

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-160-166

Перелом как предиктор снижения костной массы: патогенетические аспекты, возможные методы коррекции

Д.С. Аганов, М.М. Топорков, И.С. Свинцицкая, В.В. Тыренко, О.В. Максим, И.Е. Нуршакирова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор литературы, посвященный системному снижению костной массы непосредственно после перелома костей. Наличие перелома приводит к увеличению хрупкости и уменьшению механической прочности костей скелета, что является фактором риска развития последующих переломов любой локализации, свидетельствующих о системной потере костной массы. Снижение костной массы начинается вскоре после перелома кости любой локализации и сохраняется на протяжении нескольких лет. Фактически качество и минеральная плотность костной ткани уже никогда не вернутся к исходному уровню, в особенности у пожилых людей, при этом интенсивность потери костной массы коррелирует с тяжестью травмы и возрастом. Принято считать, что переломы костей скелета являются уделом женщин в постменопаузе, однако у мужчин при этом выявляется более значимое снижение костной массы и более медленное ее восстановление, чем у женщин. По-прежнему считается, что генетическая предрасположенность, особенности питания, наличие сопутствующих заболеваний, прием лекарственных препаратов (в первую очередь глюкокортикоидов), недостаточная физическая нагрузка, системное воспаление и дисгормональные нарушения влияют на гомеостаз кальция и способствуют прогрессированию потери костной массы. Регенерация кости после случившегося перелома представляет собой сложный процесс, в котором ключевая роль принадлежит цитокиновой системе, представленной рецептором активатора ядерного фактора κB , его лиганда и остеопротегерина. В данной статье освещаются процессы регуляции костной реконструкции при системном снижении костной массы вскоре после перелома, изложены возможные основные факторы, влияющие на величину системной потери костной массы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перелом, минеральная плотность костной ткани, остеопороз, ремоделирование, минеральный обмен, цитокины, RANKL/RANK/OPG.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Аганов Д.С., Топорков М.М., Свинцицкая И.С. и др. Перелом как предиктор снижения костной массы: патогенетические аспекты, возможные методы коррекции. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(3):160–166. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-160-166.

Fracture as a predictor of bone mass loss: pathogenetic aspects and potential methods of treatment

D.S. Aganov, M.M. Toporkov, I.S. Svintsitskaya, V.V. Tyrenko, O.V. Maksim, I.E. Nurshakirova

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The article contains a review of the existing literature on systemic bone mass loss immediately after bone fractures. As a result of such fractures, skeletal bones become more brittle. In addition, fractures have impact on the mechanical bone properties which is considered as a risk factor of future fractures of any location, indicating systemic bone mass loss. Bone mass loss begins soon after a bone is broken in any site of the body and persists for several years. In fact, the quality and mineral density of bone tissue will never return to the baseline, especially in elderly people, while the intensity of bone mass loss correlates with the injury severity and age. It is commonly believed that bone fractures are most often affect post-menopausal women. However, bone mass losses in men are more pronounced and recover slower than in women. It is still assumed that such factors as genetic predisposition, diet characteristics, comorbidities, medications (primarily glucocorticoids), lack of physical activity, systemic inflammation and disorders of calcium-homeostasis-regulating hormones contribute to the progression of bone mass losses. Similarly to bone remodeling in the healthy skeletal tissue, the bone regeneration after fractures is a complex process, where the key role is played by the cytokine system comprising receptor activator of nuclear factor- κB , its ligand and osteoprotegerin. The article describes the process of bone reconstruction regulation amid the systemic bone mass loss shortly after a fracture and identifies the main factors which may have impact on the amount of systemic bone mass losses.

KEYWORDS: fracture, mineral density of bone tissue, osteoporosis, remodeling, mineral metabolism, cytokines, RANKL/RANK/OPG.

FOR CITATION: Aganov D.S., Toporkov M.M., Svintsitskaya I.S. et al. Fracture as a predictor of bone mass loss: pathogenetic aspects and potential methods of treatment. *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(3):160–166 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-160-166.

ВВЕДЕНИЕ

Остеопоротические переломы костей скелета представляют собой серьезную проблему для лиц пожилого возраста. По данным отечественной литературы, патологические переломы костей среди лиц старше 50 лет встречались у 33,8% женщин и 26,9% мужчин [1]. Остеопоротические переломы тел позвонков и костей периферического скеле-

та, как известно, приводят к длительной потере трудоспособности, а показатели смертности в течение первого года после перелома шейки бедренной кости составляют от 12 до 40%, при этом данный показатель выше у мужчин [2]. Частота переломов костей периферического скелета у мужчин значительно ниже по сравнению с женщинами, что объясняется более продолжительным пубертатным пе-

риодом, более высокой мышечной массой, низким уровнем эндокортикального ремоделирования, особенностями гормонального регулирования [3]. Однако имеются данные, что риск повторного перелома костей периферического скелета у мужчин значительно выше, чем у женщин [4], что, вероятно, обусловлено повышенной концентрацией провоспалительных цитокинов [5].

Особый интерес вызывает изучение патогенеза системного снижения костной массы и, в особенности, факторов, лежащих в его основе, что может привести к повышению риска перелома как на фоне остеопороза, так и при нормальных показателях минеральной плотности костной ткани (МПК). Как известно, снижение МПК развивается вследствие дисбаланса между костеобразованием и резорбцией костной ткани в течение жизни [6], поэтому важно определить механизмы, поддерживающие относительный баланс этих процессов.

В данной статье обобщены сведения о системной потере костной ткани после перелома, потенциальные механизмы, вызывающие это явление, и рассмотрены отдельные факторы, влияющие на величину системной потери костной массы после перелома.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТИ ПОСЛЕ ПЕРЕЛОМА

Несмотря на то, что костная ткань является жесткой и прочной, она биологически очень активна и постоянно модифицируется для приспособления к изменяющимся механическим нагрузкам и восстановления структуры после случившихся переломов за счет сбалансированной активности остеокластов (ОК), остеобластов (ОБ) и остецитов (ОЦ), образующих кость.

