

УДК 616.71-007.234

Е.А. Кочеткова, О.Ю. Бубнов, Т.Г. Васильева

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

Владивостокский государственный медицинский университет,
Владивостокский филиал ТНЦ НИИ медицинской генетики СО РАМН

Ключевые слова: остеопороз, факторы риска, патогенез.

Остеопороз (ОП) — это системное метаболическое заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характерными проявлениями которого являются снижение массы костной ткани и нарушение ее микроархитектоники, что обуславливает снижение прочности кости и повышенный риск переломов. Заболевание развивается постепенно и клинически нередко выявляется уже после перелома, что послужило причиной назвать его «скрытой эпидемией».

В настоящее время ОП рассматривается как глобальная проблема, приобретающая значимость не только в развитых, но и в развивающихся странах, где продолжительность жизни населения быстро увеличивается [16].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ОП как причина инвалидизации и смертности больных занимает четвертое место среди неинфекционных заболеваний, уступая болезням сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарному диабету. Это обусловлено широкой распространенностью ОП, его многофакторной природой, поздней диагностикой и несвоевременным началом лечения [1]. Пристальное внимание к данной проблеме, прежде всего, связано с социально-экономическими последствиями переломов, возникающих на фоне этого заболевания.

Актуальность проблемы ОП определяется и тем, что прогрессивное увеличение числа больных остеопорозом в популяции происходит не только за счет «старения» населения, но и вследствие «омоложения» заболевания [2]. Несмотря на утверждения отдельных авторов о возможности обратного развития симптомов и спонтанного выздоровления некоторых пациентов с идиопатическим ювенильным ОП, частота первичного остеопороза, диагностируемого в возрасте 20-44 лет, составляет 4,1 на 100 тыс. населения [4].

Сейчас нет сомнений, что ОП — одно из наиболее распространенных метаболических заболеваний скелета человека. До недавнего времени в его изучение был вовлечен довольно узкий круг специалистов. Сегодняшний интерес врачей разных специальностей к этой проблеме связан, прежде всего, с большой распространенностью остеопенического синдрома в современном обществе, характеризующемся и изменением демографической ситуации.

Ювенильный остеопороз относится к группе идиопатического остеопороза. Классифицируемый как первичный и вторичный, он впервые описан С. Dent и М. Friedman в 1965 г. как самопрекращающаяся форма остеопороза у детей препубертатного возраста и дифференцирован от несовершенного остеогенеза. По данным указанных авторов, эта форма ОП развивалась у детей препубертатного возраста между 8-14 годами. Заболевание обычно протекало в течение 2-4 лет и сопровождалось задержкой роста, множественными деформациями тел позвонков, затем наступала длительная ремиссия [13]. В нашей стране и за рубежом пользуются до сих пор определением идиопатического ювенильного ОП, предложенным С. Dent.

ОП у детей, выявленный без сопутствующей патологии или приема препаратов, отрицательно влияющих на метаболизм костной ткани, относят к идиопатическому. К вторичному ювенильному ОП относят все случаи остеопенического синдрома у детей, которые выявляются на фоне других патологических состояний, отрицательно влияющих на метаболизм костной ткани. Среди причин вторичного ювенильного ОП выделяют заболевания эндокринной системы (болезнь или синдром Иценко-Кушинга, гипогонадизм, гипотиреоз, сахарный диабет I типа, гипопитуитаризм, гиперпаратиреоз), ревматоидный артрит, системную красную волчанку, заболевания желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции, хронические заболевания печени, хроническую почечную недостаточность, почечный канальцевый ацидоз, заболевания крови (лейкозы и лимфомы, талассемия, системный мастоцитоз), нервную анорексию, бронхиальную астму, гомоцистинурию, состояние после трансплантации органов, а также длительную иммобилизацию, прием глюкокортикоидов, иммунодепрессантов, антикоагулянтов, антиконвульсантов [3]. Вместе с тем по мере расширения исследований по различным аспектам ОП определяется все большее количество факторов, негативно влияющих на состояние костной ткани, и постоянно пополняется спектр заболеваний, тесно ассоциирующихся с развитием остеопороза.

