

БОЛКА ПРИ ОСТЕОПОРОЗА – ПРИЧИНИ И ПАТОГЕНЕЗА

Василена Кузманова¹, Атанас Кузманов¹, Симеон Тодоров¹, Станислав Марчев¹,
Стефка Вълчева-Кузманова²

¹Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

²Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия,
Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

PAIN IN OSTEOPOROSIS – CAUSES AND PATHOGENESIS

Vasilena Kuzmanova¹, Atanas Kuzmanov¹, Simeon Todorov¹, Stanislav Marchev¹,
Stefka Valcheva-Kuzmanova²

¹Medical University of Varna

²Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology and Therapeutics,
Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Остеопорозата е патологично състояние в костите, причинено главно от ускорена активност на остеокластите поради постменопаузен дефицит на естрогени. Остеопорозата причинява два вида болка: травматична болка поради костна фрактура и болка вследствие от остеопоротична патология без данни за фрактура. Настоящият обзор обобщава наличните литературни данни за болката, свързана с остеопороза, особено с акцент върху патогенезата на болката, произтичаща от остеопоротична патология без данни за фрактура.

Ключови думи: остеопороза, болка, патогенеза, обзор

ABSTRACT

Osteoporosis is a pathological condition of bones caused mainly by accelerated osteoclast activity due to postmenopausal estrogen deficiency. Osteoporosis causes two types of pain: traumatic pain due to a fragility fracture and pain due to osteoporotic pathology without evidence of fracture. This review summarizes the available literature data on osteoporosis-related pain, with particular emphasis on the pathogenesis of pain resulting from osteoporotic pathology without evidence of fracture.

Keywords: osteoporosis, pain, pathogenesis, review

УВОД

Точната дефиниция за остеопороза е дадена от СЗО през 1994 г. и е следната: „Остеопорозата е прогресивно системно заболяване на костния скелет, което се характеризира с понижена маса и влошена микроархитектоника на костта, водещи до повишена чупливост на костите и повишен риск от фрактури“. През 2001 г. NIH (National Institute of Health) модифицира определението и дава следната дефиниция: „Остеопорозата е скелетно заболяване с нарушена костна здравина, предразполагаща индивидите към повишен риск от счупвания; костната здравина включва две основни характеристики: костна плътност и качество на костта“. Остеопорозата е най-често срещаното костно метаболитно заболяване в световен мащаб и основната причина за фрактури (12). Тя засяга приблизително 200 милиона души в света (22) и това води до повече от 8,9 милиона фрактури всяка година, като около една от три жени и един на всеки петима мъже на възраст над 50 години преживяват фрактура поради повишена чупливост през живота си (26). Понижаването на нивото на естрогените по време на менопауза при жените може да доведе до намалена костна плътност и повишен риск от постменопаузална остеопороза. На свой ред намалената костна минерална плътност води до чупливост на скелета, съпътствана от повишен риск от остеопоротични фрактури. Остеопоротичните фрактури най-често засягат гръбнака, бедрото и предмишницата. При пациенти с остеопороза често се наблюдават хронични болки и влошено качество на живота, дължащи се на фрактури. Освен това всички видове фрактури са свързани с по-висока смъртност (12).

Хроничната болка, произтичаща от мускулно-скелетните нарушения, играе ключова роля в здравния профил на общото население в напреднала възраст (2) и това води до нарушения в качеството на живот и увеличени разходи за здравеопазване. Сред жените в менопауза често се наблюдава значително увеличение на пациентите с болка в гърба (1), която се дължи главно на остеопороза. Остеопорозата може да причини болка от две основни патологии: костна фрактура и остеопоротична болка без данни за фрактура.

ВИДОВЕ БОЛКА ПРИ ОСТЕОПОРОЗА

Травматична болка вследствие на фрактура

Болката може да се дължи на костна фрактура, особено в прешлените и бедрената шийка по-

ради тяхната намалена костна твърдост (фрактура поради чупливост). Съобщава се следната честота на фрактури според скелетното място: 27% – на гръбначния стълб, 19% – на китката, 14% – на тазобедрената става, 7% – на таза (21). Основните видове остеопоротични фрактури на гръбначния стълб са: (1) клинична фрактура на гръбначния стълб или колапс със силна болка и (2) морфометрична фрактура с постепенно прогресиране и малка или почти никаква болка. Клинично, фрактурите поради повишена костна чупливост, свързана с остеопороза, са основната причина за болки в гърба при възрастни хора с 6% -8% честота при жени в 60-те им години и 30% честота при тези в края на 70-те години от живота им (24). Някои от тези крехки прешлени на гръбначния стълб водят до псевдоартроза с повече от 9-месечна история (3), което причинява хронична болка в гърба при възрастни хора.

