

И.Ю. Головач, д.м.н., профессор, клиникальная больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

## Остеопороз и болезнь Альцгеймера: доказательства коморбидности и взаимосвязи

**Остеопороз и болезнь Альцгеймера (БА) являются общими дегенеративными хроническими расстройствами, которые присущи пациентам пожилого и старческого возраста. Оба нарушения характеризуются прогрессирующей потерей ткани и в значительной степени рассматриваются как полностью независимые заболевания с различными локальными патологическими ограничениями. Помимо низкой частоты генетически детерминированных форм (APP, мутаций PS-1 и PS-2), большинство случаев БА встречается спорадически с вовлечением генов предрасположенности, возрастных и экологических факторов как патогенетических. Остеопороз также является многофакторным полигенным заболеванием. Генетические детерминанты имеют первостепенное значение в регулировании минеральной плотности костной ткани и моделировании эндокринных, экологических и трофических факторов, а также факторов старения. Хронический воспалительный процесс и гормональная недостаточность играют важнейшую патогенетическую роль при обоих заболеваниях.**

В последнее время появилось большое количество эпидемиологических и клинических доказательств высокой степени коморбидности этих двух заболеваний. Эпидемиологические исследования говорят о более высокой частоте остеопороза у пациентов с БА, чем у лиц той же возрастной категории без когнитивных расстройств. Одновременно менее половины пациентов способны восстановить свое предыдущее функциональное состояние после перелома шейки бедренной кости. При этом наблюдается прогрессирующее снижение когнитивных функций.

Перспективные исследования с участием большого количества пациентов из общего числа населения указывают на увеличение когнитивных нарушений у пожилых людей и одновременное уменьшение минеральной плотности кости, особенно выраженное у женщин. Эти данные позволяют предположить, что могут существовать некоторые общие патогенетические механизмы развития БА и остеопороза.

Так, результаты проспективного наблюдательного исследования подчеркивают связь между низкой минеральной плотностью шейки бедра и риском последующей деменции у женщин, что может быть связано с защитной ролью эстрогенов. Экспериментальные работы поддерживают защитную роль эстрогенов в сохранении когнитивной функции. Эстрогеновые рецепторы находятся в нескольких областях мозга, в том числе в регионе СА1 гиппокампа, связанном с памятью и обучением. Экспериментальные исследования также продемонстрировали положительное влияние эстрогенов на накопление  $\beta$ -амилоида и нейротоксичность.

Еще в 2003 году I. Weller и J. Schatzker из Канады опубликовали данные о сосуществовании БА и переломов шейки бедренной кости, что установлено в исследовании, проведенном в доме престарелых. Авторы отметили, что переломы бедра встречаются значительно чаще у пациентов с БА, чем без нее. Другие исследования подчеркивают, что при сниженной когнитивной функции могут наблюдаться и более частые падения. Так, сравнение групп пациентов с БА и без нее позволили установить более высокую частоту остеопороза в первой группе: при БА остеопороз диагностирован у 27% пациентов, при сохраненной когнитивной функции – у 16%. Падения также чаще встречались при БА (46 против 35%), при этом у 6% пациентов с этим заболеванием возникали переломы шейки бедренной кости, а без деменции – у 3%. Кроме того, установлены общие факторы риска для остеопороза и БА: низкие масса тела и мышечная масса, недостаток питания, меньшее воздействие солнечного света, снижение физической активности. I. Weller и J. Schatzker предположили, что некоторые патогенетические факторы риска являются общими для обоих заболеваний, а именно снижение концентрации витамина D, повышенный уровень паратгормона, снижение кишечной абсорбции кальция.

Эти результаты совпадали с данными исследований Y. Sato et al. (2004) о высокой распространенности дефицита витамина D и низкой минеральной плотности костей у пациентов с БА. Они также отметили, что именно переломы шейки бедренной кости представляют огромную проблему для пациентов с деменцией. Концентрация

25-OH $D_3$  в сыворотке крови пациентов с БА составляла 7,1 против 21,6 нг/мл в контрольной группе; концентрация 1,25(OH) $D_3$  также существенно различалась: 27,4 по сравнению с 49,6 пг/мл. Уровень ионизированного кальция был одинаков в обеих группах (с и без БА), но при БА был статистически достоверно повышен уровень паратгормона: 51,8 против 35,0 пг/мл.

