

© С.С. Родионова, У.Р. Хахимов, 2018

ФАКТОРЫ РИСКА ДЕФИЦИТА МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ И НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ПЕРЕЛОМА ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ФОРМАХ ОСТЕОПОРОЗА У МУЖЧИН

С.С. Родионова, У.Р. Хахимов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, РФ

Цель: оценить роль известных факторов в формировании дефицита минеральной плотности кости (МПК) и риска переломов при первичном остеопорозе у мужчин.

Пациенты и методы. У 231 пациента с первичными формами остеопороза оценивали влияние известных факторов риска остеопороза, таких как возраст, курение, употребление алкоголя, ожирение, генетические нарушения в генах, кодирующих продукцию коллагена COL1A1, COL1A2 и VDR-рецепторов и указания в анамнезе на низкоэнергетические переломы у родственников первой линии, на величину МПК и риск переломов. Для анализа пациенты были разделены на три возрастные группы, которые соответствовали следующим формам первичного остеопороза: группа 17–20 лет ($n=26$) — ювенильная форма, группа 21–50 лет ($n=103$) — идиопатическая форма, группа пациентов старше 51 года ($n=102$). Также с целью изучения влияния исследуемых факторов на риск развития переломов пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от локализации перелома.

Результаты. Отмечена связь дефицита массы кости с мутациями в гомозиготной форме в гене rs2412298 (кодирует коллаген) и тенденция к достоверному увеличению дефицита МПК в позвонках L1–L4 при полиморфизме в гомозиготной форме в гене 1800012, что может быть свидетельством их вклада в развитие первичного остеопороза у мужчин. В то же время курение, употребление алкоголя, мутации в гомозиготной форме гена rs2412298 и указания на низкоэнергетические переломы у родственников первой линии увеличивали риск низкоэнергетических переломов тел позвонков и, реже, проксимального отдела бедренной кости.

Ключевые слова: остеопороз, мужчины, факторы риска, индекс массы тела, патологический перелом, минеральная плотность кости.

Risk Factors of Bone Mineral Density Deficit and Low-Energy Fractures in Primary Osteoporosis in Men
S.S. Rodionova, U.R. Khakimov

N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russia

Purpose: to evaluate the role of well-known factors on the formation of bone mineral density (BMD) and risk of fractures in primary osteoporosis in men.

Patients and methods. The influence of well-known osteoporosis risk factors such as age, smoking, alcohol consumption, obesity, genetic disorders in genes encoding COL1A1, COL1A2 and VDR-receptor products, history of low-energy fractures in first-line relatives upon the BMD value and risk of fractures was evaluated in 231 patients with primary osteoporosis. All patients were divided into three age groups according to the following forms of osteoporosis: 17-20 years ($n=26$) – juvenile form, 21-50 ($n=103$) – idiopathic form, patients over 51 years ($n=102$). To assess the influence of study factors on the risk of fractures the patients were subdivided into 5 groups according to fracture localization.

Results. The relationship between BMD deficit and mutations in homozygous form of gene rs2412298 (encodes collagen), and the tendency to a reliable increase of BMD deficit in L1 – L4 vertebrae under polymorphism in homozygous form of 1800012 gene was noted that might be evidence of their contribution to the development of primary osteoporosis in men. At the same time, smoking, alcohol consumption, age, mutations in homozygous form of gene rs2412298 and a history of low-energy fractures in first-line relatives increased the risk of low-energy fractures of the vertebral bodies and proximal femur.

Key words: osteoporosis, men, risk factors, body weight index, pathological fracture, bone mineral density.

Введение. На протяжении многих лет остеопороз считался сугубо женской болезнью. Осознание существования проблемы остеопороза у мужчин продолжалось почти 20 последних лет. В Европе 6% мужчин в возрасте от 50 до 84 лет имеют клинически установленный диагноз остеопороза, что составляет более 3 млн человек [1]. Увеличивается

и число переломов на фоне остеопороза: так, у лиц старше 50 лет переломы, связанные с остеопорозом, встречаются у 1 из 5 мужчин [2].

Однако как в отечественной [3, 4], так и в зарубежной литературе [5], посвященной остеопорозу у мужчин, как правило, обсуждается вторичный остеопороз: это и факторы риска, и частота пере-

Для цитирования: Родионова С.С., Хахимов У.Р. Факторы риска дефицита минеральной плотности костной ткани и низкоэнергетического перелома при первичных формах остеопороза у мужчин. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2018; 1: 22–29.

Cite as: Rodionova S.S., Khakimov U.R. Risk Factors of bone mineral density deficit and low-energy fractures in primary osteoporosis in men. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2018; 1: 22–29.

