

© Группа авторов, 2005

Механизмы деминерализации костной ткани**А.А. Свешников, Л.А. Смотров, Е.Н. Овчинников****The mechanisms of bone tissue demineralization****A.A. Sveshnikov, L.A. Smotrova, E.N. Ovchinnikov**

Федеральное государственное учреждение науки

«Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" имени академика Г.А. Илизарова

Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Курган

(директор — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор В.И. Шевцов)

Гиподинамия и иммобилизация — хорошо известные причины быстрой и значительной потери костного минерала. Скорость деминерализации при иммобилизации в 5-20 раз больше, чем при других причинах. Реакция на гиподинамию и иммобилизацию проявляется потерей минеральной плотности (МП) в осевом скелете, которая в 10 раз больше, чем в костях конечностей. Точная количественная оценка влияния гиподинамии на МП костей скелета стала возможной лишь после внедрения в практику рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии.

В процессе изучения роли гиподинамии и иммобилизации в снижении МП скелета сделаны как экспериментальные, так и клинические наблюдения.

Экспериментальные данные. Две группы собак иммобилизовали в течение четырех и 11 недель. Потеря МП в поясничном отделе позвоночника составила соответственно 0,5 и 1,2 % за неделю. Эти результаты подтверждены данными гистоморфологического исследования [11]. Подобные изменения наблюдались и в пяточной кости. В костях таза деминерализация выявлена уже на первой неделе, а в дистальном участке лучевой кости — через 5 недель. У обезьян после иммобилизации в специальном аппарате снижение МП в позвоночнике и соответствующее уменьшение механической прочности позвонков обнаружено через 14 дней [11].

Исследованиями на кроликах показано, что при пассивной механической нагрузке задней конечности происходит увеличение костеобразования в большеберцовой, бедренной костях и позвоночнике вплоть до шейного отдела (то есть там, где воздействует сила), а в плечевой кости — не возрастает. Это указывает на то, что при механической нагрузке происходит стимуляция продукции кости в местах воздействия на них мышц. Поэтому нами обстоятельно изучена эффективность специфических типов физических упражнений и продолжительность нагрузки.

Наблюдения у здоровых людей. При иммобилизации конечности здорового человека скорость убыли МП в первые 7 дней составляет 0,7 % [11].

В другом наблюдении [12] 34 здоровых мужчины-добровольца в возрасте 25-30 лет находились на постельном режиме 17-36 недель. Движения разрешались без ограничения только в горизонтальной плоскости. Для приема пищи и установки подкладного судна позволялось лишь поднимать голову до угла в 30°. Пища содержала 1,0 г калия и 1,6 г фосфора. Потеря веса за указанный период составила 2-4 кг. Об изменении МП скелета судили по содержанию кальция и фосфора в пяточной кости. Уровень их в сыворотке крови не изменялся. На шестой неделе выведение кальция с мочой и фекалиями возросло до 200-300 мг в сутки и сохранялось на этом уровне весь период наблюдения. Увеличилось выведение фосфора, гидроксипролина и азота. Экскреция пирогосфата с мочой составляла 3,7 мг/день и достигала наибольшей величины (4,5 мг/день) на 5-7-й неделях.

В пяточной кости снижение МП начиналось с 12-й недели. На 17-й — потеря минералов составляла 34 %. Величина снижения зависела от исходной МП и активности обменных процессов в кости. Это подтверждено определением уровня экскреции гидроксипролина. Он колебался от 1,3 до 2,0 % за неделю. У лиц с высокой исходной МП или низкой скоростью экскреции с мочой гидроксипролина сохранялась большая МП. Степень обратимости изменений зависела от возраста.

