

НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И СТРУКТУРЫ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА

*Член-корреспондент РАМН КОРНИЛОВ Н. В., АВРУНИН А. С., АБОЛИН А. Б.
Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии
им. Р. Р. Вредена, отделение хронобиологии адаптационных процессов при травмах
и заболеваниях опорно-двигательной системы,
Санкт-Петербург*

Корнилов Н. В., Аврунин А. С., Аболин А. Б. Некоторые патогенетические взаимосвязи метаболической активности и структуры костной ткани при диагностике и лечении остеопороза // Мед. акад. журн. 2004. Т. 4. № 2. С. 67–79. Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена, Санкт-Петербург, 195427.

На основании собственных данных и анализа литературы показано, что основными причинами распространенности остеопороза является, с одной стороны, рост продолжительности жизни, а с другой – широкое диспансерное обследование групп риска инструментальными методами. Рассмотрены точность и воспроизводимость метода двухэнергетической рентгеновской денситометрии костной ткани. Показано влияние на результаты исследования высокой метаболической активности костной ткани, а также фазового состава минерального матрикса. Для контроля эффекта лечения рекомендуется многократное исследование в динамике 35 участков скелета. При рассмотрении проблемы терапии остеопороза показано, что в основном действие препаратов направлено на процессы остеокластно-остеобластного ремоделирования. В то же время нет средств, избирательно воздействующих на процесс остеоцитарного ремоделирования, являющийся более глубоким уровнем адаптационных механизмов, обеспечивающих изменение структуры костной ткани в ответ на изменение механических и регуляторно-метаболических воздействий на кость. Предложен новый принцип фармакотерапии остеопороза, основанный на разработке препаратов, способствующих регуляции кальциевого насоса остеоцитов.

Ключевые слова: метаболизм костной ткани, диагностика остеопороза, лечение остеопороза.

Kornilov N. V., Avrunin A. S., Abolin A. B. Some pathogenetic of interconnection metabolic activity and structure osseous tissue on diagnosis and treatment of osteoporosis // Med. Acad. Journ. 2004. T. 4. № 2. P. 67–79. St. Petersburg, Russia.

Basing on their personal and literature findings, the authors see the main causes of osteoporosis rate increase in greater longevity of people in modern world on one side, and in extensive implementation of instrumental methods for risk group examination on the other side. The accuracy and reproducibility of the method of dual-energy X-ray densitometry of osseous tissue are discussed. It is shown that examination results may be influenced by high metabolic activity of osseous tissue as well as by mineral matrix phase composition. To control the treatment effect it is recommended to evaluate 35 skeletal sites on a repeated schedule. Regarding the problem of osteoporosis therapy the authors emphasize that medical agents act mainly over the processes of osteoclast-osteoblast remodeling. There are no means selectively influencing the process of osteocyte remodeling, the latter representing a lower level of adaptation mechanisms responsible for osseous structure changes in response to changing mechanical and regulatory-metabolic influences over bone. A new principle of osteoporosis pharmacological therapy is suggested based on creation of medical agents improving regulation of osteocyte calcium pump.

Key words: osseous tissue metabolism, osteoporosis diagnosis, osteoporosis treatment.

Костная ткань обладает высокой метаболической активностью, и распространенные в начале второй половины XX века и частично сохранившиеся до настоящего времени представления об ее «брадитрофии» – метаболической инертности – несправедливы. Анализируя результаты исследований в области метаболизма костной ткани,

Л. И. Слуцкий [35] отмечает, что активность гликолитических ферментов, пересчитанная на массу клеток, сравнима с их активностью в тканях печени и миокарда. При таком способе расчета ферменты, имеющие отношение к генерации АТФ, более активны, чем в тканях названных органов. Потребление кислорода костной тканью, пересчи-

танное на количество клеточного азота, несколько меньше, чем тканью печени, а гликозы – значительно больше. Коллаген костной ткани не стабильнее (по скорости включения радиоактивного глицина) коллагена печени и метаболически активнее, чем в дерме. В клетках костной ткани содержится большое количество РНК, что свидетельствует об их высокой белкосинтетической активности.

Именно высокая метаболическая активность позволяет клеткам остеоцитарного ряда после поступления сигнала на механосенсорные рецепторы об изменении напряжений по силовым линиям [18] проводить срочную адаптивную перестройку уже через 5 мин [44]. В результате постоянного изменения напряжений и соответствующей перестройки костной ткани происходит ее физиологическое обновление. По данным Harris и Nepey [40], в год замещается до 11% кортикального слоя трубчатых костей и до 44% – ребер. По нашим данным, за время одного циркасаптанного (около-недельного) периода средняя величина амплитуды колебаний содержания фосфатов в минеральном матриксе кортикального слоя диафиза длинных трубчатых костей составляет 2%, скорости обмена фосфатов между кровью и минеральным матриксом – 1%, толщины кортикального слоя на рентгенограмме – 5%, его оптической плотности – 19% [18].

Подобная активность обмена обеспечивается хорошим кровоснабжением. Как отмечает Г. И. Лаврищева с соавт. [26], скорость кровотока кости близка к кровотоку скелетной мышцы в фазе покоя. Однако, учитывая, что значительная часть скелета состоит из межклеточного вещества, в пересчете на массу активных клеток кровоснабжение костной ткани в действительности выше более чем в 10 раз.

Именно высокая активность метаболизма костной ткани, согласно разработанной ранее концепции патогенеза остеопороза [3, 4, 10, 18], обуславливает «запись» изменения внешних по отношению к кости условий в структуре межклеточного матрикса. Эта «запись» осуществляется в том числе и путем изменения пространственного расположения и соотношения различных компонентов органического матрикса. Последний является позиционным регулятором для клеток костной ткани, обеспечивая пролонгированный эффект длительного регуляторного воздействия на клетки даже после прекращения действия этиологического фактора, вызвавшего названные сдвиги. Таким образом, изменение функционирования клеток по принципу обратной связи сказывается на молекулярной структуре матрикса и наоборот. Возникает замкнутый круг. На основании этих

представлений мы предложили следующее определение остеопороза – *синдром, развивающийся в результате адаптивной перестройки функционирования клеток костной ткани в ответ на происходящие в организме метаболические сдвиги любой этиологии, что реализуется в постепенном накоплении качественных и количественных изменений ультраструктуры костного матрикса и приводит к потере костной массы и снижению прочностных свойств кости* [3, 4, 10, 18].

