

Травматология

ЖӘНЕ

Ортопедия

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОДИАГНОСТИКИ ПРИ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМАХ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРА

Н.Д. БАТПЕНОВ, О.Ю. ПОПОВА

Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии, Астана

Среди всех остеопоротических переломов наиболее серьезным видом переломов, как осложнения остеопороза, является перелом проксимального отдела бедренной кости [1,2,3]. С переломом бедра связаны большие показатели смертности, инвалидности и медицинской стоимости, чем при всех других остеопоротических переломах вместе взятых [4,5,6,7,8].

Отмеченный в последние десятилетия рост числа переломов бедра происходит в основном за счет

чрезвертельных переломов, хотя в большинстве исследований отмечено, что этот вид перелома одинаково часто встречается, как и перелом анатомической шейки бедра [9,10].

По мере старения населения планеты увеличивается распространенность остеопороза, равно как и риск остеопоротических переломов (рисунок 1). Это приведет к тому, что в течение ближайших 50 лет заболеваемость, обусловленная остеопорозом, существенно возрастет [11,12].

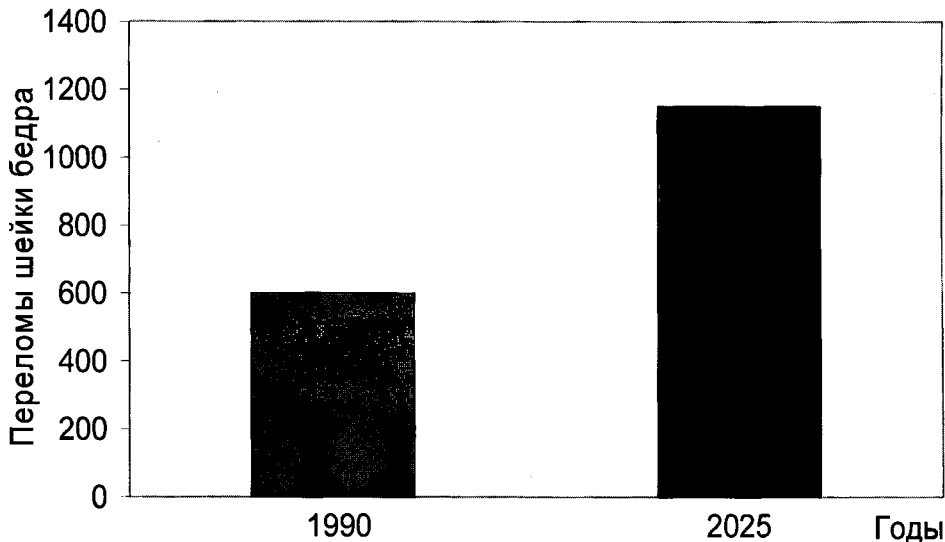


Рисунок 1 – Ожидаемый рост количества переломов шейки бедра в Северной Америке, Евросоюзе, Океании, России, Средней Азии в течение последующих десятилетий

По данным литературы [13,14,15,16,17], частота остеопоротических переломов проксимального отдела бедра возрастает соответственно возрасту и достигает высоких показателей к 70-80 годам. Следовательно, чем старше человек, тем больше риск остеопоротических переломов (рисунок 2).

Можно выделить определенную закономерность: распространенность переломов бедра среди европейских стран уменьшается с Севера на Юг и с Запада на Восток. Возможно, это объясняется тем, что жители северных стран получают недостаточно ультрафиолетового облучения. Определенное значение имеет и высокий уровень жизни, приводящий к снижению физической активности.

В настоящее время достаточно много факторов риска развития остеопоротических переломов, однако, до сих пор остается неясным, почему при наличии одних и тех же факторов риска у одних наблюдается значительное снижение костной массы и склонность

к множественным переломам, а у других – нет. Например, патогенез прогрессирующего синдрома компрессионных переломов позвонков, которые наблюдаются у небольшой части женщин в постменопаузе и иногда у женщин более молодого возраста, неизвестен. По-видимому, у этих больных обнаруживаются дефекты каких-то местных факторов, регулирующих состояние костной ткани. К одним из таких факторов и относится иммунная система.

Различные цитокины и родственные им вещества, включая интерлейкин-1, фактор некроза опухолей – α , интерлейкин-6 и простагландин E2, рассматриваются в качестве причины снижения минеральной плотности костной ткани. Однако таких исследований в мировой медицинской практике проведено крайне мало.