ломов типичных для остеопороза локализаций. Что касается первичного остеопороза, который является самостоятельным заболеванием [6], то факторы риска обозначаются не очень четко и нет данных об их влиянии на величину минеральной плотности кости (МПК) и тем более на риск переломов. В то же время в некоторых работах [7] подчеркивается, что 80% случаев остеопороза у мужчин старше 50 лет относится именно к первичному остеопорозу. Частота первичного остеопороза у мужчин до 50 лет (идиопатическая форма) и ювенильного остеопороза (до возраста 20 лет) вообще не обсуждается. Более того, даже в работах, посвященных изучению особенностей потери кортикальной и губчатой кости, вклад которых в риск перелома различается [8], в исследование включались как здоровые люди, так и лица, имевшие факторы риска развития вторичного остеопороза, и не выделялись пациенты с возможным первичным остеопорозом. В связи с изложенным представляется важной оценка влияния некоторых факторов (рассматриваются как возможные факторы развития первичных форм остеопороза у женщин) на формирование дефицита МПК у мужчин с первичным остеопорозом и риск переломов.

Целью исследования стала оценка роли известных (прежде всего у женщин с первичным остеопорозом) факторов в формировании дефицита МПК и риска переломов при первичном остеопорозе у мужчин.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами и правилами качественной клинической практики Хельсинкской Декларации. У всех пациентов получено информированное согласие на обследование и обработку данных. В исследование включен 231 пациент с первичным остеопорозом в возрасте от 17 до 92 лет. Так как исследование касалось только первичных форм остеопороза, то пациенты с патологией, которая могла бы повлиять на костную ткань, исключались (проводился сбор анамнеза на предмет выявления заболеваний или указаний на прием препаратов, которые могли бы оказать влияние на костную ткань); также в исследование не были включены мужчины с гипогонадизмом (у всех пациентов оценивали уровень половых гормонов, уточняли семейный анамнез, проводили клинический осмотр, консультацию эндокринолога). Остеомаляция исключалась на основании особенностей клинико-рентгенологической картины и оценки показателей гомеостаза кальция, фосфора и кальцийрегулирующих гормонов, гипофосфатазия — по уровню щелочной фосфатазы и результатам генетического обследования.

Основанием для диагноза первичного остеопороза являлось наличие низкоэнергетических переломов тел позвонков или периферических костей скелета, включая переломы проксимального отдела бедренной кости, или потерю МПК, соответству-

ющая $<-2,5$ SD по T-критерию для лиц старше 50 лет или $<-2,0$ SD по Z-критерию для лиц моложе 50 лет [9]. У лиц, включенных в исследование только на основании соответствующего снижения МПК, имелись указания на низкоэнергетические переломы у родственников первой линии. Что касается пациентов возрастной группы 17–20 лет, то из 26 человек у 7 переломов не было, тем не менее, учитывая выраженность снижения МПК (превышающего -2 SD по Z-критерию) и наличие остеопороза с низкоэнергетическими переломами у родственников первой линии (отец или мать), они были включены в исследование. Кроме того, включение в анализ пациентов в возрасте 17–19 лет основывалось на том факте, что в популяции здоровых мужчин формирование пиковой массы костной ткани в поясничном отделе позвоночника и шейках бедра завершается к 15 годам: МПК 16–19-летних юношей достоверно не отличается, в то время как были выявлены достоверные отличия от МПК 15-летних юношей [10]. Таким образом, в возрастной группе 17–20 лет исключалась возможность дальнейшего изменения МПК за счет роста скелета, а выявленное снижение МПК относительно возрастной нормы расценивалось как проявление остеопороза из-за нарушенного формирования пиковой массы кости.

При рентгеновской денситометрии («LUNAR Prodigy») оценивали МПК в L1–L4 и шейке бедренной кости (МПК Neck; использовали базу данных прибора, полученную в исследовании NHANES).

Для выявления бессимптомных переломов тел позвонков всем обследованным выполняли рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника.

Оценивали такие факторы риска низких значений МПК, как возраст, употребление алкоголя, курение, генетические отклонения, ожирение, наличие низкоэнергетических переломов у родственников первой линии.

Возраст старше 50 лет (немодифицируемый фактор риска остеопороза) у мужчин, как и у женщин, считают существенным фактором риска развития остеопороза и переломов на его фоне [11]. Однако существование у мужчин ювенильной, идиопатической и сенильной форм первичного остеопороза требует уточнения вклада возраста в формирование дефицита МПК, поэтому для анализа пациенты были разделены на три возрастные группы, которые соответствовали следующим формам первичного остеопороза: группа 17–20 лет — ювенильная форма, группа 21–50 лет — идиопатическая форма, группа пациентов старше 51 года (табл. 1).

Злоупотребление алкоголем считали прием 60 мг спирта в день в течение 1 года или 400 мг в неделю [12, 13].

Указание на курение учитывалось, если эта вредная привычка была у пациента 3 и более месяцев (3 мес было минимальным сроком существования вредной привычки у наблюдаемых пациентов).

Табл. 1. Распределение пациентов по возрастным группам

Возрастная группа	Число пациентов	Средний возраст, годы	МПК
17–20	26	19	-2,79±0,67 Z-критерий
21–50	103	34	-2,27±1,18 Z-критерий
51 и старше	102	64	-2,07±1,46 T-критерий

Учитывая роль генетической детерминанты в формировании пиковой массы кости, исследовались (лаборатория ГЕМОТЕСТ) мутации в генах, кодирующих продукцию коллагена COL1A1, COL1A2 и VDR-рецепторов. Именно эти гены чаще всего рассматриваются как гены-кандидаты остеопороза [14].

