



Неврологические заболевания и остеопороз

М.М. Танащян, д.м.н., проф., член-корр. РАН, К.В. Антонова, д.м.н.,
А.С. Мазур, Н.Е. Спрышков

Адрес для переписки: Ксения Валентиновна Антонова, kseniya.antonova@mail.ru

Для цитирования: Танащян М.М., Антонова К.В., Мазур А.С., Спрышков Н.Е. Неврологические заболевания и остеопороз. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (19): 42–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-19-42-50

Представлены обобщенные данные о распространенности остеопороза у пациентов с широким спектром патологии нервной системы, а именно эпилепсия, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные заболевания. Рассмотрены гормональные, иммунные и молекулярные механизмы, опосредующие вторичные эффекты неврологических расстройств в костной системе. Обсуждается влияние специфической терапии на появление нарушений в костях и повышение риска переломов.

Ключевые слова: остеопороз, неврологические заболевания, патологические переломы, минеральная плотность кости

Введение

С проблемой остеопороза и связанных с ним переломов сталкиваются врачи разных специальностей. Традиционно остеопороз рассматривается как возраст-ассоциированное состояние. Так, согласно статистике, в России среди лиц 50 лет и старше остеопороз встречается у 34% женщин и 27% мужчин, остеопения – у 43 и 44% соответственно [1].

Однако остеопороз является полиэтиологическим заболеванием. Его развитие может быть связано с наследственной предрасположенностью, особенностями образа жизни и физической активности, состоянием эндокринной системы и наличием сопутствующих заболеваний, приемом ряда лекарственных препаратов, старением организма и индивидуальной продолжительностью жизни [1].

Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями – переломами тел позвонков и костей периферического скелета, что приводит к увеличению затрат здравоохранения, высоким показателям нетрудоспособности, инвалидизации и смертности.

Необходимо отметить, что остеопорозу вследствие различных заболеваний нервной системы, также имеющих большую медико-социальную значимость,

уделяется существенно меньшее внимание, чем постменопаузальному остеопорозу.

Тем не менее известно, что некоторые неврологические заболевания ассоциированы со снижением плотности костной ткани, повышенным риском падений и переломов. Изменение образа жизни, вторичное по отношению к неврологическим расстройствам, может иметь неблагоприятное последствие для костной ткани. Так, снижение уровня физической активности вплоть до иммобилизации является чрезвычайно важным фактором стремительной потери костной массы у пациентов любого возраста. Развитию вторичного остеопороза могут способствовать препараты для лечения поражений как центральной, так и периферической нервной системы. Установлено, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, нейролептики, противоэпилептические препараты играют независимую роль в развитии и прогрессировании патологии. Ассоциированные с выраженной инвалидизацией и/или жизнеугрожающими состояниями аутоиммунные заболевания центральной и периферической нервной системы, а также нервно-мышечной системы обуславливают необходимость применения глюкокортикостероидов, повышающих риск развития лекарственного остеопороза и переломов.



В настоящее время выделяют следующие неврологические заболевания и ассоциированные с ними состояния, характеризующиеся повышенным риском развития остеопороза и падений (табл. 1).

Интерфейс «мозг – кость»

Ремоделирование костной ткани обеспечивается эндокринными, паракринными, механическими и нейронными факторами.

Изучение вклада нейрональной сигнализации в регуляцию ремоделирования и гомеостаза костной ткани началось более 20 лет назад с оценки взаимосвязи уровня лептина и трабекулярного костного индекса [2]. После того как стало очевидным, что пути, соединяющие мозг и кость, играют решающую роль в регуляции энергии и костном метаболизме, было проведено большое количество исследований, посвященных интерфейсу «мозг – кость». Было показано, что как симпатическая, так и парасимпатическая нервная система влияет на состояние костной ткани через различные пути. Помимо лептина указывается роль серотонина, адипонектина, циркадных генов, нейропептида Y, мускариновых, никотиновых и β-адренорецепторов [3, 4].

Обсуждается также связь между возникновением остеопороза и психологическим стрессом. Она реализуется за счет активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, передачи сигналов глюкокортикостероидов и изменения реакции факторов роста, влияющих на костную массу (инсулиноподобный фактор роста 1) [5]. Было установлено, что белки костного метаболизма остеокальцин, остеокальцин и склеростин воздействуют на центральную нервную систему *in vivo* [6]. Более того, остеогенный гормон остеокальцин необходим для активации реакции на острый стресс посредством ингибирования парасимпатической нервной системы [7]. Остеокальцин способен проникать через гематоэнцефалический барьер, усиливать синтез серотонина, дофамина и норадреналина, подавлять секрецию γ-аминомасляной кислоты и связываться с нейронами ствола и среднего мозга, а также гиппокампа [8]. Паратиреоидный гормон способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и в качестве регулятора метаболизма кальция и фосфатов обеспечивать связь между когнитивной функцией и здоровьем костей. Гиперпаратиреоз ассоциируется не только с потерей костной массы за счет активации остеокластов и физической слабостью, но и со снижением когнитивных функций [9].

Таким образом, ось «мозг – кость» важна для метаболизма скелета, сенсорной иннервации и эндокринных взаимодействий между этими органами.