К локальным факторам, регулирующим активность остеокластов, относятся цитокины: интерлейкин- β , интерлейкин-6, фактор некроза опухолей – α ,

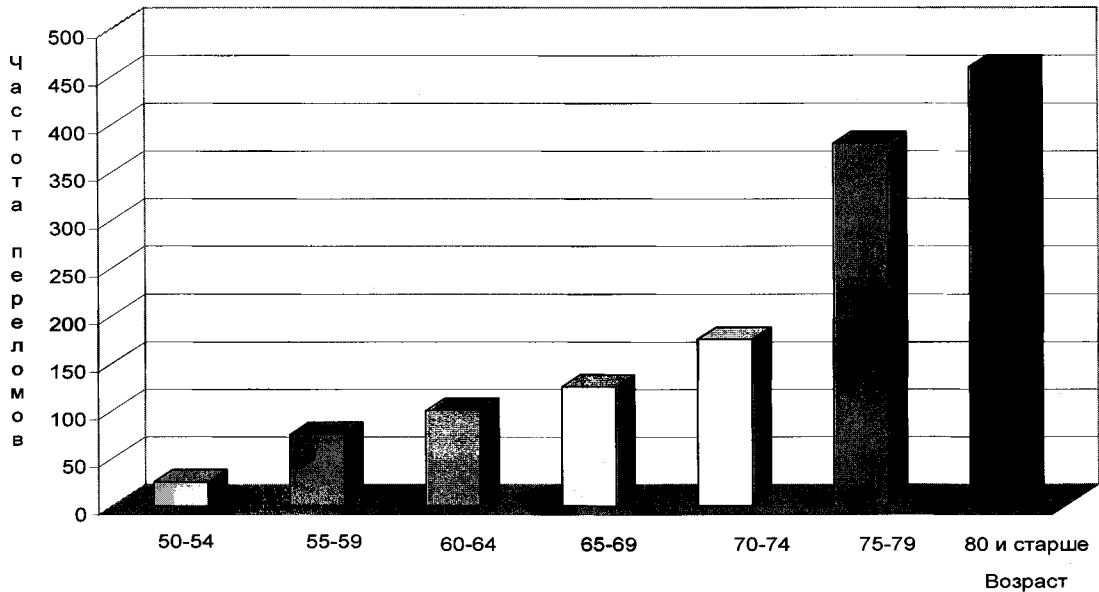


Рисунок 2 – Частота переломов проксимального отдела бедра в зависимости от возраста

интерферон – γ , простагландин и другие факторы [18,19]. Считается, что интерлейкин-6 является аутокринно-паракринным фактором роста остеокластов. Существует мнение, что переломы на фоне остеопороза нужно рассматривать как результат длительно существующих многогранных регуляторно-метаболических сдвигов, часть из которых носит краткосрочный характер, а часть – постоянный [20,21,22,23].

Представляет интерес тот факт, что действие цитокинов с остеогенными и остеобластогенными свойствами опосредуется сходными молекулярными механизмами, участвующими в передаче цитокин-индуцированного сигнала клетками мишенями, а изменение уровня эстрогенов может повлиять на чувствительность предшественников остеокластов и остеобластов к воздействию цитокинов, участвующих в процессе ремоделирования костной ткани [24,25,26,27].

Помимо механических стимулов, костное формирование регулируется большим количеством системных и локальных факторов, в том числе половыми гормонами, глюкокортикоидами, анаболическими стероидами (кальцитриолом, паратиреоидным гормоном (ПТГ), интерлейкином-1 (ИЛ-1), простагландином Е (ПГЕ) и другими факторами). В культуре клеток при изучении *in vivo* было показано, что остеобласты имеют рецепторы к этим факторам и могут контролировать один из многих «шагов», ведущих к формированию костной ткани. Однако, в экспериментах *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что не все остеобластные клетки имеют рецепторы к перечисленным факторам. Отдельные остеобласты, отвечая на специфические факторы, проводят сигналы в пласт остеобластов, находящихся в состоянии покоя [28,29,30,31]. Эти данные свидетельствуют о том, что остеобласты относятся к клеткам, способным самостоятельно проводить сигналы.