Для оценки влияния ожирения оценивали индекс массы тела (ИМТ). В соответствии с рекомендациями ВОЗ использовали следующую интерпретацию показателей ИМТ: 16 кг/м² и менее — выраженный дефицит массы; 16–18 кг/м² — недостаточная (дефицит) масса тела; 18–25 кг/м² — норма; 25–30 кг/м² — избыточная масса тела, 30–35 кг/м² — ожирение I степени, 35–40 кг/м² — ожирение II степени, 40 кг/м² и более — ожирение III степени.

С целью изучения влияния исследуемых факторов на риск развития переломов включенные в исследование пациенты были разделены на 5 групп: 4 группы по локализации переломов и группу без переломов, которая была обозначена как группа «0». В группу I вошли пациенты с низкоэнергетическими переломами костей стопы и кисти; группу II — с переломами проксимального отдела плечевой кости, костей голени, костей предплечья, ребер; группу III — с переломами проксимального отдела бедренной кости, группу IV — с переломами тел позвонков.

Табл. 2. Значения МПК (в г/см²) в L1–L4 и в шейке бедренной кости в различных возрастных группах мужчин с первичными формами остеопороза

Возрастная группа	МПК L1–L4	МПК Neck
17–20	0,87±0,09 (n=26)	0,84±0,12 (n=25)
21–50	0,93±0,16 (n=103)	0,85±0,17 (n=103)
51 и старше	0,95±0,18 (n=102)	0,79±0,12 (n=95)

Примечание. В скобках указано число обследованных. Для МПК L1–L4 $p=0,066$, для МПК шейки бедренной кости $p=0,032$ (критерий Крускала–Уоллиса).

Табл. 3. Распределение пациентов по возрасту в зависимости от локализации переломов

Группа по локализации перелома	Число пациентов в группе	Средний возраст, годы	Квантиль		
			25%	50%	75%
0	55	40,42±19,728	20	32	56,5
I	26	38,92±18,450	21,5	30	56
II	43	38,95±16,538	23	37	52
III	30	44,53±18,593	27,5	41	64,5
IV	77	52,92±18,495	40	56	65

Критерий Крускала–Уоллиса, $p<0,001$

звонков. Последовательно при сравнении с группой без переломов оценивались исследуемые факторы на предмет их влияния на риск переломов.

Статистический анализ. Если данные выборки соответствовали нормальному распределению (критерий Колмогорова—Смирнова), использовали параметрическую статистику, в противном случае применялись непараметрические критерии. Парные сравнения средних величин оценивали по независимому T-критерию или критерию Манна–Уитни. При сравнении нескольких групп применяли дисперсионный анализ ANOVA с последующими парными сравнениями по критериям Шеффе или Тьюки или непараметрический критерий Крускала–Уоллиса с последующими парными сравнениями по критерию Данна. Критические значения оценивались при уровне значимости 0,05. Для анализа интервальных переменных применяли таблицы сопряженности. Наличие связи между исследуемыми показателями оценивали с помощью точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для уточнения связи возраста с величиной дефицита МПК при первичных формах остеопороза проведен анализ МПК (в г/см²) в трех выделенных возрастных группах (исходно наличие дефицита определялось по значениям T- и Z-критерия, см. раздел «Пациенты и методы»). Возможность сравнения значений МПК групп разного возраста опиралась на тот факт, что ее величина выражалась одной и той же размерностью: г/см². Полученные данные представлены в табл. 2.

Различия значений МПК в L1–L4 в выделенных возрастных группах были только близки к статистически значимым.

Данные по МПК шейки бедренной кости представлены по 223 пациентам, так как у некоторых пациентов исследование не проводилось из-за наличия артефактов в этой области. При анализе МПК отмечены достоверные межгрупповые различия ($p=0,032$). Парные сравнения показали, что в группе 21–50 лет значения МПК были достоверно ниже (критерий Данна, $p<0,05$), чем в возрастной группе старше 50 лет. В то же время различия группы старше 50 лет и группы 17–20 лет оказались недостоверными. Таким образом, у мужчин с первичным остеопорозом не получено убедительных данных связи увеличения дефицита МПК с возрастом.

Данные о влиянии возраста на риск переломов представлены в табл. 3. При анализе связи возраста с локализацией перелома отмечены достоверные различия. Парные сравнения показали, что эти различия касались прежде всего группы с переломами тел позвонков: в группе IV средний возраст был достоверно больше, чем в группах 0, I и II (критерий Данна, $p<0,01$), но не в группе III. Хотя средний возраст больных с переломами тел позвонков (группа IV) и проксимального отдела бедра (группа III) достоверно не отличался, выявлено, что это

касается только части больных обеих групп верхней квантили (возраст старше 60 лет). Как видно из табл. 3, в нижнем квантиле больные с переломами проксимального отдела бедренной кости были моложе 30 лет, а пациенты с переломами тел позвонков в том же квантиле были на 10 лет старше (средний возраст 40 лет). Медиана возраста пациентов с переломами тел позвонков и проксимального отдела бедренной кости также отличалась: соответственно 56 лет против 41 года. Что касается возраста при переломах других локализаций, то в нижнем квантиле, как и в группе без переломов, он не превышал 25 лет, медиана составила 37 лет. Надо отметить, что молодой возраст у значительной части наблюдаемых пациентов даже при наличии низкоэнергетического перелома затруднял своевременную диагностику остеопороза.