Значительные клинические данные в отношении многих неврологических заболеваний указывают на то, что изменения в нервной системе связаны с нарушениями физиологии кости, что приводит к снижению минеральной плотности кости и содержания в ней минеральных веществ, изменению ее

микроархитектоники и прочности, что в конечном итоге обуславливает развитие остеопении и остеопороза, ассоциирующихся с повышением риска переломов.

Недавние клинические и доклинические исследования способствовали открытию общих гормональных, иммунных, молекулярных и клеточных путей, на которые воздействуют неврологические расстройства и которые могут опосредовать вторичные эффекты на кость (табл. 2). К ним относятся устойчивая активация периферической и центральной нервной системы, воспалительных путей, изменение передачи сигналов глутамата, нарушение симпатической и парасимпатической регуляции, регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Эпилепсия

Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в 2021 г. в мире на 1000 населения приходилось от 4 до 10 страдающих эпилепсией [10]. Для данного заболевания характерны повторяющиеся припадки в виде кратковременных непроизвольных судорог в какой-либо части тела (парциальные судороги) или по всему телу (генерализованные судороги), иногда сопровождающиеся потерей сознания и утратой контроля над функциями тазовых органов.

Эпилепсия ассоциируется с повышенной травматизацией пациентов, замедлением функционального восстановления, усугублением когнитивных и эмоциональных нарушений, стигматизацией и снижением качества жизни [11].

Таблица 1. Неврологические факторы риска развития остеопороза и падений

Фактор	Комментарии
Неврологические и костно-мышечные факторы риска остеопороза	Эпилепсия Рассеянный склероз Мышечная дистрофия Болезнь Паркинсона Повреждение спинного мозга Инсульт
Прочие состояния	Саркоидоз Иммобилизация
Медикаментозная терапия	Противоэпилептические препараты Барбитураты Глюкокортикостероиды (≥ 5 мг/сут преднизолона или эквивалентной дозы в течение трех месяцев и более) Антидепрессанты
Неврологические факторы риска падений	Энцефалопатия Болезнь Паркинсона Кифоз Нарушение равновесия Головокружение Снижение чувствительности в нижних конечностях Эпилепсия Двигательные нарушения вследствие перенесенного инсульта, мышечных заболеваний и др.



Таблица 2. Неврологические заболевания и потенциальные механизмы воздействия на костную ткань

Патология	Воздействие на кость		Потенциальные молекулярные и клеточные факторы
	↓ минеральная плотность кости	↑ риск перелома	
Травма спинного мозга	+	+	CGRP, OPG, ПТГ, RANKL, вазорегуляция, VIP, витамин D
Болезнь Альцгеймера	+	+	Aβ, ApoE, кальций, коллаген, ERK, GPR158/OCN, IκB-α, OPG, OPN, ↑ ПНС, RANKL, серотонин, склеростин, TREM-2, Wnt/β-catenin
Боковой амиотрофический склероз	+	+	Akt, β-catenin, кальций, ERK1/2, «нейротоксичные» металлы, RANKL, склеростин, витамин D
Атаксия	+	+	Фратаксин, нарушение иммунной регуляции, витамин D
Эпилепсия	+	+	ЩФ, КЩФ, кальций, коллаген, OCN, ПТГ, натрий, витамин D
Большое депрессивное расстройство	+	+	ACTH, кальций, IL-1β, IL-2, IL-6, лептин, OPG, OPN, ПТГ, RANKL, ↑ CHC, TNF-α, витамин D
Рассеянный склероз	+	+	IL-1, IL-6, IL-11, IL-17A, OPN, ПТГ, ↑ CHC, TNF-α, витамин D
Миастения Гравис	+	+	Ацетилхолин, витамин D
Нервно-мышечные заболевания	+	+	Кальций, дистрофин, IL-6, IL-11, ингибин-βA, OCN, RANKL, SMN1/2, TGF-β2, витамин D
Болезнь Паркинсона	+	+	Гомоцистеин, тельца Леви, ПТГ, витамин D
Посттравматическое стрессовое расстройство	+	+	β-адренергическая стимуляция, катехоламины, глюкокортикостероиды, IGF-1, IL-1β, IL-6, NF-κB, RANK/RANKL, TNF-α
Нарушения сна	+	НД	Кортизол, СРБ, СТХ, гипоксическая сигнализация, IL-6, P1NP, TNF-α, витамин D
Инсульт	+	+	Нейровоспаление, эстрогены, OPG, витамин D
Травматическое повреждение головного мозга	+	+	Кальций, коллаген, IGF-1, NF-κB, OCN, ПТГ, витамин D
Головокружение	+	+	Кальций, эстрогены, ↑ CHC, витамин D

Примечание. «+» – клинически подтверждено влияние на минеральную плотность кости и/или риск переломов; «НД» – нет данных или недостаточно изученный эффект; ПТГ – паратиреоидный гормон; CGRP – кальцитонин-ген-связанный пептид; OPG – остеопротегерин; OPN – остеопонтин; ↑ CHC – активация симпатической нервной системы; ↑ ПНС – активация парасимпатической нервной системы; VIP – вазоактивный интестинальный пептид; Aβ – β-амилоид; ApoE – аполипопротеин E; ERK – киназы, регулируемые внеклеточными сигналами; OCN – остеокальцин; GPR158/OCN – рецептор, связанный с G-белком 158/остеокальцин; IκB-α – ингибитор ядерного фактора κB α; TREM-2 – триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2; Wnt/β-catenin – канонический сигнальный путь/β-катенин; Akt – протеинкиназа B; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; MALP-2 – мембранно-связанный гидрофобный липопептид 2 микоплазмы; ЩФ – щелочная фосфатаза; КЩФ – костно-специфическая щелочная фосфатаза; ACTH – адренокортикотропный гормон; TNF-α – фактор некроза опухоли α; SMN1/2 – ген фактора выживания мотонейрона 1/2; TGF-β2 – трансформирующий фактор роста β2; P1NP – N-терминальный пропептид проколлагена 1; NF-κB – транскрипционный ядерный фактор κB; СТХ – C-терминальный телопептид; СРБ – С-реактивный белок; IL – интерлейкин.

