

ПЕРЕДОВАЯ

ПРОБЛЕМА ОСТЕОПОРОЗА В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Л.И. Беневоленская

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Значимость заболевания в современном обществе и медицине определяется его распространенностью среди населения, тяжестью течения и исходов, экономическими потерями для больного, семьи и общества в целом.

Остеопороз (ОП) системное метаболическое заболевание, для которого характерно снижение костной массы и микроструктурная перестройка, приводящие к повышению ломкости костной ткани и риску переломов. Большой интерес к ОП в настоящее время вызван прежде всего высокой распространенностью среди населения как самого заболевания, так и его последствий - переломов костей конечностей и позвоночника, являющихся причиной временной и стойкой нетрудоспособности (инвалидности), ограничения способности к движению, потери возможности самообслуживания и, в целом, ухудшения качества жизни, повышенной смертности, особенно лиц пожилого возраста. Экономические затраты больного, его семьи и общества в целом огромны.

Эпидемиологические исследования показали, что нет расы, нации, страны, свободной от ОП. Так, по данным J. Melton (1997) в США с населением 240 млн человек низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ) обнаружена у 18,6 млн человек. ОП страдают 8 021 000 женщин (50 лет и старше - 21%) и 2 082 000 мужчин. Риск переломов бедра составляет для белых женщин 17%, мужчин - 6%. Среди 1,5 млн ежегодно регистрируемых переломов - 700 000 переломы позвоночника, 300 000 - переломы дистального отдела предплечья и по 250 000 переломы шейки бедра и других локализаций. Затраты на лечение переломов костей в связи с ОП достигают 13,8 млрд долларов США. Ежегодно у 1 из 8 жителей Европы старше 50 лет имеет перелом позвоночника. Согласно прогнозу 1 из 3 женщин и 1 из 9 мужчин старше 80 лет будут иметь перелом шейки бедра в результате ОП. Число пациентов с ОП в последующие 50 лет будет возрастать, благодаря увеличению продолжительности жизни и улучшению условий проживания в развитых странах. По данным Центра демографии и экологии человека люди старше 60 лет - самая быстрорастущая часть населения, которая уже сегодня составляет в России 16%, а к 2015 г достигнет 20%. Оценка мировой тенденции показала, что постарение популяции приведет к двукратному увеличению частоты переломов бедра между 2005 - 2050 гг. Последствия ОП в виде переломов позвоночника и трубчатых костей обуславливают значительный подъем заболеваемости, смертности, инвалидности населения.

В России до настоящего времени имеются немногочисленные работы по эпидемиологии ОП. Исследованиями убедительно доказано, что костная масса является главной детерминантой механических свойств костной ткани и определяет 75-80% ее крепости. Риск переломов прямо связан с абсолютными значениями МПКТ позвоночника и шейки бедра, а костная денситометрия - единственный достоверный метод, позволяющий установить степень остеопении. Риск перелома, увеличивающийся с возрастом, у пожилых людей связан с низкой МПКТ. Так, риск перелома шейки бедра возрастает в 2-3 раза при каждом снижении МПКТ в этой области на одно стандартное отклонение. К сожалению, отсутствие костных денситометров во многих регио-

нах России сдерживает своевременную диагностику ОП.

В рамках Европейского многоцентрового исследования EVOS-EPOS нами было проведено эпидемиологическое исследование стратифицированной по возрасту случайной выборки населения г. Москвы в количестве 600 человек в возрасте 50 лет и старше (300 мужчин и 300 женщин). При костной денситометрии ОП двух отделов скелета (поясничный отдел позвоночника и проксимальный отдел бедренной кости) выявлен у 33,8% женщин и у 26,9% мужчин. Показатели остеопении в соответствии с критериями ВОЗ еще выше - 43,3% и 44,1% соответственно. Частота ОП в шейке бедра достигла у женщин 19,1% и у мужчин 17,3%, а в поясничном отделе позвоночника - соответственно у 21,0% и 11,5%. В другой независимой выборке среди 2155 женщин в возрасте 55 лет и старше распространенность ОП в поясничном отделе позвоночника была 29,8%, остеопении - 43,3%. Следовательно, только у 1/4 женщин и 1/3 мужчин в возрасте 50 лет и старше отмечались нормальные показатели МПКТ.

Выявленные географические, расовые, возрастные и половые различия в показателях МПКТ предполагают соответствующие различия и в распространенности остеопоротических переломов. Переломы бедренной кости отмечаются во всех странах мира: наибольшие значения выявлены среди европейцев и белого населения США, Канады, самые низкие показатели - среди африканского населения, промежуточное положение занимает население Азии и Латинской Америки. Максимальная частота переломов наблюдается в возрасте 75 лет и старше.

