

Остеопороз и остеоартроз: взаимоисключающие или взаимодополняющие болезни?

*Е.Л. Насонов - член-корр. РАМН, д.м.н., проф.
Кафедра ревматологии ММА им. И.М. Сеченова*

Изучение связи между остеопорозом и ревматическими болезнями вызывает большой интерес не только у ревматологов, но и специалистов других областей медицины. Наряду с воспалением и лечением глюкокортикоидами, которые являются наиболее универсальными факторами, ведущими к развитию вторичного остеопороза при воспалительных ревматических заболеваниях, особое внимание в последние годы уделяется исследованию взаимоотношений между двумя наиболее распространенными заболеваниями человека пожилого и старческого возраста - первичным остеопорозом и остеоартрозом.

Определение и распространенность

Напомним, что остеопороз определяется как "системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящее к увеличению хрупкости кости и риска переломов". **Остеоартроз** рассматривается как заболевание (или группа заболеваний), поражающее хрящ и другие компоненты суставов (субхондральная кость, связки, капсула, синовиальная мембрана и периапартулярные мышцы), связанное с нарушением нормальных процессов деградации и синтеза хондроцитов, внеклеточного матрикса и субхондральной кости. Первичный остеопороз и остеоартроз относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека. По некоторым оценкам, остеопороз обнаруживается у более чем 30% женщин и 15% мужчин старше 50 лет. Только в США каждый год переломы костей скелета, связанные с остеопорозом, развиваются у более чем 1,5 млн человек. Рентгенологические признаки остеоартроза выявляются более чем у 85% людей старше 60 лет, а клинические проявления - примерно у 12%; заболевание занимает второе место среди причин инвалидности после ишемической болезни сердца. Фактически остеопорозом страдает каждая 5-я женщина в возрасте 75 лет, а остеоартроз встречается у 1 из 10 человек в возрасте старше 50 лет и каждого 2-го в возрасте старше 75 лет. Оба заболевания играют существенную роль в нарушении здоровья населения, приводя к ранней инвалидности и снижению качества и даже продолжительности жизни.

Таблица 1. Первичный остеопороз и остеоартроз: сходство и различие

Определение	Остеопороз Метаболическое заболевание костей	Остеоартроз метаболическое (дегенеративное) заболевание хряща
Основной патогенетический механизм	Нарушение ремоделирования (баланса остеокласт-опосредованной резорбцией и остеобласт-опосредованным формированием) костной ткани	Нарушение анаболизма и катаболизма (баланса между хондроцит-опосредованным синтезом и деградацией) хрящевой ткани
Пол	Женщины	Женщины
Частота в популяции	Около 30% (>50 лет)	Около 10-30% (>65 лет)
Осложнения	Переломы	Нарушение функции суставов
Влияние на продолжительность жизни	++ (переломы шейки бедра); увеличение риска инфарктов миокарда и инсультов	+ (уменьшение на 8-10 лет у женщин, но не у мужчин, по мере увеличения числа пораженных суставов); болезни легких и ЖКТ
Факторы риска		
• женский пол	+	+
• пожилой возраст	+	+
• генетическая предрасположенность	+	+

• масса тела		
избыточная	-	+
недостаточная	+	-
• дефицит эстрогенов	+	+/-
• дефицит витамина D	+	+
• избыточная физическая нагрузка	+	+
МПКТ	Снижена	Повышена или нормальная
Биохимические маркеры костной резорбции (ПИР, Д-ПИР)	Повышены	Повышены
Риск переломов костей скелета	Повышен	?

Факторы риска

Существует целый ряд общих факторов, предрасполагающих к развитию обоих заболеваний (табл. 1), а именно: женский пол, пожилой возраст, генетическая предрасположенность (семейная агрегация, ген коллагена типа I и др.), дефицит эстрогенов и витамина D и др.