Дополнительно проведенный анализ сопряженности локализации перелома и возраста (табл. 4) подтвердил, что риск перелома тел позвонков значительно возрастает после 50 лет, хотя и не исключается в других возрастных группах. Что касается лиц до 20 лет, то частота переломов тел позвонков совпадала с частотой переломов проксимального отдела плечевой кости, ребер, большеберцовой кости, но в этом возрасте не встретились переломы бедренной кости. Из таблицы сопряженности также видно, что с возрастом у мужчин недостоверно снижается риск переломов костей кисти и стоп и проксимального отдела плечевой кости. Переломы проксимального отдела бедра и в большей степени тел позвонков чаще наблюдались после 51 года.

Данные о связи количества костной массы (МПК в г/см²) с риском перелома представлены в табл. 5. С помощью дисперсионного анализа выявлено, что между группами имеются достоверные различия. Как видно из табл. 5, самые низкие значения МПК были в группе без переломов. Парные сравнения показали, что снижение достоверное по отношению к МПК в группе I и II ($p < 0,01$), в группе III ($p < 0,05$) и в группе IV (критерий Данна, $p = 0,055$). Необходимо отметить, что у части пациентов (нижний квантиль) различия МПК группы без переломов с группой IV (переломы тел позвонков) были минимальными, а различия с другими группами (I–III) незначительно превышали различия с группой IV. Что касается медианы, то значения МПК в группах I, II были достоверно выше, чем в группе без переломов, различия МПК групп III и IV с группой без переломов были недостоверными. В верхнем квантиле значения МПК групп I–IV были схожи и достоверно превышали МПК группы без переломов.

Дисперсионный анализ показателей МПК в шейке бедренной кости также выявил межгрупповые различия (табл. 6). При парных сравнениях отмечено, что группа без переломов и группа с переломами тел позвонков имели схожую МПК в этом сегменте и она достоверно ниже, чем в группе II (переломы плечевой кости, костей предплечья и голени; критерий Данна, $p < 0,01$). При анализе по квантилям также выявлено сходство МПК группы

без переломов и группы с переломами тел позвонков. В 25% случаев (нижний квантиль) различия МПК группы без переломов с группой IV (переломы тел позвонков) были минимальными, а различия с другими группами (I–III) превышали различия с группой IV, достоверные различия отмечены только с группой II. Что касается верхнего квантиля, то значения МПК в группах I–III были схожи и достоверно превышали значения МПК группы с переломами тел позвонков и группы без переломов. Такое же соотношение сохранялось и в медиане, за исключением того, что величина МПК в группе с переломами бедренной кости оказалась относительно других групп достоверно ниже.

Так как при включении в исследование МПК оценивалась по T- и Z-критерию, то проведенный анализ показал, что только 25% больных независимо от локализации перелома, и особенно при переломах тел позвонков, имеют в L1–L4 потерю, превышающую $-2,5$ SD. Еще у 25% больных с переломами, в том числе и переломами тел позвонков, потеря не превышала $-1,0$ SD, в то время как у пациентов без переломов потеря в L1–L4 соответствовали $-2,4$ SD. В шейке бедра отмечалась та же

Табл. 4. Оценка связи возраста с локализацией перелома при первичном остеопорозе у мужчин

Возрастная группа	Группа по локализации перелома				
	0	I	II	III	IV
17–20	7 (26,9%)	5 (19,3%)	7 (26,9%)	0	7 (26,9%)
21–50	28 (27,1%)	15 (14,6%)	25 (24,3%)	13 (12,6%)	22 (21,4%)
51 и старше	20 (19,6%)	6 (5,9%)	11 (10,8%)	17 (16,7%)	48 (47%)

Точный критерий Фишера

Табл. 5. Значения МПК в L1–L4 при различной локализации переломов на фоне остеопороза у мужчин

Группа	МПК L1–L4, г/см ²	Квантиль		
		25%	50%	75%
0	0,87±0,12181	0,80	0,865	0,93
I	0,97±0,12976	0,89	0,98	1,03
II	0,97±0,15979	0,865	0,96	1,04
III	0,96±0,17549	0,86	0,94	1,04
IV	0,93±0,18783	0,82	0,90	1,02

Критерий Крускала–Уоллиса, $p < 0,001$

Табл. 6. Значения МПК (в г/см²) в шейке бедренной кости при различной локализации переломов на фоне остеопороза у мужчин

Группа	Число пациентов	МПК Neck	Квантиль		
			25%	50%	75%
0	55	0,7877±0,11234	0,70	0,80	0,84
I	23	0,8688±0,15816	0,73	0,85	0,96
II	40	0,8919±0,16724	0,78	0,86	0,99
III	27	0,8333±0,17678	0,72	0,73	0,97
IV	70	0,7972±0,13491	0,72	0,80	0,84

Критерий Крускала–Уоллиса, $p = 0,02$

тенденция, но потеря МПК была менее выраженной и в группе без переломов также была самой большой.