Предложенное выше определение существенно отличается от принятого в 1990 г. на конференции по остеопорозу в Копенгагене [12], согласно которому остеопороз представляет собой *заболевание, характеризующееся низкой массой кости и микроструктурной перестройкой костной ткани, приводящей к повышенной ломкости кости и как следствие этого – к увеличению риска перелома*.

По нашему мнению, инволютивный остеопороз по своей сути есть проявление старения костной ткани, т. е. элемент старения организма в целом. Однако это не учитывается при определении биологического возраста человека [23]. Соответственно происходящие с возрастом регуляторно-метаболические сдвиги [48, 50] находят свое отражение в структуре органического матрикса. Подтверждением этого являются данные Syftestad и Urist [61]. Авторы в эксперименте на крысах (имплантация костного матрикса) показали, что морфогенетическая стимуляция остеогенеза зависит от возраста: чем старше животное (как донор, так и реципиент), тем меньшее количество костной ткани образуется. Эти наблюдения свидетельствуют о прогрессивном нарушении матричной морфогенетической активности костной ткани по мере старения организма, и его можно рассматривать как индекс старения костной ткани, которое вносит свой вклад в возрастное сокращение костной массы.

Ауторегуляторный механизм этих процессов рассмотрен нами ранее [4, 10, 18]. В каждом конкретном возрасте масса костной ткани соответствует разнице между ее пиковой величиной и потерей по мере старения. Однако необходимо отметить, что выраженность и скорость потери костной массы определяются не только характером регуляторно-метаболических сдвигов в организме, но и его генетическими возможностями. Изучая сенильный остеопороз, Takeda с соавт. [62] в эксперименте на мышцах показали связь развития нарушений в структуре костной ткани с экспрессией с-Fos онкогена. Как отмечают Ferral с соавт. [38], близнецы и генетические модели потомства показали сильное наследование пиковой костной массы, которое обнаруживается задол

до пубертатного всплеска роста. Одной из причин этого является связь между минеральной плотностью кости и общим полиморфизмом генов рецепторов витамина D и эстрогенов, а также коллагена-I-альфа-1. Shimizu с соавт. [58], изучая влияние генетических факторов на формирование пиковой костной массы в эксперименте на модели синильного остеопороза у мышей, выявили генетические маркеры в 90 локусах, входящих во все хромосомы, кроме Y.

Анализ литературы свидетельствует о том, что остеопороз не может быть прогнозирован отдельно взятым полиморфным генным маркером. Это объясняется, с одной стороны, сложностями массового определения минеральной плотности костной ткани, а с другой – трудностью оценки взаимодействия окружающей среды и гена, а также генов между собой [38].

Если исходить из концепции, что остеопороз по своей сути есть проявление старения костной ткани как одного из элементов старения организма в целом, то становится понятно, почему снижение массы костной ткани происходит параллельно с формированием регуляторно-метаболических сдвигов во всем организме (в том числе иммунологических процессов [17]). Например, снижение иммунологической компетентности наблюдается не только при остеопорозе, но и при незначительном уменьшении содержания минералов в кости (ВМС – bone mineral content). Так, Sugino с соавт. [60] предложили использовать ВМС как индекс иммунологического статуса при оценке биологического возраста гериатрических пациентов. Авторы выявили увеличение количества юных лимфоцитов при одновременном уменьшении бласттрансформации лимфоцитов и синтеза интерлейкина-2 у пациентов со сниженным ВМС. По их мнению, последний показатель полезен как критерий дооперационного состояния гериатрических пациентов, так как при снижении ВМС ниже 0,8 повышается риск послеоперационной инфекции.

Согласно наблюдениям Skalska и Kosemba [59], прогрессирование остеопороза определяют:

дефицит эстрогенов (и андрогенов), малое содержание кальция в диете, недостаточная физическая деятельность, низкая масса тела (индекс массы тела). Болезнь главным образом поражает женщин, у которых с возрастом потеря костной ткани (в норме в среднем наблюдается снижение массы кости на 0,3% в год) увеличивается до 1–2% в постменопаузальном периоде, а у каждой третьей ей может достигать нескольких процентов в год.

В настоящее время в связи с резким увеличением абсолютного числа случаев диагностированного остеопороза начинают говорить о его «эпидемии». Причина же этого эффекта, с одной стороны, определяется увеличением продолжительности жизни, а значит, возрастанием числа пожилых людей с соответствующими возрастными изменениями скелета. С другой стороны, появилось новое высокочувствительное диагностическое оборудование (табл. 1), позволяющее наладить диспансерное обследование лиц из групп риска (соответственно классификации остеопороза [27]). Совокупность этих двух факторов и привела к резкому увеличению абсолютного количества лиц, страдающих остеопорозом, зачастую никак не проявляющимся, кроме данных обследования. В 1997 г. только в США остеопороз был зарегистрирован у 26 млн. женщин [63]. В то же время, по мнению Ю. Франке и Г. Рунге [36], общее количество диагностированного остеопороза не имеет клинического значения, так как рентгенологически изолированная костная атрофия большей частью клинически бессимптомна.

Анализ литературы позволяет сделать заключение о том, что повышенный интерес к проблеме остеопороза скорее базируется не на медицинской, а на экономической основе в связи с огромными финансовыми затратами на лечение осложнений (переломов) данного патологического процесса [18]. В первую очередь это касается экономически развитых стран, где наблюдается значительное увеличение абсолютного количества переломов, связанных с развитием остеопороза [41, 46, 47, 49, 56, 63]. Частота переломов у американских женщин увеличивается с 2 на 1000 человек

Таблица 1

Методы определения минеральной плотности костной ткани (по [31])

Наиболее часто используемые методы	Методы, находящиеся на стадии разработки	Другие
Бизнергетическая рентгеновская абсорбциометрия	Ультрасонография	Бифотонная абсорбциометрия
Количественная компьютерная томография	Рентгенографическая денситометрия	Нейтронно-активационный анализ
Монофотонная абсорбциометрия и моноэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия	Магнитно-резонансная томография	Радиограмметрия Комптоновское рассеяние

в возрасте 65 лет до 30 на 1000 перешедших 85-летний рубеж. У пожилых белых женщин в США как минимум 90% переломов проксимального отдела бедренной кости связаны с остеопорозом, а на их лечение ежегодно затрачивается свыше 8,5 млрд. долларов. В связи с экспоненциальным ростом частоты переломов по мере старения и увеличивающейся продолжительностью жизни к 2040 г. прогнозируется ежегодно более 500 тыс. переломов проксимального отдела бедра, связанных с остеопорозом, а затраты на их лечение составят 240 млрд долларов [63]. При этом необходимо учитывать, что фактически затраты «возрастных переломов» выше, так как их наиболее частыми локализациями, помимо названных выше, являются поясничный отдел позвоночника и дистальный отдел лучевой кости.

