

# ОСОБЕННОСТИ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗОВ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## FEATURES AND MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF OSTEOPOROSIS IN VARIOUS AGE PERIODS OF HUMAN DEVELOPMENT (LITERATURE REVIEW)

**A. Hajiyev**

*Summary.* Osteoporosis is becoming a public health problem in all countries of the world, which is associated with an increase in overall life expectancy. In this regard, we carried out a systematic literature research. A literature research was conducted at PubMed and Google Scholar for the following keywords: osteoporosis, mechanism of the developmental, and age. Based on the analysis of literature data, it seems possible to conclude that both men and women have various characteristics and mechanisms of development of osteoporosis in the age aspect.

*Keywords:* osteoporosis, developmental mechanism, age.

**Гаджиев Акиф Гусейн оглы**

*К.м.н., доцент, Азербайджанский Медицинский  
Университет  
kond.babaev.baku.az@mail.ru*

*Аннотация.* Остеопороз становится проблемой общественного здравоохранения во всех странах мира, что связано с увеличением общей продолжительности жизни. В связи с этим нами был проведен систематический поиск литературы. Поиск литературы проводился в PubMed и Google Scholar по таким ключевым словам: «остеопороз», «механизм развития» и «возраст». Исходя из анализа данных литературы, представляется возможным заключить, что как у мужчин, так и у женщин существуют различные особенности и механизмы развития остеопороза в возрастном аспекте.

*Ключевые слова:* остеопороз, механизм развития, возраст.

**О**стеопороз является медленно прогрессирующим заболеванием и становится проблемой общественного здравоохранения во всех странах мира. Инвалидность из-за перелома бедра или позвоночника — основная проблема, связанная с остеопорозом [1]. Однако большинство случаев остеопороза не диагностируется и, в связи с этим, не подвергается лечению, включая пациентов с наиболее высоким риском [2].

Остеопороз является глобальной проблемой, что, по различным оценкам, затрагивает около 200 миллионов человек во всем мире. Только в 2000 году было зарегистрировано 9 миллионов новых случаев переломов в связи с остеопорозом [3].

Как стало известно в последние годы наиболее распространенная форма клинически значимого остеопороза включает нарушение различных провоспалительных маркеров.

Существуют немодифицируемые и предотвратимые (модифицируемые) факторы риска развития остеопороза. По данным литературы немодифицируемые

факторы риска включают возраст, рост, индекс массы тела (ИМТ) и менопаузу. К модифицируемым факторам риска относят потребление кальция, воздействие достаточного количества солнечного света, курение, употребление алкоголя, кофе, поддержание здорового способа жизни (занятия физическими упражнениями), наличие основного заболевания, которое приводит к формированию остеопороза (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и другие аутоиммунные нарушения). Также к модифицируемым факторам риска ученые относят прием стероидов, заместительную гормональную терапию.

Наиболее интересным на наш взгляд является остеопороз именно в возрастном аспекте, который является важным метаболическим заболеванием кости, характеризующимся быстрой потерей костной массы.

### Цель работы

Данный систематический обзор был проведен для изучения опубликованных данных об особенностях и механизмах развития остеопороза в различные возрастные периоды развития человека.

Таблица 1. Больные хронической почечной недостаточностью

Показатели	Группы наблюдения					
	Контроль n=17	Начальная стадия, n=30	% контр.	Терминальная стадия, n=42	% контр.	% до ГД лечения
Креатин, мкмоль/л	78,9±2,2 (61,4–91,2)	318,0±14,5 (213–495)	303% P<0,001	705,7±38,4 (273–1297)	851% P<0,001	55,1% P<0,001
Мочевина, ммоль/л	6,4±0,2 (4,9–7,9)	14,1±0,7 (6,4–20,7)	119% P<0,001	21,9±0,6 (14,4–28,7)	242% P<0,001	-38,5% P<0,001
Кальций, мг%	8,74±0,06 (8,3–9,2)	8,17±0,16 (6,5–9)	-7% P<0,01	7,05±0,06 (6,3–7,8)	-20% P<0,001	-11,1% P<0,001
Фосфор, ммоль/л	1,25±0,03 (1,03–1,5)	1,78±0,06 (1,28–2,8)	42% P<0,05	2,40±0,13 (1,38–3,9)	92% P<0,001	-25,6% P<0,001
Магний, ммоль/л	0,9±0,01 (0,84–0,96)	1,04±0,01 (0,95–1,15)	16% P<0,001	1,26±0,03 (1–1,67)	40% P<0,001	-17,5% P<0,001
Паратгормон, пг/мл	39,3±1,4 (28,2–48,2)	99,4±11,6 (19,4–197,7)	152% P<0,001	348,0±25,5 (29,4–652,7)	785% P<0,001	-55,1% P<0,001
Кальцитонин, пг/мл	3,1±0,1 (2,3–4)	6,4±0,6 (1,3–14)	105% P<0,001	43,1±9,2 (0,9–380,4)	1290% P<0,001	-50,2% P<0,05
Остеокальцин, пг/мл	16,3±0,5 (13,5–19,7)	29,2±0,4 (26–34,4)	79% P<0,001	53,9±0,3 (50,6–59,4)	230% P<0,001	-37,3% P<0,001
Щелочная фосфатаза, моль/г/л	0,9 ±0,01 (0,81–1,01)	2,6±0,3 (1–6)	187% P<0,001	3,7±0,3 (1,4–7,8)	313% P<0,001	-24,0% P<0,01
Свободный оксипролин, мкг%	151,4±2,4 (135–167)	182,0,9±11,1 (90,4–325,1)	20% P<0,05	294,2±32,8 (63,7–823,7)	94% P<0,001	-33,7% P<0,01
Остеопонтин, нг/мл	157,8±3,0 (141,8–175,3)	208,6±4,6 (120,8–237,1)	32% P<0,001	346,6±4,1 (251–376,2)	120% P<0,001	-34,1% P<0,001