У пациентов с эпилепсией риск развития остеопороза и остеопоротических переломов в два – шесть раз выше, чем в общей популяции [12]. Малоподвижный образ жизни в помещении и использование противоэпилептических препаратов, которые могут привести к нарушению координации и метаболизма кальция, способствуют ухудшению здоровья костей [13, 14].

Изучение процессов, приводящих к возникновению остеопороза при эпилепсии, продолжается. Текущие данные указывают на измененный метаболизм витамина D и натрия, повышенный уровень паратирео-

идного гормона и нарушение регуляции метаболизма костной ткани на фоне приема противоэпилептических препаратов [15].

Рассеянный склероз

Распространенность рассеянного склероза достигает 112 на 100 тыс. случаев [16]. Патология часто становится причиной нетрудоспособности и инвалидизации лиц молодого и среднего возраста [17].

На сегодняшний день получены данные о высокой частоте случаев снижения минеральной плотности кости при рассеянном склерозе [18].



В ходе крупного клинического исследования было обнаружено, что распространенность остеопороза значительно выше у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению со здоровым контролем (16–26 против 6–15%) после поправки на такие факторы, как возраст, пол, история переломов и сопутствующие заболевания.

При рассеянном склерозе риск развития остеопороза увеличивается более чем в два раза (скорректированное отношение рисков (ОР) 2,41 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,82–3,19) [19].

Согласно результатам метаанализа (суммарно 13 906 пациентов), встречаемость остеопороза в данной популяции составляет 17% (95% ДИ 14–20), остеопении – 43% (95% ДИ 35–51) [20].

К потенциальным факторам риска снижения минеральной плотности кости у пациентов с рассеянным склерозом относят дефицит витамина D, длительность заболевания более семи лет, общую дозу глюкокортикостероидов более 15 г, тяжесть заболевания, снижение способности передвигаться, изменение парасимпатической нервной системы [15].

С учетом большой частоты падений среди лиц с рассеянным склерозом и связи между падениями и переломами необходимо более глубокое изучение изменений минеральной плотности кости и причин развития остеопороза у таких пациентов.

Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона – второе по распространенности неврологическое заболевание и наиболее частое нейродегенеративное двигательное расстройство. Так, показатели распространенности и заболеваемости составляют примерно 108–257 на 100 тыс. и 11–19 на 100 тыс. в год соответственно [21].

Для болезни Паркинсона характерны прогрессирующая дегенерация и гибель дофаминергических нейронов. Отличительным ее признаком является образование фибриллярных агрегатов во внутринейрональных включениях [22].

Ведущими двигательными симптомами болезни Паркинсона признаны тремор, ригидность, брадикинезия или акинезия, постуральная неустойчивость. Нарушение походки и равновесия может стать причиной падений. Следует отметить, что терапия ингибиторами холинэстеразы не приводит к значительному увеличению скорости ходьбы и уменьшению числа падений у лиц с болезнью Паркинсона [23].

Кроме того, у пациентов с болезнью Паркинсона часто наблюдается потеря веса. При этом масса тела снижается по мере прогрессирования патологии [24, 25].

Согласно результатам многоцентрового когортного исследования, вероятность переломов в регрессионной модели Кокса с факторами риска FRAX в большей степени ассоциировалась с наличием болезни Паркинсона, рассеянного склероза, хронической обструктивной болезни легких, остеоартрита и болезни сердца. При этом болезнь Паркинсона была признана наиболее важным фактором по сравнению с другими

изученными факторами – ОР с поправкой на возраст 2,2 (95% ДИ 1,6–3,1; $p < 0,001$) [26].

Метаанализ результатов 23 исследований, проведенных с целью оценки связи между болезнью Паркинсона и остеопорозом, показал, что у пациентов с болезнью Паркинсона минеральная плотность кости была значительно ниже. По сравнению со здоровым контролем они были подвержены более высокому риску развития остеопороза (ОР 2,61 (95% ДИ 0,69–4,03)) и переломов (ОР 2,28 (95% ДИ (1,83–2,83))). Сообщалось также, что у женщин с болезнью Паркинсона риск развития остеопороза оказался выше, чем у мужчин (ОР 0,45 (95% ДИ (0,29–0,68))) [27].

В другом метаанализе, в котором оценивались результаты 15 исследований, также отмечен более высокий риск развития остеопороза при болезни Паркинсона (ОР 1,18 (95% ДИ 1,09–1,27)). Однако в отличие от предыдущего метаанализа таковой был выше у мужчин – ОР 2,44 (95% ДИ 1,37–4,34) против 1,16 (95% ДИ 1,07–1,26) соответственно [28].