Огромные затраты, связанные с лечением переломов у пожилых людей, стимулировали исследования, направленные на изучение этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики и лечения остеопороза. Только за период с 1993 по 2002 г. в одной из ведущих медицинских баз данных MEDLINE имеется более 17 000¹ публикаций на эти темы. В то же время существенных сдвигов в решении проблемы остеопороза и возникновения остеопоротических переломов до настоящего времени не произошло.

Исходя из вышесказанного, целесообразно рассмотреть проблему диагностики и лечения остеопороза с учетом особенностей структуры и объема в костной ткани.

ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА

Прежде всего необходимо остановиться на важнейшем терминологическом аспекте, которому уделяется недостаточное, с нашей точки зрения, внимание. Широкое использование общепринятого термина «минеральная плотность кости» (bone mineral density – BMD) привело к тому, что у ряда специалистов создалось превратное впечатление о том, что уменьшение величины BMD есть синоним уменьшения минеральной плотности костной ткани. В этой связи необходимо подчеркнуть, что костный минерал является лишь маркером, а снижение его величины при инструментальной диагностике может определяться следующим:

- объем костной ткани соответствует норме, а ее минерализация ниже;

- объем костной ткани уменьшился, а ее минерализация осталась в пределах границ физиологической нормы;
- объем и минерализация костной ткани снижены;
- объем костной ткани увеличился в меньшей степени, чем снизилась ее минерализация (или не достигла нормы);
- объем костной ткани уменьшился более выражено, чем повысилась минерализация костной ткани.

Фактически же существуют два варианта изменения соотношения минерального и органического матрикса костной ткани, которые рассматриваются как остеопороз. В первом случае органический матрикс бурно растет и развивается, в костной ткани появляется много ультраполостей и соответственно межклеточной жидкости, а процесс минерализации отстает за этим ростом. При этом объем костной ткани увеличивается, и возникает относительная недостаточность минерала, что и улавливается диагностическим оборудованием. Во втором случае при старении организма относительная масса минерала в костной ткани возрастает, но при этом более значительно уменьшается костная масса в результате преобладания процессов ее резорбции над синтезом. В этой ситуации диагностическое исследование также показывает снижение уровня определяемого минерала, и ставится диагноз остеопороза.

Подтверждением наличия подобных вариантов служат данные, представленные в табл. 2. С возрастом относительное содержание (в %) минеральной фазы в костной ткани (т. е. ее минеральная плотность) увеличивается. Одновременно с этим по мере старения организма происходит уменьшение предела прочности на сжатие на 14%, а микротвердости компактного вещества – на 8% (исследована бедренная кость человека) [28]. Образно выражаясь, кость становится «стеклянной». Необходимо отметить, что возрастное снижение прочностных и упругоэластических свойств кости связано с изменением не только соотношения основных фаз костного матрикса, но и их взаимосвязи.

Как уже отмечалось выше, одной из причин значительного прироста абсолютного количества случаев диагностированного остеопороза является проведение диспансерного обследования пациентов, входящих в группы риска. Подобное стало возможно в связи с появлением нового диагностического оборудования, в первую очередь одно- и двухфотонных денситометров. В качестве универсальных критериев состояния костной ткани эти методы применяют величину T- и Z-оценки. При использовании первого показателя диагноз

¹ Выбрано общее количество работ в базе данных MEDLINE на ключевое слово «остеопороз».

Возрастные соотношения минерального, органического компонентов и воды в костной ткани [28]

Возрастная группа (годы)	Содержание (в % по массе)		
	вода (свободная)	минеральная фаза	органическая фаза + вода связанная
II (3-11)	21,52±0,65	58,84±1,18	19,64
III (12-18)	19,60±0,59	58,95±1,77	21,45
IV (19-44)	10,20±0,36	62,10±0,61	27,70
V (45-59)	10,90±0,38	62,80±2,51	26,30
VI (60-74)	11,60±0,35	61,90±1,86	26,50
VII (75-89)	10,30±0,31	64,40±0,57	25,30

остеопении ставится в том случае, если величина этого критерия в зоне исследования находится в пределах от -1 до -2,5 средних квадратичных отклонений показателя по отношению к среднему значению минеральной плотности у практически здоровых лиц в возрасте 25-30 лет. В том случае, если отклонение превышает -2,5 средних квадратичных отклонений, диагностируется остеопороз. Второй индекс определяется аналогичным образом, но контролем служат лица того же возраста, что и обследуемый [31, 33]. Фактически T-оценка отражает отклонения параметра по отношению к идеальной норме, а Z-оценка - к оптимальной, соответственно концепции В. М. Дильмана [15].

Однако при клинической интерпретации результатов исследования необходимо учитывать точность и воспроизводимость используемого инструментального метода, так как недооценка этих характеристик может привести к серьезным клиническим ошибкам. Как отмечают Е. Л. Насонов с соавт. [31], точность определяется как отклонение данных измерения минеральной плотности кости относительно истинного содержания минералов в ней. Величина этого показателя определяется следующим образом: при помощи денситометра оценивают минеральную плотность кости трупа, после чего кость сжигается в тигле, и проводится измерение количества минерала. Разница между полученными данными и является «истинной» ошибкой показателя точности. Воспроизводимость - величина отклонения результатов от среднего значения при повторных измерениях стабильного объекта на протяжении определенного периода времени.

Для двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии позвонков в передне-задней проекции воспроизводимость составляет 1%, а точность - 1-10% [42]. Проведенные нами исследования воспроизводимости метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии позволили установить, что ошибка составляет 1%. Определенную роль играет и человеческий фактор:

ошибка, связанная с укладкой, может достигать 3%.

Перечислим патогенетические основы колебаний точности исследования:

- 1) особенности формы и размеров кости [43];
- 2) различия в модификациях приборов, программном обеспечении и особенностях набора контрольных групп [13];
- 3) соотношение кальция/фосфора в костной ткани, что определяется, в свою очередь, соотношением различных фаз минералов в минеральном матриксе [1];
- 4) колебательный характер метаболизма костной ткани [2, 5, 8, 18];
- 5) асимметрия изменений обмена в скелете, которая также носит колебательный характер [22].