Половые гормоны обладают ярко выраженным воздействием на скелет как в пубертатный период, так и во второй половине жизни, включая очевидное повышение костной резорбции у женщин в постмено-

паузальном периоде. Когда было установлено, что остеобластные клетки имеют рецепторы к эстрогенам и андрогенам, стало понятно, что эти клетки опосредуют влияние стероидов на костное ремоделирование.

Тем не менее, недавно было установлено, что эстрогены оказывают прямое подавляющее действие на активность остеокластов [32]. Первичные изменения эндокринной функции яичников, развивающиеся в менопаузе, заключаются в снижении секреции эстрогенов и прогестерона. В пременопаузальный период яичники продуцируют преимущественно эстрадиол, уровень которого с наступлением менопаузы значительно снижается. Секреция прогестерона, которая происходит циклически, вслед за овуляцией, так же снижается до очень низкого уровня в постменопаузальный период.

Изменения циркуляции в крови половых гормонов происходит постепенно и начинаются еще до менопаузы. В возрасте старше 35 лет постепенно начинаются нарастание частоты ановуляций, аномалий лютеинизирующей фазы, повышение содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), отражающее возрастающее влияние гипофиза на прогрессирование недостаточности яичников. Изменения эндокринной функции яичников влияют на костное ремоделирование до начала менопаузы и являются причиной значительного снижения костной массы.

Резкий дефицит эстрогенов в менопаузе нарушает баланс в цикле костного ремоделирования, за счет усиления костной резорбции. Большое значение в его развитии играют локальные факторы – гиперпродукция цитокинов, нарушение синтеза факторов роста, кальцитонина и снижение всасывания кальция в кишечнике [18,24,28].

Таким образом, способность поддерживать нормальный уровень костной массы утрачивается, что приводит к снижению показателей минеральной плотности костной ткани (МПКТ). По мере уменьшения костной массы кости становятся более хрупкими и более подвержены переломам (рисунок 3).

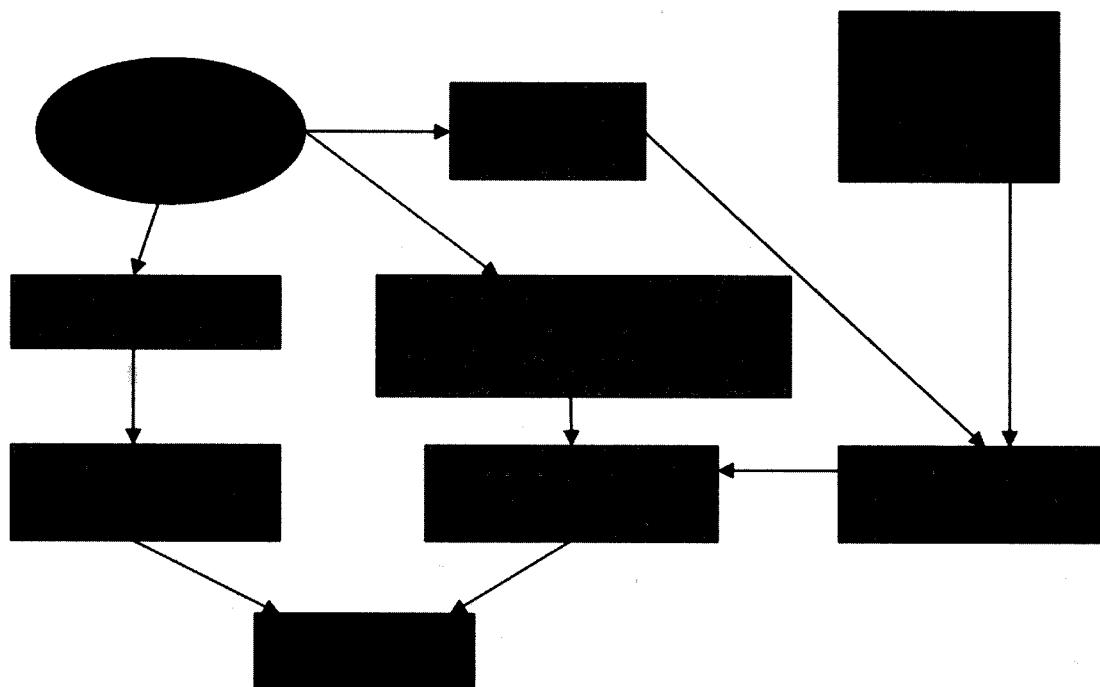


Рисунок 3 – Схематическая модель потери костной массы у женщин постменопаузального периода