Данные по изменениям МПК в группах с нормальным ИМТ и его отклонениями представлены в табл. 7. Ввиду небольшого числа лиц с повышенным ИМТ в четвертую группу были объединены больные с разной степенью ожирения. Как дисперсионный анализ (ANOVA), так и непараметрический анализ с помощью критерия Крускала–Уоллиса не выявил влияния избыточной массы тела или ее дефицита на величину МПК как в L1–L4, так и в шейке бедра. Учитывая, что в группу с избыточной массой тела вошли пациенты с разной степенью ожирения, был проведен дополнительный анализ с разбивкой на группы с разной степенью повышения ИМТ. Различия также оказались недостоверными, что, возможно, связано с небольшим числом пациентов, имевших высокий ИМТ.

Для оценки влияния алкоголя и курения на значения МПК больные независимо от возраста были разделены на группы имевших и не имевших вредной привычки (табл. 8). При сравнении МПК (критерий Манна–Уитни) в выделенных группах связи курения и употребления алкоголя с величиной дефицита МПК не выявлено. В то же время было отмечено влияние этих вредных привычек на риск перелома.

Как видно из табл. 9, среди курящих чаще встречались переломы проксимального отдела бедренной кости и переломы тел позвонков. Среди некурящих 31,9% пациентов были без переломов, в то время как среди курящих — только 9,5% ($p < 0,001$). Для уточнения связи локализации перелома с курением

Табл. 7. Значения МПК (в г/см²) в зависимости от ИМТ при первичных формах остеопороза у мужчин

Группа по ИМТ	Число пациентов	МПК L1–L4	МПК Neck
Выраженный дефицит массы тела	13	0,90208	0,7903
Недостаточная масса тела	151	0,92109	0,8222
Норма	42	0,92329	0,7971
Избыточная масса тела	25	1,00300	0,8820

Табл. 9. Связь переломов с курением при первичных формах остеопороза у мужчин

Группа пациентов	Группы по локализации перелома					Итого
	0	I	II	III	IV	
Курящие	8 (9,5%)	9 (10,7%)	13 (15,5%)	17 (20,2%)	37 (44,1%)	84 (100%)
Некурящие	47 (31,9%)	17 (11,5%)	30 (20,5%)	13 (8,8%)	40 (27,3%)	147 (100%)

Точный критерий Фишера, $p < 0,001$

Табл. 10. Связь переломов со злоупотреблением алкоголя при остеопорозе у мужчин

Группа пациентов	Группы по локализации перелома					Итого
	0	I	II	III	IV	
Употребляющие алкоголь	10 (10,2%)	14 (14,3%)	16 (16,3%)	15 (15,3%)	43 (43,9%)	98 (100%)
Не употребляющие алкоголь	45 (33,8%)	12 (9,0%)	27 (20,3%)	15 (11,3%)	34 (25,6%)	133 (100%)

Точный критерий Фишера, $p < 0,001$

ем больные были разделены на три группы: группу пациентов без переломов, группу с любыми переломами кроме переломов той локализации, которая оценивается, и группу с переломами той локализации, которая оценивается. Последовательный анализ показал, что достоверные различия касались пациентов без переломов — их больше в группе некурящих (точный критерий Фишера, $p < 0,001$), и пациентов, имевших переломы тел позвонков, — их больше среди курящих (точный критерий Фишера, $p < 0,001$). Связи переломов других локализаций с курением не выявлено.

Оценка связи переломов со злоупотреблением алкоголя показала, что переломы достоверно чаще встречаются среди лиц, злоупотребляющих алкоголем ($p < 0,001$; табл. 10). Для уточнения связи локализации переломов со злоупотреблением алкоголя была проведена дополнительная разбивка аналогичная той, которая была выполнена для курения. Получены достоверные различия только для переломов тел позвонков: 43,9%, против 25,6% среди употреблявших и не злоупотреблявших алкоголем соответственно (точный критерий Фишера, $p < 0,001$).

С целью оценки влияния генного полиморфизма на дефицит МПК проведено сравнение МПК группы пациентов с отклонениями и группы пациентов, у которых таких отклонений в исследуемых аллелях не обнаружено. Были обнаружены мутации в следующих генах: *rs2412298*, *rs11079464*, *rs1800012*, *rs11568820*, *rs1544410*, *rs2228570*. В зависимости от

Табл. 8. Значения МПК (в г/см²) в L1–L4 и шейке бедренной кости в зависимости от курения и приема алкоголя у пациентов с первичными формами остеопороза

Группа пациентов	Число пациентов	МПК L1–L4	МПК Neck
Курящие	82	0,937±0,16 [0,84; 0,94; 1,01]	0,80±0,13 [0,72; 0,79; 0,88]
Некурящие	149	0,93±0,16 [0,82; 0,90; 1,00]	0,84±0,15 [0,75; 0,80; 0,92]
Употребляющие алкоголь	91	0,936±0,16 [0,84; 0,93; 1,02]	0,93±0,16 [0,72; 0,81; 0,89]
Не употребляющие алкоголь	140	0,81±0,15 [0,82; 0,90; 1,00]	0,83±0,15 [0,74; 0,80; 0,90]

Примечание. В скобках указаны 25, 50 и 75-й перцентили.