У пациентов с БА отмечается повышенный метаболизм костной ткани, о чем свидетельствуют более высокие уровни остеокальцина в сыворотке крови и более высокий уровень гидроксипролина в моче. Возможно, такие метаболические сдвиги вызваны повышенной концентрацией паратгормона, что, в свою очередь, является ответом на низкий уровень витамина D и нарушение всасывания кальция в кишечнике. Исследования показывают, что дефицит витамина D из-за короткого периода пребывания на солнце и низкого содержания в рационе приводит к компенсаторному повышению паратгормона в крови, а затем к снижению минеральной плотности костной массы у женщин с БА. Однако некоторые исследователи указывают на прогностическую роль повышения ПТГ, что может быть ранним маркером местного снижения.

Последующие исследования Y. Sato et al. (2005) установили более высокую частоту переломов шейки бедренной кости у пациентов с деменцией. В исследовании приняли участие 205 пациентов с БА и 200 – контрольной группы с сохраненной когнитивной функцией. Среди пациентов с деменцией у 29 отмечены переломы в анамнезе. Частота переломов бедренной кости при БА составила 70/1000 пациенто-лет, а в контрольной группе – 3,0/1000 пациенто-лет.

В 2005 году Y. Sato и J. Iwamoto опубликовали еще одну работу о благотворном влиянии солнечного света на частоту остеопороза у женщин с БА. Пациенты были разделены на две подгруппы по 132 пациента, первая из которых подвергалась воздействию солнечного света, вторая нет. Обе группы получали препараты кальция в дозе 1200 мг/сут. Средний возраст пациентов составил 72,2 в обеих группах, индекс массы тела – 21,3 кг/м<sup>2</sup>. Период менопаузы охватил приблизительно 15 лет; продолжительность БА – 3 года. Госпитализация длилась 1,7 года, в течение этого времени основная группа подвергалась воздействию солнечного света и получила 3615 мин пребывания на солнце (15 мин в течение 241 солнечного дня). Исследование показало, что частота переломов бедренной кости, вызванных падением, у пациентов БА зависит от концентрации витамина D. В группе пациентов, подвергшихся солнечному облучению, наблюдалось снижение частоты переломов по сравнению с группой контроля. Поэтому постоянное воздействие солнечного света, а также регулярный прием препаратов кальция способны эффективно увеличить минеральную плотность кости у пожилых людей с когнитивной дисфункцией.

Также многочисленные исследования продемонстрировали, что снижение концентрации витамина K у пожилых женщин ассоциировано с уменьшением минеральной плотности кости в шейке бедренной кости, теле позвонков и метакарпальных костях кистей рук. Нерациональное питание является наиболее важной причиной

дефицита витамина K и D. У пациентов с выраженной недостаточностью этих витаминов с большой частотой встречается болезнь Паркинсона, инсульт, а также переломы костей, но этот риск может быть снижен при дополнительном приеме витамина K.

Некоторые генетические исследования подчеркивают связь между присутствием аллели E4 аполипопротеина E (ApoE4) и развитием БА и остеопороза. Также ApoE4 присутствует у пациентов с высокой концентрацией холестерина в сыворотке крови, нарушениями липидного обмена и ишемической болезнью сердца. При исследовании распространенности генотипа ApoE4 была установлена гораздо более редкая его встречаемость у китайцев (7,4%) по сравнению с японцами (12%) и кавказцами (15%), что может объяснить более высокую частоту переломов шейки бедренной кости у выходцев с Кавказа.