Теперь рассмотрим эти причины более детально. Как отмечает Kanis [43], влияние на результаты исследования вариабельности измерений в популяции и половой диморфизм могут в конечном итоге уравнивать данные, полученные у пациентов с остеопорозом и без. Касаясь методов однофотонной абсорбциометрии (SPA) и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA), автор приводит следующий пример. Измеренное ВМС в позвоночнике составило 15 г у каждого из двух пациентов (один с площадью позвонка 12 см², другой - 15 см²), что соответственно дает приблизительную плотность 1,25 и 1,00 г/см² - разница составляет около 20%. С учетом того, что тела позвонков цилиндрической формы и позвонки различаются по ширине, истинная минеральная плотность составит 0,456 и 0,31 г/см², а разница - 30%.

Другим фактором, вносящим существенные искажения в результаты исследований, является то, что критерии оценки минеральной плотности вырабатываются не только для каждого метода, но и для каждой модификации прибора. Поэтому значительный разброс данных происходит вследствие различия технических характеристик аппа-

ратов, различных показателей нормы, а также разнообразия компьютерного обеспечения. В настоящее время крайне важна разработка в качестве универсальных показателей для диагностических целей усредненных T- и других критериев. Кроме этого, необходима выработка четких диагностических допусков при обследовании различных анатомических частей скелета и для разнообразных денситометрических методик [13].

Теперь остановимся на проблеме влияния на точность исследований соотношения кальция/фосфора в костной ткани. При ее рассмотрении необходимо учитывать, что коэффициент поглощения рентгеновских лучей на 79,6% определяется кальцием, на 14,8% – фосфором и только на 5,5% – кислородом и на 0,1% – углеродом [11], т. е. фактически метод оценивает содержание кальция в зоне исследования. В то же время в костной ткани выявлены различные фазы минералов с разным соотношением кальция/фосфора. Так, в дикальцийфосфатдигидрате $[\text{Ca}(\text{HPO}_4) \times 2\text{H}_2\text{O}]$ отношение этих элементов составляет 1,0; в октакальцийфосфате $[\text{Ca}_4(\text{HPO}_4)_3]$ – 1,33; в аморфном фосфате кальция $[\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6 (\text{вар})]$ – от 1,3 до 1,5; в трикальцийфосфате $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$ – 1,50; в гидроксиапатите $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}]$ или $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ – 1,66 [16, 51, 54, 55].

При этом соотношение фаз минералов с возрастом меняется. Количество аморфного фосфата кальция в молодой кости может достигать 75%, в зрелой – 35–40%, и с возрастом зарегистрировано дальнейшее уменьшение аморфного фосфата кальция [16]. Таким образом, при использовании рентгеновского метода диагностики соотношение фаз минералов и соответственно соотношение кальций/фосфор при одной и той же массе минерального компонента в костной ткани может очень существенно изменять результаты определения минеральной плотности [1, 6].

Другим важным фактором является высокая метаболическая активность костной ткани с выраженным биоритмическим компонентом. В результате величина оцениваемых критериев может колебаться в значительных пределах. Так, установлена циркасептанная периодичность колебаний параметров обмена минерального матрикса [7, 18]; размах физиологических колебаний составляет в среднем около 4% от исходной [5]. При этом необходимо учитывать, что в каждом конкретном случае эти результаты могут существенно превышать среднюю величину. Например, в шейке левой бедренной кости (стандартная зона при диагностике остеопороза) изменения за неделю (между вторым и третьим исследованием) составили 9% (табл. 3). Еще более значительные колебания

величина минеральной плотности может претерпевать в других анатомических областях.

Итак, метаболический фактор может оказывать существенное влияние на показатели, и, следовательно, при однократном диагностическом исследовании имеется высокая вероятность получения ложноположительного или ложноотрицательного результата (постановка диагноза остеопороза при его отсутствии и отказ от диагноза при его наличии). Даже пятикратное повторное исследование в динамике дает вероятность правильной оценки только в 69% [21]. Поэтому мы полностью согласны с мнением Kanis [43], который отмечал, что количество исследований должно быть достаточным для получения истинных результатов регионарной плотности (в том числе проведение измерения позвоночника в прямой и боковой проекции).

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА

Еще более усложняется проблема оценки состояния костной ткани при контроле лечения остеопороза. Это связано с тем, что изменение минеральной плотности, полученное в результате клинического эффекта, может нивелироваться (перекрываться) физиологическими колебаниями величины этого показателя. Например, Nishimura с соавт. [52] оценивали влияние 20-дневного постельного режима на декальцификацию костей у 9 здоровых мужчин и женщин тремя методами – двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрией, количественной томографией и сканирующей рентгеновской фотоденситометрией. Авторы выявили снижение минеральной плотности, особенно в поясничных позвонках и фалангах (в среднем на $4,6 \pm 0,6\%$ и $3,6 \pm 0,4\%$ соответственно). Однако согласно представленным выше данным эти отклонения находятся в границах физиологических колебаний минерального обмена в костной ткани (размах физиологических колебаний составляет в среднем около 4% от исходной [5, 8]). Иначе говоря, физиологические отклонения могут внести такие существенные изменения в оценку эффективности лечения, которые приведут к необоснованному пересмотру проводимой терапии остеопороза у пациентов с положительным эффектом или ее продолжению у лиц с отсутствием эффекта.

Кроме того, в связи с непрерывным обменом между костной тканью и кровью осуществляется постоянное перераспределение ионов, т. е. если в одном участке наблюдается их вымывание, то в другом – отложение [32]. Это происходит согласно закону перемежающейся активности [24, 25].