\* ГД — гемодиализ

## Материалы и методы

В данной работе принимали участие больные с хронической почечной недостаточностью, постменопаузальным остеопорозом, а также среди больных пузырчаткой, осложненной развитием глюкокортикоидного остеопороза. Пациенты были обследованы в Терапевтической Клинике и Лаборатории Клинической Биохимии Азербайджанского Медицинского университета, где также им было назначено лечение.

Пациенты с хронической почечной недостаточностью в основной группе включали 30 человек на начальной стадии, а также 42 человека на терминальной стадии болезни. Контрольная группа составила 17 лиц.

Исследуемые в постменопаузальный период в основной группе включали 18 человек с постменопаузальным остеопорозом, а также 15 женщин без постменопаузального остеопороза (группа сравнения). Контрольная группа составила 12 лиц.

Исследуемые с пузырчаткой, осложненной развитием глюкокортикоидного остеопороза в основной группе, включали 14 человек с проведенным лечени-

ем, а также 12 женщин без лечения (группа сравнения). Контрольная группа составила 8 лиц.

Для оценки состояния минерального обмена в крови всех лиц, вошедших в исследование, были определены уровни следующих биомаркеров (креатин, мкмоль/л; мочевина, ммоль/л; кальций, мг%; фосфор, ммоль/л; магний, ммоль/л; паратгормон (ПТГ), пг/мл; кальцитонин (КТ), пг/мл; остеокальцин (ОКЦ), пг/мл; щелочная фосфатаза (ЩФ), моль/г/л; свободный оксипролин, мкг%; остеопонтин (ОПН), нг/мл).

Оценка приведенных выше показателей осуществлялась с использованием иммуноферментного анализа, который, в свою очередь, проводился на микрострипповом фотометре STAT FAX 303 Plus (США). Также были задействованы наборы реактивов (производство компании "BIOSOURCE" (Бельгия) и "IBL" (Япония). В частности, с их помощью было определено конкретное содержание остеопонтинина и остеокальцина. Для установления активности щелочной фосфатазы использовался кинетический метод и реактивы компании немецкой «HUMAN». Концентрация свободного оксипролина в сыворотке крови, в свою очередь, определена по модифицированному методу Bergman и Loxley [13]. Все па-