Остеопоротична болка, получена от остеопоротична патология

Въпреки че остеопорозата е известна като тиха болест, най-честият симптом, съобщаван от пациенти с диагноза остеопороза, е болка в гърба, свързана със скелетни деформации, дисбаланс на ставите и напрежение в мускулните структури (4,9). За разлика от пациентите с болка от фрактура, някои остеопоротични пациенти се оплакват от неясна болка в гърба без никакви данни за клинична фрактура (6). Болката може да се дължи на множество фактори, включително неоткриваеми травматични фактори като микрофрактури. Множеството вертебрални микрофрактури причиняват прогресивна загуба на ръста и непрекъсната контракция на паравертебралните мускули за поддържане на позата. Тази последователност от събития води до мускулна умора и болка, които могат да продължат, дори след като фрактурите са зараснали (13). Постоянната мускулна контракция индуцира повишено интрамускулно налягане с напрегната фасция, което води до исхемичен статус в мускула с хронична тъпа болка. По този начин тези промени в мускула причиняват болка в гърба дори за кратък период, например, докато пациентът стои или ходи (19,23).

Освен това самото остеопоротично състояние е свързано с болка (20). Някои проучвания показват, че самата патология предизвиква специфична свръхчувствителност към болка, която е симптом на менопаузата (25,28). Фундаменталните проучвания дават доказателства за остеопоротична болка, като използват животински модел на остеопороза при овариектомирани плъхо-

ве, които показват сходни хормонални промени с тези на остеопоротични пациенти. При тези остеопоротични модели се съобщава за хипералгезия със значително съкратени латентни времена за повдигане на лапата в тест гореща плоча (14,17) и за отдръпване на опашката от гореща вода (7). Промененият праг на болка при овариектомиярни плъхове може да бъде причинен от два анатомични фактора: промени в локалната тъкан и промени в нервната система.

Този вид остеопоротична болка има тенденция към хроничен ход, докато травматичната остеопоротична болка има тенденция да протича като остра болка. В текста по-нататък болката, получена от остеопороза без фрактури или наранявания, се определя като остеопоротична болка.

ПАТОГЕНЕЗА НА ОСТЕОПОРОТИЧНАТА БОЛКА

Механизмите на мускулно-скелетната болка при остеопороза са слабо известни и различни патогенетични пътища могат да допринесат пряко или косвено.

Остеокластна активност

Костното ремоделиране или костният метаболизъм е процес през целия живот, при който зрялата костна тъкан се отстранява от скелета (процес, наречен костна резорбция) и се образува нова костна тъкан (процес, наречен осификация или образуване на нова кост). Костната резорбция се осъществява от остеокластите, които отстраняват костта, използвайки кисело рН за разграждане на минералите и протеолитични ензими за смилане на костните протеини. Образоването на нова костна тъкан става от остеобластите чрез отлагане на протеинов матрикс (остеоид), който се минерализира впоследствие.

В здравата кост има баланс между активностите на остеобласти и остеокласти, модулирани от цитокини (интерлевкини IL-1, IL-6, тумор некрозен фактор [TNF]- α , интерферон [IFN]- γ), хормони (витамин D, калцитонин, паращитовидни и щитовидни хормони, естрогени, андрогени) и простагландини (4). Високата остеокластна костна резорбция може да доведе до патологични изменения на костните сензорни нерви със свръхекспресия на ноцицептори, сенсibiliзирани от по-ниското рН поради остеокластната активност (18). Нещо повече, остеокластите чрез създаване на ацидоза играят роля при болката чрез активиране на киселинно-чувствителни ноцицептори, включително киселинно-чувствителния йонен канал-3 (ASIC-3) и ванилоидния

рецептор (transient receptor potential vanilloid-1, TRPV1) (5,18).

Периферни механизми

Периферните механизми участват в патогенезата на сенсibiliзацията на нервната система. Скелетът за възрастни се инервира от миелинизирани влакна (А делта) и немиелинизирани влакна (С). Плътността на сензорните нерви се увеличава с възрастта и това е механизъм, който допринася за генериране и поддържане на болка при остеопороза. Рецептори за тропомиозин рецептор киназа А (TrkA рецептори), които имат висок афинитет към невроналния растежен фактор (NGF), могат да бъдат експресирани от скелетни сензорни нервни влакна. Значително увеличение на TrkA-положителни нервни влакна могат да се наблюдават след нараняване или заболяване на скелета (5,11).