Динамика изменения минеральной плотности костной ткани
(в % к первому исследованию) у больной Е. Н. [2]

Зона интереса	Временной интервал между первым и повторными исследованиями (сут)					
	7	14	21	28	35	42
Позвонок L ₂	103	103	95	101	101	102
Позвонок L ₃	105	104	99	103	106	102
Позвонок L ₄	100	99	103	95	99	100
Шейка правой бедренной кости	100	96	99	101	102	100
Шейка левой бедренной кости	96	87	86	91	97	96
Верхняя треть диафиза правой бедренной кости	113	102	109	103	106	105
Средняя треть диафиза правой бедренной кости	112	113	140	124	112	120
Нижняя треть диафиза правой бедренной кости	111	106	112	104	104	109
Верхняя треть диафиза левой бедренной кости	103	100	107	102	108	113
Средняя треть диафиза левой бедренной кости	118	104	138	120	117	111
Нижняя треть диафиза левой бедренной кости	111	108	108	115	109	91
Мышелки правой бедренной кости	103	95	101	101	100	99
Мышелки правой большеберцовой кости	99	89	98	98	89	103
Мышелки левой бедренной кости	103	102	100	106	99	95
Мышелки левой большеберцовой кости	101	95	98	105	97	100
Средняя треть диафиза правой большеберцовой кости	92	85	99	93	93	84
Средняя треть диафиза правой малоберцовой кости	86	60	101	90	84	65
Средняя треть диафиза левой большеберцовой кости	108	102	107	108	105	97
Средняя треть диафиза левой малоберцовой кости	95	89	101	95	94	78
Правый голеностопный сустав	103	95	97	110	99	98
Левый голеностопный сустав	92	88	89	86	88	98
Правая пяточная кость	106	100	94	85	97	88
Левая пяточная кость	101	96	96	79	85	75
Правый плечевой сустав	85	98	104	87	102	81
Левый плечевой сустав	81	79	91	75	90	77
Верхняя треть диафиза правой плечевой кости	82	83	99	89	86	88
Средняя треть диафиза правой плечевой кости	94	90	108	109	92	110
Нижняя треть диафиза правой плечевой кости	99	103	119	107	100	101
Верхняя треть диафиза левой плечевой кости	90	85	95	104	91	99
Средняя треть диафиза левой плечевой кости	122	103	130	132	107	124
Нижняя треть диафиза левой плечевой кости	113	95	119	115	106	121
Правый локтевой сустав	82	100	104	110	95	114
Левый локтевой сустав	110	98	108	117	106	120
Правый лучезапястный сустав	115	88	107	110	134	111
Левый лучезапястный сустав	104	77	102	118	124	125
Средние значения	101	95	105	103	101	100

Изменение минеральной плотности костной ткани у больной Е. Н. (аппроксимация данных полиномом второго порядка)

Для увеличения эффективности инструментального контроля, нивелирования роли физиологических колебаний параметров обмена костной ткани с учетом того факта, что фактически все лечебные мероприятия носят системный характер, необходимо проводить исследования не в одном, а в нескольких участках скелета [2, 5, 6]. Для этого были разработаны специальные укладки [2].

Подобный подход после проведения нескольких исследований в динамике в каждой зоне интереса позволяет получить динамические ряды абсолютных значений минеральной плотности для 35 участков скелета и, вычислив среднюю минеральную плотность для каждого исследования, построить динамический ряд изменения минеральной плотности скелета в целом. После этого динамические ряды аппроксимируют полиномом второго порядка:

$$y(t) = y_0 + vt,$$

где $y(t)$ – значение показателя в момент времени t ,

y_0 – начальная величина показателя,

v – скорость его изменения.

Положительная величина v свидетельствует о приросте минеральной плотности в зоне исследования, а отрицательная – об ее потере. Численное выражение y_0 и v при индивидуальной оценке динамики изменений костной ткани существенного значения не имеет, так как зависит от многих факторов (в том числе и от количества исследований). Таким образом, подобный подход позволяет определить основную (трендовую) характеристику направленности изменения минеральной плотности как в отдельных участках скелета, так и в целом. Примеры результатов подобных расчетов, осуществленных на основании данных табл. 3, представлены в табл. 4.

По нашим данным, для контроля эффективности терапии остеопороза необходимо, как минимум, 5 повторных исследований [2, 5, 8]. Лучевая нагрузка на пациента при двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии показана в табл. 5 [2]. Для сравнения необходимо отметить, что эффективная доза при однократной рентгенографии тазобедренного сустава составляет у взрослых 1,2 мЗв, у детей 3–7 лет – 0,24 мЗв, у подростков 13–17 лет – 0,40 мЗв [29, 30], т. е. в 100 и более раз выше.

Величина интервала между исследованиями зависит от характера лечения. При этом надо учитывать, что метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии выявляет изменения уже через трое суток. Подобные отклонения минеральной плотности за столь короткий период времени, по мнению Fukuoka с соавт. [39] и

Зона интереса	Минеральная плотность*
Позвонок L ₂	–
Позвонок L ₃	+
Позвонок L ₄	–
Шейка правой бедренной кости	+
Шейка левой бедренной кости	–
Верхняя треть диафиза правой бедренной кости	+
Средняя треть диафиза правой бедренной кости	+
Нижняя треть диафиза правой бедренной кости	+
Верхняя треть диафиза левой бедренной кости	+
Средняя треть диафиза левой бедренной кости	+
Нижняя треть диафиза левой бедренной кости	–
Мышелки правой бедренной кости	–
Мышелки правой большеберцовой кости	–
Мышелки левой бедренной кости	–
Мышелки левой большеберцовой кости	+
Средняя треть диафиза правой большеберцовой кости	–
Средняя треть диафиза правой малоберцовой кости	–
Средняя треть диафиза левой большеберцовой кости	–
Средняя треть диафиза левой малоберцовой кости	–
Правый голеностопный сустав	+
Левый голеностопный сустав	–
Правая пяточная кость	–
Левая пяточная кость	–
Правый плечевой сустав	–
Левый плечевой сустав	–
Верхняя треть диафиза правой плечевой кости	–
Средняя треть диафиза правой плечевой кости	+
Нижняя треть диафиза правой плечевой кости	+
Верхняя треть диафиза левой плечевой кости	+
Средняя треть диафиза левой плечевой кости	+
Нижняя треть диафиза левой плечевой кости	+
Правый локтевой сустав	+
Левый локтевой сустав	+
Правый лучезапястный сустав	+
Левый лучезапястный сустав	+
Средние значения	+

Примечание. – минеральная плотность снижается; + минеральная плотность увеличивается.

Nishimura с соавт. [52], обеспечиваются остеопати.