Ремоделирование кости — непрерывный процесс образования и резорбции костной ткани, который продолжается всю жизнь. После достижения максимальной костной массы (к 20–30 годам) устанавливаются равновесные процессы остеогенеза и резорбции, обеспечивающие постоянное обновление отдельных участков кости по всему скелету. Период обновления костной ткани в губчатых костях составляет 200 дней, из них три четверти времени — это период формирования и одна четверть — резорбция костной ткани [7].

Регенерация кости после перелома представляет собой сложный процесс. Известно, что кость — одна из немногих тканей, которые могут зажить без образования фиброзного рубца. Процессы репарации переломов традиционно протекают в определенном хронологическом порядке. Вследствие перелома и нарушения целостности сосудов образуется локальная гематома, содержащая костные и иммунные клетки, характеризующиеся высокой остеогенной активностью. Тромботическая масса, формирующая фибриновую сетку, необходима для изоляции области перелома и образования каркаса для осаднения клеток, участвующих в регенерации костной ткани. Основная роль в заживлении перелома приписывается клеткам, описанным в 1962 г. как неспециализированные клетки-остеохондрогениторы (ОХПГ), происходящие от мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Временное местное нарушение кровотока в зоне перелома вызывает некроз тканей, высвобождение провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ) 1 β и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), достигают пика концентрации в первые 4 ч после перелома, в последующие 12 ч

нарастает активность ИЛ-6, а второй пик концентрации ФНО- α наблюдается через 24 ч [8]. Дефицит ИЛ-6, ФНО- α приводит к снижению остеокластогенеза и, как следствие, вызывает замедление минерализации каллуса и прочности костной мозоли через 2 нед. после перелома [9].

Параллельно с первой фазой происходит образование грануляционной ткани. МСК дифференцируются в фибробласты и остеогенные клетки, необходимые для поддержания механической стабильности. Процесс оссификации осуществляется путем интрамембранозной и энхондральной оссификации, вследствие чего регенерация костной ткани может проходить одновременно в разных участках перелома. Первичная оссификация протекает в условиях компенсированных посттравматических циркуляторных расстройств кровоснабжения и характерна в первую очередь для репарации плоских костей, а также трубчатых костей с минимальным диастазом отломков, без формирования обширных гематом и переломов по типу «зеленой ветки» в детском возрасте. При интрамембранозной оссификации МСК проходят последовательный путь трансформации в остеопрогениторные клетки, далее в ОБ и ОЦ. Энхондральная оссификация развивается при субкомпенсированных или декомпенсированных нарушениях кровоснабжения и встречается при повреждениях трубчатых костей. Для энхондральной оссификации характерно наличие промежуточного звена — хондрогенеза, при котором хондробласты, дифференцированные из МСК, формируют хрящевую ткань, которая в дальнейшем оссифицируется [10].

На молекулярном уровне эти репаративные процессы опосредуются определенными факторами роста [11]:

- ♦ Трансформирующий фактор роста β (TGF- β), стимулирующий недифференцированную пролиферацию МСК.
- ♦ Костный морфогенетический белок (BMP), способствующий дифференцировке МСК в хондроциты и ОБ.
- ♦ Фактор роста фибробластов (FGF), участвующий в ангиогенезе.
- ♦ Тромбоцитарные факторы роста (PDGF), усиливающие пролиферацию МСК, макрофагов и ОБ.
- ♦ Инсулиноподобный фактор роста (IGF), стимулирующий пролиферацию и дифференцировку ОХПГ.

Хотя при исследовании процессов костеобразования после перелома вопросы системной потери костной ткани, как правило, не рассматриваются, ускоренное ремоделирование приводит к длительному системному снижению костной массы [12].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СИСТЕМНОЙ ПОТЕРИ КОСТНОЙ МАССЫ НА ФОНЕ ПЕРЕЛОМА

Несмотря на обилие факторов риска, позволивших создать модель расчета риска переломов — FRAX, предшествующий перелом является наиболее надежным предиктором развития повторного перелома любой локализации [6]. Даже незначительные переломы увеличивают риск последующих более серьезных переломов (позвоночника, шейки бедренной кости). Так, после возникновения первого перелома костей риск повторного перелома любой локализации увеличивается в 2–10 раз, а последующие переломы еще больше увеличивают предполагаемый риск развития такой патологии [13]. У женщин с переломами в возрасте от 20 до 50 лет наблюдался повышенный риск развития в последующем остеопоротиче-

ских переломов в возрасте старше 70 лет, а у мужчин в возрасте до 18 лет — более высокий риск перелома после 35 лет [14]. Таким образом, предшествующий перелом костей остается фактором риска развития перелома даже в случае нормальной МПК, что свидетельствует о том, что низкоэнергетические переломы не являются исключительной «привилегией» лиц с низкими показателями МПК.

Для более детального понимания системной потери костной массы необходимо рассмотреть патогенетические механизмы, приводящие к ее снижению, а также отдельные факторы, влияющие на данный процесс. Длительное ограничение физической активности, наличие воспалительного процесса и метаболические изменения, действующие на фосфорно-кальциевый обмен, несомненно, являются основными механизмами посттравматического снижения костной плотности, однако их относительный вклад в костное ремоделирование и то, как они изменяют активность костных клеток, изучены недостаточно.

Резорбция и образование кости, вызванные переломом, являются результатом изменений активности костных клеток, находящихся в базовой многоклеточной единице: ОБ, ОК и ОЦ. При оптимальном балансе процессов ремоделирования кость полностью замещается новой. Известно, что процессы резорбции преобладают над формированием костной ткани. Ключевая роль в поддержании костного метаболизма принадлежит цитокиновой системе рецептора активатора ядерного фактора κB (RANK), лиганда рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL) и остеопротегерина (OPG) [15, 16], отвечающих за синтез костной ткани (рис. 1).