Освен това невропептидите играят важна роля в патогенезата на остеопорозата. По-специално, няколко невропептиди, като субстанция Р (SP), калцитонин ген-свързан пептид (CGRP), вазоактивен интестинален пептид (VIP) и невропептид Y (NPY), се синтезират в симпатиковите нерви и се освобождават от периферните им терминали, които се намират в костната и перисталната тъкан (4). Тези невропептиди са замесени в регулацията на локалния костен оборот, както и ноцицепцията, ангиогенезата и клетъчната пролиферация. Невропептидите могат да бъдат модулатори на костния метаболизъм, да повлияят на костната микроструктура и да повишават болевата чувствителност при остеопороза (11,18,27).

Централна сенсibiliзация

Активирането на N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторите и микроглията са основната причина за централна сенсibiliзация. Това активиране на NMDA рецепторите чрез освобождаването на субстанция Р усилва болката при пациенти с остеопороза (15).

Микроглията реагира на редица патологични състояния като исхемия, инфекция и механични увреждания, причинявайки болка чрез невропатично участие. Освобождаването на провъзпалителни медиатори води до активиране на глията, която има тенденция да се самообновява и предизвиква прекомерно стимулиране на сивото вещество на гръбначния мозък, произвеждайки сензорни смущения, характерни за неврологично увреждане (11).

В дорзалния рог на гръбначния мозък протеинът c-Fos се увеличава в отговор на болкови стимули от периферната първична аферент-

на нервна система. Протеинът c-Fos се експресира вследствие на вредни и невредни стимули в постсинаптичните неврони на дорзалния рог на гръбначния мозък (8). Отчетено е увеличение на c-Fos в гръбначния мозък на овариектомирани плъхове, което показва участието му при остеопоротична болка (16).

Освен това дефицитът на естрогени при пациенти с остеопороза причинява загуба на кост и променя спиналната серотонергична система чрез потискане на експресията на рецепторите за серотонин (5-HT), което в дорзалния рог на гръбначния мозък води до хипералгезия (10).

ИЗВОДИ

Въпреки че остеопорозата се счита за тиха болест, пациентите с остеопороза често изпитват болка, патогенезата на която е сложна и многофакторна, а последствията често са подценявани. Болката при остеопороза може да е травматична вследствие на фрактура и произтичаща от остеопоротична патология без данни за фрактура. Адекватното и своевременно лечение на остеопорозата е предпоставка за предотвратяване на свързаната със заболяването болка и за подобряване на качеството на живот на пациентите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adera T, Deyo RA, Donatelle RJ. Premature menopause and low back pain. A population-based study. *Ann Epidemiol.* 1994;4(5): 416-422.
2. Badley EM, Rasooly I, Webster GK. Relative importance of musculoskeletal disorders as a cause of chronic health problems, disability, and health care utilization: findings from the 1990 Ontario Health Survey. *J Rheumatol.* 1994;21(3):505-514.
3. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res.* 2007;22(3):465-475.
4. Catalano A, Martino G, Morabito N, Scarcella C, Gaudio A, Basile G, Lasco A. Pain in osteoporosis: from pathophysiology to therapeutic approach. *Drugs Aging.* 2017;34(10):755-765. doi: 10.1007/s40266-017-0492-4.
5. Consalvo M, Coluzzi F, Celidonio L, Vellucci R. Bone pain mechanism in osteoporosis: a narrative review. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2016;13(2):97-100.
6. Dziechciaż M, Balicka-Adamik L, Filip R. The problem of pain in old age. *Ann Agric Environ Med.* 2013;1:35-38.
7. Forman LJ, Tingle V, Estilow S, Cater J. The response to analgesia testing is affected by gonadal steroids in the rat. *Life Sci.* 1989;45(5):447-454.
8. Hunt SP, Pini A, Evan G. Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature.* 1987;328(6131):632-634.
9. Iolascon G, Gimigliano F, Malavolta N, Tarantino U, Fornari R, Greco E, Di Pietro G, Gimigliano R, Lenzi A, Resmini G, Migliaccio S. Effectiveness of teriparatide treatment on back pain-related functional limitations in individuals affected by severe osteoporosis: a prospective pilot study. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2012;9(3):161-165.
10. Ito A, Kumamoto E, Takeda M, Shibata K, Sagai H, Yoshimura M. Mechanisms for ovariectomy-induced hyperalgesia and its relief by calcitonin: participation of 5-HT1A-like receptor on C-afferent terminals in substantia gelatinosa of the rat spinal cord. *J Neurosci.* 2000;20(16): 6302-6308. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-16-06302.2000
11. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature.* 2001;413:203-210.
12. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008;42(3):467-475.
13. Kim DH, Vaccaro AR. Osteoporotic compression fractures of the spine; current options and considerations for treatment. *Spine J.* 2006;6(5):479-487
14. Kuzmanova V, Kuzmanov A, Georgieva A, Eftimov M, Todorova M, Kuzmanov K, Vlaskovska M, Valcheva-Kuzmanova S. Effects of chlorogenic acid on bone mineral density and pain sensitivity threshold in ovariectomized rats. *Osteoporos Int.* 29(Suppl. 1):514.
15. Liu H, Mantyh PW, Basbaum AI. NMDA-receptor regulation of substance P release

