение индекса кальцификации брюшного отдела аорты (ААС) у женщин с остеопорозом, в то

время как у здоровых женщин без лечения наблюдалось прогрессирование кальцификации сосудов; это указывает на защитный эффект бисфосфонатов в отношении атеросклероза.

В исследовании кальцификации брюшного отдела аорты MESA было показано, что, после поправки на возраст и факторы риска, более низкая МПК ассоциировалась с повышенным индексом кальцификации коронарных артерий у женщин, а также у пациентов обоих полов с повышенным значением индекса ААС.

В другом исследовании, в котором выполнялось изучение коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии, была установлена связь индекса кальцификации коронарных артерий и выраженности атеросклеротических бляшек с низкой МПК у женщин в пре– и постменопаузе; данная связь не зависела от возраста и сердечно-сосудистых факторов риска. В исследовании продолжительностью 9 лет, которое включало 236 женщин, потеря костной массы в период менопаузы была значимо выше у женщин с прогрессированием кальцификации аорты по сравнению с отсутствием прогрессирования.

У пациентов с почечной недостаточностью, получавших гемодиализ, была установлена статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем ремоделирования кости, который определялся в образцах, полученных методом костной биопсии, и индексом кальцификации коронарных артерий.

По-видимому, у пожилых женщин низкая МПК шейки бедренной кости является маркером выраженных атеросклеротических изменений.

Во многих исследованиях была показана связь между остеопорозом и толщиной интимы-медии сонной артерии, которая является хорошо известным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

У женщин с остеопорозом наблюдалось нарушение функции эндотелия плечевой артерии по сравнению со здоровыми женщинами, что определялось на основании поток-зависимой вазодилатации после реактивной гиперемии.

Ригидность стенки артерии, которая измерялась на основании плече-лодыжечной скорости распространения пульсовой волны, ассоциировалась с остеопорозом и атеросклерозом коронарных артерий, который определялся при помощи мультиспиральной КТ.

Кроме того, в ряде клинических исследований была продемонстрирована связь между кальцификацией сосудов и риском остеопоротического перелома (таблица 3), а также между остеопорозом и сердечно-сосудистыми событиями (таблица 4).

В исследовании MINOS с участием 781 мужчины в возрасте ≥ 50 лет, в котором период наблюдения составлял 10 лет, более высокие значения ААС ассоциировалось с возрастанием риска переломов в 2–3 раза, независимо от величины МПК либо наличия падений в анамнезе.

В группе, включавшей 2348 здоровых женщин в постменопаузе, связь между выраженностью кальцификации аорты (которая определялась при помощи КТ) и потерей костной массы была статистически значимой и не зависела от возраста; кроме того, у женщин с наличием кальцификации вероятность перелома позвонков возрастала в 5 раз и перелома шейки бедра – в 3 раза по сравнению с женщинами, у которых кальцификация отсутствовала.

В популяционном когортном исследовании, которое включало 2662 здоровые женщины в постменопаузе, за период наблюдения продолжительностью 7,5 года выраженная кальцификация аорты ассоциировалась со снижением МПК и увеличением риска перелома проксимальной части бедренной кости в 2,3 раза.

Увеличение риска переломов, особенно позвонков, и скорость снижения МПК также положительно ассоциировались с прогрессированием кальцификации аорты.

У женщин с остеопорозом риск инсульта в 4,8 раза выше по сравнению с женщинами с нормальной МПК.

В другом исследовании на основании когорты Framingham у женщин со сниженной МПК наблюдалось более выраженное увеличение ААС на протяжении 25-летнего периода наблюдения. У женщин с выраженной ИБС (определяемой как сужение просвета крупного сосуда > 50 %) остеопороз, по-видимому, служил независимым прогностическим фактором данного заболевания.

В исследовании с участием 2576 женщин в постменопаузе ускоренная потеря костной массы шейки бедренной кости ассоциировалась с увеличением риска смертности от сердечно-сосудистых причин.

Была установлена независимая корреляция между МПК, повышенным риском переломов и поражением периферических артерий.

В популяционном когортном исследовании, включавшем 16 294 пациента, было показано, что сердечная недостаточность ассоциируется с факторами, которые связаны с ускоренной потерей костной массы и повышением риска переломов, в частности перелома шейки бедра (в 4 раза); этот результат не должен вызывать удивления, поскольку в большинстве случаев пациенты с сердечной недостаточностью характеризуются ограничением подвижности.

Общие патогенетические механизмы

Факторы, участвующие в патогенезе как остеопороза, так и кальцификации сосудов, включают белки, гормоны, химические элементы, липиды и витамины (табл.).

В таблице 9 суммированы общие для обоих процессов механизмы, которые обсуждаются далее.

Таблица 9

Общие патогенетические факторы для остеопороза и кальцификации сосудов

Фактор	Роль в костном метаболизме	Роль в кальцификации сосудов
BMP	Вызывают дифференцировку остеобластов и формирование костной ткани	Провоспалительный и прооксидантный эффекты в отношении стенки артерий
RANKL	Стимулирует дифференцировку и активацию остеокластов	Уменьшает выраженность кальцификации и нестабильность бляшки
ОПГ	Угнетает резорбцию костной ткани остеокластами посредством блокирования активности RANKL	Угнетает кальцификацию сосудов и служит маркером сердечно-сосудистых заболеваний
Сигнальный путь Wnt	Стимулирует формирование костной ткани остеобластами	Стимулирует кальцификацию сосудов
MGP	Вызывает прямое и опосредованное (путем блокирования BMP-2) угнетение минерализации костной ткани	Ингибирует кальцификацию сосудов
Дефицит витамина К	Снижает минеральную плотность костной ткани	Повышает риск кальцификации сосудов и развития ишемической болезни сердца
Фосфат	Стимулирует минерализацию костной ткани	Непосредственно стимулирует кальцификацию сосудов