Регуляция ремоделирования осуществляется RANKL, который относится к цитокинам суперсемейства ФНО и OPG, продуцируемым дендритными клетками, МСК и преостеобластами. Основным стимулятором дифференцировки ОК является RANKL, экспрессия которого регулируется цитокинами (ИЛ-1, -6, -11, ФНО), глюкокортикоидами и паратиреоидным гормоном [17]. Слияние RANKL с рецептором RANK на мембранах клеток — предшественников ОК вызывает активацию факторов транскрипции (NK- κB , c-fos и NFATc1), что приводит к дифференцировке в зрелый ОК. В свою очередь OPG, синтезируемый ОБ, блокирует связывание RANKL с RANK. Экспрессия и продукция OPG модулируются различными цитокинами, пептидами, гормонами и препаратами. Рецепторы к OPG расположены на ОБ, иммунных клетках и преостеокластах. Также ОБ продуцируют макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), участвующий в пролиферации и дифференцировке клеток — предшественников ОК [18].

Определенное место в регуляции остеобластогенеза отводится микроРНК (мкРНК). По данным литературы, именно мкРНК играют ведущую роль в регуляции костного ремоделирования среди других типов эпигенетического контроля экспрессии генов. Группа мкРНК (мкРНК23а, мкРНК30а-d, мкРНК135а, мкРНК204, мкРНК335, мкРНК433, мкРНК34с, мкРНК133а, мкРНК137, мкРНК205, мкРНК211, мкРНК217 и мкРНК93), блокируя транскрипционный фактор остеобластогенеза (Runx2) и остерикс (OSX), ингибирует остеобластогенез. С другой стороны, мкРНК155 может угнетать синтез ассоциированного с микроофтальмией фактора транскрипции (MITF), приостанавливая образование клеток — предшественников ОК, и приводит к усилению остеобластогенеза путем снижения активности ОК [19].

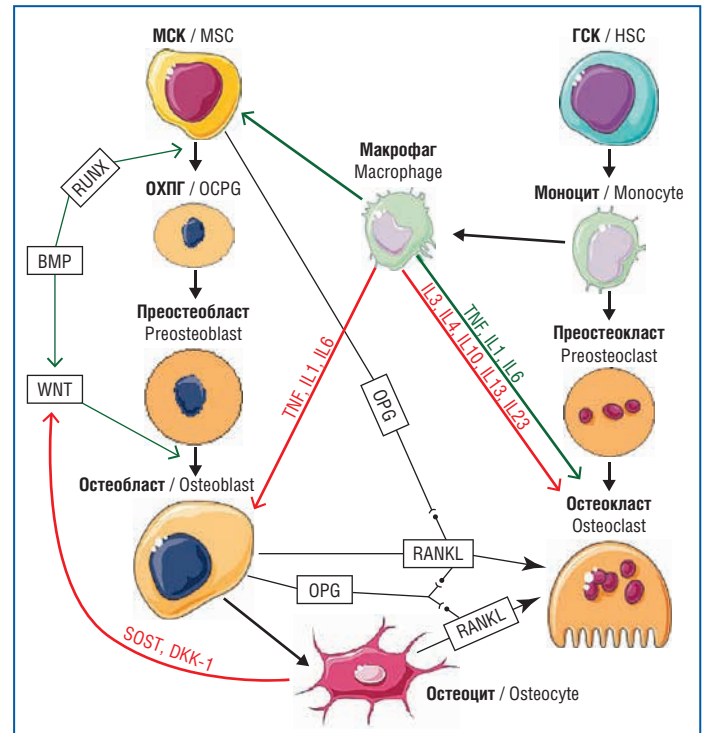


Рис. 1. Сигнальный путь лиганд-рецепторной системы RANKL/RANK/OPG

SOST — склеростин, DKK — Dickkopf-related protein, ГСК — гемопоэтические стволовые клетки.

Fig. 1. RANKL/RANK/OPG ligand signaling pathway

SOST — sclerostin, DKK — Dickkopf-related protein, HSC — Hematopoietic stem cells, MSC — mesenchymal stem cell, OCPG — osteochondrogenic progenitor, OPG — osteoprotegerin, RANK — Nuclear factor activator receptor κB , RANKL — nuclear factor activator receptor ligand κB , BMP — Bone Morphogenetic Protein, WNT — Signaling Pathway, RUNX — runt-related transcription factor, IL — interleukin, TNF — tumor necrosis factor.

Хотя максимальный риск повторного перелома приходится на первые несколько лет после него, возможность нарушения целостности кости может сохраняться в течение нескольких десятилетий [20]. Причина повышенного риска переломов костей скелета после первичного перелома долгое время оставалась неясна. Однако более двух десятилетий назад A.J. Silman выявил потенциальные механизмы, которые способствовали после первоначального перелома кости увеличению его риска в дальнейшем [21]:

- ♦ продолжающееся воздействие факторов риска, приведших к перелому;
- ♦ системное снижение костной массы, вызванное переломом;
- ♦ неполное восстановление костной ткани после случившегося перелома.