Дозы облучения пациентов при проведении двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии на мультidetекторном костном денситометре SOPHOS XRA

Область исследования	Экспозиция (сек)	Эффективная доза мЗв		
		Дети (лет)		Взрослые
		5-10	11-15	
Плечевой сустав	190	0,00010	0,00015	0,00020
Диафиз плечевой кости в средней трети	300	0,00016	0,00024	0,00032
Локтевой сустав	190	0,00010	0,00010	0,00005
Лучезапястный сустав	190	0,00020	0,00010	0,00005
Поясничный отдел позвоночника	300	0,00221	0,00237	0,00320
Шейка бедренной кости	190	0,00120	0,00150	0,00160
Диафиз бедренной кости	300	0,00190	0,00237	0,00253
Коленный сустав	190	0,00015	0,00010	0,00005
Диафизы костей голени	300	0,00032	0,00016	0,00008
Голеностопный сустав с захватом пяточной кости	190	0,00020	0,00010	0,00005
Все области (с 2-х сторон)	4680	0,0096	0,0103	0,0111

ПРОБЛЕМА ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА

В настоящее время выделяют три основных принципа терапии остеопороза. Первый – этиологический: лечение основного заболевания при вторичном остеопорозе или коррекция (отмена) «ятрогенных» в отношении остеопении препаратов. Поскольку заболевания, симптомом которых является остеопороз, чаще хронические, а «ятрогенные» препараты оказываются в ряде случаев жизненно необходимыми, этиологический принцип не всегда может быть соблюден. Второй – патогенетический. Это основной принцип лечения первичного и многих вариантов вторичного остеопороза. Он направлен на подавление повышенной костной резорбции, или на стимуляцию костеобразования, либо на нормализацию обоих процессов ремоделирования. Третий принцип – симптоматический: применение диеты, сбалансированной по кальцию, фосфору, белку, прием препаратов солей кальция, дозированные физические нагрузки и лечебная физкультура, физиотерапевтические методы, ортопедическое лечение, обезболивающие средства [33].

Patel [53] выделяет следующие группы антиостеопоротических препаратов:

- подавляющие резорбцию костной ткани: гормонзаместительная терапия (эстрогены, прогестагены, тиболон, тамоксифен и его аналоги), кальцитонин, бифосфонаты, кальций и витамин D, активные производные витамина D, тиазидные диуретики, иприфлавон, оссеин-гидроксипатит, анаболические стероиды:

- увеличивающие костную массу: производные фтора, анаболические стероиды, активные метаболиты витамина D, иприфлавон, оссеин-гидроксипатит, пептид (1-34)паратиреоидного гормона, простогландин E2, гормон роста;
- комбинированная терапия.

Как отмечают Skalska и Kosemba [59], лечение остеопороза направлено на стимуляцию остеогенеза и подавление резорбции костной ткани путем увеличения физической активности, использования диеты, обогащенной кальцием (молоко и его изделия), заместительной гормональной терапии в сочетании с кальцием и витамином D₃. Наиболее эффективным средством при лечении остеопороза с ускоренным обменом костной ткани является кальцитонин, который особенно эффективен при сенильном остеопорозе и во всех случаях, осложненных переломом кости.

Теоретически идеальный антиостеопоротический препарат должен вызывать увеличение минеральной плотности кости в различных участках скелета у мужчин и женщин независимо от возраста, снижать риск и частоту переломов, не нарушать нормальную структуру костей, не вызывать тяжелых побочных эффектов, хорошо переноситься больными, быть удобным в употреблении. Лечение им должно быть экономически эффективным, хорошо сочетаться с другими лекарственными препаратами и положительно влиять на сопутствующую возрастную патологию [31].

Как видно из изложенного в настоящем разделе, основным направлением терапии является увеличение костной массы у пациентов с диагностированным остеопорозом или остеопенией. Однако необходимо учитывать тот факт, что до

настоящего времени нет адекватного медикаментозного средства, которое обеспечило бы необходимую терапию и привело хотя бы к стабилизации количества переломов, связанных с развитием остеопороза. Несмотря на рекламу препаратов, наводнившую источники как научной, так и массовой информации, они недостаточно эффективны. Рассмотрим, насколько доминирующий в настоящее время подход к лечению остеопороза соответствует современным представлениям о возрастном изменении структуры и метаболизма костной ткани по мере старения организма.

Исследование различными методами минерального матрикса костной ткани на экспериментальных моделях и в клинике позволило установить, что в состоянии постоянного обмена между нерастворимыми и ионизированными формами кальция и фосфора на 1 кг массы тела приходится от 1,5 до 4,2 г экв. кальция и от 0,2 до 1,1 г экв. фосфора [1, 8]. Это в пересчете на общую массу тела существенно выше, чем лечебная суточная доза препаратов кальция, и вряд ли она может вызвать сдвиг равновесия в характере обмена минерального матрикса.

Кроме того, необходимо подчеркнуть, что сомнительной является вообще клиническая целесообразность применения препаратов кальция у лиц старческого возраста, так как с годами относительная минеральная плотность костной ткани не уменьшается, а увеличивается. Одновременно с этим снижается относительное содержание органического компонента (см. табл. 2). При этом происходят значительные изменения костной ткани на ультраструктурном уровне. Согласно данным Ю. И. Денисова-Никольского с соавт. [14], в возрасте от 19 до 44 лет размеры копланарных объединений кристаллов составляют: длина – 29,94 нм, ширина – 18,83 нм, толщина – 3,49 нм; в возрасте 75–89 лет – 37,33 нм, 21,57 нм и 3,55 нм соответственно. Проведя простые расчеты, мы установили, что подобное изменение размеров приводит к тому, что площадь поверхности копланарных объединений увеличивается на 38,1%, а объем – на 45,2%.

Одновременно с этим в костной ткани растет количество гидроксиапатита и снижается содержание аморфного фосфата кальция [15]. Подобные изменения с учетом того, что энергия отрыва кальция и фосфатов из кристалла выше [37], позволяют предположить, что равновесие между растворимыми и нерастворимыми формами кальция и фосфора сдвигается, в результате чего концентрация ионов в межклеточной жидкости костной ткани при старении организма падает.

Все вышеизложенное позволяет предложить следующую патогенетическую цепочку возраст-

ного изменения обмена костной ткани и связь этих изменений со сдвигами метаболизма, происходящими при старении организма в целом:

- увеличение минерализации костной ткани и снижение органической составляющей с нарушением ее структуры приводит к ухудшению эластических свойств кости;
- распределение минералов в костной ткани становится менее упорядоченным;
- снижение эластических свойств изменяет проведение механических напряжений на механосенсорные рецепторы остеоцитов;
- в результате при изменении напряжений по силовым линиям имеет место неадекватное изменение характера и силы сигнала на механосенсорных рецепторах остеоцитов;
- одновременно с этим в результате регуляторно-метаболических сдвигов, наступивших в организме в целом, нарушается процесс созревания преостеобластов в остеоциты [57];
- один из элементов нарушения обмена кальция в организме связан со снижением его поступления из кишечника (синдром мальабсорбции) [34], что активизирует функцию паращитовидной железы и в последующем обуславливает формирование вторичного гиперпаратиреоза;
- этот механизм обеспечивает поддержание уровня кальция в крови путем активации резорбции костной ткани, т. е. на фоне снижения эластичности кости происходит прогрессивное уменьшение массы костной ткани, что ведет к увеличению риска перелома.