У мужчин механизм костных потерь на фоне дефицита эстрогенов при вторичном гипогонадизме аналогичен постменопаузальному остеопорозу. Остеопороз при гипогонадизме характеризуется высокими темпами снижения МПКТ (от 3 до 14% в год), что сопровождается повышением риска переломов проксимального отдела бедра [3,13,17,32]. Несмотря на актуальность данной проблемы, в литературе имеется небольшое количество работ по изучению механизма потерь костной массы у больных с дефицитом половых гормонов. Необходимо отметить, что гипогонадотропный гипогонадизм относится к группе заболеваний, приводящих к развитию остеопенического синдрома у молодых людей, что диктует необходимость обследования для прогнозирования ранних потерь массы кости. Начальные изменения в костной ткани могут не выявляться при рентгенологическом и денситометрическом исследовании, поэтому более важным являются исследования маркеров костного метаболизма и гормональных дисфункций.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что факторы иммунной системы оказывают опосредованное влияние на остеобластные клетки и играют важную роль в развитии остеопороза и связанных с ним переломов. Методы иммунодиагностики позволяют на ранних этапах определить степень развития остеопоротических переломов, оценить состояние костного обмена, а также корректируя определенные звенья иммунной системы улучшить показатели лечения и реабилитации больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Ершова О.Б., Бобылев В.Я. Эпидемиология переломов бедра в возрастных группах повышенного риска по остеопорозу // *Терапевтический архив.*- 1995.- №10.- С.2-4.
2. Михайлов Е.Е. Частота переломов прокси-

мального отдела бедренной кости в различных регионах мира // *Научно-практическая ревматология.*- 2000.- №3.- С. 34-45.

3. Storn T., Steiniche T., Phamsborg C., Melsen F. Changes in bone histomorphometry after long-term treatment with intermittent cyclic etidronate for postmenopausal osteoporosis // *J.Bone Miner.Res.*- 1993.-№2.-P.199-208.

4. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В., Емельянов В.Г. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, его диагностики и лечения).- Спб: Ольга.- 1998.- 67 с.

5. Ершова О.Б., Семенова О.В., Дегтерев А.А. Результаты проспективного изучения исходов переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста// *Остеопороз и остеопатии.*- 2000.- С.9-10.

6. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Мылов Н.М. Распространенность переломов позвоночников в популяционной выборке лиц старше 50 лет // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова.*- 1997.- №3.- С.20-26.

7. McCarthy T.L., Centrella M., Canalis E. Cyclic AMP induces insulin-like growth factor 1 synthesis in osteoblast-enriched culture// *J. Biol. Chem.*-1990.- Vol 365.- P. 15353-15356.

8. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Иоффе И.Д., Корнилов Н.Н. Формирование и перестройка минерального матрикса костной ткани (обзор литературы и собственные данные)// *Остеопороз и остеопатии.*- 2000.-№3.- С.6-9.

9. Вакс В.В. Остеопороз у мужчин //Третий Российский симпозиум по остеопорозу: Тезисы лекций и докладов.- Санкт-Петербург: Бостон-спектр.- 2000.- С.99-101.