Впервые повышенная способность к костному ремоделированию, которое приводило к снижению плотности кости вблизи перелома, была описана ортопедом Н.М. Frost (1981 г.), который применил термин «феномен ускоренного метаболизма» [22]. Данный феномен характеризовался преобладанием процессов резорбции костной ткани над остеогенезом. Пик данного феномена приходится на первые 2 мес. после травмы, при этом отмечалось увеличение скорости костного метаболизма в 2–20 раз, сохраняющееся в течение последующих 6–24 мес. [23]. Рядом авторов также был выделен «феномен системного ускорения» после повреждения костной ткани. Так, на моделях мышей

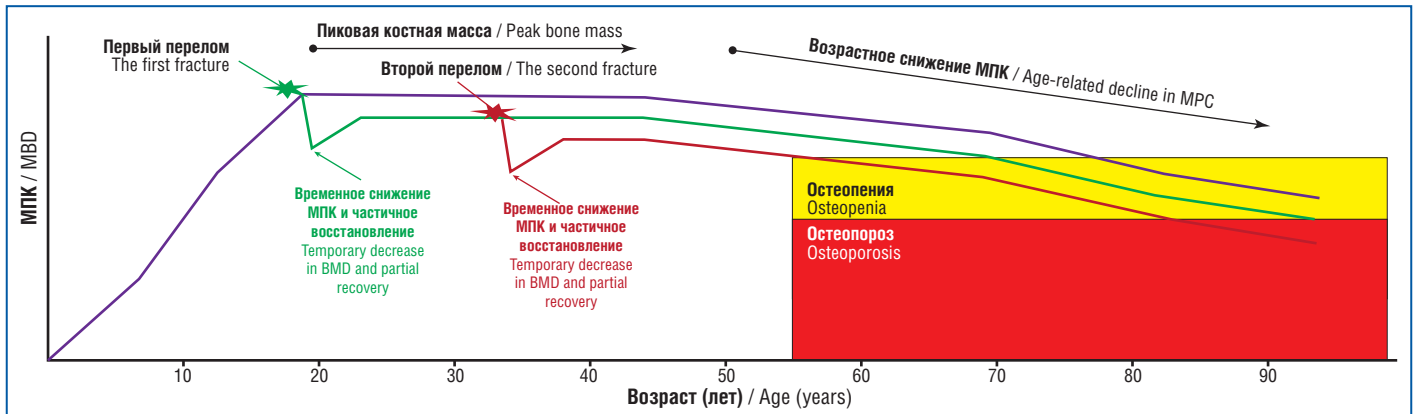


Рис. 2. Предлагаемая кривая возрастных особенностей костной массы.

Перелом может вызвать временную потерю костной массы, которая не полностью восстанавливается, что в дальнейшем приводит к раннему развитию остеопороза и повышенному риску переломов

Fig. 2. A suggested curve of age-related characteristics of the amount of bone mass.

Fracture may cause a temporary bone mass loss which is not fully restored which in the future could lead to an early osteoporosis and a higher risk of fractures.

MBD – mineral bone density

показано, что остеотомия большеберцовой кости увеличила скорость формирования и минерализации костной ткани у мышей и крыс в 3–3,5 раза в контралатеральных голених и поясничных позвонках [24]. В других исследованиях выявлено увеличение активности ОК в поясничных позвонках после остеотомии бедра или перелома у мышей [25]. Имеются работы, в которых показано, что уровни маркеров резорбции увеличивались в течение 2 нед. после перелома, тогда как маркеры костеобразования нарастали только к 24-й неделе [26]. Скорость костеобразования и скорость резорбции могут оставаться несбалансированными в течение многих лет после перелома [27]: например, у женщин, перенесших перелом в последние 6 лет, наблюдалось снижение синтеза костной ткани, при этом уровень резорбции кости оставался неизменным по сравнению с контрольной группой.

Развитие системной потери костной массы после случившегося перелома обусловлено и воспалительным процессом, играющим ключевую роль в регуляции процесса репарации [28]. Имеется тесная связь между хроническим воспалением и снижением костной массы. Так, например, у пациентов с ревматоидным артритом, воспалительными заболеваниями кишечника и анкилозирующим спондилитом наблюдаются системная потеря костной ткани и повышенный риск остеопении или остеопороза [29]. Известно, что при воспалении иммунными клетками и ОБ высвобождаются провоспалительные цитокины (в частности, ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6), оказывающие катаболическое воздействие на костную ткань. Данные цитокины могут индуцировать продукцию RANKL в ОБ и ОЦ, увеличивая дифференцировку ОК [30]. Воспалительные цитокины также уменьшают образование ОБ посредством прямого взаимодействия либо путем увеличения выработки ОЦ склеростина (SOST) и белка DKK1, которые снижают активность ОБ путем ингибирования сигнального пути Wnt/ β -катенина [31]. В определенной степени BMP-2, относящийся к суперсемейству TGF- β , индуцирует остеогенез через активацию канонического Wnt сигнала и увеличение экспрессии гена *Runx2*.

В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что при исходной низкой физической активности наблюдался более высокий риск падений [32]. Наличие перелома может отрицательно влиять на физическую

активность вследствие нарушения подвижности суставов и дискоординации. Однако эти механизмы не могут полностью объяснить повышенный риск последующего перелома. Вероятно, перелом вызывает системную потерю костной массы и снижение качества костной ткани, что уменьшает МПК, и, как следствие, процесс восстановления костной ткани занимает более длительное время. Также посттравматическая потеря костной массы может сопровождать естественный процесс снижения МПК скелета, в результате чего риск развития остеопороза и последующих переломов возрастает (рис. 2).

В моделях на животных показано, что после перелома уровень физической активности снижался, что приводило к системной потере костной массы [33]. В настоящее время роль функциональной нагрузки декларируется практически всеми травматологами. Ранние циклические движения способствуют восстановлению как кости, так и суставного хряща, что снижает риск развития остеопороза [34]. Отмечено, что в группе больных, ограничивающих двигательную активность после перелома нижней конечности, не только существенно снижена сила мышц, но и замедлен процесс регенерации кости [35]. В результате снижения активности повышается продукция ОБ RANKL и ОЦ — SOST, уровень которых сохранялся высоким в течение 8 нед. и выявлялся в течение 1 года после перелома, что усиливало костную резорбцию и снижение репаративных процессов [36].