выявленных изменений было выделено три группы: группа 0 — мутаций нет, группа 1 — мутация в гетерозиготной форме и группа 2 — мутация в гомозиготной форме. При оценке влияния мутаций в гене *rs2412298* (табл. 11) выявлены изменения только МПК в L1–L4.

Отмечены достоверные различия между сравниваемыми группами (критерий Крускала–Уоллиса). Парные сравнения (критерий Данна) показали, что группа 2 достоверно отличалась от группы 0 ($p < 0,05$) и группы 1 ($p < 0,05$), т. е. при наличии мутаций в гомозиготной форме в *rs2412298* МПК достоверно ниже, чем группе без мутаций или в группе с мутациями в гетерозиготной форме. В этом же гене гомозиготная мутация имела близкую к достоверной связь ($p = 0,058$) с переломом проксимального отдела бедренной кости — соответственно 75% против 25,7% при отсутствии мутации. У пациентов, имевших отклонения в гомозиготной форме в гене *rs1800012* (табл. 12), отмечена только тенденция ($p = 0,075$) к снижению МПК. Причем эта тенденция, по всей видимости, касалась пациентов как не имевших отклонений, так и имевших отклонения в гетерозиготной форме. Отсутствие достоверных различий в данном случае, вероятно, связано с малочисленностью групп, имевших отклонения в гомозиготной форме.

Мутации в гомозиготной форме генов *rs11079464*, *rs11568820*, *rs1544410* и *rs2228570* не влияли на величину МПК.

Также была проведена оценка связи переломов различной локализации с наличием указаний на низкоэнергетические переломы у родственников первой линии. Достоверная связь выявлена только для переломов проксимального отдела бедренной кости — 16,1% против 7,9% у пациентов, не имевших родственников с переломами (точный критерий Фишера, $p < 0,012$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Факторами риска остеопороза и осложняющих его течение низкоэнергетических (патологических) переломов у мужчин, по мнению большинства авторов [10, 15], считаются возраст, вредные привычки (курение и злоупотребление алкоголем), ожирение, полиморфизм генов, кодирующих продукцию коллагена COL1A1 и VDR-рецепторов, указания на низкоэнергетические переломы у родственников первой линии.

Так как дефицит МПК является одной из составляющих проявлений остеопороза, то задачей настоящего исследования стало изучение связи этих факторов с величиной МПК и ее влиянием на риск низкоэнергетических переломов. Исходя из того, что в основе выделения различных форм первичного остеопороза лежит возраст выявления патологии, мы распределили пациентов на три возрастные группы. Нам не удалось установить различий МПК в группе 17–20 лет и группе старше 51 года. Данный факт позволяет предположить, что при первичных формах остеопороза,

Табл. 11. Влияние мутаций в гене *rs2412298* на величину МПК в L1–L4

Группа пациентов	Число пациентов	МПК L1–L4, г/см ²	Квантиль		
			25%	50%	75%
0	189	0,93±0,16	0,82	0,92	1,00
1	19	0,97±0,20	0,84	0,90	1,04
2	4	0,84±0,08	0,76	0,84	0,92

Критерий Крускала–Уоллиса, $p < 0,05$

Табл. 12. Влияние мутаций в гене *rs1800012* на величину МПК

Группа пациентов	Число пациентов	МПК L1–L4, г/см ²	Квантиль		
			25%	50%	75%
0	190	0,93±1,16	0,82	0,92	1,00
1	20	0,96±0,19	0,84	0,90	1,04
2	2	0,79±0,06	0,56	0,79	0,83

Критерий Крускала–Уоллиса, $p = 0,07$

по крайней мере у большинства пациентов, дефицит МПК, в отличие от вторичного остеопороза, формируется в период набора пиковой массы кости. Кроме того, отсутствие различий абсолютных значений МПК между пациентами с ювенильной формой и пациентами с первичным остеопорозом старше 51 года ставит под сомнение постулат, что число больных с первичным остеопорозом увеличивается с возрастом. Не исключаем, что большая часть мужчин с первичным остеопорозом — это пациенты со своевременно не диагностированным идиопатическим ювенильным остеопорозом. Основанием для этого служит не только невыраженность клинического проявления патологии, но и выявленное отсутствие связи риска перелома с величиной МПК. Полагаем, что это одна из причин отсутствия четкого представления о том, что понимать под ювенильной формой остеопороза: только дефицит МПК $-2,0$ SD от соответствующего возраста по Z-критерию или дефицит $-2,0$ SD + низкоэнергетический перелом [16]. Как показали наши наблюдения, у этой категории пациентов низкоэнергетические переломы возможны и при меньшей, чем $-2,0$ SD, потере МПК: в группе без переломов дефицит МПК был больше, чем в группах с переломами разной локализации. Только у 25% наблюдаемых пациентов с низкоэнергетическими переломами различной локализации величина дефицита МПК соответствовала критериям остеопороза (оценка по T- и Z-критерию). У 50% пациентов, в том числе и с низкоэнергетическими переломами проксимального отдела бедренной кости, дефицит МПК не достигал $-2,0$ SD как по T-критерию, так и по Z-критерию. Еще у 25% пациентов, независимо от локализации низкоэнергетического перелома, дефицит МПК не превышал $-1,0$ SD. Оценка МПК в г/см² в L1–L4 подтверждала, что в группе без переломов значения МПК были более низкими, чем в группах с переломами. Исключение составили 25% пациентов с переломами тел позвонков, у которых значения МПК в L1–L4 приближались к значениям МПК группы