Z.S. Tap с соавт. (2005) выполнили противоположное исследование, в котором оценивали развитие БА у пациентов с низкой минеральной плотностью костей. В исследовании была использована Фраммингемская группа, состоящая из 5209 пациентов. Во время 8-летнего периода наблюдений 384 человека погибли, у 95 развилась деменция, из которых у 75 был установлен диагноз БА. В этом исследовании снижение минеральной плотности шейки бедренной кости ассоциировалось с повышением риска развития БА и других видов деменции. Более чем в 2 раза больший риск БА наблюдался у пациентов с низкой минеральной плотностью в шейке бедренной кости. Более скромные ассоциации были установлены для области трохантера, а для дистального отдела предплечья такие закономерности не были установлены вообще. Отсутствие корреляции между различными местами измерения минеральной плотности и риском развития деменции исследователи объясняют наличием более метаболически активной трабекулярной ткани в шейке бедренной кости по сравнению с лучевой.

В другом 5-летнем наблюдении 3265 пациентов также установлена взаимосвязь между остеопорозом, скоростью потери минеральной плотности кости и риском развития БА. Исследование факторов риска позволило установить, что скорость потери костной массы, изначально низкая минеральная плотность кости, курение, ежедневное употребление алкоголя ассоциировалось с повышенным риском развития БА, в то время как более высокий исходный уровень лептина в плазме был связан со снижением риска этой болезни.

Исследование биохимических маркеров также выявило интересные закономерности изменений маркеров метаболизма костной ткани у больных БА. С-терминальный телопептид коллагена I типа как маркер резорбции костной ткани был значительно повышен (на 68%) при БА, а маркер формирования кости – остеокальцин – при деменции был увеличен на 76%, даже в большей степени, чем у пациентов с остеопорозом (+63%). Учитывая однотипность изменений маркеров метаболизма костной ткани при остеопорозе и БА, можно говорить о коморбидности этих двух расстройств. Недостающим связующим звеном патогенеза остеопороза и



И.Ю. Головач

БА, по мнению многочисленных авторов, может быть дефицит витамина D, присущий обоим заболеваниям.

10-летний период наблюдения за 543 жителями Рочестера с развитием БА позволил установить, что до момента возникновения болезни риск переломов не был повышен; после развития заболевания риск переломов шейки бедренной кости возрастал в 2,7 раза.

При изучении частоты переломов костей у пациентов с БА в Великобритании при ретроспективном 19-летнем исследовании установлено, что частота переломов шейки бедренной кости с и без БА составляла 17,4 (95% доверительный интервал 15,7-19,2) и 6,6 (95% ДИ, 5,8-7,6) на 1000 человеко-лет соответственно.

Существующие исследования подчеркивают взаимосвязь развития остеопороза и БА, что значительно повышает риск развития переломов костей вследствие падений, а также стоимость лечения таких пациентов. Дальнейшие экспериментальные исследования помогут установить молекулярную основу подобной коморбидности, поскольку она остается неясной.

В 2013 году опубликованы результаты экспериментальных исследований W.-F. Xia et al. на модели мышей, позволившие приблизить понимание взаимосвязи остеопороза и БА. В исследовании установлены клеточно-автономные дефекты дифференциации остеобластов. В предыдущих исследованиях была подтверждена экспрессия амилоидного белка-предшественника (APP) в стромальных клетках костного мозга (BMSC) у мышей дикого типа и увеличение его уровня с возрастом. В последующем исследователи использовали трансгенных мышей, экспрессирующих БА-ассоциированную мутантную форму APP, более известную как APP<sup>swe</sup>, для установления влияния мутантной формы на кость. С самого раннего возраста такие мыши имели дефектный костный метаболизм по сравнению с дикими мышами. Кроме этого, в костном мозге наблюдалось увеличение количества адипоцитов, напоминающее фенотип скелетного старения. В соответствии с этими данными дифференциация APP<sup>swe</sup>-трансгенных стромальных клеток костного мозга (BMSCs) в остеобласты была снижена, в то время как дифференциация адипоцитов усилена. Исследователи предполагают, что присутствие APP<sup>swe</sup> генотипа создает перекос в сторону дифференциации адипоцитов, что может играть ключевую роль в развитии БА и снижении минеральной плотности кости.

Проведенные исследования указывают на связь между остеопорозом и БА, что значительно увеличивает риск падений и переломов шейки бедренной кости. Многочисленные исследования четко указали на статистически более высокий риск переломов костей при БА. Однако изучение патогенетической основы такой коморбидности требует дальнейших исследований.