Несомненно, регулирует активность процессов костного ремоделирования эндокринная система, причем речь идет не только о гендерных и возрастных гормональных изменениях. Изменения после перелома в первую очередь касаются увеличения активности гипоталамо-адренальной системы, обеспечивающей системную стрессовую реакцию (адренкортикотропный гормон и кортизол), и паращитовидных желез, активизирующих реабсорбцию кальция (паратгормон). Значительный рост уровня паратгормона в первые 2 нед. с последующим снижением до нормы через 1,5 мес. после травмы способствует активной резорбции органического матрикса, формированию фона для пролиферации костномозговых элементов и инициации превращения клеток-предшественников в ОБ. Избыточная адреналовая активность проявляется в том числе

и повышением уровня альдостерона, поддерживающего асептическое воспаление в месте перелома. Было показано, что существенно повышается продукция циклических нуклеотидов: повышение концентрации цАМФ (максимально через 4–5 ч с дальнейшей нормализацией в течение 3 нед.) обеспечивает не только роль вторичного посредника при реализации действия пептидных гормонов на мембрану клеток-мишеней, но и активное участие в процессах кальциевого обмена, регулировании активности ряда протеинкиназ. Увеличение концентрации цГМФ (с 3-го дня после травмы) и изменение соотношения цАМФ/цГМФ взаимосвязано с процессами клеточной пролиферации и образования костного регенерата. От уровня кальция крови зависит и концентрация других гормонов — регуляторов кальциево-фосфорного обмена, таких как кальцитонин (постепенный прирост с максимальным уровнем через 1,5 мес. после травмы) и кальцитриол (активный метаболит — 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂D), играющих существенную роль в процессах минерализации. Несомненно участие в регуляции анаболических процессов (к которым относятся в том числе прирост костной ткани и ее минерализация) и соматотропного гормона: постепенный прирост его концентрации отмечен в течение первых 1,5 мес. после травмы [37].

Алиментарные дефициты (в первую очередь белковый, кальциевый и дефицит витамина D) могут существенно влиять на репаративные процессы в кости. Известно, что при переломе на фоне недостаточного содержания микро-, макроэлементов, а также гиповитаминоза витамина D развивается феномен ускоренного метаболизма, приводящий к повышению биодоступности минералов, депонирующихся в неизмененных костях скелета. Следовательно, дефицит кальция может модулировать системную потерю костной массы после перелома. M. Haffner-Luntzer et al. обнаружили, что добавление кальция после остеотомии бедренной кости у мышей снижало активность ОК и увеличивало костную массу в поясничных позвонках [38].

Профилактика и лечение

Важнейшим направлением в борьбе с повторными переломами является их профилактика, что приводит к снижению риска развития остеопороза, смертности и, как следствие, экономических затрат и для государства, и для больного [39]. Как известно, при лечении остеопороза в настоящее время используются бисфосфонаты, моноклональное антитело к RANKL — деносумаб, рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон — терипаратид, стронция ранелат и активные метаболиты витамина D (колекальциферол и др.). Данные препараты назначаются при показаниях денситометрического исследования, соответствующих Т-критерию менее -2,5, а также при наличии низкоэнергетических переломов крупных костей (бедро, тел позвонков, множественных переломов) независимо от результатов денситометрии или оценки 10-летнего риска низкотравматического перелома (FRAX) [40].

В свою очередь у лиц с нормальными значениями МПК, а также моложе 40 лет, которым невозможно провести расчет FRAX, данные препараты не применяются. В таком случае основным направлением профилактики являются мероприятия, изложенные в российских клинических рекомендациях по ревматологии и направленные на оптимальный набор пика костной массы и его поддер-

жание: увеличение физической активности, коррекция питания, отказ от вредных привычек, ношение жестких и полужестких корсетов, комплекс мер, направленных на снижение риска падения, таких как коррекция зрения, обучение правильному стереотипу движений, использование трости, обуви на низком каблуке [40]. Тем не менее влияние мероприятий по профилактике переломов и воздействие на системное снижение костной ткани, в особенности у лиц моложе 40 лет с нормальными показателями МПК, требуют дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Случившийся перелом инициирует системную потерю костной массы, что приводит к увеличению риска низкоэнергетических переломов в течение нескольких лет после травмы, причем любой локализации. Неполноценное восстановление качества и количества костной ткани сохраняется на протяжении длительного времени, что свидетельствует о том, что системная потеря костной массы является механизмом развития последующего перелома.

Развитие системной потери костной массы на фоне перелома обусловлено, прежде всего, воспалительными реакциями, которые играют ведущую роль в регуляции костеобразования. В частности, гиперпродукция воспалительных цитокинов, регулирующих системную резорбцию кости на фоне низкой физической активности, гормонального дисбаланса, а также меньшее, чем в норме, содержание минеральных веществ в рационе способствуют снижению костной массы вскоре после перелома, однако их относительный вклад в процессы репарации костной ткани до конца не изучен.

Необходимо дальнейшее изучение механизма системного снижения костной массы у лиц моложе 40 лет с нормальными показателями МПК. Понимание данного процесса позволит определить методы профилактики и лечения посттравматической потери костной массы с целью снижения риска переломов в будущем.