Симпатическая иннервация является фундаментальной для интеграции скелетного гомеостаза с составом тела, главным образом за счет подавления образования и увеличения резорбции костной ткани вследствие увеличения продукции рецепторного активатора лиганда ядерного фактора κB (RANKL). Таким образом, дофаминергические изменения при болезни Паркинсона могут трансформироваться в измененную симпатическую иннервацию скелета [29]. Дофаминовые рецепторы (DRD) экспрессируются в остеобластах (DRD-3 и DRD-4) и остеокластах (DRD-1 и DRD-3) и влияют на гомеостаз кости. Агонист дофаминовых рецепторов леводопа ингибирует дифференцировку остеокластов и остеогенез [30].

Вегетативные расстройства при болезни Паркинсона или ее лечение могут влиять на ремоделирование кости за счет усиленной адренергической передачи сигналов, что приводит к разобщению процессов остеогенеза и резорбции. Однако фундаментальных или трансляционных исследований для проверки этих гипотез не проводилось.

Нарушить процесс костеобразования у пациентов с болезнью Паркинсона способны саркопения и иммобилизация. Не исключена роль эндокринных изменений. Так, установлено, что у нелеченых лиц с болезнью Паркинсона возникают гипоталамические нарушения, которые могут привести к снижению гипоталамических релизинг-факторов и, как следствие, отрицательным эффектам на костную ткань [31, 32].

Представлены данные о низких уровнях минеральной плотности кости и витамина D уже на ранних стадиях болезни Паркинсона.

Современные исследователи подчеркивают важность раннего скрининга в отношении остеопороза при болезни Паркинсона [33, 34].

В клинической практике возможны трудности в диагностике остеопороза в данной популяции. У лиц с болезнью Паркинсона отмечаются постуральные



нарушения, такие как камптокормия, или синдром согнутой спины, что следует дифференцировать от клинических проявлений множественных компрессионных деформаций тел позвонков [35]. Необходимо учитывать, что оба эти состояния могут иметь место у одного и того же больного.

Болезнь Альцгеймера

Согласно оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, деменцией страдают 8,1% женщин и 5,4% мужчин старше 65 лет [36, 37]. Болезнь Альцгеймера поражает более чем одного человека из девяти, или 11,3%, в возрасте 65 лет и старше. Болезнь Альцгеймера представляет собой необратимое прогрессирующее заболевание, характеризующееся аномальной агрегацией амилоидного β -пептида и накоплением гиперфосфорилированного тау-белка, что приводит к нейровоспалению, развитию окислительного стресса и утрате холинергических, синаптических и когнитивных функций [38].

Патологически и иммунологически болезнь Альцгеймера и остеопороз различны. Однако результаты многочисленных исследований свидетельствуют о двунаправленном и взаимно антагонистическом взаимодействии этих двух возрастных расстройств. Установлено, что по сравнению с общей популяцией у женщин в постменопаузе более высок риск развития болезни Альцгеймера [39]. Эстрогены могут влиять как на старение мозга, так и на метаболизм костной ткани. Возрастные изменения воспалительных процессов, в том числе повышенный уровень циркулирующего интерлейкина 6 и снижение активности Т-регуляторных клеток, могут способствовать потере костной массы через локальную активацию остеокластов и снижению когнитивных функций через повышение уровня нейронального $\alpha 2$ -макроглобулина – ингибитора протеазы, вовлеченного в патогенез болезни Альцгеймера [15].

Показано, что снижение минеральной плотности кости в шейке бедра связано с риском развития болезни Альцгеймера у женщин (ОР 2,04 (ДИ 1,11–3,75)), но не у мужчин (ОР 1,33 (0,46–3,86)) [40].

В ряде исследований установлено, что у пациентов с болезнью Альцгеймера снижена минеральная плотность бедренной кости и почти в два раза выше риск перелома бедра [41–43].

Связь между остеопорозом и болезнью Альцгеймера также подтверждается корреляцией между значениями минеральной плотности кости, измеренными с помощью рентгеновской денситометрии, и объемом мозга, оцененным с помощью магнитно-резонансной томографии, что отражает потери минералов в костной ткани и нейронов в головном мозге соответственно [44, 45]. Аномально выраженное отложение амилоида, по-видимому, связано с сигнальным каскадом RANKL, что нарушает баланс между остеогенезом и резорбцией, поскольку гиперэкспрессия амилоидного β -пептида может иметь место как в головном мозге, так и в костной ткани. Более высокий риск развития остеопороза при болезни Альцгеймера отчасти

могут объяснить отсутствие физической активности и дефицит витамина D. Так, более низкий уровень 25(ОН)D в плазме крови был связан с повышенным риском развития деменции и болезни Альцгеймера. Рассматривается также роль витамин D-связывающего белка в снижении уровня витамина D и повышенной агрегации амилоидного β -пептида [46].

При болезни Альцгеймера прогрессирует нарушение походки, что увеличивает риск падений [47].

Необходимо отметить, что перелом скелета резко ухудшает качество жизни и приводит к преждевременной смерти пожилых пациентов с болезнью Альцгеймера [39]. Неподвижность вследствие перелома усугубляет течение соматических заболеваний и увеличивает бремя, которое несут члены семьи, обеспечивающие уход [48].