Таблица 2. Больные хронической почечной недостаточностью после лечения

Показатели	Группы наблюдения					
	Контроль n=17	Начальная стадия, n=30	% контр.	Терминальная стадия, n=42	% контр.	% до конс. лечения
Креатин, мкмоль/л	78,9±2,2 (61,4–91,2)	164,5±9,6 (61–239)	108,5% P<0,001	337,1±17,8 (147–497)	327,1% P<0,001	-48,3% P<0,001
Мочевина, ммоль/л	6,4±0,2 (4,9–7,9)	9,9±0,7 (3,5–16,7)	54,2% P<0,001	13,5±0,5 (5,1–20,4)	110,3% P<0,001	-29,7% P<0,001
Кальций, мг%	8,74±0,06 (8,3–9,2)	8,44±0,11 (7,16–9,34)	-3,5%	7,83±0,17 (5,64–9,2)	-10,4% P<0,01	-3,2% н/д
Фосфор, ммоль/л	1,25±0,03 (1,03–1,5)	1,48±0,05 (1,16–2,18)	18,4% P<0,01	1,79±0,04 (1,4–2,5)	42,9% P<0,001	-16,7% P<0,001
Магний, ммоль/л	0,90±0,01 (0,84–0,96)	0,99±0,02 (0,83–1,13)	9,3% P<0,01	1,04±0,01 (0,91–1,18)	15,1% P<0,001	-5,4% P<0,05
Паратгормон, пг/мл	39,3±1,4 (28,2–48,2)	53,7±5,1 (7,5–94,6)	36,5% P<0,05	156,7±13,2 (21,8–333,3)	300,3% P<0,001	-45,0% P<0,001
Кальцитонин, пг/мл	3,1±0,1 (2,3–4)	4,6±0,5 (0,1–9,8)	47,2% P<0,05	21,5±2,7 (1,2–54,6)	592,3% P<0,001	-28,7% P<0,05
Остеокальцин, пг/мл	16,3±0,5 (13,5–19,7)	21,7±0,7 (12–27)	32,7% P<0,001	33,8±1,4 (7,7–47,1)	106,7% P<0,001	-25,8% P<0,001
Щелочная фосфатаза, моль/г/л	0,9±0,01 (0,81–1,01)	1,7±0,1 (0,6–3,2)	86,1% P<0,001	2,8±0,2 (1,2–6,4)	214,2% P<0,001	-35,1% P<0,01
Своб. оксипролин, мкг%	151,4±2,4 (135–167)	165,0±9,9 (81,7–291,6)	9,0%	196,1±14,5 (32,6–536,7)	28,9% н/д	-9,4% н/д
Остеопонтин, нг/мл	157,8±3,0 (141,8–175,3)	208,6±4,6 (70–272,4)	11,8%	228,3±15,6 (13,4–368,1)	44,7% P<0,01	-15,5% P<0,05

\* — конс. — консервативное лечение, своб. — свободный

Таблица 3. Больные постменопаузальным остеопорозом

Показатели	Группы наблюдения					
	Контроль n=12	Группа сравнения, n=15	% контр.	Основная группа, n=18	% контр.	% группа сравнения
Кальций, мг%	8,708±0,05 (8,5–9,1)	8,593±0,17 (7,4–9,5)	- 1,3% н/д	7,917±0,21 (6,2–9,3)	- 9,1% P<0,001	- 7,9% P<0,05
Фосфор, ммоль/л	1,278±0,4 (1,03–1,5)	1,547±0,08 (1,2–2,0)	21% P<0,05	1,705±0,08 (1,2–2,3)	33,4% P<0,001	10,3% н/д
Магний, ммоль/л	0,903±0,01 (0,84–0,96)	0,863±0,02 (0,76–0,95)	- 4,4% н/д	0,851±0,02 (0,75–1,06)	- 5,7% P<0,05	- 1,4% н/д
ПТГ, пг/мл	38,5±1,79 (28,2–48,2)	39,777±4,02 (23,4–57,2)	3,3% н/д	58,07±4,5 (32,8–85,5)	50,8% P<0,01	46% P<0,05
КТ, пг/мл	3,16±0,17 (2,3–4,0)	3,39±0,58 (1,1–6,6)	7,3% н/д	11,98±0,86 (4,8–19,1)	279,2% P<0,01	253,3% P<0,01
ОКЦ, пг/мл	16,21±0,58 (13,5–19,3)	16,34±1,54 (12,1–23,6)	0,8% н/д	21,85±1,19 (12,3–30,4)	34,8% P<0,01	33,8% P<0,01
ЩФ, моль/г/л	0,893±0,02 (0,81–1,01)	1,147±0,09 (0,8–1,8)	28,4% P<0,05	2,588±0,07 (2,2–3,1)	189,8% P<0,01	125,8% P<0,01
Свободный оксипролин, мкг%	155,4±3,0 (141–169)	162±3,79 (143–178)	4,2% н/д	208,7±11,1 (182–249)	34,0% P<0,01	28,6% P<0,01
ОПН, нг/мл	158,7±3,78 (139,5–173)	168,9±10,23 (136,6–225,6)	6,4% н/д	334,7±11,1 (267,8–409,9)	110,9% P<0,01	98,2% P<0,01

Таблица 4. Больные пузырьчаткой, осложненной развитием глюкокортикоидного остеопороза