Подростковый возраст — период, на протяжении которого повышается минеральная плотность костной ткани (МПКТ), — является решающим для воздействия различных факторов на формирование пика костной массы и снижения риска развития ОП в зрелом возрасте. От рождения и до половой зрелости в здоровом организме преобладает процесс костеобразования. В любом возрасте количество и качество костной ткани скелета человека отражает все, что с ним происходит, начиная с внутриутробного развития до достижения половой зрелости, когда отмечается максимальное нарастание массы кости [7].

Многие факторы, как наследственные, так и средовые, влияют на накопление костной массы в детском и подростковом периоде. Выделяют две груп-

пы факторов риска идиопатической формы ОП: генетически обусловленные и средовые [5]. Установленными генетическими факторами риска являются величина пиковой костной массы, пол и раса. Так, в последнее десятилетие все больше появляется данных, свидетельствующих о том, что понимание этиопатогенеза ОП взрослых неразрывно связано с изучением возрастных особенностей формирования костного скелета и накопления массы костей у детей [6]. Наследственность оказывает ключевое влияние на достижение пиковой костной массы. Различные исследования показывают, что около 70-80% изменчивости МПКТ в популяции определяется генетическими факторами [12]. Это утверждение основано на сравнении МПКТ среди монозиготных и дизиготных близнецов, а также между близнецами и неблизнецовыми сибсами. Предполагаемые гены не были специфически идентифицированы, но наиболее значимыми считаются те, которые связаны с факторами роста. Гены-кандидаты этого типа «включают» гормон роста, инсулиноподобный фактор роста-1, их рецепторы и связывающие их протеины. Высокая костная масса, как и различия в костной массе у близнецов, связаны с участком 11-й хромосомы (q12-13). Другие гены, влияние которых на костную массу доказано, «включают» рецепторы витамина D и несколько костных активных цитокинов [12, 15]. О генетической предрасположенности формирования сниженного пика костной массы свидетельствует повышенный риск развития идиопатического ювенильного ОП у детей, родители которых имеют низкую МПКТ. В результате исследований массы костной ткани в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра у 41 биологической пары «мать-дочь», 24 триад «мать-бабушка-дочь» выявлена высокая корреляция показателей минеральной костной плотности при сравнении поколений [29]. Важную роль генетических факторов в развитии идиопатического ювенильного ОП подтверждают результаты проведенной ДНК-диагностики у родных братьев с клиническим и рентгенологическим установленным диагнозом. Была обнаружена замена аргинина на глицин в положении 436 (в 436 R) а2-цепи. Аналогичная мутация выявлена и у отца, не имевшего проявлений ОП [12].

Напомним, что наиболее интенсивно формирование пика костной массы происходит в пубертате. Так, исследование 199 здоровых детей выявило в этот период максимальное увеличение таких маркеров костеобразования, как интактный и связанный остеокальцин, проколлаген I типа. Критическим периодом для формирования пиковой массы кости, кроме пубертатного периода, являются также первые три года жизни ребенка. При сравнении изменений МПКТ в телах позвонков и большеберцовых костях у детей в периоды препубертата и пубертата больший прирост отмечен в пубертате, соответственно 0,077 и 0,050 г/см² против 0,027 и 0,027 г/см².

Многочисленными исследованиями показано, что масса костной ткани выше у девочек по сравнению с мальчиками, сопоставимыми по возрасту, росту и весу. Существуют также расовые различия МПКТ. Так, интересно отметить, что плотность костной ткани выше у чернокожих по сравнению с белыми [9].

К установленным факторам развития ювенильного ОП относятся и факторы внешней среды, среди которых ключевую роль играют недостаточное поступление кальция с пищей, низкая или чрезмерная физическая активность, недостаточная инсоляция, употребление алкоголя и наркотиков, табакокурение [3].

О важной роли низкого потребления кальция в развитии ювенильного ОП, особенно его идиопатической формы, свидетельствует выявленная зависимость МПКТ от содержания этого элемента в пище. Трехлетнее двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное у 70 пар однойщевых близнецов в возрасте 10-12 лет (в каждой паре один из близнецов служил контролем), выявило, что потребление в сутки 1600 мг кальция в большей степени увеличивает МПКТ в лучевой кости (на 5,1%) и в телах позвонков (на 2,8%), чем 900 мг, которые получали дети контрольной группы [19].