Потеря МП в позвоночнике во время длительного постельного режима происходит на ту же величину, что и в пяточной кости, — 1,3 % за неделю. Потеря кальция во всем скелете составила 0,13 % за неделю (1,55 г). Общая величина потери за 32 недели иммобилизации — 4,2 %, то есть 50,08 г. Отрицательный баланс кальция после прекращения постельного режима сохранялся в течение трех недель, а экскреция пиро-

фосфата продолжалась один месяц. Восстановление содержания минералов в пяточной кости происходило через 12 недель, а затем (с 48-й по 72-ю недели) МП была даже больше исходного на 10 % [12]. Потеря МП, аналогичная в трабекулярной кости (1-1,3 % за неделю), может наблюдаться при гиподинамии, например, проксимальной трети большеберцовой кости на месте прикрепления к ней мышц, в то время как в диафизе она составляет всего лишь 0,2 %. В результате этого наблюдается диспропорциональная убыль МП в костях, на которые падает нагрузка тела. Активность остеобластов наблюдается только на поверхности кости, где происходит деформация от сокращения мышц [7].

Период восстановления МП кости при гиподинамии в 5-10 раз больше, чем время её потери. Имеются большие индивидуальные различия. Наилучший эффект достигается с помощью физических упражнений несмотря на неодинаковое их влияние на разные отделы скелета. При интенсивном занятии физкультурой содержание минералов в осевом скелете можно поднять на 15-50 % за год, в то время как в костях конечностей наблюдается лишь стабилизация их величины.

Физическая активность по сути дела регулирует скорость потери МП в позвоночнике, особенно у женщин среднего возраста.

Клинические наблюдения. Для лечения сколиоза иммобилизовали девушек (15-17 лет) в течение 3-6 недель. Измерения МП сделаны в IV поясничном позвонке. Средняя потеря за неделю составила 1-2 %. При временной иммобилизации (11-64 дня) по поводу выпадения межпозвоночного диска уменьшение МП составило $0,9 \pm 0,3$ % за неделю. Восстановление происходило в течение 15 недель после окончания лечения.

При иммобилизации в течение 11-61 дня по поводу дефекта большеберцовой кости потеря МП в позвоночнике за неделю была равна 0,9 %. После прекращения её восстановления происходило в течение 15 недель.

Сделаны наблюдения за МП в IV поясничном позвонке после операции по поводу сколиотической деформации позвоночника. Больные были подразделены на две группы. В первой группе операции делались в два этапа с интервалом в две недели, во второй – одномоментно. Потеря МП в первой группе была равна 1,7 %, во второй – 4,2 %. Отсутствие механической нагрузки на скелет вызывало отрицательный баланс кальция и фосфора, а также служило основной причиной резорбции кости.

Потеря МП у больных с параличами нижних конечностей подтверждена гистоморфологически: через 25 недель она составила 25 % (1 % за неделю от объема трабекулярной кости в гребне подвздошной кости). Кортикальная часть кости

становилась более хрупкой. Эти изменения в наибольшей мере заметны через 2-3 месяца [13].

У пациентов с частичным повреждением спинного мозга потеря кальция больше по сравнению со здоровыми иммобилизованными людьми (контроль). При полном повреждении спинного мозга цифры еще ниже. Кальциурия обычно уменьшается через 30 недель, через 34 – приближается к норме, но у некоторых больных может сохраняться до года.

Потеря костной массы обусловлена преимущественно локальным торможением остеогенеза вследствие дефицита механической стимуляции костей, а также относительным (или абсолютным) повышением резорбции [2].

Одним из механизмов развития остеопороза при дефиците механической нагрузки (сенильный, иммобилизационный, посттравматический остеопороз) может быть локальное торможение остеобластического гистогенеза на ранних стадиях трансформации клеток-предшественников в преостеобласты. Для этих форм остеопороза предпочтительны препараты, стимулирующие остеогенез [2].

Роль половых гормонов в деминерализации скелета. Постоянные эмоциональные стрессы, которым подвергаются, в частности, женщины, поддерживают возбуждение в лимбической системе и поэтому снижается концентрация кортиколиберина. В результате тормозится деятельность структур гипоталамуса и меньше вырабатывается гонадотропинов. Вследствие этого нарушается развитие фолликула и продукция половых гормонов и возникают нарушения в менструальном цикле. Изменения в менструальном цикле при травмах корково-гипофизарного происхождения: импульсация из места травмы, ведет к тому, что больные ощущают боль, порой сильную, которая нарушает сон, отрицательно воздействует на психику. О наличии стрессовой реакции свидетельствует повышенная концентрация АКТГ, соматотропина, кортикостероидов [14].