Литература

1. Гладкова Е.Н., Лесняк О.М., Александров Н.О. и др. Тяжелый остеопороз у мужчин в Российской Федерации (исследование Остео-РФ). Остеопороз и остеопатии. 2020;23(1):74–75.
2. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021;24(2):4–47. DOI: 10.14341/osteol2930.
3. Шишкова В.Н., Косматова О.В., Скрипникова И.А. и др. Актуальные вопросы диагностики и терапии остеопороза в практике терапевта. Лечебное дело. 2021;1:52–61. DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12284.
4. Rinonapoli G., Ruggiero C., Meccariello L. et al. Osteoporosis in men: a review of an underestimated bone condition. Int J Mol Sci. 2021;22(4):2105–22. DOI: 10.3390/ijms22042105.
5. Fischer V., Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis. Semin Cell Dev Biol. 2022;123:14–21. DOI: 10.1016/j.semcdb.2021.05.014.
6. Christiansen B.A., Harrison S.L., Fink H.A. et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Incident fracture is associated with a period of accelerated loss of hip BMD: the study of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2018;29(10):2201–2209. DOI: 10.1007/s00198-018-4606-6.
7. Scerrato D., Bersani A.M., Giorgio I. Bio-inspired design of a porous resorbable scaffold for bone reconstruction: A preliminary study. Biomimetics (Basel) 2021;6(1):18. DOI: 10.3390/biomimetics6010018.
8. Schmidt-Bleek K., Schell H., Lienau J. et al. Initial immune reaction and angiogenesis in bone healing. J. Tissue Eng Regen Med. 2014;8(2):120–130. DOI: 10.1002/term.1505.
9. Coates B.A., McKenzie J.A., Yoneda S., Silva M.J. Interleukin-6 (IL-6) deficiency enhances intramembranous osteogenesis following stress fracture in mice. Bone. 2021;143:1–13. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115737.

10. Савинцев А.М., Смолянинов А.Б., Булгин Д.В., Булатов М.А. Перспективы применения клеточных технологий в травматологии и ортопедии (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2007;4(46):58-60.
11. Peng Y., Wu S., Li Y., Crane J.L. Type H blood vessels in bone modeling and remodeling. *Theranostics*. 2020;10(1):426-436. DOI: 10.7150/thno.34126.
12. Osipov B., Emami A.J., Christiansen B.A. Systemic bone loss after fracture. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2018;16:116-130. DOI: 10.1007/s12018-018-9253-0.
13. Sriruanthong K., Philawuth N., Saloa S. et al. Risk factors of refracture after a fragility fracture in elderly. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):98-106. DOI: 10.1007/s11657-022-01143-4.
14. Borgström F., Karlsson L., Ortsäter G.F. et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos*. 2020;15:1-21. DOI: 10.1007/s11657-020-0706-y.
15. Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. *J Bone Miner Metab*. 2021;39(1):2-11. DOI: 10.1007/s00774-020-01175-1.
16. Аганов Д.С., Тыренко В.В., Цыган Е.Н. и др. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани. *Гены и клетки*. 2014;9(4):50-52.
17. Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Наумов А.В. От знаний о структуре костной ткани к выбору средств влияния на нее. *PMЖ*. 2015;23(7):388-390.
18. Zhao J., Huang M., Zhang X. et al. MiR-146a deletion protects from bone loss in OVX mice by suppressing RANKL/OPG and M-CSF in bone microenvironment. *J Bone Miner Res*. 2019;34(11):2149-2161. DOI: 10.1002/jbmr.3832.
19. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Эпигенетические аспекты остеопороза. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;70(5):541-548.
20. Banefelt J., Akesson K.E., Spangeus A. et al. Risk of imminent fracture following a previous fracture in a Swedish database study. *Osteoporos Int*. 2019;30:601-609. DOI: 10.1007/s00198-019-04852-8.
21. Silman A.J. The patient with fracture: the risk of subsequent fractures. *Am J Med*. 1995;98(2A):12S-16S. DOI: 10.1016/s0002-9343(05)80039-7.
22. Frost H.M. The regional acceleratory phenomenon: a review. *Henry Ford Hosp Med J*. 1983;31(1):3-9. PMID: 6345475.
23. Frost H.M. The biology of fracture healing: an overview for clinicians. Part 1. *Clin Orthop*. 1989;248:283-293. PMID: 2680202.
24. Schilling T., Müller M., Minne H.W., Ziegler R. Influence of inflammation-mediated osteopenia on the regional acceleratory phenomenon and the systemic acceleratory phenomenon during healing of a bone defect in the rat. *Calcif Tissue Int*. 1998;63(2):160-166. DOI: 10.1007/s002239900508.
25. Emami A.J., Toupadakis C.A., Telek S.M. et al. Age dependence of systemic bone loss and recovery following femur fracture in mice. *J Bone Miner Res*. 2018;34(1):157-170. DOI: 10.1002/jbmr.3579.
26. Veitch S.W., Findlay S.C., Hamer A.J. et al. Changes in bone mass and bone turnover following tibial shaft fracture. *Osteoporos Int*. 2006;17(3):364-372. DOI: 10.1007/s00198-005-2025-y.
27. Park S.Y., Ahn S.H., Yoo J.I. et al. Position statement on the use of bone turnover markers for osteoporosis treatment. *J Bone Miner Metab*. 2019;26(4):213-224. DOI: 10.11005/jbm.2019.26.4.213.
28. Relja B., Land W.G. Damage-associated molecular patterns in trauma. *European journal of trauma and emergency surgery*. 2020;46:751-775. DOI: 10.1007/s00068-019-01235-w.
29. Dubrovsky A.M., Lim M.J., Lane N.E. Osteoporosis in rheumatic diseases: anti-rheumatic drugs and the skeleton. *Calcif Tissue Int*. 2018;102:607-618. DOI: 10.1007/s00223-018-0401-9.
30. D'Amelio P., Roato I., D'Amico L. et al. Bone and bone marrow pro-osteoclastogenic cytokines are up-regulated in osteoporosis fragility fractures. *Osteoporos Int*. 2011;22(11):2869-2877. DOI: 10.1007/s00198-010-1496-7.
31. Оразалиева М.Г., Нусупбекова А.М., Габдулина Г.Х. Молекулярно-генетические аспекты дегенерации сустава. *Вестник КазНМУ*. 2015;1:367-372.
32. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Остеопороз. Гендерные особенности профилактики и лечения. *PMЖ*. 2017;22:1646-1650.
33. Прокопьев А.Н., Щуров И.В., Ананьев В.Н., Прокопьев Н.Я. Анатомо-физиологическое влияние двигательной активности и функциональных нагрузок на репаративную регенерацию переломов длинных трубчатых костей. *Здравоохранение, образование и безопасность*. 2018;2:7-18.
34. Щуров В.А., Щуров С.И., Швед И.В. Опорная и опорно-динамическая функция нижних конечностей у больных с переломами костей голени. *Гений ортопедии*. 2008;2:9-12.
35. Rolvien T., Milovanovic P., Schmidt F.N. et al. Long-term immobilization in elderly females causes a specific pattern of cortical bone and osteocyte deterioration different from postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2020;35(7):1343-1351. DOI: 10.1002/jbmr.3970.
36. Pathak J.L., Bravenboer N., Luyten F.P. et al. Mechanical loading reduces inflammation-induced human osteocyte-to-osteoclast communication. *Calcif Tissue Int*. 2015;97(2):169-178. DOI: 10.1007/s00223-015-9999-z.
37. Свешников А.А., Патраков В.В., Ларионова Т.А. Гормональная регуляция репаративного костеобразования. *Гений ортопедии*. 2008;2:22-27.
38. Haffner-Luntzer M., Heilmann A., Heidler V. et al. Hypochlorhydria-induced calcium malabsorption does not affect fracture healing but increases post-traumatic bone loss in the intact skeleton: calcium prevents secondary hyperparathyroidism after fracture. *J Orthop Res*. 2016;34(11):1914-1921. DOI: 10.1002/jor.23221.
39. Марченкова Л.А., Макарова Е.В. Эффективные возможности комплексной реабилитации пациентов с переломами на фоне остеопороза. *PMЖ*. 2018;4(1):10-14.
40. Российские клинические рекомендации. *Ревматология*. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2020:441.