без переломов. Возможность низкоэнергетических переломов у мужчин при значениях МПК, не достигающих значений, соответствующих диагнозу остеопороза, отмечалась и ранее [17]. Другими словами, оценка МПК в L1–L4 может выявить дефицит в пределах $-2,5 SD$ только у части пациентов, имеющих низкоэнергетический перелом, что снижает эффективность использования метода рентгеновской денситометрии для подтверждения диагноза остеопороза. Оценка МПК в шейке бедра также свидетельствовала о том, что выраженность потери не может быть критерием риска перелома, так как независимо от локализации перелома самые низкие значения МПК ($г/см^2$) были в группе без переломов. Наши данные подтверждают ранее высказанную точку зрения, что дефицит МПК не является критерием риска перелома [7] при остеопорозе и основанием для диагноза может быть наличие низкоэнергетического перелома независимо от локализации. Оценка МПК в этих случаях проводится не для уточнения диагноза остеопороза, а с целью повышения приверженности к лечению, проводимому для профилактики повторных переломов (позволяет пациенту контролировать прирост МПК или стабилизацию ее потери). В нашем исследовании подтверждено влияние возраста на риск низкоэнергетического перелома, однако эти различия касались прежде всего группы с переломами тел позвонков: возраст больных с переломами тел позвонков был больше, чем при переломах других локализаций, за исключением части пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости в возрасте старше 60 лет. Большая часть больных с перелом проксимального отдела бедренной кости была моложе в среднем на 10 лет. Медиана возраста пациентов с переломами тел позвонков и проксимального отдела бедренной кости составляла соответственно 56 лет и 41 год.

Нам не удалось выявить связи величины дефицита МПК с такими вредными привычками, как курение и употребление алкоголя [18], но отмечена связь риска перелома с этими вредными привычками. Так, среди куривших только 9,5% не имели низкоэнергетических переломов, в то время как среди не куривших их было 31,9% ($p < 0,001$). Среди употреблявших алкоголь достоверно чаще встретились пациенты с переломами тел позвонков (43,9% против 23,6%, $p < 0,001$). Таким образом, получено достоверное подтверждение влияния курения и злоупотребления алкоголем на риск переломов тел позвонков.

Не выявлено негативного влияния низких и высоких значений ИМТ как на величину МПК, так и на риск низкоэнергетических переломов. В то же время проведенные генетические исследования позволили установить, что мутация *rs2412298* в гомозиготной форме (ген, кодирующий коллаген) достоверно увеличивает дефицит МПК в L1–L4 и риск перелома бедренной кости. Что касается полиморфизма в гомозиготной форме в гене

rs1800012, то отмечена только тенденция к увеличению дефицита МПК, что может быть косвенным свидетельством вклада этого гена в риск развития первичного остеопороза у мужчин. Выявленная связь генетических отклонений с низкими значениями МПК также может указывать на то, что остеопороз в старших возрастных группах — это заболевание, не диагностированное в более раннем возрасте.

Заключение. Таким образом, выявленная связь низких значений МПК с генетическими отклонениями может быть свидетельством того, что остеопороз у мужчин в старших возрастных группах имеет «педиатрическое происхождение, а возраст наряду с курением и злоупотреблением алкоголя является фактором риска переломов позвонков.