10. Bellido T., Jilka R.L., Bojce B.F., Girasole G., Broxmeyer H. et.al. Regulation of interleukin-6, osteo-

- clastogenesis and bone mass by androgens// *J. Clin. Invest.*- 1995.- Vol.25.- P.2886- 2895.
- 11.Zetterberg C., Andersson C.B.J. Fractures of the proximal end of the femur in Goteborg., Sweden, 1940-1979 // *Acta Orthop. Scand.*-1982.-Vol.53.-P.419-423.
- 12.Дорошенко Ю.А., Козлова Л.К., Салихов М.О., Горохов В.А. Возрастной Остеопороз как этиологический фон переломов костей // *Материалы 1-го Российского симпозиума по остеопорозу: Тез.докл.-Москва, 1995.-С.77-78.*
- 13.Thompson P., Taylor J., Fisher A., Oliver R. Quantitative heel ultrasound in 3180 women between 45 and 75 years of age: compliance, normal ranges and relationship to fracture history // *Osteoporosis Int.*-1998.-Vol.8.-P.211-214.
- 14.Vermeulen A. The hormonal activity of the postmenopausal ovary // *Y. Clin. Endocrinol. Metab.*-1976.-Vol.42.-P.247-252.
- 15.Михайлов Е.Е. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости в различных регионах мира // *Научно-практическая ревматология.- 2000.- №3.- С. 34-45.*
- 16.Родионова С.С. Метаболические остеопатии: системный остеопороз и остеомалация у взрослых: автореф. дис....д-ра мед.наук.- М., 1992.- 27с.
- 17.Charles P., Hasling C., Risteli L., Moserilder L., Ericson E.F., Assessment of bone formation by biochemical markers in metabolic bone diseases: separation between osteoblastic activity at cell and tissue level// *Calcif. Tissue Int.*-1992.-Vol.51.-P.406-411.
- 18.Рожинская Л.Я. Остеопороз, диагностика нарушений метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена (лекция)// *Клиническая лабораторная диагностика.- 1998.- №5.- С.25-29.*
- 19.Сметник В.П., Кушлинский Н.Е., Болдырева Н.В. Эффективность заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в лечении и профилактике постменопаузального остеопороза // *Остеопороз и остеопатии.- 1999.- №2.- С.16-20.*
- 20.Wuster C., Paetzold W., Scheidt-Nave C., Brandt K., Ziegler R. Equivalent diagnostic validity of ultrasound and dual X-ray absorptiometry in a clinical case-comparison study of women with vertebral osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.*-1994.- Vol.9 (suppl.1).-P.211.
- 21.Bell N.M., Epstein S., Green A., Shary I., Oexmann M.I., Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects// *J. Clin. Invest.*- 1985.- Vol.76.- P. 370-373.
- 22.Bismar H., Diel I., Ziegler R. Increased cytokine secretion by human bone marrow cells after menopause or discontinuation of estrogen replacement// *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 1995.- Vol.80.- P.3351-3355.
- 23.Stepan J.J., Paspichal J., Presi J. Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically induced postmenopausal women // *Bone.*-1987.-Vol.8.-P.270-284.
- 24.Thompson P., Taylor J., Fisher A. A prospective study of fracture prediction using heel ultrasound in postmenopausal women // *J. Bone Miner. Res.*-1996.-Vol.11.-P.1829.
- 25.Thomgren K.G. Fractures in the oldery // *Acta Orthop.Scand.*-1995.-Vol.66, №266.-P.208-210.
- 26.Trotter M., Bromann G.E., Peterson R.R. Densities of bones of white and negroes skeletons // *J. Bone & Joint Surg.* 42-A, 1960.-P.50-58.
- 27.Tumer C.H., Peacock M., Timmerman L., Neal J.M., Johnston Jr C.C. Calcaneal ultrasonic measurements discriminate hip fractures independently of bone mass // *Osteoporosis Int.*-1995.-Vol.5.-P.400-405.
- 28.Ursit M.R., Gurvey M.C., Fareed D.O. Long-term observations on aged women with pathologic osteoporosis. In: Barzel U.S. (& Ed.) *Osteoporosis: Grune, Stratton, New York, London, 1970.-P.3-37.*
- 29.Vernejoul M.C.de, Bielakoff J., herve M., Guerin J., Hott M., Mordowski D., Kuntz D., Miravet L., Ryckewaert A. Evidence for defective osteoblastic function. A role for alcohol and tobacco consumption in osteoporosis in middle-age men // *Clin. Orthop.*-1979 (1983).-P.107-115.
- 30.Vogel J., Huang C., Ross P.D. et al. Broadband ultrasound attenuation (BUA) predicts of vertebral fractures // *J. Bone Miner. Res.*-1994.- №9.-P.154.
- 31.Yin T., Taga T., Tsang M.L. et al. Involvement of IL-6 signal transducer gp 130 in IL-11 mediated signal transduction // *J. Immunol.*-1993.-Vol.151.-P.2551-2561.
- 32.Zetterberg C., Elmerson St., Andersson C.B.J. Epidemiology of hip fractures in Goteborg., Sweden, 1940-1983 // *Clin Orthop.*-1984.-Vol.191.-P.43-52.