Поскольку в России отсутствовали данные официальной статистики о частоте переломов различной локализации вследствие ОП, Институтом ревматологии РАМН (Центр профилактики ОП МЗ РФ) была разработана программа и организовано многоцентровое исследование остеопоротических переломов в 16 городах (Тюмень, Тула, Чапаевск, Хабаровск, Ярославль, Екатеринбург, Усть-Илимск, Оренбург, Ангарск, Электросталь и др.) за период 1992 - 1997 гг с использованием унифицированных методов сбора и анализа материала. Общая численность включенного в исследование населения в возрасте 50 лет и старше составила 1 749 274 человека (664 629 мужчин и 1 084 645 женщин). Частота переломов бедра среди них составила 100,9 на 100 000 населения (77,0 среди мужчин и 115,5 среди женщин).

Переломы дистального отдела предплечья часто встречаются у женщин, особенно в возрасте 60-70 лет, затем частота их снижается. Более 80% переломов дистального отдела предплечья включают переломы лучевой кости в типичном месте (перелом Коллиса). В отечественном многоцентровом исследовании переломы дистального отдела предплечья составили 426,2 на 100 000 человеко-лет наблюдения (201,6 среди мужчин и 536,8 среди женщин), в то время как в Рочестере (США) ежегодная частота переломов в среднем составляла 269,0 на 100 000 человеко-лет (104,8 среди мужчин и 399 среди женщин), т.е. была почти в 2 раза ниже.

Десятилетнее (1990 - 1999 гг.) проспективное наблюдение московской выборки лиц 50 лет и старше позволило

установить существенное нарастание частоты переломов костей периферического скелета, в первую очередь дистального отдела предплечья. У мужчин она составила 195,3/100 000, что приближается к средним значениям городского населения России и ряда зарубежных стран. В то же время у женщин частота переломов предплечья составила 1290/100 000, что в 6 раз выше, чем у мужчин, и значительно превышает показатели в других городах России и ряде стран Западной Европы и США.

Переломы позвонков остаются одним из наиболее распространенных типов остеопоротических переломов. Однако наши знания о частоте этих переломов ограничены, поскольку значительная их часть протекает бессимптомно и для их диагностики требуется рентгенологическое исследование с морфометрическим анализом.

По данным многоцентрового исследования ОП позвоночника, частота переломов позвонков составила в московской выборке лиц 50 лет и старше в среднем 12,2% у мужчин и 12,0% у женщин (метод МакКлоски).

Показатели распространенности переломов позвоночника в странах западной и восточной Европы практически не отличались. Следует отметить, что при единичных переломах позвонков клинические проявления могут отсутствовать, в то время как при множественных может наблюдаться острая и хроническая боль в спине, ограничение физической подвижности, образование кифоза различной степени выраженности, снижение роста.

Самое серьезное осложнение ОП - перелом проксимального отдела бедра, с которым связаны наибольшие показатели смертности, инвалидности и медицинской стоимости, чем при других остеопоротических переломах вместе взятых. Показатели смертности в течение первого года после перелома составляют от 12 до 40%, причем выше у мужчин и у лиц с сопутствующими заболеваниями. Особенно высока смертность в течение первых 6 месяцев после перелома, а в некоторых городах России летальность среди лиц с такими переломами в 8 раз выше общегородских показателей смертности. У половины больных, выживших после перелома бедра, снижается качество жизни, 1/3 утрачивает способность к самообслуживанию, нуждается в длительном постоянном уходе, теряет независимость. Цена лечения по поводу ОП в госпиталях Европы (13 стран) достигает свыше 3 млн ЕВ ежегодно. В России имеются единичные работы по анализу экономических затрат на лечение переломов. Так, по данным, полученным в Екатеринбурге (население 1,4 млн человек), общие затраты на лечение только переломов шейки бедра и дистального отдела предплечья у лиц в возрасте 50 лет и старше составили 10 млн рублей в год, что несравненно ниже, чем в зарубежных развитых странах, что скорее всего объясняется применением неоправданно низких технологий лечения у этой категории.

Таким образом, представленные материалы с несомненностью свидетельствуют о высокой социальной значимости заболевания и проблемы ОП в целом из-за значительной распространенности ОП и остеопоротических переломов среди населения, тяжести исходов, больших экономических затрат на лечение и реабилитацию.