Эстрогены оказывают защитное действие на кость за счет: 1) снижения чувствительности (и числа) рецепторов в кости к паратгормону, 2) усиления секреции кальцитонина, основной физиологической функцией которого является подавление костной резорбции, 3) стимуляции гидроксирования витамина Д₃ в почках, что способствует повышению кишечной абсорбции кальция и, следовательно, нормализации его гомеостаза [1].

Регулируя обмен кальция, эстрогены повышают активность остеобластов, активируют процессы кальцификации костей. Они ускоряют созревание и сокращают период роста кости. Этим объясняется тот факт, что при патологическом (раннем) половом созревании наблюдается уменьшение массы кости, либо преждевремен-

ное прекращение роста - карликовость. При удалении яичников в половозрелом возрасте или после прекращения их функционирования понижается активность остеобластов, замедляется образование кости, усиливается резорбция и деминерализация.

У пожилых людей, у которых обычно понижена гормональная деятельность половых желез, после введения эстрогенов нормализуется фосфорно-кальциевый обмен, усиливается отложение минеральных веществ в костной ткани. Отмечается параллелизм между уменьшением уровня половых гормонов и изменениями кости [3]. На этом основано утверждение, что гормоны ответственны за старческий остеопороз. Он является самой частой (25 %) костной патологией скелета у женщин пожилого и старческого возраста.

Мужские половые гормоны в оптимальных дозах также стимулируют рост кости, увеличивают интенсивность минерализации.

Выявлена четкая количественная взаимосвязь между концентрацией половых гормонов и МП регенерата [4].

Изменение концентрации половых гормонов имеет существенное значение для регенерации, так как уменьшение ее сопровождается сокращением синтеза белка и увеличением выведения азота из организма. Снижается воздействие на белковую матрицу кости и уровень её минерализации за счет кальция и фосфора. Ослабляется обмен веществ в трубчатых костях и функциональное состояние остеогенных клеток костного мозга [5].

Изложенное показывает, что для коррекции дисбаланса гормонов важна заместительная терапия. Сама по себе эта идея в ортопедии и травматологии не нова. Анаболические стероиды с успехом используются при лечении хронического остеомиелита, в гериатрии, при сложных операциях (за неделю до операции и в течение 2-3 недель после неё). Они способствуют увеличению массы мышц, улучшают аппетит и общее состояние больного, ускоряют время сращения костей [6].

У значительной части молодых женщин может наблюдаться существенное уменьшение МП костей скелета за многие годы до "естественного" снижения вследствие: 1) аменореи; 2) хрупкого телосложения; 3) низкого содержания жировой ткани в теле; 4) пищи с высоким содержанием фосфора, животного белка, кислой ее реакции, в результате чего уменьшается абсорбция кальция или стимулируется экскреция его [10].

Определенный вклад в уменьшение МП в костях аменорейных спортсменок вносит нервная анорексия в результате неадекватного поглощения кальция и витамина D на фоне низкого уровня эстрадиола [8]. У таких спортсменок

наблюдается выраженное уменьшение толщины кортикального слоя кости и они становятся особенно чувствительными к переломам [9]. Лечение аменореи направлено на устранение причины, вызывающей заболевание.

У женщин после 40-45 лет ситуация осложняется прекращением функционирования фолликула и синтеза эстрогенов, что приводит к преобладанию процессов резорбции над образованием новой кости и у 25-30 % женщин, развивается постменопаузный первичный остеопороз.

Индивидуальные, генетические факторы и наследственность. Существенную роль играют факторы внешней среды [2]: индивидуальные (возрастно-половые, биомеханические, алиментарно-механические) и на популяционном уровне (раса, климатогеографические условия, уровень индустриализации региона, увеличение средней продолжительности жизни и др.). Важно учитывать генетические факторы или наследственную предрасположенность. Величина снижения МП зависит в том числе от биохимического профиля и типа структуры ткани. Многие заболевания внутренних органов (эндокринной системы, ЖКТ, почек) сопровождаются вторичным остеопорозом.

Имеет значение изменение уровня качества жизни и полноценности питания. Если не улучшится питание, то через 20-30 лет вырастет поколение людей, у которых остеопороз будет появляться у женщин в 40 лет, а у мужчин – в 50, и кости будут иметь плотность соответственно 60-70-летних людей [2].

