

**Н.А. Шостак***Кафедра факультетской терапии  
им. акад. А.И. Нестерова  
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва*

## ОСТЕОПОРОЗ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

*Контакты:* Надежда Александровна Шостак [shostakkaf@yandex.ru](mailto:shostakkaf@yandex.ru)

Остеопороз (ОП) не только является причиной страданий, инвалидизации, снижения качества жизни и преждевременной смерти пожилых людей, но и наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями представляет важнейшую социально-экономическую проблему для лиц старших возрастных групп.

ОП — многофакторное заболевание, в основе которого лежат процессы нарушения костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани и снижением костеобразования.

В настоящее время четко прослежена наследуемость ОП в поколениях мать — дочь, мать — бабушка, бабушка — мать — дочь, что подтверждается также степенью корреляции минеральной плотности костной массы между гомозиготными близнецами (0,80) в отличие от дизиготных близнецов (0,20—0,40) [1—3]. Это позволяет обоснованно отнести ОП к генетически обусловленным заболеваниям.

Основная концепция наследственной природы ОП состоит в том, что мутации в структурных генах не имеют отношения к возникновению заболевания [4]. На развитие ОП, согласно этой концепции, решающее влияние оказывают модификации в регуляторных последовательностях генов, вызывающие слабые нарушения экспрессии, которые могут компенсироваться или усиливаться под воздействием межгенных взаимодействий и/или экологических факторов [2, 3, 5]. В соответствии с этими представлениями обсуждается роль 32 генов-кандидатов, изменение уровня экспрессии которых нарушает баланс процессов моделирования и ремоделирования костной ткани.

С другой стороны, для первичного ОП достоверно доказаны такие «экзогенные» факторы риска, как дефицит потребления белка, кальция и витамина D, курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия, низкая масса тела, ранняя менопауза у женщин [6].

Известно, что у женщин имеется бóльшая склонность к развитию ОП, так как недостаток эстрогенов после наступления менопаузы способствует снижению секреции кальцитонина, повышению чувствительности кости к резорбтивному

действию паратиреоидного гормона, снижению их прямого действия на подавление остеокластов (клеток, способствующих разрушению костной ткани) [7]. У мужчин распространенность ОП в 3 раза меньше, чем у женщин.

Наиболее распространенными формами ОП являются постменопаузальный и сенильный, составляющие до 85% всех вариантов ОП.

В патогенезе постменопаузального ОП пусковым моментом развития остеопении является прежде всего дефицит эстрогенов [7]. Точный механизм влияния гипоэстрогемии на снижение массы кости до конца не выяснен, однако доказано наличие эстрогеновых рецепторов на остеобластах. Дефицит эстрогенов способствует продукции остеобластами фактора, стимулирующего активность остеокластов и их дифференцировку, что обуславливает повышенную резорбцию кости и снижение выработки фактора, ингибирующего резорбцию костной ткани [7—9]. В настоящее время имеются доказательства, что этими веществами являются члены суперсемейства фактора некроза опухоли RANK (активатор рецептора NF- $\kappa$ B), его лиганд — RANKL и остеопротегерин соответственно [10]. Предполагают, что недостаток эстрогенов способствует снижению секреции кальцитонина и повышенной чувствительности кости к резорбтивному действию паратиреоидного гормона [11]. Остеопротегерин обладает сильной ингибиторной активностью в отношении остеокластогенеза [10]. Баланс между RANKL и остеопротегерином фактически определяет количество резорбцированной кости.

В настоящее время ОП является моделью для изучения молекулярных механизмов межклеточного взаимодействия [10, 12, 13].

Так, отсутствие гена остеопротегерина у мышей приводило к развитию раннего ОП, переломам позвонков у взрослых особей. Мыши умирали от костных аномалий, кальцификации аорты и почечных артерий. По-видимому, остеопротегерин может предотвращать кальцификацию крупных артерий [10, 12].

В ходе других исследований установлена высокая частота нарушений минеральной плотности костной ткани у больных с кальцинированным

аортальным стенозом дегенеративного генеза, которая, по данным Н.Ю. Карповой и соавт., составила 71% [13, 14]. Было показано, что кальциноз аортального клапана у пожилых является самостоятельным фактором, оказывающим неблагоприятное воздействие на состояние костной ткани поясничного отдела позвоночника [13].

Недавно появились результаты экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующие о влиянии статинов на процессы костного ремоделирования, в частности на стимуляцию костеобразования [15]. С другой стороны, опубликованы работы, свидетельствующие о взаимосвязях уровня липидов и минеральной плотности костной ткани [16].