ОП следует рассматривать с позиции мультидисциплинарности, прежде всего в силу того, что вторичный ОП, возникающий при различных заболеваниях: ревматических, эндокринных, онкологических, почеч, органов пищеварения, бронхиальной астме, при иммобилизации и длительном приеме ряда медикаментов, в первую очередь глюкокортикоидов (ГК), представляет серьезную медицинскую проблему. Снижение МПКТ при вторичном ОП часто достигает критерияльных величин и дает основание поставить диагноз и начать лечение.

В качестве причины развития ОП при ревматических заболеваниях рассматривается непосредственное влияние самого заболевания на костную ткань, поскольку известно большое число общих цитокинов, принимающих участие в патогенезе хронического воспалительного процесса и кост-

ного ремоделирования, а также действие ГК, использующихся в качестве базисной терапии при ряде системных заболеваний и занимающих ведущее место в индукции вторичного ОП. Возраст больных и длительность менопаузы, наличие факторов риска, активность и длительность заболевания, степень функциональной недостаточности суставов, проводимая терапия (особенно ГК) оказывают влияние на величину потери МПКТ и развитие остеопении и ОП, а остеопоротические переломы существенно ухудшают качество жизни больных и прогноз основного заболевания.

При назначении ГК следует помнить о необходимости диагностики ОП у больных. Четыре основных фактора, такие как: пожилой возраст, предшествующие переломы, указание на переломы в семье, низкая МПКТ, являются основанием для диагноза ОП и включения пациента в группу высокого риска развития переломов и необходимости назначения противостенопритической терапии. Низкая МПКТ должна рассматриваться как основной фактор риска ГК-ОП. Системный прием ГК продолжительностью более трех месяцев является фактором риска потери МПКТ. Поэтому пациентам, которым проводится лечение преднизолоном (или его аналогами) в дозе 7,5 мг/сут в течение трех месяцев и более, показано измерение МПКТ. Применение высоких доз ГК и продолжительность терапии низкими дозами (от 2,5 до 7,5 мг/сут) более трех месяцев может привести к значительному снижению МПКТ и повышению риска переломов. В целом, назначение ГК ассоциируется со значительным повышением риска переломов позвоночника и бедра, что диктует необходимость назначения профилактического лечения.

Однако подходы к профилактике и лечению ОП при ревматических заболеваниях разработаны недостаточно.

Важным остается вопрос о влиянии ГК на частоту переломов. Эпидемиологическое исследование на большой генеральной совокупности (база данных общей практики Великобритании), включавшей 240 000 лиц, получавших ГК, и 244 000 контроля, стандартизированных по возрасту и полу, продемонстрировало достаточно высокий относительный риск (RR) переломов в группе, получавших ГК для позвоночника (2,6), снижавшийся для переломов бедра (1,61) и всей группы переломов (1,33). В более раннем исследовании такой же когорты пациентов с РА, длительно получавших ГК, относительный риск переломов бедра и предплечья удваивался, а переломов позвонков был в 4-5 раз выше по сравнению с больными, нелеченными ГК. Вместе с тем в ряде аргументированных исследований не было найдено подтверждения увеличения частоты переломов у больных РА, получавших ГК, по сравнению с контролем. Поэтому изучение частоты переломов при вторичном ОП остается актуальной задачей. Необходимы исследования на значительной выборке больных при 3-5 летнем наблюдении и квалифицированном обследовании (определение МПКТ, рентгеновская морфометрия позвоночника и др.).

В последние годы получены данные, свидетельствующие о том, что ОП, кальцификация аорты и клапанов сердца и атеросклеротическое поражение сосудов - взаимосвязанные патологические процессы. У женщин с остеопоротическими переломами отмечено нарастание частоты кальцификации аорты, выраженность которой коррелирует со снижением МПКТ.

По данным эпидемиологических исследований нарастание частоты ОП, эктопической кальцификации и атеросклероза в целом у одних и тех же пациентов невозможно объяснить только неспецифическими возрастными факторами, обуславливающими независимое накопление этих патологических состояний в пожилом возрасте - вероятно, их связывает общая патогенетическая основа.