Сходство и различие заболеваний

До недавнего времени остеопороз и остеоартроз рассматривались как взаимоисключающие заболевания. Во-первых, у больных остеоартрозом по сравнению с больными остеопорозом имеется ряд антропометрических различий, а именно: существенное увеличение индекса массы тела, подкожно-жировой клетчатки и мышечной силы. Во-вторых, у женщин с рентгенологическими признаками остеоартроза коленных, тазобедренных суставов и мелких суставов кистей отмечается увеличение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) позвоночника и проксимального отдела бедренной кости (по данным костной денситометрии).

Таблица 2. Рекомендации по потреблению витамина D [22]

Возраст	Дозы по рекомендации 1997 г., МЕ (мкг/сут)	Максимальная доза, МЕ (мкг/сут)
0-6 мес	200 МЕ (5)	1000 МЕ (25)
6 мес - 12 мес	200 МЕ (5)	1000 МЕ (25)
1 год - 18 лет	200 МЕ (5)	2000 МЕ (50)
19 лет - 50 лет	200 МЕ (5)	2000 МЕ (50)
51 год - 70 лет	400 МЕ (10)	2000 МЕ (50)
> 71 года	600 МЕ (15)	2000 МЕ (50)
Беременность	200 МЕ (5)	2000 МЕ (50)
Лактация	200 МЕ (5)	2000 МЕ (50)

Однако данные, касающиеся связи денситометрических данных об увеличении МПКТ со снижением риска остеопоротических переломов костей скелета у больных с остеоартрозом, более противоречивы. В недавних популяционных исследованиях было показано, что у больных остеоартрозом (и даже у их кровных родственников) наблюдается снижение риска переломов костей скелета (ОР - 0,33-0,64), особенно шейки бедра. В то же время результаты проспективных исследований свидетельствуют о том, что у больных с остеоартрозом, несмотря на увеличение МПКТ, не наблюдается снижение риска непозвоночных переломов по сравнению с больными, не страдающими остеоартрозом. Более того, у больных с коксартрозом наблюдается 2-кратное увеличение риска перелома бедренной кости. Эти данные имеют исключительно важное значение, так как свидетельствуют *о необходимости проведения мероприятий по профилактике остеопоротических переломов костей скелета не только у больных остеоартрозом со сниженной, но и "нормальной", и даже "повышенной" МПКТ.* Следует также принимать во внимание, что "высокая" МПКТ, по данным денситометрии, часто является артефактом, обусловленным дегенеративными изменениями у лиц пожилого возраста (остеофиты, сколиоз и др.). Наконец, у больных остеоартрозом, как и при ревматоидном артрите, обнаружено развитие периартикулярного остеопороза костей, прилегающих к пораженному суставу. Полагают, что склонность к остеопоротическим переломам у больных остеоартритом, несмотря на отсутствие выраженного снижения МПКТ, связана с нарушением "качества" костной ткани и нарушением мышечной массы, что создает предпосылки для случайных потерь равновесия.

Роль эстрогенов

Одним из основных патогенетических механизмов развития первичного остеопороза является дефицит эстрогенов, а гормональная заместительная терапия (ГЗТ) относится к числу наиболее эффективных методов профилактики и лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. В то же время еще в начале 20-х годов R. Cecil и В. Archer обнаружили, что в течение первых 2 лет после менопаузы в четверти случаев у женщин развиваются симптомы "дегенеративного артрита". В дальнейшем было установлено, что если до 50 лет остеоартроз (как и остеопороз) встречается у мужчин и женщин примерно с одинаковой частотой, то после 50 лет частота развития остеоартроза (так называемый менопаузальный артрит) резко возрастает у женщин, но не у мужчин. Более того, по данным многочисленных исследований, **ГЗТ приводит к снижению частоты развития коксартроза и гонартроза**, причем длительная ГЗТ влияет на прогрессирование дегенеративных изменений в суставах в большей степени, чем короткий курс ГЗТ. Все это свидетельствует о том, что дефицит эстрогенов играет важную роль в развитии не только остеопороза, но и остеоартроза. ГЗТ оказывает благоприятный эффект в отношении прогрессирования обоих заболеваний.