Исходя из данной гипотетической схемы патогенеза остеопороза, а также из того, что особенности обмена ионов кальция и фосфатов между костной тканью и кровью определяет ионный насос остеоцитов [9], можно предложить следующий принцип лечения остеопороза:

- создание условий, обеспечивающих сдвиг равновесия функционирования ионного насоса остеоцитов в сторону преобладания вымывания ионов кальция и фосфатов из костной ткани [19], что приведет к снижению относительного содержания в ней минералов и увеличению ее эластических свойств;
- последнее улучшит проведение механических напряжений и усилит проводимый сигнал на механосенсорные рецепторы остеоцитов;
- это повысит синтез костной ткани соответственно изменению напряжений по силовым линиям;
- вымывание из костной ткани ионов кальция и фосфатов поддержит уровень их в крови и блокирует воздействие на паращитовидную железу;

- соответственно уменьшится стимуляция резорбции костной ткани и снизится ее потеря;
- использование препаратов кальция в этом случае необходимо при возникновении отрицательного его баланса между поступлением в организм и выведением;
- в результате перечисленного изменятся механические свойства костной ткани и снизится риск перелома.

Анализ литературы показывает, что подобный подход до настоящего времени не изучался, хотя, по нашему мнению, он открывает перспективные пути в решении проблемы остеопороза и снижения риска переломов. При этом необходимо подчеркнуть, что предлагаемый принцип не является панацеей и не исключает одновременного использования и других антиостеопоротических средств [20].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А. С., Корнилов Н. В. Зависимость статических и динамических параметров минерального матрикса костной ткани от соотношения кристаллических и аморфных структур // Гений ортопедии. 2001. № 2. С. 44–48.
2. Аврунин А. С., Корнилов Н. В. Метод двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии при динамическом контроле состояния костной ткани в процессе лечения остеопороза // Гений ортопедии. 2002. № 2. С. 123–128.
3. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Иоффе И. Д. Адаптационные механизмы костной ткани и регуляторно-метаболический профиль организма // Морфология. 2001. № 6. С. 7–12.
4. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Суханов А. В. Позиционные регуляторы костной ткани – основа ауторегуляторного механизма развития и воспроизведения остеопороза // Морфология. 1998. № 4. С. 7–12.
5. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Иоффе И. Д., Емельянов В. Г. Колебания массы минерального матрикса скелета // Гений ортопедии. 2001. № 1. С. 60–62.
6. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Иоффе И. Д., Емельянов В. Г. Параметры метаболизма минерального матрикса костной ткани // Остеопороз и остеопатии. 2000. № 4. С. 2–4.
7. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Иоффе И. Д., Емельянов В. Г. Перестройка минерального матрикса костной ткани // Морфология. 2001. № 2. С. 37–40.
8. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Иоффе И. Д. Колебания массы минерального матрикса скелета // Гений ортопедии. 2001. № 1. С. 60–62.
9. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Марин Ю. Б. Гипотеза о роли клеток остеоцитарного ряда в формировании стабильной морфологической структуры минералов костного матрикса // Морфология. 2002. № 6. С. 74–77.
10. 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.
11. Арифова Г. А. Прижизненная оценка минеральной насыщенности костной ткани у здоровых детей // Мед. журн. Узбекистана. 1985. № 8. С. 64–67.
12. Беневоленская Л. И. Распространенность остеопороза позвоночника в популяционной выборке г. Москвы // Первый Рос. симпозиум по остеопорозу / Тезисы лекций и докладов. М., 1995. С. 11–14.
13. Генант Г. К., Купер С., Пур Г. и др. Рекомендации рабочей группы ВОЗ по обследованию и лечению больных с остеопорозом // Остеопороз и остеопатии. 1999. № 4. С. 2–6.
14. Денисов-Никольский Ю. И., Жилкин Б. А., Докторов А. А., Матвейчук И. В. Ультраструктурная организация минерального компонента пластинчатой костной ткани у людей зрелого и старческого возраста // Морфология. 2002. № 5. С. 79–82.
15. Дильман В. М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987. 287 с.
16. Докторов А. А. Структурная организация минеральной фазы костной ткани // Биомедицинские технологии. 1999. Вып. 12. С. 42–52.
17. Донцов В. И. Иммуитет и старение: лимфоциты в регуляции потенциала тканевого роста // Геронтология и гериатрия: Альманах. 2001. № 1. С. 12–15.
18. Корнилов Н. В., Аврунин А. С. Адаптационные процессы в органах скелета. СПб.: Морсар, 2001. 296 с.
19. Корнилов Н. В., Аврунин А. С., Аболин А. Б. Патогенетический способ лечения системного остеопороза: Приоритетная справка на изобретение 2003102979.
20. Корнилов Н. В., Аврунин А. С., Аболин А. Б. Комплексный патогенетический способ лечения системного остеопороза: Приоритетная справка на изобретение 2003102978.