Цереброваскулярные заболевания

Цереброваскулярные заболевания широко распространены у лиц пожилого и старческого возраста. Они приводят к нарушению когнитивных и постуральных функций.

В данной популяции переломы в основном связаны с высоким риском сердечно-сосудистых событий. Известно, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями риск переломов выше [49].

Инсульт – одна из актуальных неврологических проблем. Частым исходом инсульта является гемиплегия, приводящая к потере произвольных движений, иммобилизации и сенсорным нарушениям.

После инсульта нередко документируют остеопороз или остеопению и повышенный риск переломов.

Влияние инсульта на здоровье костей и риск переломов остается предметом активного изучения [50].

Установлено, что относительный риск переломов у госпитализированных по поводу инсульта более чем в семь раз превышает таковой в контрольной популяции того же возраста и пола [51].

Связь между переломами и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности инсультом, объясняют механизмами, обуславливающими потерю костной массы [52, 53]. Атеросклероз и остеопороз часто возникают одновременно и могут иметь сходные патогенетические звенья. Так, окисленные липопротеины низкой плотности, участвующие в атерогенезе, могут ингибировать дифференцировку остеобластов [49, 54].

После перенесенного инсульта в пораженных или паретичных конечностях наблюдаются выраженное ухудшение качества и изменение геометрии кости, особенно в первые несколько месяцев. При этом отмечается сильная зависимость между состоянием кости и мышечной массой [55].

Снижение физической активности после перелома (особенно тазобедренного сустава) считается важным фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний [56].

Цереброваскулярная патология и остеопороз являются взаимно провоцирующими состояниями. Так, согласно отечественным данным, переломы при ми-



нимальном уровне травмы отмечены у каждой пятой женщины через восемь – десять лет после первого перенесенного ишемического инсульта [57]. Постинсультная эпилепсия является ведущей причиной пароксизмальных состояний [11], что увеличивает риск падений и травм.

У лиц старше 50 лет без инсульта или деменции в анамнезе низкая минеральная плотность кости коррелирует с когнитивными нарушениями [58]. Изменения плотности кости и снижение исполнительской функции часто возникают одновременно. При этом остеопороз и остеопоротические переломы связаны с прогрессированием когнитивных нарушений [59].

Одной из защитных стратегий от падений являются снижение скорости ходьбы и замещение автоматизированной ходьбы более осознанной, что в свою очередь снижает внимание и замедляет время реакции при появлении других задач. Предполагается, что снижение когнитивных функций уменьшает ресурсы, необходимые для компенсации ухудшения автоматических моторных процессов, особенно равновесия. Реабилитационные мероприятия, направленные на восстановление функции равновесия, требуют учета статуса пациента [60].

Таким образом, у пациентов с инсультом необходим скрининг на наличие патологии костной системы [61]. Лечение остеопороза после инсульта может препятствовать снижению минеральной плотности кости, однако на сегодняшний день таких данных недостаточно [62]. Необходимо проведение дополнительных исследований, как фундаментальных, позволяющих проанализировать молекулярные механизмы потери костной массы и развития цереброваскулярной патологии, так и клинических, позволяющих сформировать рекомендации по скринингу и лечению этой категории пациентов, в частности каким больным оно показано, в какое время должно проводиться и какими препаратами.

Иммобилизация при неврологических заболеваниях

Дисфункциональный остеопороз, или остеопороз без использования, – состояние потери костной массы из-за локальной разгрузки скелета или системной иммобилизации.

Постиммобилизационный остеопороз отмечается при широком спектре неврологических нарушений, к наиболее драматичным из которых относится вегетативное состояние [63].

В целом критическое состояние, в том числе нейроанестезия, связано с усилением метаболизма костной ткани и нарушением баланса между резорбцией и остеогенезом. Это приводит к потере костной массы, подтверждаемой изменением уровней костных маркеров в сыворотке крови и минеральной плотности кости. Ключевым фактором потери костной массы у реанимационных больных помимо воспаления, недостаточного питания и дефицита витамина D является иммобилизация [64].

Иммобилизация приводит к немедленной потере костной ткани как в трабекулярном, так и в кортикальном скелете вследствие повышенной резорбции и сниженного остеогенеза. Ухудшение остеогенеза связано с высокими уровнями склеростина, секретируемого остеоцитами. Это одно из многих открытий, которое привлекло внимание к механочувствительным остеоцитам, встроенным в матрикс. Остеоциты воспринимают механическую нагрузку через механосенсоры, которые преобразуют внеклеточные механические сигналы во внутриклеточные биохимические и регулируют экспрессию генов. Остеоцитарные механосенсоры включают цитоскелет остеоцитов и дендритные отростки, ионные каналы, внеклеточный матрикс и др.

Таким образом, неиспользование представляет собой один из основных факторов, способствующих немедленной потере костной массы и развитию остеопороза, при этом решающее значение, по-видимому, имеет изменение в остеоцитарных путях [65].

У большинства перенесших тяжелую травму спинного мозга впоследствии развивается остеопороз. В данной клинической ситуации помимо связанной с иммобилизацией недостаточной нагрузки на длинную кость возможны другие механизмы потери плотности костной ткани. Установлено, что нейрональные нарушения и инвалидизация могут усилить эффекты RANKL и, как следствие, резорбцию кости [66].