Роль витамина D

По современным представлениям, дефицит кальция и витамина D (стероидный гормон - регулятор кальциевого гомеостаза) является одним из ведущих факторов развития практически всех форм остеопороза. С возрастом наблюдается прогрессирующее снижение кишечной абсорбции витамина D и образования витамина D в коже. Дефицит витамина D в свою очередь приводит ко вторичному гиперпаратиреозу и остеомалации, которая нередко протекает субклинически.

Недавно получены данные о высокой распространенности (20-50% обследованных) дефицита витамина D, ассоциирующегося с гиперпродукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) не только у людей пожилого (старше 60 лет), но и более молодого возраста (около 50 лет). Анализ результатов контролируемых исследований показал, что лечение препаратами кальция в сочетании с витамином D приводит к снижению частоты переломов костей скелета на 25-70%. Примечательно, что монотерапия препаратами кальция не так существенно снижает уровень ПТГ у больных с выраженным гиповитаминозом D, как терапия кальцием в сочетании с витамином D. Это дает основание предположить, что прием препаратов кальция и витамина D может быть эффективен в отношении предотвращения потери костной ткани и переломов костей скелета не только у лиц пожилого и старческого, но и более молодого возраста.

В последние годы появились данные о том, что витамин D принимает участие в метаболизме не только костной, но и хрящевой ткани. В частности, было показано, что витамин D стимулирует синтез протеогликана хондроцитами, модулирует активность металлопротеиназ, принимающих участие в разрушении хряща. Так, например, снижение уровня 24,25- и 1,25-витамина D ассоциируется с увеличением активности металлопротеиназ, а нормальный уровень снижает активность этих ферментов *in vitro*. Таким образом, снижение уровня витамина D может приводить к усилению продукции деструктивных ферментов и снижать синтез матричных протеогликанов, что в свою очередь приводит к потере хрящевой ткани. Следует также подчеркнуть, что на ранней стадии остеоартрита витамин D-зависимое нарушение метаболизма хряща может сопровождаться ремоделированием и утолщением субхондральной костной ткани. Это приводит к снижению амортизационной способности субхондральной кости и ускорению дегенеративных изменений в хряще.

В недавно проведенных исследованиях было показано, что у больных с гонартрозом снижение потребления витамина D с пищей и низкий уровень 25-витамина D в сыворотке ассоциируется с 3-кратным увеличением риска прогрессирования рентгенологически видимых нарушений в коленных суставах, 3-кратным увеличением риска образования остеофитов и 2-кратным увеличением риска потери хрящевой ткани (судя по сужению межсуставной щели). У женщин пожилого возраста с низким уровнем 25-витамина D в сыворотке наблюдается 3-кратное увеличение частоты развития коксартроза (судя по сужению межсуставного пространства, но не образованию остеофитов) по сравнению с женщинами, имеющими нормальный уровень витамина D. Более того, недавно было высказано предположение о том, что потеря костной массы и дегенеративные изменения в позвоночнике - патогенетически взаимосвязанные процессы, имеющие общую тенденцию к прогрессированию с возрастом. Полагают, что дефицит кальция и витамина D приводит к увеличению синтеза ПТГ, что в свою очередь вызывает избыточное отложение кальция в суставном хряще.

Таким образом, создается впечатление, что рекомендации Американской академии наук, касающиеся нормы адекватного потребления витамина D в различных возрастных группах (табл. 2), о необходимости увеличения суточного потребления витамина D до 400 МЕ и 600 МЕ у мужчин и женщин в возрастных группах 51-70 и старше 70 лет соответственно, важны для профилактики не только остеопороза, но и остеоартроза. Очень эффективным комбинированным препаратом является кальций-D3, содержащий в одной таблетке 500 мг элементарного кальция и 200 МЕ витамина D. Фактически прием 1 и 2 таблеток этого препарата (в зависимости от особенностей питания, возраста, инсоляции и уровня физической активности) полностью покрывает рекомендуемую суточную потребность в этих веществах и абсолютно безопасен даже при длительном приеме.