References

- Gladkova E.N., Lesnyak O.M., Alexandrov N.O. et al. Severe osteoporosis in men in the Russian Federation (Osteo-RF study). *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(1):74-75 (in Russ.).
- Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V. et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47 (in Russ.). DOI: 10.14341/osteol2930.
- Shishkova V.N., Kosmatova O.V., Skripnikova I.A. Topical Issues of Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in the Practice of General Practitioner. *Lechebnoe delo*. 2021;1:52-61 (in Russ.). DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12284.
- Rinonapoli G., Ruggiero C., Meccariello L. et al. Osteoporosis in men: a review of an underestimated bone condition. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):2105-1-22. DOI: 10.3390/ijms22042105.
- Fischer V., Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis. *Semin Cell Dev Biol*. 2022;123:14-21. DOI: 10.1016/j.semcdb.2021.05.014.
- Christiansen B.A., Harrison S.L., Fink H.A. et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Incident fracture is associated with a period of accelerated loss of hip BMD: the study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2018;29(10):2201-2209. DOI: 10.1007/s00198-018-4606-6.
- Scerrato D., Bersani A.M., Giorgio I. Bio-inspired design of a porous resorbable scaffold for bone reconstruction: A preliminary study. *Biomimetics (Basel)*. 2021;6(1):18. DOI: 10.3390/biomimetics6010018.
- Schmidt-Bleek K., Schell H., Lienau J. et al. Initial immune reaction and angiogenesis in bone healing. *J Tissue Eng Regen Med*. 2014;8(2):120-130. DOI: 10.1002/term.1505.
- Coates B.A., McKenzie J.A., Yoneda S., Silva M.J. Interleukin-6 (IL-6) deficiency enhances intramembranous osteogenesis following stress fracture in mice. *Bone*. 2021;143:1-13. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115737.
- Savintsev A.M., Smolyaninov A.B., Bulgin D.V., Bulatov M.A. Prospects for the use of cellular technologies in traumatology and orthopedics (literature review). *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2007;4(46):58-60 (in Russ.).
- Peng Y., Wu S., Li Y., Crane J.L. Type H blood vessels in bone modeling and remodeling. *Theranostics*. 2020;10(1):426-436. DOI: 10.7150/thno.34126.
- Osipov B., Emami A.J., Christiansen B.A. Systemic bone loss after fracture. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2018;16:116-130. DOI: 10.1007/s12018-018-9253-0.
- Sriruanthong K., Philawuth N., Saloa S. et al. Risk factors of refracture after a fragility fracture in elderly. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):98-106. DOI: 10.1007/s11657-022-01143-4.
- Borgström F., Karlsson L., Ortsäter G.F. et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos*. 2020;15:1-21. DOI: 10.1007/s11657-020-0706-y.
- Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. *J Bone Miner Metab*. 2021;39(1):2-11. DOI: 10.1007/s00774-020-01175-1.
- Аганов Д.С., Тыренко В.В., Тсыган Е.Н. et al. The role of cytokine system RANKL/RANK/OPG in the regulation of bone metabolism. *Гены и клетки*. 2014;9(4):50-52 (in Russ.).
- Dydykina I.S., Dydykina P.S., Naumov A.V. From knowledge about the structure of bone tissue to the choice of means of influencing it. *RMJ*. 2015;23(7):388-390 (in Russ.).
- Zhao J., Huang M., Zhang X. et al. MiR-146a deletion protects from bone loss in OVX mice by suppressing RANKL/OPG and M-CSF in bone microenvironment. *J Bone Miner Res*. 2019;34(11):2149-2161. DOI: 10.1002/jbmr.3832.
- Grebennikova T.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Mel'nichenko G.A., Dedov I.I. Epigenetic Aspects of Osteoporosis. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk=Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(5):541-548 (in Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v70.i5.144018.
- Banefelt J., Akesson K.E., Spangeus A. et al. Risk of imminent fracture following a previous fracture in a Swedish database study. *Osteoporos Int*. 2019;30:601-609. DOI: 10.1007/s00198-019-04852-8.
- Silman A.J. The patient with fracture: the risk of subsequent fractures. *Am J Med*. 1995;98(2A):12S-16S. DOI: 10.1016/s0002-9343(05)80039-7.
- Frost H.M. The regional acceleratory phenomenon: a review. *Henry Ford Hosp Med J*. 1983;31(1):3-9. PMID: 6345475.