Установлено, что костная и сосудистая ткани имеют ряд общих морфологических и молекулярных свойств, а кальцификат сосудов состоит из тех же компонентов, что и костная ткань. Предполагается определенное сходство механизмов развития ОП и атеросклероза, которые нуждаются

ся в изучении и идентификации. Представляют несомненный интерес гиполипидемические препараты (статины), которые у лабораторных животных и человека продемонстрировали не только способность снижать кардиоваскулярную летальность, но и проявлять антиостеопоротическую активность. Было показано, что статины тормозят развитие стероидного ОП и остеонекрозов у лабораторных животных. Полагают, что на фоне лечения статинами снижается риск переломов. Однако это мнение нуждается в дальнейшем подтверждении. Несомненно интересны молекулярные механизмы действия статинов и аминобисфосфонатов, являющихся в настоящее время первой линией лечения ОП, на различные этапы синтеза холестерина. Дальнейшее изучение связи ОП и атеросклероза призвано существенно улучшить понимание патогенеза заболеваний, их сходства и отличия, а также стимулировать разработку новых методов профилактики и лечения. ОП в настоящее время широко используется как модель фундаментальных исследований в изучении молекулярных механизмов межклеточного взаимодействия.

ОП – мультифакториальное заболевание, в основе которого лежат процессы нарушения костного ремоделирования с повышением резорбции ткани и снижением костеобразования. Оба процесса являются результатом тесного клеточного взаимодействия остеобластов (ОБ) и остеокластов (ОК). Значительный прогресс в понимании остеокластогенеза был достигнут с открытием новых членов семейства факторов некроза опухоли, их лигандов и рецепторов (RANKL-RANK-OPG), которые играют ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности ОК и могут быть молекулярными посредниками многих регуляторов. Молекулярная основа межклеточного взаимодействия может быть представлена следующим образом. RANKL (receptor activation of NF- κ B ligand) – трансмембранный лиганд, экспрессированный на поверхности ОБ, связывается с RANK – рецептором, экспрессированным на кроветворных клетках, предшественниках ОК – индуцирует процесс дифференцировки и созревания ОК. При потере экспрессии RANKL возникает дефект в ранней дифференцировке Т и В клеток, что создает предпосылки для понимания возможного взаимодействия процессов, протекающих в костной ткани и иммунной системе. RANKL абсолютно необходим для развития ОК.

Остеопротегерин (OPG) является мощным ингибитором костной резорбции. OPG действует для RANKL как "мнимый" рецептор, блокирует взаимодействие с RANK и таким образом ингибирует формирование зрелых ОК, нарушает процесс остеокластогенеза и резорбцию костной ткани. Баланс между RANKL и OPG фактически определяет количество резорбированной кости. Отсутствие гена OPG у мышей приводило к развитию раннего ОП, переломам позвонков у взрослых особей. Мыши умирали от костных аномалий, кальцификации аорты и почечных артерий. По-видимому, OPG может предотвращать кальцификацию крупных артерий.

Лечение овариоэктомизированных крыс OPG полностью предотвращало потерю костной ткани. На модели адьювантного артрита у крыс введение OPG в начале болезни блокировало RANKL и предотвращало потерю кости и хряща, но не влияло на воспаление. Были получены данные, что Т-клетки принимают участие в регуляции костного метаболизма. При индукции интерлейкина-17 (IL-17), который в эксперименте вызывал экспрессию COX-2 зависимого простагландина E2 и RANKL в ОБ, авторы пришли к заключению, что IL-17 – важный цитокин в процессе остеокластной резорбции у больных РА.

Проведено первое клиническое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование у 52 постменопаузальных женщин, которым вводился подкожно OPG в дозе 3,0 мг/кг. Через 5 дней после однократного введения у 80% женщин снизился показатель костной резорбции, отношение N – телопептид/креатинин в

моче. Отмечалась хорошая переносимость препарата. OPG рассматривается сегодня в качестве потенциального лекарства прямого патогенетического действия при ОП.

Следует подчеркнуть, что процесс костного ремоделирования регулируется многими системными гормонами, цитокинами, факторами роста, как и рядом локальных факторов костного ремоделирования.

Факторы, играющие важную роль в патогенезе ОП и остеопоротических переломов: генетические, формирование низкого пика костной массы и потеря МПКТ, ассоциированная с возрастом и менопаузой, нарушение архитектуры строения кости, особенности геометрии кости (бедр), травмы и падения, питание с низким содержанием кальция и витамина Д, белка и др., низкая двигательная активность, вредные привычки (курение, алкоголь). При вторичном ОП к перечисленным выше факторам присоединяются факторы конкретных заболеваний, отрицательное действие лекарственных препаратов (ГК, иммунодепрессантов), которые вызывают потерю костной массы и ОП.