Роль кальцитонина

Как уже отмечалось, развитие остеопороза непосредственно связано с патологией одного из фундаментальных физиологических процессов организма человека, которое получило название ремоделирования костной ткани, нарушение которого может приводить не только к развитию остеопороза, но, вероятно, и других патологических состояний, выходящих за рамки остеопоретических переломов. Действительно, поскольку кости являются основным резервуаром кальция и фосфора, а скорость ремоделирования в костях значительно выше, чем это необходимо для нормального обмена костной ткани, предполагается, что нарушение ремоделирования может играть важную роль в развитии заболеваний, характеризующихся нарушениями минерального гомеостаза, в том числе остеоартроза.

Хотя снижение МПКТ является ведущим фактором, определяющим риск остеопоретических переломов, по данным клинических и эпидемиологических исследований, риск переломов костей скелета не всегда коррелирует со снижением МПКТ и способностью антиостеопоретических препаратов увеличивать МПКТ. Это позволило сформулировать концепцию о том, что в основе действия антиостеопоретических препаратов лежит их способность положительно влиять не только на "количество", но и на "качество" костной ткани.

Эта концепция оказалась особенно плодотворной для объяснения механизмов действия и высокой клинической эффективности синтетического кальцитонина лосося, антиостеопоретическая активность которого связана с подавлением костной резорбции. Более того, наряду с высокой антиостеопоретической активностью кальцитонин обладает широким спектром системных эффектов, что делает его применение особенно привлекательным у больных остеопорозом, развивающимся на фоне других заболеваний, в том числе остеоартроза.

Особый интерес представляет изучение анальгетических эффектов кальцитонина. Иммунореактивный кальцитонин был идентифицирован в головном мозге, спинномозговой жидкости, гипофизе и др. Меченный ¹²⁵I кальцитонин необратимо связывается со специфическими рецепторами, локализующимися в различных структурах мозга, особенно в тех зонах гипоталамуса, которые участвуют в передаче и восприятии болевых ощущений. Примечательно, что центральные анальгетические эффекты кальцитонина напоминают таковые у опиоидных анальгетиков. Анальгетический потенциал кальцитонина может быть связан со стимуляцией высвобождения эндогенного агониста опиоидных рецепторов - β -эндорфина. На фоне лечения интраназальным кальцитонином наблюдается увеличение уровня β -эндорфина в плазме крови. Анальгетическое действие кальцитонина было продемонстрировано в клинических исследованиях при болях различной природы, в том числе ревматических. Более того, данные недавних экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что при экспериментальном остеоартрозе у собак *in vivo* кальцитонин эффективно подавляет продукцию пиридинолина (ПИР) и деоксипиридинолина (Д-ПИР), тормозит прогрессирование морфологических изменений в хряще и стимулирует синтез протеогликана *in vitro*. Эти данные свидетельствуют не только о симптоматическом, но и, возможно, о модифицирующем влиянии миакальцика на прогрессирование остеоартроза.

Таким образом, создается впечатление, что кальцитонин - препарат выбора у больных остеопорозом, сопровождающимся болями различной природы, в том числе остеоартрическими, и в целом у пациентов с сочетанным развитием остеопороза и остеоартроза. Кроме того, способность кальцитонина ингибировать желудочную секрецию может быть важным свойством препарата в плане предотвращения и лечения медикаментозных язв (НПВП-гастропатия) у больных остеоартритом, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты.

Таким образом, остеопороз и остеоартроз являются взаимодополняющими заболеваниями, сочетанное развитие которых существенно снижает качество, а вероятно, и продолжительность жизни у больных пожилого и старческого возраста.