Показатели	Группы наблюдения					
	Контроль n=8	Группа сравнения, n=12	% контр.	Основная группа, n=14	% контр.	% группа сравнения
Кальций, мг%	8,712±0,11 (8,3–9,1)	6,725±0,23 (5,3–7,6)	- 22,8% P<0,001	8,257±0,25 (6,5–9,7)	- 5,2% н/д	18,6% P<0,001
Фосфор, ммоль/л	1,287±0,06 (1,06–1,5)	2,291±0,08 (1,9–2,7)	78% P<0,001	1,528±0,07 (1,2–2,0)	18,7% P<0,05	-49,9% P<0,001
Магний, ммоль/л	0,907±0,01 (0,86–0,96)	0,757±0,03 (0,61–0,96)	- 16,5% P<0,01	0,87±0,04 (0,61–1,2)	- 4,1% н/д	- 13% н/д
ПТГ, пг/мл	39,41±2,36 (29,9–47,7)	33,71±1,88 (23,3–45,6)	- 14,5% P<0,05	36,86±2,87 (24,4–46,3)	- 6,5% н/д	- 8,5% н/д
КТ, пг/мл	2,962±0,21 (2,3–3,9)	15,86±1,6 (8,6–29,1)	435,3% P<0,001	3,637±0,23 (2,6–4,4)	22,8% P<0,05	-336,0% P<0,001
ОКЦ, пг/мл	16,36±0,97 (13,5–19,7)	8,92±1,48 (3,3–20,6)	-45,5% P<0,001	14,43±1,09 (9,7–18,3)	-11,8% н/д	-38,2% P<0,01
ЩФ, моль/г/л	0,912±0,02 (0,85–1,0)	2,912±0,44 (1,3–6,7)	219,2% P<0,001	1,41±0,11 (0,9–2,1)	54,6% P<0,001	-106,5% P<0,001
Свободный оксипролин, мкг%	155,3±3,53 (141–167)	232,8±7,88 (194–279)	49,9% P<0,001	163±4,03 (149–183)	4,9% н/д	-42,8% P<0,001
ОПН, нг/мл	149,4±3,78 (139,5–169)	305,3,9±16,25 (241,8–390)	104,4% P<0,001	172±16,89 (106–243)	15,1% н/д	-77,5% P<0,001

циенты были помещены в 2 группы: до лечения и после лечения.

Для обработки статистического материала использовались стандартные методы математической и описательной статистики. Статистическая оценка материалов производилась в соответствии с целью работы при помощи

### Результаты исследований

Итак, нами получены биохимические показатели, которые наиболее отчетливо отображали характеристику минерального обмена у пациентов. Указанные параметры и их значения отображены в таблице № 1.

Кроме этого, нами были изучены аналогичные данные у пациентов с хронической почечной недостаточностью после лечения. Указанные параметры и их значения отображены в таблице № 2.

Ниже рассмотрены аналогичные параметры у женщин в постменопаузе. Указанные параметры и их значения отображены в таблице № 3.

Далее изучены параметры больных пузырьчаткой, осложненной развитием глюкокортикоидного остеопороза. Параметры и их значения отображены в таблице № 4.

### Обсуждение результатов

Всего в ходе первичного поиска литературы было найдено 1076 опубликованных статей, после детального исследования их содержания отобрано 145. Отбор записей был сделан из 88 статей. Тридцать восемь полнотекстовых статей были оценены на предмет соответствия. Окончательное количество исследований с полным текстом, доступным для анализа, составило 7 (74 897 участников). Все исследования были перекрестного типа. Шесть исследований включали женщин до и после менопаузы, а одно исследование из Китая включало только женщин в постменопаузе. Плотность костного мозга была измерена в шести исследованиях. Возрастные диапазоны в разных исследованиях составляли 48–66 лет. Диапазон распространенности составил 15–68%. Общая распространенность составила 41,1%.

Возраст и рост являются факторами риска развития остеопороза. Эти факторы не могут быть изменены для профилактики остеопороза. Объединенная оценка постменопаузального статуса для модели с фиксированным эффектом составила 2,14 (95% ДИ = 1,83–2,46), Хи-квадрат неоднородности 2,78,  $p = 0,43$ ; для модели со случайным эффектом объединенные оценки составили 2,14 (95% ДИ = 1,83–2,46). Это говорит о том, что у женщин в постменопаузе в 2 раза повышается риск развития остеопороза [1].

Измерение минеральной плотности кости (BMD) с использованием двойной рентгеновской абсорбциометрии (DXA) широко признано в качестве золотого стандарта диагностики остеопороза и является основным предиктором хрупких переломов.

Пожилой возраст и низкая масса тела тесно связаны с низкой BMD и повышенным риском переломов [2]. Поскольку симптоматические остеопоротические переломы позвонков связаны со значительной заболеваемостью, смертностью и расходами на здравоохранение и социальные услуги, важно, чтобы переломы позвонков были обнаружены на ранней стадии, и чтобы наиболее подходящее лечение начало проводиться как можно скорее.

Кроме этого, важным аспектом является тот факт, что относительно небольшое количество пациентов с болезненными переломами позвонков обращаются за медицинской помощью. С одной стороны, пациенты могут не знать, что их острая боль в спине связана с остеопоротическим переломом. С другой стороны, многие врачи, не имеющие опыта с такими переломами, также могут не поставить диагноз правильно.