При всей очевидности проблемы развития остеопороза вследствие иммобилизации в настоящее время практические рекомендации по его скринингу и профилактике отсутствуют.

Глюкокортикостероидный остеопороз

В неврологической практике глюкокортикостероиды применяются для лечения аутоиммунных заболеваний центральной и периферической нервной системы (рассеянный склероз, оптикомиелит, воспалительные полиневропатии, миастения, полимиозиты), вертеброгенной патологии, онкологических и системных дизиммунных заболеваний с вовлечением нервной системы.

Распространенность в популяции неврологических заболеваний, требующих назначения глюкокортикостероидов, достаточно высока, а продолжительность лечения может составлять от нескольких месяцев до года и более. Такая длительность терапии обуславливается необходимостью предотвращения инвалидизации и развития жизнеугрожающих состояний, таких как бульбарный синдром и слабость дыхательной мускулатуры (для миастении – миастенический криз), достижения стабилизации и последующего стойкого улучшения состояния.

Ассоциация риска переломов с приемом глюкокортикостероидов преимущественно характерна для пероральной терапии. Наибольшая опасность связана с использованием глюкокортикостероидов в суточных дозах, эквивалентных 7,5 мг преднизолона и выше.



Следовательно, все неврологические больные, обычно получающие глюкокортикостероиды из расчета 1 мг/кг массы тела более трех месяцев, находятся в группе риска развития остеопороза и переломов [67].

Терапия остеопороза и ее специфика у неврологических больных

Бифосфонаты рекомендованы для предупреждения патологических переломов и повышения минеральной плотности кости у женщин с постменопаузальным остеопорозом (алендроновая кислота, ризедроновая кислота, ибандроновая кислота, золедроновая кислота), у мужчин с остеопорозом (алендроновая кислота, ризедроновая кислота, золедроновая кислота), у пациентов с глюкокортикостероидным остеопорозом (алендроновая кислота, ризедроновая кислота, золедроновая кислота). Следует помнить, что характерная для многих заболеваний нервной системы неспособность пациентов стоять или сидеть прямо по крайней мере 30 минут после приема препарата является ограничением к назначению пероральных бифосфонатов. В этой связи целесообразно рассмотреть возможность проведения парентеральной терапии, в том числе введения золедроновой кислоты, деносумаба, терипаратида.

Заключение

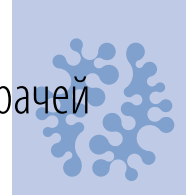
Исследования последних лет позволили лучше понять роль оси «мозг – кость», которая регулирует скелетный метаболизм, гормональный ответ и сенсорную иннервацию.

На сегодняшний день установлено, что не только различные неврологические расстройства способны влиять на состояние костной системы, но и нарушения костной системы могут влиять на состояние нервной системы. Так, изменения в головном мозге способны вызывать изменения в костной ткани, включая развитие остеопении или остеопороза, ассоциированных с повышенным риском переломов. Это связано со сложным взаимодействием нейронных, психологических (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось), механических, клеточных (макрофаги, нейроны, остеобласты, остеокласты и др.) и молекулярных механизмов с образом жизни (падение, недоедание, отсутствие физической активности, дефицит витамина D) и специфической терапией (противоэпилептические препараты, глюкокортикостероиды и др.).

Современные методы лечения остеопороза могут быть актуальны для пациентов с неврологическими заболеваниями. 🌐

Литература

1. 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.
2. Ducy P., Amling M., Takeda S., et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. Cell. 2000; 100 (2): 197–207.
3. Dimitri P., Rosen C. The central nervous system and bone metabolism: an evolving story. Calcif. Tissue Int. 2017; 100 (5): 476–485.
4. Eleftheriou F. Impact of the autonomic nervous system on the skeleton. Physiol. Rev. 2018; 98 (3): 1083–1112.
5. Kelly R.R., McDonald L.T., Jensen N.R., et al. Impacts of psychological stress on osteoporosis: clinical implications and treatment interactions. Front. Psychiatry. 2019; 10: 200.
6. Yuan J., Meloni B.P., Shi T., et al. The potential influence of bone-derived modulators on the progression of Alzheimer's disease. J. Alzheimers Dis. 2019; 69 (1): 59–70.
7. Berger J.M., Singh P., Khramian L., et al. Mediation of the acute stress response by the skeleton. Cell Metab. 2019; 30 (5): 890–902.
8. Culibrk R.A., Hahn M.S. The role of chronic inflammatory bone and joint disorders in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. Front. Aging Neurosci. 2020; 12: 583884.
9. Murthy L., Dreyer P., Suriyaarachchi P., et al. Association between high levels of parathyroid hormone and frailty: the Nepean Osteoporosis and Frailty (NOF) study. J. Frailty Aging. 2018; 7 (4): 253–257.
10. Бюллетень ВОЗ. Эпилепсия. 2022 // <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
11. Максимова М.Ю., Брутян А.Г., Шалиманова Е.В. Эпилепсия в структуре пароксизмальных состояний после ишемического инсульта. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2020; 14 (3): 11–20.
12. Diemar S.S., Sejling A.S., Eiken P., et al. An explorative literature review of the multifactorial causes of osteoporosis in epilepsy. Epilepsy Behav. 2019; 100: 106511.
13. Diemar S.S., Sejling A.S., Eiken P., et al. Hyponatremia and metabolic bone disease in patients with epilepsy: a cross-sectional study. Bone. 2019; 123: 67–75.
14. Kobau R., DiIorio C.A., Price P.H., et al. Prevalence of epilepsy and health status of adults with epilepsy in Georgia and Tennessee: behavioral risk factor surveillance system, 2002. Epilepsy Behav. 2004; 5 (3): 358–366.
15. Kelly R.R., Sidles S.J., LaRue A.C. Effects of neurological disorders on bone health. Front. Psychol. 2020; 30 (11): 612366.
16. Melcon M.O., Correale J., Melcon C.M. Is it time for a new global classification of multiple sclerosis? J. Neurol. Sci. 2014; 344 (1–2): 171–181.
17. Коржова Ю.Е., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г. и др. Реабилитация пациентов с рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121 (7–2): 13–21.