Недавно были опубликованы результаты трех рандомизированных контролируемых исследований влияния добавок кальция у детей и подростков одновременно с результатами проспективного наблюдения за молодыми взрослыми. Так, в двух исследованиях потребление добавок кальция в дозе приблизительно 350 и 750 мг в сутки соответственно значительно увеличило прирост кости у детей в возрасте от 7 до 14 лет [22]. В третьем исследовании одна группа девочек-подростков находилась на диете с потреблением 450 мг кальция в сутки, в то время как применение в другой группе соответствовало нормативному суточному потреблению кальция в различные возрастные периоды. Как ожидалось, рост тела был одинаковым в обеих группах, но костная масса не увеличивалась в группе с низким потреблением кальция, в то время как в группе с высоким потреблением она возросла [11].

Роль дефицита пищевого кальция в развитии заболевания подтверждается потерей МПКТ у вегетарианцев и худеющих девочек, находящихся на диете. И хотя не во всех исследованиях обнаружены различия МПКТ у детей с низким и высоким содержанием кальция в пище, авторы подчеркивают необходимость достаточного его потребления для формирования пика костной массы [8].

Весьма важным фактором образа жизни, влияющим на развитие ювенильного ОП, является физическая активность. Известно, что физическая нагрузка является важнейшей детерминантой костной массы, которая возрастает при увеличении механической нагрузки и снижается при ее уменьшении. Плотность костной ткани, по-видимому, регулируется при помощи классического механизма обратной связи, который контролирует локальный баланс

между костеобразованием и резорбцией кости [30]. Количество сгибаний, которые происходят при нагрузке, воспринимается остеоцитами. Отклонение от некоего исходного уровня напряжения передается близлежащим «блокам» ремоделирующих клеток, изменяя их активность до сих пор непонятным способом [3].

Так, C. Slemenda et al. обнаружили позитивную связь между уровнем активности и величиной костной плотности различных скелетных областей у растущих детей, хотя эффект был относительно небольшим [26]. Аналогичные результаты получены и другими авторами. В исследовании D.C. Welten et al. было показано, что привычная тяжеловесная нагрузка более существенно воздействовала на пиковую костную массу, чем прием кальция [30]. Влияние спортивных занятий на интенсивность прироста массы кости в пубертате отмечено рядом исследователей. Причем даже кратковременные занятия играют положительную роль. Интересные данные получены V.A. Bailey et al., продемонстрировавшими двухгодичный прирост костной ткани на 10–20% у детей в период полового созревания, занимающихся упражнениями, по сравнению с малоподвижной контрольной группой [8]. Выявлено, что у девушек, занимающихся гимнастикой, МПКТ в телах позвонков выше по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту, массе тела и полу на 0,7–1,9 SD. Отмечено также, что накопленная в пубертате костная масса не утрачивается, несмотря на снижение частоты и интенсивности физических упражнений впоследствии. Так, у бывших гимнасток МПКТ остается на 0,5–0,7 SD выше, чем в контрольной группе [10]. В противоположность этому у бегунов масса кости более низкая, а у пловцов еще меньше [15].

Влияние физической активности на риск развития ОП иллюстрирует сравнение МПКТ сельских и городских детей. У девушек, живущих в сельской местности, по сравнению с городскими масса костной ткани выше на 0,9 SD, а у юношей — на 0,7 SD. Выполненные расчеты показали, что выявленное снижение МПКТ станет причиной 35% переломов у женщин и 28% переломов у мужчин в возрасте старше 50 лет [28]. У больных с идиопатическим ювенильным ОП выявлена сильная коррелятивная связь между уровнем физической активности и величиной дефицита МПКТ. Существует точка зрения, что и избыточная физическая активность может привести к снижению костной массы. Выявлено, что физические упражнения в пубертате обладают стимулирующим действием на продукцию гормона роста. Тяжелая атлетика и хоккей в большей степени, чем плавание, влияют на этот процесс. Однако чрезмерные интенсивные занятия спортом у девочек в препубертате и пубертате могут привести к аменорее и отрицательно сказываются на формировании пика костной массы. Наиболее вероятно, что основными причинами низких значений костной массы у этих молодых женщин

являются низкий вес тела и нарушение функции яичников [10].