В соответствии с данными научной литературы, в период, последующий за женской менопаузой, максимизируется угроза появления остеопороза, что обусловлено более интенсивным падением количества гормонов эстрогена. В свою очередь, это стимулирует дальнейшее развитие болезни, поскольку растет количество провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина (IL)-6, фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и IL-1 [3].

Отметим, что провоспалительные цитокины стимулируют утрату костной ткани остеокластами. Активация последних происходит под воздействием лигандом рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL). Это обуславливает наступление и последующее развитие остеопороза.

В процессе резорбции кости остеокласты наблюдаются продуцирование N-терминальный тепептид цепи  $\alpha$  коллагена I типа (NTX) и карбоксиконцевого перекрестно-связывающего тепептида коллагена I типа (CTXI) в кровотоке пациента. Однако также происходит синтезирования некоторых молекул остеобластами, демонстрирующими скорость образования костной ткани. К числу таких молекул относятся карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа, костную специфическую щелочную фосфатазу и остеокальцин.

Тем не менее, в процессе диагностики остеопороза не задействуются костные маркеры. Однако они могут

быть полезны при оценке скорости обмена костной ткани.

В связи с этим в одной из работ 200 женщин в возрасте  $\geq 50$  лет и в постменопаузе, из которых 100 с остеопорозом и 100 без остеопороза (контроль) были отобраны под наблюдение квалифицированных врачей в больнице Кинг Салман и медицинском городе Кинг Фахд, Эр-Рияд, Саудовская Аравия. Сывороточный фактор некроза опухоли альфа, IL-1, IL-4, IL-6 и паратиреоидный гормон (PTH) были определены с использованием технологии Luminex xMAP. N-терминальный тепептид цепи  $\alpha$  коллагена I типа (NTx) оценивали с помощью ELISA, 25 (OH), витамин D и остеокальцин определяли с помощью электрохемилюминесценции, сывороточный кальций и неорганический фосфат (Pi) измеряли химическим анализатором. В результате работы уровни IL-1 $\beta$ , IL-6, NTx и PTH в сыворотке у женщин с остеопорозом были значительно выше, чем в контрольной группе. Хотя IL-4 и остеокальцин были значительно ниже, чем контрольные. IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  были положительно связаны с NTx у женщин с остеопорозом. TNF- $\alpha$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  положительно коррелировали с IL-1 в обеих группах. Наблюдалась существенная корреляция отрицательного характера между остеокальцином и IL-1 $\beta$  у пациенток с диагностированным остеопорозом и женщин без проблем со здоровьем подобного рода. Полученные в результате проведенного исследования данные позволяют сделать обоснованный вывод о большом значении опосредованного цитокинами воспаления у женщин, больных остеопорозом [3].

На основании этого аргумента, представим механизмы наличия взаимодействия возраста пациенток и провоспалительных цитокинов.

Укажем два следующих механизма, благодаря которым TNF- $\alpha$  принимает непосредственное участие в формировании остеокластов при остеопорозе женщин постменопаузного возраста:

Механизм 1 — в данном случае, процесс осуществляется при воздействии TNF- $\alpha$  на стромальные клетки. Также наблюдается усиление RANKL, M-CSF и IL-, которые, в свою очередь, максимизируют дифференцировку и активацию остеокластов;

15. Механизм 2 — заключается в том, что благодаря TNF- $\alpha$  происходит формирование остеокластов. Это поясняется прямым стимулированием предшественника остеокластов при отсутствии стромальных клеток, обладающих повышенной чувствительностью к цитокину. Не исключено, что задействована активация трансформирующего фактора роста  $\beta$  [6].

Под воздействием остеокластов в зрелом возрасте происходит распад и последующая резорбция кости с помощью прикрепления к поверхности протонов, которые затем секретируются во внеклеточный компартмент. В свою очередь, формирование компартмента происходит в пространстве между поверхностью кости и остеокластом. Задачей данного секрета является солиubilization минералов костей и последующее переваривание костного матрикса, которое осуществляется кислотными протеазами [10–12].

В процессе проведенных исследований стало очевидным, что продуцирование клетками остеобластов, индуцирующих остеокластогенез, происходит в качестве обратной реакции (ответа) на PTH. Тем не менее, необходимо особо остановиться на том, что в противовес существует определенная доказательная база, что под воздействием разных цитокинов происходит экспрессия белка-пептида, который связан с PTH/пептида в стромальных клетках селезенки и гепатоцитах. Отметим, что экспрессия осуществляется в процессе эндотоксеми [9].

Аналогичным образом нами был проведен анализ влияния провоспалительных цитокинов в возрастном аспекте на мужчин.