Литература:

1. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М., Стин, 1997.
2. Насонов Е.Л. Вторичный остеопороз: патогенез и клиническое значение при воспалительных заболеваниях суставов. Остеопороз и остеопатии 1998;3: 18-20.
3. Assesment of fracture risk and its aplication to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group WHO Tech Report Series 1994; 843: 130 p.
4. Creamer P., Hochberg M.C. Osteoarthritis. Lancet 1997; 350: 503-9.
5. Reginster J-Y., Pelletier J-P., Martel-Pelletier J., Henrotin Y. Osteoarthritis, Clinical and experimental aspects. Springer-Verlag Berlin, 1999, 525 p.
6. Михайлов Е.Е. Беневоленская Л.И., Ершов О.Б., Бобылев В.Я. Эпидемиология переломов бедра в возрастных группах повышенного риска по остеопорозу. Тер.арх. 1995; 10: 39-42.
7. Boonen S., Aerssens J., Mbuyi-Muamba J.M., Dequeker J. Generalized osteoarthritis protecting against osteoporetic fractures: review of the evidence. J Orthopaedic Rheumatol. 1996; 9: 69-73.

8. Arden N.K., Nevitt M.C., Lane N.E. et al. Osteoarthritis and risk of falls, rates of bone loss, and osteoporotic fractures. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1378-85.
9. Belmont-Serrano M.A., Bloch D.A., Lane N.E. et al. The relationship between spinal and peripheral osteoarthritis and bone density measurements. *J Rheumatol* 1993; 36: 1671-80.
10. Nevitt M.C., Lane N.E., Scott J.C. et al. Radiographic osteoarthritis of hip and bone mineral density. The study of osteoporotic fractures research group. *Arthritis Rheum.*, 1995; 38: 907-16.
11. Jones G., Nguyen T., Sambrook P.N. et al. Osteoarthritis, bone density, postural stability, and osteoporotic fractures: a population based study, *J Rheumatol* 1995; 22: 921-5.
12. Karvonen R.L., Miller P.R., Nelson D.A. et al. Periarticular osteoporosis in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1998; 25: 2187-94.
13. Stewart A., Black A., Robins S.P., Reid D. Bone Density and bone turnover in patients with osteoarthritis and osteoporosis. *J Rheumatol* 1999; 26: 622-6.
14. Rizzoli R., Bonjour J-P. Hormones and bone. *Lancet* 1997; 349: 120-3.
15. Cecil R.L., Archer B.H. Classification and treatment of chronic arthritis. *JAMA* 1926; 87: 741-6.
16. Zhang Y., McAlindon T.E., Hannan M.T. et al. Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis. The Framingham study, *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1867-73.
17. Насонов Е.Л. Дефицит кальция и витамина Д: новые факты и гипотезы. *Остеопороз и остеопатии* 1998; 3: 42-7.
18. Насонов Е.Л. Кальций и витамин Д: роль в профилактике и лечении остеопороза и других заболеваний человека. *Consilium* 1999; 5: 212-3.
19. McAlidon T.E., Felson D.T., Zhang Y. et al. Relation of dietary intake of serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framinfem study. *Ann Intern Med* 1996; 125L: 353-9.
20. Lane N.E., Gore R., Cumings S.R. et al. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis. A longitudinal study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 854-60.
21. Fujita T. Osteoporosis: past, present and future. *Osteoporosis Int* 1997; 7 (Suppl.3): S6-S9.
22. Holick M. F. Vitamin D requirement for humans of all ages: new increased requirement for women and men 50 years and older. *Osteop. Intern.* 1998; (suppl. 8): S24-S29.
23. Dempster D.W. The contribution of trabecular architecture to cancellous bone quality. *J. Bone Miner Res* 2000; 15: 20-3.
24. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Муравьев Ю.В., Гуца Г.Г. Место миакальцика (синтетический кальцитонин лосося) при лечении и профилактике остеопороза. *Тер. арх.* 1997; 7: 86-9.
25. Беневоленская Л.И. Миакальцик (кальцитонин лосося) для интраназального введения в лечении и профилактике остеопороза. *Росс. ревматол.* 1999; 2: 6-15.
26. Manicourt D-H., Altman R.D., Williams J.M. et al. Treatment with calcitonin supresses the responses of bone cartilage, and synovium in the early stages of canine experimental osteoarthritis and significantly reduces the severity of the cartilage lesions. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1159-67.
27. Framingtont P., Bassleer C., Henrotin T. et al. Effects of human and salmon calcitonin on human articular chondrocytes cultivated in cluster. *J Endocrin Metab* 1989; 69: 259-66.