23. Frost H.M. The biology of fracture healing: an overview for clinicians. Part 1. Clin Orthop. 1989;248:283–293. PMID: 2680202.
24. Schilling T., Müller M., Minne H.W., Ziegler R. Influence of inflammation-mediated osteopenia on the regional acceleratory phenomenon and the systemic acceleratory phenomenon during healing of a bone defect in the rat. Calcif Tissue Int. 1998;63(2):160–166. DOI: 10.1007/s002239900508.
25. Emami A.J., Toupadakis C.A., Telek S.M. et al. Age dependence of systemic bone loss and recovery following femur fracture in mice. J Bone Miner Res. 2018;34(1):157–170. DOI: 10.1002/jbmr.3579.
26. Veitch S.W., Findlay S.C., Hamer A.J. et al. Changes in bone mass and bone turnover following tibial shaft fracture. Osteoporos Int. 2006;17(3):364–372. DOI: 10.1007/s00198-005-2025-y.
27. Park S.Y., Ahn S.H., Yoo J.I. et al. Position statement on the use of bone turnover markers for osteoporosis treatment. J Bone Metab. 2019;26(4):213–224. DOI: 10.11005/jbm.2019.26.4.213.
28. Relja B., Land W.G. Damage-associated molecular patterns in trauma. European journal of trauma and emergency surgery. 2020;46:751–775. DOI: 10.1007/s00068-019-01235-w.
29. Dubrovsky A.M., Lim M.J., Lane N.E. Osteoporosis in rheumatic diseases: anti-rheumatic drugs and the skeleton. Calcified tissue international. 2018;102:607–618. DOI: 10.1007/s00223-018-0401-9.
30. D'Amelio P., Roato I., D'Amico L. et al. Bone and bone marrow pro-osteoclastogenic cytokines are up-regulated in osteoporosis fragility fractures. Osteoporos Int. 2011;22(11):2869–2877. DOI: 10.1007/s00198-010-1496-7.
31. Orazgalieva M.G., Nusupbekova A.M., Gabdulina G.H. Molecular genetic aspects of joint degradation. Bulletin of KazNMU. 2015;1:367–372 (in Russ.).
32. Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu. Osteoporosis. Gender features of prevention and treatment. RMJ. 2017;22:1646–1650 (in Russ.).
33. Prokopyev A.N., Shchurov I.V., Ananyev V.N., Prokopyev N.Ya. Anatomical and physiological effect of motor activity and functional loads on reparative regeneration of fractures of long tubular bones. Zdravooxranenie, obrazovanie i bezopasnost'. 2018;2:7–18 (in Russ.).
34. Shchurov V.A., Shved S.I., Shchurov I.V. The weight-bearing function of lower limbs and dynamic weightbearing one in patients with leg bone fractures Genij ortopedii. 2008;2:9–12 (in Russ.).
35. Rolvien T., Milovanovic P., Schmidt F.N. et al. Long-term immobilization in elderly females causes a specific pattern of cortical bone and osteocyte deterioration different from postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 2020;35(7):1343–1351. DOI: 10.1002/jbmr.3970.
36. Pathak J.L., Bravenboer N., Luyten F.P. et al. Mechanical loading reduces inflammation-induced human osteocyte-to-osteoclast communication. Calcif Tissue Int. 2015;97(2):169–178. DOI: 10.1007/s00223-015-9999-z.
37. Sveshnikov A.A., Patrakov V.V., Larionova T.A. Hormonal regulation of reparative bone formation. Genij ortopedii. 2008;2:22–27 (in Russ.).
38. Haffner-Luntzer M., Heilmann A., Heidler V. et al. Hypochlorhydria-induced calcium malabsorption does not affect fracture healing but increases post-traumatic bone loss in the intact skeleton: calcium prevents secondary hyperparathyroidism after fracture. J Orthop Res. 2016;34(11):1914–1921. DOI: 10.1002/jor.23221.
39. Marchenkova L.A., Makarova E.V. Effective possibilities of complex rehabilitation of patients with fractures on the background of osteoporosis. RMJ. 2018;4(1):10–14 (in Russ.).
40. Russian clinical guidelines. Rheumatology. E.L. Nasonov, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2020:441 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Аганов Дмитрий Сергеевич — к.м.н., преподаватель кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0002-5082-9332.

Топорков Михаил Михайлович — к.м.н., старший преподаватель кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0002-7417-7509.

Свиницкая Ирина Сергеевна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0002-1317-8276.

Тыренко Вадим Витальевич — д.м.н., профессор, начальник кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0002-0470-1109.

Максим Оксана Владимировна — к.м.н., преподаватель 1-й кафедры терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0003-0808-3325.

Нуршакирова Ирина Евгеньевна — курсант 6-го курса 4-го факультета Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0003-3659-6515.

Контактная информация: Свиницкая Ирина Сергеевна, e-mail: sonirinadoc@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.02.2023.

Поступила после рецензирования 02.03.2023.

Принята в печать 28.03.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Dmitry S. Aganov — C. Sc. (Med.), lecturer of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5082-9332.

Mikhail M. Toporkov — C. Sc. (Med.), senior lecturer of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7417-7509.

Irina S. Svintsitskaya — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1317-8276.

Vadim V. Tyrenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0470-1109.

Oksana V. Maksim — C. Sc. (Med.), lecturer of the 1st Department of Therapy, Continuing Medical Education, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0808-3325.

Irina E. Nurshakirova — 6-grade student of the 4th Faculty, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3659-6515.

Contact information: Irina S. Svintsitskaya, e-mail: sonirinadoc@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 05.02.2023.

Revised 02.03.2023.

Accepted 28.03.2023.