Цитокины играют основную роль в ремоделировании костей, при этом несколько исследований *in vitro* и на животных показывают участие воспалительных маркеров в патогенезе остеопороза. Большинство данных посвящено влиянию иммунных клеток на опосредованную остеокластами резорбцию кости. Однако провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), также могут приводить к повышенной резорбции кости, стимулируя выработку остеобластами провоспалительных цитокинов и RANKL. Таким образом, хроническое воспаление способствует резорбции кости, нарушая баланс активности как остеокластов, так и остеобластов. У людей повышенные провоспалительные цитокины были связаны с повышенной частотой переломов и потерей костной массы. Однако данных о маркерах воспаления и переломах у пожилых людей недостаточно. Кроме этого, большинство исследований проводилось на пожилых женщинах. В одном исследовании, в котором участвовали мужчины, изучалась связь между С-реактивным белком (СРБ) и переломами позвоночника, и сообщалось, что у мужчин в верхней трети СРБ риск перелома был на 80% выше, независимо от минеральной плотности кости [15].

Стоит также отметить, что авторы не обнаружили никакой связи между CRP и переломами, хотя CRP был включен в качестве компонента индекса воспалительной нагрузки [16, 17].

Почти 30% переломов бедра встречается у мужчин, при этом, осложнения после переломов бедра у мужчин наблюдаются чаще, чем у женщин. Чтобы всесторонне оценить факторы риска перелома бедра у пожилых мужчин, авторы провели проспективное исследование 5 994 мужчин в возрасте 65+ лет. В течение 8,6 лет у 178 мужчин случались переломы бедра. Информация о факторах риска, включая минеральную плотность шейки бедренной кости (FNBMD), была получена при базовом посещении. Модели пропорциональных рисков Кокса использовались для расчета отношения рисков с 95% доверительными интервалами. Пожилой возраст ( $\geq 75$  лет), низкий FNBMD, курение, перелом в анамнезе, использование трициклических антидепрессантов, инфаркт миокарда или стенокардия, гипертиреоз или болезнь Паркинсона, снижение потребления белка и более низкая работоспособность были связаны с повышенным риском перелома бедра. Частота возникновения переломов бедра на 1 000 человек была наибольшей у мужчин с T-критерием FNBMD  $< -2,5$  и 4+ фактора риска, и составляла 33,4. Мужчины в возрасте  $\geq 80$  лет с 3+ основными сопутствующими заболеваниями испытывали перелом бедра с частотой 14,52 против 0,88 на 1 000 случаев у мужчин в возрасте  $< 70$  лет с отсутствием сопутствующей патологией. Таким образом, пожилые мужчины с низкой FNBMD, множественными факторами риска и множественной заболеваемостью имеют высокий риск перелома бедра [15]. Также данная группа авторов сравнила полученные результаты своих исследований с результатами работ других ученых. Исследовали заключили, что переломы бедра являются наиболее разрушительным последствием остеопороза. Кроме этого, учитывая значительное увеличение продолжительности жизни у мужчин и текущие демографические тенденции, у мужчин будет расти количество переломов бедра. Эпидемиологическое исследование показало, что минеральная плотность кости, постуральная нестабильность и / или слабость четырехглавой мышцы, наличие падений в анамнезе и предшествующий перелом были факторами риска перелома бедра у мужчин.

Было также обнаружено, что использование антидепрессантов связано с повышением риска переломов позвоночника в 2,4 раза, но не связано с минеральной плотностью кости. Это может свидетельствовать о том, что некоторые антидепрессанты могут повышать риск переломов бедра за счет повышенного риска падений, связанных с седацией, ортостатической гипотензией.

Болезнь Паркинсона является вторым наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием среди людей старше 65 лет, и риск перелома тазобедренного сустава при данном заболевании увеличивался в три раза. Риск перелома, связанного с бо-

лезью Паркинсона, был более выраженным у мужчин, чем у женщин. Кроме того, смертность после перелома бедра была также выше у мужчин с болезнью Паркинсона по сравнению с женщинами с болезнью Паркинсона. Таким образом, мужчины с болезнью Паркинсона должны быть направлены на профилактику переломов независимо от их минеральной плотности кости.

Результаты исследований, касающиеся гипертиреоза у мужчин, согласуются с аналогичными результатами у женщин и предполагают, что гипертиреоз может иметь неблагоприятные последствия для скелета. Гипертиреоз также может ухудшить мышечную силу. Авторы в данном исследовании исследовали субклинический гипотиреоз у мужчин и не обнаружили никакой связи с переломами. Ученые также не обнаружили никакой связи между использованием препаратов щитовидной железы и переломом бедра [15].

Некоторые факторы риска, ранее идентифицированные как факторы риска у женщин, не были связаны с переломом бедра в исследовании мужчин: прием кортикостероидов, бензодиазепинов длительного действия, противосудорожных препаратов и наличие в анамнезе заболевания ревматоидным артритом. Отсутствие связи между анамнезом переломов запястья и позвоночника может быть связано с меньшим количеством мужчин с указанным анамнезом. Наличие падений в анамнезе не было связано с переломами бедра в многопараметрической модели, возможно, из-за смешения с другими факторами риска, например, с физической работоспособностью, и приемом психотропных препаратов, антидепрессантов и гипогликемических лекарств.