18. Dobson R., Ramagopalan S., Giovannoni G. Bone health and multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2012; 18 (11): 1522–1528.
19. Bisson E.J., Finlayson M.L., Ekuma O., et al. Multiple sclerosis is associated with low bone mineral density and osteoporosis. *Neurol. Clin. Pract.* 2019; 9 (5): 391–399.
20. Azadvari M., Mirmosayyeb O., Hosseini M., et al. The prevalence of osteoporosis/osteopenia in patients with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2022; 10.1007/s10072-022-05871-w.
21. Balestrino R., Schapira A.H.V. Parkinson disease. *Eur. J. Neurol.* 2020; 27 (1): 27–42.
22. Mahul-Mellier A.L., Burtscher J., Maharjan N., et al. The process of Lewy body formation, rather than simply α -synuclein fibrillization, is one of the major drivers of neurodegeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117 (9): 4971–4982.
23. Chen J.H., Huang T.W., Hong C.T. Cholinesterase inhibitors for gait, balance, and fall in Parkinson disease: a meta-analysis. *NPJ Parkinsons Dis.* 2021; 7 (1): 103.
24. Рождественский А.С., Делов Р.А., Маркс Е.А. и др. Изучение фундаментальных и прикладных аспектов болезни Паркинсона в рамках международного консорциума GEPD. *Нервные болезни.* 2020; 1: 10–15.
25. Kim H.J., Oh E.S., Lee J.H., et al. Relationship between changes of body mass index (BMI) and cognitive decline in Parkinson's disease (PD). *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2012; 55 (1): 70–72.
26. Dennison E.M., Compston J.E., Flahive J., et al. Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone.* 2012; 50 (6): 1288–1293.
27. Torsney K.M., Noyce A.J., Doherty K.M., et al. Bone health in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2014; 85 (10): 1159–1166.
28. Zhao Y., Shen L., Ji H.F. Osteoporosis risk and bone mineral density levels in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Bone.* 2013; 52 (1): 498–505.
29. Figueroa C.A., Rosen C.J. Parkinson's disease and osteoporosis: basic and clinical implications. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2020; 15 (3): 185–193.
30. Handa K., Kiyohara S., Yamakawa T., et al. Bone loss caused by dopaminergic degeneration and levodopa treatment in Parkinson's disease model mice. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 13768.
31. Bellomo G., Santambrogio L., Fiacconi M., et al. Plasma profiles of adrenocorticotrophic hormone, cortisol, growth hormone and prolactin in patients with untreated Parkinson's disease. *J. Neurol.* 1991; 238 (1): 19–22.
32. Cersosimo M.G., Benarroch E.E., Raina G.B. Lewy bodies in the olfactory system and the hypothalamus. *Handb. Clin. Neurol.* 2021; 182: 235–244.
33. Ozturk E.A., Gundogdu I., Tonuk B., et al. Bone mineral density and serum vitamin D status in Parkinson's disease: are the stage and clinical features of the disease important? *Neurol. India.* 2020; 68 (2): 394–400.
34. Singh M., Garg K. Osteoporosis in Parkinson's disease – Need of screening in early stages. *Neurol. India.* 2020; 68 (2): 401–402.
35. Гамалея А.А., Федорова Н.В., Томский А.А. и др. Камптокормия при болезни Паркинсона: клинические и патогенетические аспекты. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2012; 6 (4): 10–17.
36. Global status report on the public health response to dementia. Geneva: World Health Organization, 2021.
37. Rajan K.B., Weuve J., Barnes L.L., et al. Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020–2060). *Alzheimers Dement.* 2021; 17 (12): 1966–1975.
38. Li C., Götz J. Tau-based therapies in neurodegeneration: opportunities and challenges. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017; 16 (12): 863–883.
39. Amouzougan A., Lafaie L., Marotte H., et al. High prevalence of dementia in women with osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2017; 84 (5): 611–614.
40. Tan Z.S., Seshadri S., Beiser A., et al. Bone mineral density and the risk of Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2005; 62 (1): 107–111.
41. Wang H.K., Hung C.M., Lin S.H., et al. Increased risk of hip fractures in patients with dementia: a nationwide population-based study. *BMC Neurol.* 2014; 14: 175.
42. Zhao Y., Shen L., Ji H.F. Alzheimer's disease and risk of hip fracture: a meta-analysis study. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012: 872173.
43. Zhou R., Zhou H., Rui L., Xu J. Bone loss and osteoporosis are associated with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2014; 11 (7): 706–713.
44. Loskutova N., Honea R.A., Vidoni E.D., et al. Bone density and brain atrophy in early Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2009; 18 (4): 777–785.
45. Loskutova N., Honea R.A., Brooks W.M., Burns J.M. Reduced limbic and hypothalamic volumes correlate with bone density in early Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2010; 20 (1): 313–322.
46. Chen Y.H., Lo R.Y. Alzheimer's disease and osteoporosis. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2017; 29 (3): 138–142.
47. Bonafede M., Shi N., Barron R., et al. Predicting imminent risk for fracture in patients aged 50 or older with osteoporosis using US claims data. *Arch. Osteoporos.* 2016; 11 (1): 26.
48. Morris J.C., Rubin E.H., Morris E.J., Mandel S.A. Senile dementia of the Alzheimer's type: an important risk factor for serious falls. *J. Gerontol.* 1987; 42 (4): 412–417.