Накапливаются данные, позволяющие ассоциировать широту диапазона нормы с полиморфизмом генов, ответственных за синтез белков костного матрикса, в частности, рецепторов витамина D, интерлейкина 6, коллагеназы и, возможно, коллагена и рецепторов эстрогенов [2].

Роль тиреоидных гормонов. Понижение тиреоидной функции сопровождается уменьшением уровня кальция и неорганического фосфора в крови, усилением проявлений остеохондроза позвоночника. В период нарушенного менструального цикла тиреоидная активность возрастает. В крови повышается уровень кальция (до 2,67 ммоль/л), неорганического фосфора (до 0,75 ммоль/л), понижается коэффициент Ca/P.

С приближением климактерического периода тиреоидная активность уменьшается. Несколько понижается уровень кальция в крови (до 2,59 ммоль/л) и заметно – неорганического фосфора (до 0,57 ммоль/л).

На протяжении климакса состояние функции щитовидной железы неодинаково: в первые месяцы тиреоидная активность возрастает, затем снижается и вновь – повышается. После наступления менопаузы функция щитовидной железы понижается, в крови уменьшается содержание кальция (2,58 ммоль/л) и фосфора (0,66

ммоль/л), возрастает коэффициент Са/Р.

Обобщая результаты, можно назвать следующие причины возникновения переломов и замедления образования регенерата: 1) эндокринная дисфункция (недостаток эстрогенов, тестостерона), ведущая к существенной потере или уменьшению накопления МП, в частности, в трабекулярной кости конечностей; 2) уменьшение концентрации соматотропина, катехоламинов, тиреостимулирующего гормона и увеличение концентрации кортизола и паратиринина. Это приводит к генерализованной потере минералов; 3) ослабление кровотока в конечности, нарушение проницаемости сосудов; 4) фиброз тканей; 5) резорбция трабекул и снижение прочности соединения между ними; 6) возрастное увеличение ширины костномозгового канала; 7) увеличение микропереломов в связи с ростом числа полостей в компактном веществе, приводящее к дальнейшему снижению МП и прочности; 8) снижение способности кости противостоять действию ударной силы; 9) снижение силы мышц, нарушение согласованности в их работе и зависящее от этого изменение координации конечности, поэтому люди пожилого и старческого возраста часто падают; 10) длинная шейка бедренной кости и особенности строения ее головки; 11) тонкий кортикальный слой головки (в норме он равен 1 мм) и его порозность; 12) нарушение синтеза и абсорбции витамина D и, как следствие, – деминерализация; 13) ухудшение функционального состояния почек; 14) почечнокаменная болезнь; 15) нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта; 16) болезни печени; 17) малая масса тела (у женщин менее 55 кг) и, следовательно, низкая МП. При переломах шейки бедренной кости и позвоночника масса тела обычно снижена; 18) небольшая величина жировой ткани в ягодицах, 19) падение на бок; 20) малое количество одежды (за рубежом делают специальные подушки на область тазобедренного сустава).

В условиях лечебного процесса и на начальных этапах инволюционного остеопороза основная причина деминерализации состоит в снижении двигательной активности, в том числе и нередкое отсутствие сокращения мышц в поврежденном сегменте. Но и сильное их напряжение при distrакции также оказывает аналогичное действие. Изменение механического влияния на кость приводит к тому, что кристал-

лы минералов, функционирующие как пьезоэлектрические источники, меньше или больше генерируют энергии, в результате чего изменяется просвет кровеносных сосудов конечности.

Имеется большая разница между причинами возникновения шейных и вертельных переломов бедренной кости. Шейные – напрямую связаны с гибелью остеоцитов и возникают при снижении содержания минералов на 15-20 %. Переломы вертелов существенно зависят от количества и качества трабекулярной кости. Поэтому нередко при их переломах одновременно бывают повреждения позвоночника.

Своеобразие строения позвоночника состоит в том, что у молодых людей трабекулярная ткань несет 50 % нагрузки. У стариков эта величина снижается до 30 %. Прочность позвонков у здоровых людей довольно сильно (на 50-60 %) зависит от плотности трабекул. Разное содержание соединительной ткани дает различие в плотности на 20 %.