Получены доказательства отрицательного влияния на формирование пика костной массы у детей таких факторов внешней среды, как недостаточная инсоляция, употребление алкоголя, наркотиков и табакокурение. Примечательно, что курение ассоциируется с низким уровнем МПКТ у подростков [15]. Курение во время установления пиковой костной массы приводит к ее снижению, что значительно повышает риск развития ОП и возникновения переломов. Так, Seeman и Hooper обнаружили дефицит костной массы у курящих близнецов [25].

Необходимо отметить, что наследственность и внешние факторы тесно взаимосвязаны. В исследовании E.A. Fiona et al. проведена оценка взаимосвязи МПКТ и полиморфизма генов рецептора витамина D, эстрогенового рецептора-а и коллагена I типа a1, а также с массой тела при рождении с питанием и упражнениями [14]. Авторы пришли к выводу, что МПКТ регулируется частично совпадающими, но индивидуальными внешнесредовыми и генетическими факторами, которые отличаются у мужчин и женщин. Установлено, что внешние факторы в сочетании с полиморфизмом кандидатных генов рецепторов витамина D и эстрогеновых рецепторов объясняют 18% отклонений пиковой костной массы у женщин и 14% — у мужчин. Однако причины большинства отклонений МПКТ у детей и подростков еще предстоит объяснить, выделив ряд генов, принимающих участие в регуляции костного метаболизма, и факторов внешней среды, влияющих на минеральную костную плотность. У обоих полов возрастание переломов в период полового созревания может ассоциироваться со снижением МПКТ.

В отношении патогенеза ювенильного остеопороза мнения неоднозначны. Ряд авторов, основываясь на данных количественной микрорадиографии, отмечает увеличение резорбционной поверхности и нормальный объем области формирования кости, что свидетельствует, по их мнению, об абсолютном увеличении скорости резорбции [20]. R. Smith, напротив, при гистологическом исследовании обнаружил при нормальном количестве остеокластов увеличение резорбционной и уменьшение вновь сформированной поверхности. По мнению автора, причиной снижения костной массы при ювенильном ОП является снижение функциональной способности остеобластов, что приводит к снижению интенсивности формирования кости, а усиление резорбции объясняется неспособностью клеток остеобластического ряда восстанавливать предварительно разрушенную кость [27]. Клинически уменьшение линейного и радиального роста трубчатых костей связано с ослаблением остеобластного звена, но скорость, с которой происходит резорбция, наводит на мысль и об увеличении интенсивности резорбтивных процессов [24]. В последние годы появились очевидные

доказательства, что первичным в патогенезе идиопатической формы ювенильного ОП является именно снижение интенсивности костеобразования. Сравнительное исследование биопсийного материала больных и здоровых детей показало, что при данной форме заболевания скорость образования кости на единицу ее поверхности снижена на 38% [4]. Вследствие этого дефицит объема костной ткани составляет от 10 до 24%, толщина трабекул уменьшается на треть, на 70% — толщина кортикальной пластинки. Результаты гистоморфометрического исследования свидетельствуют о значительном снижении толщины остеоида, объема и количества остеобластов у детей с идиопатическим ювенильным ОП, что сопровождается значительным снижением интенсивности костного формирования, а параметры резорбции не отличаются от таковых в группе здоровых лиц. Основываясь на этих данных, авторы сделали вывод, что идиопатический ювенильный ОП относится к остеопорозу с «низким костным обменом» [17]. Снижение интенсивности костеобразования, по мнению ряда исследователей, происходит не только за счет уменьшения одновременно функционирующих базисных многоклеточных единиц, но и нарушения функции самих остеобластов. С.С. Родионова и др. разделяют точку зрения, что формирование дефицита массы кости развивается вследствие нарушения процессов костеобразования. Так, сравнительное гистоморфометрическое исследование интенсивности ремоделирования и эффективности клонирования клеток-предшественников остеобластов у 20 детей с идиопатическим ювенильным ОП и у 6 здоровых детей подтвердило первичность нарушения костеобразования при данной форме остеопороза. У всех больных уменьшение объема губчатой кости сочеталось с выраженной депрессией остеокластов, что исключало возможность усиления резорбции. Увеличение числа остеобластов при нарастании дефицита МПКТ и снижении эффективности клонирования клеток-предшественников остеобластов свидетельствует об удлинении срока жизни базисной многоклеточной единицы из-за нарушения восполнения пула остеобластов клетками-предшественниками [4].