21. Корнилов Н. В., Аврунин А. С., Синюкова И. В., Каземирский В. Е. Биоритмы обменных процессов в костной ткани и диагностическая ценность двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 1999. № 4. С. 52–56.
22. Корнилов Н. В., Аврунин А. С., Суханов А. В., Паришин В. А. Структура пространственно-временной организации ремоделирования костной ткани тел позвонков после остеотомии бедренной кости // Патол. физиол. и эксп. терапия. 2002. № 4. С. 17–21.
23. Крутько В. Н., Донцов В. И., Подколзин А. А. и др. Новые формулы определения биовозраста человека // Геронтология и гериатрия: Альманах. 2001. № 1. С. 9–11.
24. Крыжановский Г. Н. Биологические ритмы и закон структурно-функциональной дискретности биологических процессов // Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций. М., 1973. С. 20–34.
25. Крыжановский Г. Н. Расстройство нервной регуляции // Патология нервной регуляции функций. М., 1987. С. 5–42.
26. Лаврищева Г. И., Карпов С. П., Бачу И. С. Регенерация и кровоснабжение кости. Кишинев: Штиинца, 1981. 169 с.
27. Марова Е. И. Классификация остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 1. С. 8–12.
28. Матвейчук И. В., Денисов-Никольский Ю. И., Докторов А. А. Изучение особенностей морфогенеза в условиях измененной функциональной нагрузки и его прикладное значение // Биомед. технол. 1999. Вып. 12. С. 56–70.
29. Методические рекомендации №97/159/МЗ РФ. М.: 1998. 20 с.
30. Методические указания МУ 2.6.1.–95 / Госатомнадзор России. М., 1995. 23 с.
31. Насонов Е. Л., Скрипникова И. А., Насонова В. А. Проблема остеопороза в ревматологии. М.: Стин, 1997. 429 с.
32. Паришин В. А. Изолированная и множественная скелетная травма. Хронобиологические характеристики асимметрии адаптивной реакции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999. 20 с.
33. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз. М.: Кронпресс, 1996. 208 с.
34. Рожинская Л. Я. Соли кальция в профилактике и лечении остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 1. С. 43–45.
35. Слуцкий Л. И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Л.: Медицина, 1969. 376 с.
36. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. М.: Медицина, 1995. 304 с.
37. Урусов В. С. Энергетическая кристаллохимия. М.: Наука, 1989. 320 с.
38. Ferrari S., Rizzoli R., Bonjour J. P. Genetic aspects of osteoporosis // Curr. Opin. Rheumatol. 1999. Vol. 11. № 4. P. 294–300.
39. Fukuoka H., Kiriyama M., Nishimura Y. et al. Metabolic turnover of bone and peripheral monocyte release of cytokines during short-term bed rest // Acta Physiol. Scand. 1994. Vol. 616 (Suppl). P. 37–41.
40. Harris W., Heaney R. Skeletal renewal and metabolic bone disease // New Engl. J. Med. 1969. Vol. 280. № 4. P. 193–202.
41. Hashimoto T., Sakata K., Yoshimura N. Epidemiology of osteoporosis in Japan // Osteoporosis Int. 1997. Vol. 7 (Suppl. 3). P. 99–102.
42. Jergas M., Genant H. 1994 (цит. по Е. Л. Насонову с соавт., 1997).
43. Kanis J. A. Diagnosis of osteoporosis // Osteoporosis Int. 1997. Vol. 7 (Suppl. 3). P. 108–116.
44. Klein-Nulend J., Siemens C., Ajubi N. et al. Pulsating fluid flow increases nitric oxide (NO) synthesis by osteocytes but not periosteal fibroblasts-correlation with prostaglandin upregulation // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995. Vol. 217. № 2. P. 640–648.
45. Lagier R. An anatomicopathological approach to the study of articular aging // ROFO. 1976. Vol. 124. № 6. P. 564–570.
46. Lau E. M. C. Epidemiology of osteoporosis in urbanized Asian populations // Osteoporosis Int. 1997. Vol. 7 (Suppl. 3). P. 91–95.
47. Liu Z. H., Zhao Y. L., Ding G. Z., Zhou Y. Epidemiology of primary osteoporosis in China // Osteoporosis Int. 1997. Vol. 7 (Suppl. 3). P. 99–102.
48. Manolagas S. C., Bellido T., Jilka R. L. New insights into the cellular, biochemical, and molecular basis of postmenopausal and senile osteoporosis: roles of IL-6 and gp130 // Int. J. Immunopharmacol. 1995. Vol. 17. № 2. P. 109–116.
49. Mautalen C., Pumarino H. Epidemiology of osteoporosis in South America // Osteoporosis Int. 1997. Vol. 7 (Suppl. 3). P. 73–77.
50. Mazzuoli G. F., D'Erasmo E., Minisola S. et al. Pathogenetic aspects of involutional osteoporosis // Clin. Rheumatol. 1989. Vol. 8 (Suppl. 2). P. 22–29.
51. Nancollas G. H., Johnsson M. A. Calculus formation and inhibition // Adv. Dent. Res. 1994. Vol. 8. № 2. P. 307–311.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

52. *Nishimura Y., Fukuoka H., Kiriya M. et al.* Bone turnover and calcium metabolism during 20 days bed rest in young healthy males and females // *Acta Physiol. Scand.* 1994. Vol. 616 (Suppl.). P. 27–35.
53. *Patel S.* 1996 (цит. по Е. Л. Насонов с соавт., 1997).
54. *Posner A.* The mineral of bone // *Clin. Orthop.* 1985. № 200. P. 87–99.
55. *Redepenning J., Schlessinger T., Burnham S. et al.* Characterization of electrochemically prepared brushite and hydroxyapatite coatings on orthopaedic alloys // *J. Biomed. Mater. Res.* 1996. Vol. 30. № 3. P. 287–294.
56. *Reeve J., Silman A.* Epidemiology of osteoporotic fractures in Europe: towards biologic mechanism // *Osteoporosis Int.* 1997. Vol. 7 (Suppl. 3). P. 78–83.
57. *Roholl P.J., Blauw E., Zurcher C. et al.* Evidence for a diminished maturation of preosteoblasts into osteoblasts during aging in rats: an ultrastructural analysis // *J. Bone Miner. Res.* 1994. Vol. 9. № 3. P. 355–366.
58. *Shimizu M., Higuchi K., Bennett B. et al.* Identification of peak bone mass QTL in a spontaneously osteoporotic mouse strain // *Mamm. Genome.* 1999. Vol. 10. № 2. P. 81–87.
59. *Skalska A., Kocemba J.* Involutional osteoporosis-etio-pathogenesis and treatment // *Folia Med. Cracov.* 1996. Vol. 37. № 1–2. P. 15–28.
60. *Sugino K., Kure Y., Shiraishi R. et al.* Meaning in measurement of bone mineral content as preoperative evaluation of aged patients // *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* 1990. Vol. 91. № 8. P. 923–930.
61. *Syftestad G. T., Urist M. R.* Bone aging // *Clin. Orthop.* 1982. № 162. P. 288–297.
62. *Takeda N., Tsuboyama T., Kasai R. et al.* Expression of the c-fos gene induced by parathyroid hormone in the bones of SAMP6 mice, a murine model for senile osteoporosis // *Mech. Ageing Dev.* 1999. Vol. 108. № 1. P. 87–97.
63. *Wasnich R. D.* Epidemiology of osteoporosis in the United States of America // *Osteoporosis Int.* 1997. Vol. 7 (Suppl. 3). P. 68–72.