Но самое существенное значение для риска переломов позвонков, особенно у стариков и при остеопорозе, в условиях уменьшенной массы трабекулярной кости, имеет целостность тонкого компактного слоя, окружающего тело позвонка. Полноценная компактная кость удваивает у стариков прочность трабекулярной кости и дает увеличение жесткости в 4 раза. Истончение компактной кости бывает особенно заметно в передней части тела позвонка. Поэтому исследование МП следует проводить в боковой проекции, а не в передне-задней, так как в этом случае происходит усреднение показателя плотности.

В проксимальном отделе бедренной кости трабекулярной ткани меньше, чем в позвоночнике, поэтому прочность здесь меньше на 50 % и она несет только 30 % нагрузки тела, а позвонки – 50 %. В 50 лет у женщин переломы проксимального конца бедренной кости составляют 15 %, у мужчин – только 5 %.

Таким образом, отмеченная динамика МП в регенерате, зависящая от концентрации гормонов, свидетельствует о достаточно сложном механизме регуляции репаративного процесса.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 04-07-96030.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минерализация регенерата и гормональная регуляция костеобразования при лечении диафизарных костей / А. А. Свешников [и др.] // *Клин. хирургия*. - 1994. - №3. - С. 25-29.
2. Оганов, В. С. Исследования по гравитационной физиологии скелета и проблема остеопороза / В. С. Оганов // *Рос. физиол. журнал*. - 2003. - Т. 89, № 3. - С. 347-345.
3. Свешников, А. А. Материалы к разработке комплекса способов коррективки функциональных изменений в органах при чрескостном остеосинтезе / А. А. Свешников // *Гений ортопедии*. - 1999. - № 1. - С. 84-91.
4. Свешников, А. А. Концентрация гормонов, регулирующих процесс костеобразования, и циклических нуклеотидов при переломах длинных костей / А. А. Свешников, Н. В. Офицерова, С. В. Ральникова // *Ортопед. травматол.* - 1987. - № 9. - С. 30-35.

5. Свешников, А. А. Изучение костеобразования и кровообращения радионуклидными методами при лечении переломов костей голени / А. А. Свешников, С. И. Швед, С. В. Ральникова // Ортопед. травматол. -1988. - № 4. - С. 35-37.
6. Свешников, А. А. Состояние минерализации костной ткани при экспериментальном посттравматическом остеомиелите /А. А. Свешников, Г. М. Крамер, Л. А. Смотровая // Радиол. диагн. - 1980. - Т. 21, № 4. - С. 524-529.
7. Aloia, J. F. Exercise and skeletal health / J. F. Aloia // Am. J. Geriatrics Soc. - 1981. - Vol. 29. - P. 104-107.
8. Brotman, A. W. Osteoporosis and pathologic fractures in anorexia nervosa / A. W. Brotman, Th. A. Stern // Clin. Res. Reports. - 1985. - Vol. 142, No 4. - P. 485.
9. Chalmers, J. Distribution of osteoporosis changes in the ageing skeleton / J. Chalmers // Clin. Endocrinol. Metab. - 1973. - Vol. 2. - P. 203-220.
10. Davis, M. R. Osteoporosis detection - screening the screens / M. R. Davis // Contemporary OB/Gyn. - 1986. - No 12. - P. 95-103.
11. Mazess, R. B. Immobilization and bone / R. B. Mazess, G. D. Whedon // Calcif. Tiss. Int. - 1983. - Vol. 35. - P. 265-267.
12. Mazess, R. B. On aging bone loss / R. B. Mazess // Clin. Orthop. - 1982. - Vol. 165. - P. 239 252.
13. Mazess, R. B. Fracture risk : a role for compact bone / R. B. Mazess // Calcif. Tissue Int. - 1990. - Vol. 47. - P. 191-193.
14. Menstrual function and bone mass in elite women distance runners / R. Marcus [et al.] // Ann. Int. Med. - 1985. - Vol. 102. - P. 158-163.

Рукопись поступила 27.07.04.