Конфликт интересов: не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. *Svedbom A., Hernlund E., Ivergård M. et al.* Review Panel of IOF Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch. Osteoporos.* 2013; 8: 137. doi: 10.1007/s11657-013-0137-0.
2. *Kanis J.* Who and when to treat? *Osteoporos Int.* 2017; 28 (Suppl): 585-7.
3. *Лесняк О.М.* Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза у мужчин в амбулаторной практике. *Российский семейный врач.* 2017; 21 (1): 39-44 [*Lesnyak O.M.* Current issues of diagnosis and treatment of osteoporosis in men in general practice. *Russian family doctor.* 2017; 21 (1): 39-44 (in Russian)].
4. *Торопцова Н.В.* Остеопороз: взгляд на проблему диагностики и лечения. *Современная ревматология.* 2009; 3 (9): 68-72 [*Toroptsova N.V.* Osteoporosis: a view of the problem of diagnosis and treatment. *Modern rheumatology.* 2009; 3 (9): 68-72 (in Russian)].
5. *Giusti A., Bianchi G.* Treatment of primary osteoporosis in men. *Clin. Interv. Aging.* 2014; 10: 105-15. doi: 10.2147/CIA.S44057.
6. *Franke J., Runge H.* Osteoporosis. Berlin: Veb Verlag Volk & Gesundheit; 1987.
7. *Kanis J., McCloskey E., Johansson H. et al.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013; 24 (1): 23-57. doi:10.1007/s00198-012-2074-y.
8. *Sheu Y., Bunker C.H., Jonnalagadda P. et al.* Rates of and risk factors for trabecular and cortical BMD loss in middle-aged and elderly African-ancestry men. *J. Bone Miner. Res.* 2015; 30 (3): 543-53. doi: 10.1002/jbmr.2359.
9. 2015 ISCD Official Positions – Adult. Available at <https://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult>.
10. *Кривова А.В.* Оптимизация диагностики остеопороза и профилактики низкоэнергетических переломов на региональном уровне (Тверская область): Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2012 [*Krivova A.V.* Optimization of osteoporosis diagnosis and low-energy fractures prevention at the regional level (Tver' region). *Dr. med. sci. Diss. Moscow;* 2012 (in Russian)].
11. *Schürer C., Wallaschofski H., Nauck M. et al.* Fracture risk and risk factors for osteoporosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2015; 112 (21-22): 365-71. doi: 10.3238/arztebl.2015.0365.
12. *Matsuo K., Hirohata T., Sugioka Y. et al.* Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1988; (234): 115-23.
13. *Peterson K.* Biomarkers for alcohol use and abuse—a summary. *Alcohol Res. Health.* 2004-2005; 28 (1): 30-7.

14. Johnson M.L., Lara N., Kamel M.A. How genomics has informed our understanding of the pathogenesis of osteoporosis. *Genome Med.* 2009; 1 (9): 84. doi: 10.1186/gm84.
15. Ding Z., Chen Y., Xu Y. et al. Impact of age, gender, and body composition on bone quality in an adult population from the middle areas of China. *J. Clin. Densitom.* 2018; 21 (1): 83-90.
16. Bianchi G., Kendler D., Leung P. et al. Effect of once-yearly zoledronic acid on the spine and hip as measured by quantitative computed tomography: results of the HORIZON Pivotal Fracture Trial. *Osteoporos. Int.* 2010; 21 (7): 1277-85.
17. Рзаев М.М. Остеопороз у лиц мужского пола и прогностическая значимость факторов риска при переломах разной локализации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2012 [Rzaev M.M. Osteoporosis in men and prognostic importance of risk factors in fractures of different localization. *Cand. med. sci. Diss. Novosibirsk; 2012 (in Russian).*]
18. Скрипникова И.А., Гурьев А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность клинических факторов, используемых для оценки риска остеопоротических переломов. *Профилактическая медицина.* 2016; 5: 32-40 [Skripnikova I.A., Gur'ev A.V., Shal'nova S.A., et al. The prevalence of clinical factors used for risk assessment of osteoporotic fractures. *The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2016; 5: 32-40]. doi: 10.17116/profmed201619532-40.

Сведения об авторах: Родионова С.С. — доктор мед. наук, профессор, рук. Центра остеопороза НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова; Хакимов У.Р. — аспирант.

Для контактов: Родионова Светлана Семеновна. E-mail: rod06@inbox.ru.

Contact: Rodionova Svetlana S. – Dr. med. sci., Prof., Head of Osteoporosis Center, N.N. Priorov NMRC TO. E-mail: rod06@inbox.ru.

ИНФОРМАЦИЯ

Международная конференция Травма 2018: мультидисциплинарный подход

Москва, 2–3 ноября 2018 г.

Организаторы:

Министерство здравоохранения России, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Федеральное медико-биологическое агентство России, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Европейское общество травматологии и неотложной хирургии (ESTES), Ассоциация травматологов-ортопедов Москвы, Ассоциация ревмоортопедов, Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Медицинский факультет университета г. Аахен (Германия), Российская ассоциация хирургов стопы и голеностопного сустава (RUSFAS), Ассоциация спортивных травматологов, артроскопических и ортопедических хирургов, реабилитологов (АСТАОР)

ТЕМАТИКА:

- Мультидисциплинарный подход к оказанию помощи больным с сочетанной травмой
- Неотложная хирургия при сочетанной травме: абдоминальная и торакальная травма
- Командное взаимодействие травматолога и анестезиолога-реаниматолога
- Повреждения таза и вертлужной впадины
- Изолированные и множественные повреждения конечностей и их последствия
- Современное применение технологий наружной фиксации
- Заболевания и повреждения суставов
- Травматология и ортопедия пожилого возраста
- Патологические переломы костей при онкологических заболеваниях
- Патологические переломы в повседневной практике травматолога. Нерешенные вопросы в диагностике и тактике ведения
- Тактика нейрохирурга при оказании помощи больным с политравмой
- Особенности диагностики повреждений у больных с сочетанной травмой
- Нерешенные вопросы инфекции области хирургического вмешательства в травматологии
- Непрерывное обучение в травматологии, ортопедии: от студента к специалисту

Контакты: Коробушкин Глеб Владимирович.

Тел.: +7 (495) 649-82-26, e-mail: traumaRSMU@gmail.com.

Официальный сайт мероприятия: www.2018.trauma.pro