Обычно используемый инструмент оценки риска переломов FRAX включает употребление алкоголя в качестве фактора риска перелома.

Авторы также не обнаружили доказательств того, что материнский или отцовский анамнез любого перелома или конкретно перелома бедра был связан с переломом бедра у мужчин. Однако, насколько известно, нет доказательств того, что наследственность в отношении минеральной плотности кости и переломов различается в зависимости от пола [15, 19, 20].

Итак, у пожилых мужчин переломы бедра оказывают огромное влияние на его здоровье, именно поэтому ранняя диагностика остеопороза до возникновения переломов играет важное значение на современном этапе развития науки.

Хроническое воспаление вовлечено в патофизиологию широкого спектра состояний, включая сердеч-

но-сосудистые заболевания, сахарный диабет и многие другие.

Несмотря на связь между СРБ и переломами, об обратной связи между СРБ (устойчивым маркером системного воспаления) и минеральной плотностью кости, измеряемой с помощью DXA, в исследованиях ранее не сообщалось. Объяснение наличия меньшей связи между СРБ и МПК заключается в том, что другие факторы, такие как скелетные, так и нескелетные, способствуют возникновению переломов.

По оценкам, только на МПК приходится 1,7–7,4% риска перелома. Размер кости также влияет на прочность структуры кости. Таким образом, показатели прочности шейки бедра обратно пропорционально связаны с риском перелома бедра у пожилых женщин.

Кроме того, повышенный риск переломов, связанных с диабетом, хотя и несовместим с более высокой МПК при диабете, согласуется с более низкими показателями прочности, наблюдаемыми у диабетиков по сравнению с недиабетиками.

Авторы в заключение к данной работе предположили, что связи СРБ с индексами прочности шейки бедра будут соответствовать взаимосвязям риска СРБ-переломов (то есть, более высокие значения СРБ будут связаны с более низкими значениями индексов прочности шейки бедра, и более низкие значения прочности шейки бедра объяснят большую связь между высоким СРБ и высоким риском переломов) [18].

Данное исследование подтверждает и расширяет предыдущие исследования, в которых были обнаружены сильные связи между СРБ и риском переломов у пожилых мужчин и женщин. Это было первое исследование, показавшее, что воспаление на ранней менопаузе является основным независимым фактором риска для переломов, хотя риск переломов значительно ниже у женщин среднего возраста, чем у пожилых женщин. Исследование также проливает новый свет на характер взаимосвязи между СРБ и переломами, предполагая наличие порогового уровня СРБ для повышения риска переломов. Однако важным аспектом, полученным в данном исследовании, является также то, что повышенный риск возникновения переломов обусловлен не только наличием воспаления, но и величиной СРБ, то есть определенным пороговым уровнем [18].

Представленные данные анализа источников литературы свидетельствуют о том, что продолжение исследований в данном направлении позволит выявить в будущем важные пороговые значения определенных биохимических маркеров воспаления, что может быть

особенно важно для ранней диагностики остеопороза и предотвращения возникновения переломов у пожилых людей независимо от пола.

## Вывод

Таким образом, представленные итоги проведенных исследований со всей очевидностью свидетельствуют о значительной роли цитокин-опосредованного воспаления у больных остеопорозом женского пола. Однако следует акцентировать внимание на том, что данная тема нуждается в проведении углубленных исследований, благодаря которым расширится понимание степени влияния паттерна цитокинов на обширные воспаления. Это, в свою очередь, позволит оценить связь цитокинов с метаболизмом кости.

Воспаление может играть важную роль в этиологии переломов у пожилых мужчин. Корреляции могут отражать эффекты воспаления на инвалидность и минеральную плотность кости, хотя не обнаружено связи с частотой потери костной массы. Исследование противовоспалительных путей как потенциальных терапевтических агентов может быть оправдано.

Исходя из этого, представляется возможным заключить, что как у мужчин, так и у женщин существуют различные особенности и механизмы развития остеопороза в возрастном аспекте.

Определено, что у пожилых людей переломы бедра оказывают огромное влияние на их здоровье, именно поэтому ранняя диагностика остеопороза до возник-

новения переломов играет важное значение на современном этапе развития науки.

Представленные данные анализа источников литературы свидетельствуют о том, что продолжение исследований в данном направлении позволит выявить в будущем важные пороговые значения определенных биохимических маркеров воспаления, что может быть особенно важно для ранней диагностики остеопороза и предотвращения возникновения переломов у пожилых людей независимо от пола.