Катепсин К	Разрушает компоненты костного матрикса	Стимулирует атерогенез
ОПН	Активирует остеокласты	Угнетает кальцификацию сосудов
ПТГ	Угнетает активность остеобластов и усиливает резорбцию костной ткани	Вызывает кальцификацию сосудов путем стимулирования дифференцировки остеобластов и минерализации сосудистых клеток
Витамин D	Обеспечивает сохранение костной массы, способствуя всасыванию кальция в кишечнике	В высоких дозах вызывает кальцификацию сосудов
Дислипидемия	Способствует резорбции костной ткани, угнетая дифференцировку остеобластов	Повышает риск кальцификации сосудов
Ренин–ангиотензин–альдостероновая система	Активирует остеокласты	Способствует развитию атеросклероза

Сокращения: BMP – костный морфогенетический белок; MGP – матриксный Gla-белок; ОПГ – остеопротегерин; ОПН – остеопонтин; ПТГ – паратиреоидный гормон; RANKL – лиганд рецептора, активирующего ядерный фактор kB.

Костные морфогенетические белки (BMP)

BMP, представители суперсемейства TGF-ß, индуцируют дифференцировку мезенхимальных клеток по остеобластной линии, что сопровождается усилением синтеза коллагена. Кроме того, эти белки подавляют экспрессию коллагеназы-3 остеобластами, что приводит к уменьшению распада коллагена и сохранению костной массы.

BMP-2 вызывает дифференцировку остеобластов посредством индукции фактора транскрипции MSX2. BMP-6 опосредует стимулирующие эффекты глюкокортикоидов в отношении дифференцировки остеобластных клеток, поскольку лечение глюкокортикоидами приводит к значительному повышению концентрации мРНК BMP-6 и экспрессии данного белка.

В процессе формирования костной ткани BMP-2 и BMP-7 индуцируют экспрессию RUNX2 и Sp7; кроме того, эти белки стимулируют транскрипцию белка ноггина, который, обладая высоким сродством к BMP, связывается с ними и нейтрализует их биологические эффекты; по-видимому, этот механизм ауторегуляции ограничивает активность BMP в остеобластах.

BMP оказывают провоспалительное и прооксидантное действие в системных артериях. В исследованиях было подтверждено значительное повышение активности BMP в очагах атеросклеротических поражений. BMP-2 вырабатывается клетками сосудистого эндотелия и ГМК под влиянием провоспалительных факторов, таких как TNF и пероксид водорода.

В регуляции экспрессии BMP-2 центральную роль играет сигнальный путь NF-kB. Кроме того, активация NF-kB в эндотелии и увеличение экспрессии BMP-2 и TNF были продемонстрированы при гипергомоцистеинемии.

BMP-2 вызывает эндотелиальную дисфункцию и стимулирует выработку в эндотелиальных клетках большого количества активных форм кислорода (АФК) под действием НАДФН-оксидазы, что приводит к активации эндотелия и к усилению адгезии моноцитов.

В опытах на модели сахарного диабета у мышей было показано, что стимуляция BMP-2 and MSX2 сопровождается усилением кальцификации сосудов, а диета с высоким содержанием жиров стимулирует экспрессию MSX1 и MSX2 в периваскулярных адвентициальных клетках. BMP-4, содержание которого гораздо выше в легочных артериях по сравнению с сосудами большого круга, вызывает выраженную эндотелиальную дисфункцию системных артерий с явлениями вазоконстрикции, артериальной гипертензии и развитием атеросклеротических бляшек, в то время как легочные артерии остаются интактными. Была установлена связь стимуляции BMP-4 с развитием атеросклероза и артериальной гипертензии, тогда как прерывание сигнального пути BMP-4 ассоциировалось с развитием легочной гипертензии. Антагонисты BMP (включая фоллистатин, ноггин и MGP), которые вырабатываются в эндотелиальных клетках периферических артерий, регулируют активность BMP в сосудистой стенке. У мышей с ХБП введение BMP-7 сопровождалось значительным уменьшением кальцификации аорты и снижением гиперфосфатемии. Тем не менее размеры очагов атеросклеротических поражений не уменьшались. Введение BMP-7 приводило к снижению экспрессии остерикса.

Сигнальный путь RANKL-RANK-OPG

RANKL вырабатывается стромальными клетками и остеобластами и является ключевым фактором дифференцировки моноцитарно-макрофагальных предшественников остеокластов в многоядерные остеокласты, а также активации зрелых остеокластов.

RANKL активирует антиапоптозную серин-треониновую киназу Akt (также известную как протеинкиназа B) посредством сигнального комплекса, включающего Src-киназу и ассоциированный с рецептором TNF фактор 6 (TRAF6). Связывание RANKL с его рецептором на клетках-предшественниках остеокластов приводит к активации NFkB и NFATc1, которые необходимы для дифференцировки остеокластов. Активация NFkB происходит практически сразу, а NFATc1 – через 24–48 ч после связывания RANKL с рецептором. RANKL приводит к образованию АФК, включая ионы кислорода, свободные радикалы и пероксиды – как неорганические, так и органические, которые играют крайне важную роль в процессе остеокластогенеза. RANKL индуцирует также выработку каспазы-3 – фермента, вовлеченного в процесс апоптоза; при угнетении активности каспазы-3 остеокласты теряют способность к дифференцировке в ответ на воздействие RANKL.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, купив полную легальную версию на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.