49. Chuang T.L., Chuang M.H., Koo M., et al. Association of bone mineral density and trabecular bone score with cardiovascular disease. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2020; 32 (3): 234–239.
50. Peszczynski M. The fractured hip in hemiplegic patients. *Geriatrics*. 1957; 12 (12): 687–690.
51. Kanis J., Oden A., Johnell O. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for stroke. *Stroke*. 2001; 32 (3): 702–706.
52. Mijajlovic M.D., Aleksic V., Stojanovski N., Bornstein N.M. Relationship between bone disorders and stroke. *Neurol. Sci*. 2020; 41 (12): 3579–3587.
53. Veronese N., Stubbs B., Crepaldi G., et al. Relationship between low bone mineral density and fractures with incident cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Bone Miner. Res*. 2017; 32 (5): 1126–1135.
54. Parhami F., Morrow A.D., Balucan J., et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1997; 17 (4): 680–687.
55. Schoenau E. From mechanostat theory to development of the “Functional Muscle-Bone-Unit”. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact*. 2005; 5 (3): 232–238.
56. Cheng S.J., Yu H.K., Chen Y.C., et al. Physical activity and risk of cardiovascular disease among older adults. *Int. J. Gerontol*. 2013; 7: 133–136.
57. Шишкова В.Н., Косматова О.В., Скрипникова И.А., Драпкина О.М. Факторы риска переломов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (2): 170–174.
58. Kang H.G., Park H.Y., Ryu H.U., Suk S.H. Bone mineral loss and cognitive impairment: the PRESENT project. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (41): e12755.
59. Cauley J.A., Cawthon P.M., Peters K.E., et al. Risk factors for hip fracture in older men: the osteoporotic fractures in men study (MrOS). *J. Bone Miner. Res*. 2016; 31 (10): 1810–1819.
60. Ключков А.С., Хижникова А.Е., Фукс А.А. и др. Реабилитация пожилых пациентов с риском падения: значение психофизиологических показателей и когнитивно-моторных тренировок с применением виртуальной реальности. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 14 (4): 66–74.
61. Kapoor E., Austin P.C., Alibhai S.M.H., et al. Screening and treatment for osteoporosis after stroke. *Stroke*. 2019; 50 (6): 1564–1566.
62. Hsieh C.Y., Sung S.F., Huang H.K. Drug treatment strategies for osteoporosis in stroke patients. *Expert Opin. Pharmacother*. 2020; 21 (7): 811–821.
63. Oppl B., Michitsch G., Misof B., et al. Low bone mineral density and fragility fractures in permanent vegetative state patients. *J. Bone Miner. Res*. 2014; 29 (5): 1096–1100.
64. Rousseau A.F., Kerschman-Schindl K., Scherkl M., Amrein K. Bone metabolism and fracture risk during and after critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2020; 26 (4): 379–385.
65. Rolvien T., Amling M. Disuse osteoporosis: clinical and mechanistic insights. *Calcif. Tissue Int*. 2022; 110 (5): 592–604.
66. Shams R., Drasites K.P., Zaman V., et al. The pathophysiology of osteoporosis after spinal cord injury. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22 (6): 3057.
67. Антонова К.В., Супонева Н.А., Щербакова Н.И. и др. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз у неврологических больных: мероприятия по профилактике и лечению. *Нервно-мышечные болезни*. 2017; 7 (2): 10–20.

Neurological Diseases and Osteoporosis

M.M. Tanashyan, MD, PhD, Prof., Corresponding member of the RASci., K.V. Antonova, MD, PhD, A.S. Mazur, N.Ye. Spryshkov

Research Center of Neurology, Moscow

Contact person: Ksenia V. Antonova, kseniya.antonova@mail.ru

Generalized data on the prevalence of osteoporosis are presented of osteoporosis in patients with various pathologies of the nervous system, including those with epilepsy, multiple sclerosis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease. Considered the topical issues concerning some common hormonal, immune and molecular mechanisms affected by neurological disorders and mediating secondary effects in the bone system. Also discussed the effect of specific therapy on the appearance of bone disorders and an increased risk of fractures. Special attention is paid to the therapy of osteoporosis aimed at increasing bone mineral density and preventing pathological fractures.

Key words: osteoporosis, neurological diseases, pathological fractures, bone mineral density