Снижение костной массы при ОП рассматривается сегодня как следствие формирования неадекватно низкого пика костной массы в молодом возрасте и интенсивной потери кости в пожилом возрасте. Генетические факторы – главные детерминанты пика костной массы. Вклад генетических факторов достигает 60 – 80% в зависимости от методов исследования (близнецы, семьи). Различные гены рассматриваются в качестве кандидатов, участвующих в сложном процессе ремоделирования, формирования и эволюции костной массы, приводящей к ОП и переломам. Многочисленные комплексные исследования различных лабораторий мира направлены на поиск конкретных генов, изучение их полиморфизма, функций и взаимодействия в процессе костного ремоделирования и ОП. Однако более перспективно, с нашей точки зрения, тестирование не отдельных генов, а функционально связанных между собой сетей кандидатных генов.

Важнейшей задачей остается широкое внедрение в практику современных методов профилактики и лечения ОП. Рано начатая активная профилактика и лечение у значительной части людей могут существенно улучшить качество кости и тем самым снизить частоту переломов.

Первичная профилактика ОП направлена на создание и поддержание прочности скелета в разные периоды жизни человека, но особенно в период интенсивного роста и формирования пика костной массы, во время беременности, кормления грудью, в период менопаузы и постменопаузы, в случае длительной иммобилизации, вторичная профилактика – на предупреждение переломов при уже развившемся ОП.

Основные меры профилактики ОП и переломов включают: обеспечение полноценного питания с достаточным потреблением кальция и добавлением в случае необходимости препаратов кальция. У стариков, а также нередко у детей и подростков может наблюдаться гиповитаминоз Д, особенно в осенне-зимний период, что требует дополнительного его назначения вместе с солями кальция. Умеренная физическая нагрузка, ежедневная ходьба, плавание, гимнастика, танцы, активный образ жизни улучшают самочувствие, создают ощущение благополучия и повышают качество жизни, что не может не отражаться на снижении частоты возникновения переломов. Профилактика падений – важная часть предупреждения переломов. Необходимо исключить вредные привычки: курение и злоупотребление алкоголем.

Фармакотерапия показана как с целью первичной, так и вторичной профилактики ОП для лечения уже развившегося ОП и предупреждения возникновения повторных переломов используется весь арсенал современных медикаментозных средств, как в виде монотерапии, так и в комбинации. Лекарства, предназначенные для лечения и профилактики ОП, в соответствии с современными требованиями, должны снижать частоту и риск переломов, обеспечить прирост массы кости, улучшить качество жизни. Это

потребовало организации для части из этих препаратов новых 3-5 летних слепых рандомизированных исследований для доказательства их эффективности.

Патогенетическая терапия ОП традиционно включает препараты, замедляющие костную резорбцию (бисфосфонаты, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов-СМЭР, эстрогены, кальцитонин), медикаменты, стимулирующие костеобразование (паратиреоидный гормон, фториды, анаболические стероиды, андрогены, соли стронция, гормоны роста) и препараты многопланового действия (витамин Д, статины, оссеин-гидроксиапатитный комплекс). Это разграничение в известной мере условно, поскольку все они действуют в той или иной степени на оба процесса ремоделирования (костную резорбцию и костеобразование). Следует подчеркнуть, что в комплексной терапии важное значение имеют соли кальция, поэтому кальций назначается вместе с антирезорбтивными препаратами в качестве основы патогенетической терапии. Препаратами первой линии сегодня являются бисфосфонаты, СМЭР, эстрогены, кальцитонин.

Все перечисленные группы медикаментов повышают в разной степени МПКТ в позвоночнике, в меньшей степе-

ни в области бедра, снижают частоту новых переломов позвоночника. Однако, что касается снижения частоты переломов шейки бедра, наиболее тяжелого осложнения ОП, то сегодня это считают доказанным только для бисфосфонатов, в первую очередь фосамакса, резидроната и эстрогенов.

В заключение необходимо подчеркнуть, что ОП - мультифакториальное со сложным патогенезом заболевание, широко распространенное среди населения, особенно у лиц пожилого возраста, часто приводящее к переломам, потере качества жизни и нередко к трагическому концу. Вместе с тем, несмотря на общие рекомендации, организация профилактики и лечения ОП у конкретного больного - задача достаточно трудная, зависящая как от правильной интерпретации врачом состояния больного, так и от готовности пациента к длительной терапии.

В настоящее время для медицинской практики Российской ассоциацией по остеопорозу, Институтом ревматологии РАМН закончена разработка отечественных рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению ОП, что, мы надеемся, позволит улучшить качество жизни, снизив частоту переломов у значительной части пациентов.

Поступила 10.12.04