- from primary afferent nociceptors. *Nature*. 1997;386(6626):721-724.
16. Lu Y, Li Z, Li HJ, Du D, Wang L, Yu L, Burnstock G, Chen A, Ma B. A comparative study of the effect of 17 beta-estradiol and estriol on peripheral pain behavior in rats. *Steroids*. 2012;77(3):241-249. doi: 10.1016/j.steroids.2011.11.011
 17. Marchev S, Temelkova K, Todorova M, Eftimov M, Georgieva A, Kuzmanova V, Kuzmanov A, Bankova V, Surcheva S, Vlaskovska M, Valcheva-Kuzmanova S. Effects of antioxidants from *Aronia melanocarpa* and *Apium graveolens* on experimental model of osteoporosis. *Osteoporoc Int*. 2018;29(Suppl. 1):610.
 18. Mediati R, Vellucci R, Dodaro L. Pathogenesis and clinical aspects of pain in patients with osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(3):169-172.
 19. Miyakoshi N, Itoi E, Kobayashi M, Kodama H. Impact of postural deformities and spinal mobility on quality of life in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2003;14(12):1007-1012.
 20. Ohtori S, Akazawa T, Murata Y, Kinoshita T, Yamashita M, Nakagawa K, Inoue G, Nakamura J, Orita S, Ochiai N, Kishida S, Takaso M, Eguchi Y, Yamauchi K, Suzuki M, Aoki Y, Takahashi K. Risedronate decreases bone resorption and improves low back pain in postmenopausal osteoporosis patients without vertebral fractures. *J Clin Neurosci*. 2010;17(2):209-213.
 21. Orita S, Inage K, Suzuki M, Fujimoto K, Yamauchi K, Nakamura J, Matsuura Y, Furuya T, Koda M, Takahashi K, Ohtori S. Pathomechanisms and management of osteoporotic pain with no traumatic evidence. *Spine Surg Relat Res*. 2017;1(3):121-128.
 22. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: A still increasing prevalence. *Bone*. 2006;38(2 Suppl 1):S4-9.
 23. Roghani T, Zavieh MK, Manshadi FD, King N, Katzman W. Age-related hyperkyphosis: update of its potential causes and clinical impacts narrative review. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(4):567-577.
 24. Ross PD, Fujiwara S, Huang C, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD, Kodama K, Melton LJ 3rd. Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US. *Int J Epidemiol*. 1995;24(6):1171-1177.
 25. Sanoja R, Cervero F. Estrogen modulation of ovariectomy-induced hyperalgesia in adult mice. *Eur J Pain*. 2008;12(5):573-581
 26. Ström O, Borgström F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV, Jönsson B. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2011;6:59-155. doi:10.1007/s11657-011-0060-1.
 27. Xiea W, Lia F, Hana Y, Lia Z, Xiaob J. Neuropeptides are associated with pain threshold and bone microstructure in ovariectomized rats. *Neuropeptides*. 2020;81:101995. doi: 10.1016/j.npep.2019.101995
 28. Yeh CB, Weng SJ, Chang KW, Chan JY, Huang SM, Chu TH, Wei NK, Ma HS, Cheng JT, Ma KH, Chen TH, Shyu JF. Calcitonin alleviates hyperalgesia in osteoporotic rats by modulating serotonin transporter activity. *Osteoporos Int*. 2016; 27(11):3355-3364. doi: 10.1007/s00198-016-3652-1

Адрес за кореспонденция:

Проф. д-р Стефка Вълчева-Кузманова, д.м.н.
 Катедра по фармакология и клинична
 фармакология и терапия
 Факултет по медицина
 Медицински университет – Варна
 ул. „Марин Дринов“ № 55
 Варна, 9002
 e-mail: stefkavk@yahoo.com