При выраженной потере костной массы ожидается значительный негативный баланс кальция, что сопровождается снижением его абсорбции [9] и низким содержанием 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови [15]. Оба эти явления, возможно, вторичны по отношению к снижению костной массы и не являются его причиной, поскольку уровень сывороточного иммунореактивного паратиреоидного гормона не повышается [18]. По данным ряда исследований уровни сывороточного кальция и фосфора у пациентов с идиопатическим ювенильным ОП находятся в диапазоне нормальных значений, а активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови и гидроксипролина в моче повышается [23]. Некоторые авторы отмечают негативный кальциевый баланс [21, 28].

По данным С.С. Родионовой и др., у больных идиопатическим ювенильным ОП усредненные значения уровня кальция в сыворотке крови и экскреции кальция с мочой не выходят за пределы колебаний нормы, хотя у трети больных содержание кальция в крови было незначительно снижено относительно нижней границы нормы, что можно трактовать, по мнению автора, как наклонность к гипокальциемии. Отмечено повышение активности щелочной фосфатазы сыворотки крови, в наибольшей степени в группе лиц с потерей МПКТ, превышающей 20%. Уровень суточной экскреции 4-гидроксипролина был достоверно повышен и достигал пиковых значений в группе пациентов с наибольшей потерей МПКТ [5]. Эти изменения свидетельствуют в пользу первичного нарушения ремоделирования кости.

Таким образом, истоки остеопенического синдрома лежат в детском возрасте. Предположительно, что остеопения и остеопороз в детском и подростковом возрасте генетически детерминированы и инициируются гормональным статусом и внешнесредовыми факторами. Понимание механизмов патогенеза ювенильного ОП и метаболических нарушений в детском и подростковом возрасте необходимо для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий. Продолжительное лечение до достижения соответствующих популяционной норме значений пиковой костной массы в свою очередь не только улучшит качество жизни пациентов, но и снизит риск развития ОП и переломов у них в последующие годы, что даст значительный социально-экономический эффект.

Литература

1. Марова Е.А. // *Остеопороз и остеопатии*. — 1998. — 1. — С. 8-12.
2. Меркулов В.Н., Родионова С.С., Ильина В.К. и др. // *Вестн. травматологии и ортопедии*. — 2002. — №1.-С. 7-11.
3. РигззБ.Л., Мелтон ПЛД. *Остеопороз*. — М.-СПб.: БИНОМ, Невский диалект, 2000.
4. Родионова С.С., Швец В.Н., Меркулов В.Н. и др. // *Мат. научно-практической конференции «Настоящее и будущее костной патологии»*. — М., 1997. — С. 118-119.
5. Родионова С.С., Ильина В.К., Меркулов В.Н. и др. // *Мат. VI съезда травматологов-ортопедов России*. — Н.-Новгород, 1997. — С. 691.
6. Семичева Т.В., Петеркова В.А., Баканова Т.Д. и др. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2002. — № 2. — С. 7-10.
7. Семичева Т.В., Баканова Т.Д. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2002. — №1.- С. 28-31.
8. Bailey D.A., Martin A.D. // *Bone Miner. Res.* — 2000. — No. 11. — P. 2245-2250.
9. Bell N., Yergey A., Vieira N. et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 1999. — Vol. 8, No. 9. — P. 1111-1115.
10. Bonjour J.P. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1998. — No. 139. — P. 157-259.