Изучение механизмов и факторов риска развития вторичного ОП остается в центре внимания многочисленных исследований.

Недавно опубликованный обзор, включающий более 2000 источников за последние 15 лет, показал, что на вторичный ОП приходится более 2/3 случаев у мужчин, более 50% у женщин в пре-

или перименопаузе и приблизительно 20% у женщин в постменопаузе [17]. Причины вторичного ОП многочисленны, а потенциальный риск переломов сопоставим с риском при первичном ОП.

Особый интерес представляет проблема развития ОП при ревматоидном артрите. Несмотря на большое число работ, посвященных изучению факторов риска ОП при ревматоидном артрите, как общих, так и ассоциированных с самим заболеванием, вклад каждого из них в процесс снижения костной плотности оценить сложно ввиду их тесного взаимодействия, что вызывает повышенный интерес ученых [18, 19].

Таким образом, тщательный анализ факторов риска у каждого пациента с предполагаемым ОП крайне важен для диагноза, прогноза риска переломов. Еще предстоит установить гены, которые с высокой степенью доказательности можно будет отнести к кандидатам остеопороза, а углубленное понимание механизмов развития ОП поможет оптимизировать медицинскую помощь данной категории больных.

## ЛИТЕРАТУРА

- McKay H.A., Bailey D.A., Wilkinson A.A., Houston C.S. Familial comparison of bone mineral density at the proximal femur and lumbar spine. *Bone Miner* 1994;24(2):95—107.
- Slemenda C.W., Christian J.C., Williams C.J. Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* 1991;6(6):561—7.
- Smith D.M., Nance W.E., Kang K.W. et al. Genetics factors in determining bone mass. *J Clin Invest* 1973;52(11):2800—8.
- Niu T., Xu X. Candidate genes for osteoporosis. Therapeutic implications. *Am J Pharmacogenomics* 2001;1(1):11—9.
- Bouxsein M.L., Courtney A.C., Hayes W.C. Ultrasonic and densitometric properties of the calcaneus correlate with the failure loads of cadaveric femur. *Calcif Tiss Int* 1995;56(2):99—103.
- Пучкова Л.В., Дорохова И.И. Новые генетические факторы риска при остеопорозе. *Остеопороз и остеопатии* 2005;(1):16—9.
- Riggs B.L., Hartmann L.C. Selective estrogen-receptor modulators — mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348(7):618—29.
- Windahl S.H., Galien R., Chiusaroli R. et al. Bone protection by estrogens occurs through non—tissue-selective activation of the androgen receptor. *J Clin Invest* 2006;116(9):2500—9.
- McDonnell D.P. The Molecular Pharmacology of SERMs. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10(8):301—11.
- Aoki K., Saito H., Itzstein C. et al. A TNF receptor loop peptide mimic blocks RANK ligand-induced signaling, bone resorption, and bone loss. *J Clin Invest* 2006;116(6):1525—34.
- Weitzmann M.N., Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006;116:1186—94.
- Назаренко Г.И., Андропова О.В., Анохин В.Н. Дегенеративный (кальцинированный) аортальный стеноз, атеросклероз и остеопороз: клиничко-морфологические параллели. *Клиницист* 2006;(1):11—7.
- DelleGrottaglie S., Sanz J., Rajagopalan S. Molecular determinants of vascular calcification: a bench to bedside view. *Curr Mol Med* 2006;6(5):515—24.
- Карпова Н.Ю., Шостак Н.А., Рашид М.А. и др. Состояние костного метаболизма у больных кальцинированным аортальным стенозом дегенеративного генеза. *Клиницист* 2006;(1):18—22.
- Скрипникова И.А. Взаимосвязь генерализованного остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом у женщин постменопаузального периода. *Остеопороз и остеопатии* 2001;(3):27—33.
- Berthold H.K., Unverdorben S., Zittermann A. et al. Age-dependent effects of atorvastatin on biochemical bone turnover markers: a randomized controlled trial in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2004;15(6):459—67.
- Painter S.E., Kleerekoper M., Camacho P.M. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract* 2006;12(4):436—45.
- Мурadian А.А., Правдюк Н.Г. Вторичный остеопороз при ревматоидном артрите: современное состояние проблемы, подходы к диагностике и лечению. *Клиницист* 2006;(3): 6—10.
- Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 2000;17:1—45. [http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/111/111\\_statement.htm](http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/111/111_statement.htm).