## Финансирование

Работа не имела финансовой поддержки.

## Благодарности

В работе использовали оборудование (STAT FAX 303 PLUS и STAT FAX 1304 PLUS), принадлежащее Лаборатории Клинической Биохимии Азербайджанского Медицинского Университета.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Соблюдение этических норм

Исследование проведено с соблюдением этических норм.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Thulker J. et al. Preventable risk factors for osteoporosis in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis // *Journal of mid-life health*. — 2016. — Т. 7. — № 3. — С. 108.
2. Yang Y. et al. Validation of an osteoporosis self-assessment tool to identify primary osteoporosis and new osteoporotic vertebral fractures in postmenopausal Chinese women in Beijing // *BMC musculoskeletal disorders*. — 2013. — Т. 14. — № 1. — С. 271.
3. Al-Daghri N.M. et al. Inflammation as a contributing factor among postmenopausal Saudi women with osteoporosis // *Medicine*. — 2017. — Т. 96. — № 4.
4. Schett G. Effects of inflammatory and anti-inflammatory cytokines on the bone // *European journal of clinical investigation*. — 2011. — Т. 41. — № 12. — С. 1361–1366.
5. Zupan J., Jeras M., Marc J. Osteoimmunology and the influence of pro-inflammatory cytokines on osteoclasts // *Biochimica medica: Biochimica medica*. — 2013. — Т. 23. — № 1. — С. 43–63.
6. Kitaura H. et al. Immunological reaction in TNF- $\alpha$ -mediated osteoclast formation and bone resorption in vitro and in vivo // *Clinical and Developmental Immunology*. — 2013. — Т. 2013.
7. Sims N.A., Martin T.J. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit // *BoneKey reports*. — 2014. — Т. 3.
8. Kraenzlin M.E., Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis // *Nature Reviews Endocrinology*. — 2011. — Т. 7. — № 11. — С. 647.
9. Al-Daghri N.M. et al. Whole serum 3D LC-nESI-FTMS quantitative proteomics reveals sexual dimorphism in the milieu interieur of overweight and obese adults // *Journal of proteome research*. — 2014. — Т. 13. — № 11. — С. 5094–5105.
10. Korczowska I., Lacki J.K., Hrycaj P. Influence of infliximab on cytokines network and markers of bone remodeling in rheumatoid arthritis patients // *Yonsei medical journal*. — 2013. — Т. 54. — № 1. — С. 183–188.



11. Oommen A., AlZahrani I. Prevalence of osteoporosis and factors associated with osteoporosis in women above 40 years in the Northern Part of Saudi Arabia // *Int J Res Med Sci.* — 2014. — Т. 2. — №. 1. — С. 274.
12. Barbour K.E. et al. Inflammatory markers and risk of hip fracture in older white women: the study of osteoporotic fractures // *Journal of bone and mineral research.* — 2014. — Т. 29. — №. 9. — С. 2057–2064.
13. Ing S.W. et al. TNF receptors predict hip fracture risk in the WHI study and fatty acid intake does not modify this association // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* — 2015. — Т. 100. — №. 9. — С. 3380–3387.
14. Cauley J.A. et al. Inflammatory markers and the risk of hip and vertebral fractures in men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) // *Journal of Bone and Mineral Research.* — 2016. — Т. 31. — №. 12. — С. 2129–2138.
15. Dahl K. et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent risk factor for non-vertebral fractures in women and men: the Tromsø Study // *Bone.* — 2015. — Т. 72. — С. 65–70.
16. Cauley J.A. et al. Risk factors for hip fracture in older men: the osteoporotic fractures in men study (MrOS) // *Journal of Bone and Mineral Research.* — 2016. — Т. 31. — №. 10. — С. 1810–1819.
17. Wannamethee S.G. et al. Associations between fibrin D-dimer, markers of inflammation, incident self-reported mobility limitation, and all-cause mortality in older men // *Journal of the American Geriatrics Society.* — 2014. — Т. 62. — №. 12. — С. 2357–2362.
18. Ishii S. et al. C-reactive protein, bone strength, and nine-year fracture risk: data from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) // *Journal of Bone and Mineral Research.* — 2013. — Т. 28. — №. 7. — С. 1688–1698.
19. Cauley J.A. Public health impact of osteoporosis // *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences.* — 2013. — Т. 68. — №. 10. — С. 1243–1251.
20. Kauppi M. et al. Fall-related risk factors and heel quantitative ultrasound in the assessment of hip fracture risk: a 10-year follow-up of a nationally representative adult population sample // *Osteoporosis international.* — 2014. — Т. 25. — №. 6. — С. 1685–1695.

© Гаджиев Акиф Гусейн оглы ( kond.babaev.baku.az@mail.ru ).  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Азербайджанский Медицинский Университет