



Руденко Е.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Глюкокортикоидный остеопороз

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 28.08.2023

Принята: 12.10.2023

Контакты: alenka.v.ru@gmail.com

Резюме

Глюкокортикоиды являются эффективными иммуномодулирующими препаратами, широко используемыми при лечении многих воспалительных заболеваний, а также у реципиентов трансплантатов. Однако их длительное применение ассоциируется с рядом побочных эффектов и осложнений. Одними из наиболее серьезных состояний, связанных с длительной глюкокортикоидной терапией, являются вторичный остеопороз и низкоэнергетические переломы, которые приводят к значительным социальным и экономическим потерям, снижению качества и продолжительности жизни пациентов. В статье освещены актуальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению глюкокортикоидного остеопороза у взрослых, а также принципы наблюдения за пациентами с данной патологией.

Ключевые слова: остеопороз, глюкокортикоиды, переломы, антирезорбтивная терапия

Rudenska E.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 28.08.2023

Accepted: 12.10.2023

Contacts: alenka.v.ru@gmail.com

Abstract

Glucocorticoids are effective immunomodulatory drugs used for many inflammatory disorders as well as in transplant recipients. However, both iatrogenic and endogenous glucocorticoid excess are also associated with several side effects including an increased risk of osteoporosis and fractures. Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is a common secondary cause of osteoporosis in adults. Despite availability of clear evidence and international guidelines for the prevention of GIOP, a large treatment gap remains. The article highlights actual recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of GIOP in adults as well as follow-up principles in these patients.

Keywords: osteoporosis, glucocorticoids, fractures, antiresorptive therapy

Благодаря выраженному противовоспалительному и иммуномодулирующему действию уже многие десятилетия синтетические глюкокортикоиды (ГК) широко используются в терапии многих заболеваний различной этиологии, однако их применение ассоциируется с рядом побочных эффектов и осложнений. Одними из наиболее серьезных состояний, связанных с длительной глюкокортикоидной терапией, являются вторичный остеопороз и низкоэнергетические переломы, которые приводят к значительным социальным и экономическим потерям, снижению качества и продолжительности жизни пациентов. Длительный прием глюкокортикоидов должен рассматриваться врачами как значимый фактор, способствующий снижению костной массы и низкоэнергетическим переломам, требующий проведения профилактических или лечебных мероприятий.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данные метаанализа проспективных когортных исследований свидетельствуют о том, что частота приема ГК увеличивается с возрастом: так, в возрасте 30 лет доля лиц, когда-либо принимавших ГК, составляет 3%, в возрасте 50 лет – 3,7%, а к 80 годам возрастает до 5,2% [1]. В проспективном когортном исследовании с участием 60 393 постменопаузальных женщин было выявлено, что 4,6% из них получали глюкокортикоидную терапию [2]. Высока доля пациентов, принимающих ГК с целью терапии ревматических заболеваний: до 50% пациентов с ревматоидным артритом (РА) принимают ГК в различных дозах на постоянной основе [3, 4], до 95–100% пациентов, страдающих диффузными болезнями соединительной ткани, принимают ГК в высоких, средних и низких дозах [5]. Однако, несмотря на значимые клинические преимущества ГК, их использование часто ограничивается существенными неблагоприятными эффектами, особенно при длительном приеме. Эти эффекты включают изменения скелетно-мышечной системы, такие как остеопороз (ОП), остеонекроз, миопатия, саркопения, метаболические нарушения (диабет или нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, избыточное накопление жировой ткани), атрофию кожи, замедление заживления ран, артериальную гипертензию, подавление функции надпочечников, развитие глаукомы, катаракты, задержку роста, повышение риска инфекций.

Глюкокортикоидный остеопороз (ГКОП) является одной из самых частых форм вторичного ОП. Длительная терапия ГК связана с быстрой потерей костной массы и увеличением риска переломов уже в течение 3–6 месяцев после начала лечения в зависимости от дозы. Риск переломов остается повышенным на протяжении всего курса терапии ГК и постепенно снижается после отмены. Снижение костной массы при ГКОП наблюдается преимущественно в губчатой костной ткани (в телах позвонков и проксимальных отделах бедренных костей) и составляет 10–20% в первые 6 месяцев использования ГК, а в последующем – до 2% в год. Длительный прием ГК приводит к повышению риска низкоэнергетических переломов типичных локализаций (проксимального отдела бедра, позвонков, предплечья) независимо от возраста, пола и показателей минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [6]. Вертебральные и невертебральные остеопоротические переломы отмечаются у 30–50% пациентов, принимающих ГК в течение более 3 месяцев [6]. Было показано, что риск вертебральных переломов у людей, принимающих пероральные ГК, был увеличен почти в три раза (относительный риск (ОР) 2,86; 95% ДИ 2,56–3,16), а риск перелома шейки бедра увеличился вдвое (ОР 2,01; 95% ДИ 1,74–4) [6]. При этом вероятность остеопоротических переломов у пациентов с ГКОП выше, чем у пациентов с первичным (постменопаузальным и сенильным) ОП, при одинаковых значениях МПКТ [7].

Несмотря на высокий риск развития ОП и ассоциированных с ним переломов, многие пациенты, длительно принимающие глюкокортикоидные препараты, не получают адекватных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предотвращение потерь костной массы и возникновения низкоэнергетических переломов. Так, в США около 50% женщин в менопаузе, имевших ГКОП, получали медикаментозную терапию и только 10–19% из них прошли

измерение МПКТ; среди женщин пременопаузального возраста и мужчин младше 50 лет, длительно получавших ГК, доля лиц, которым были назначены антиостеопоротические средства, составила менее 6% [8].

■ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Эффекты ГК на клетки костной ткани, также как и на клетки других систем, зависят от дозы и продолжительности воздействия препарата. В низких физиологических концентрациях ГК являются регуляторами функции мезенхимальных клеток, играют важную роль в ренальном и кишечном обращении кальция. В фармакологических концентрациях ГК при длительном приеме оказывают ряд неблагоприятных эффектов на процессы костного метаболизма, которые проявляются в большей степени угнетением формирования новой кости и в меньшей – активацией костной резорбции. При этом развитие ГКОП характеризуется двумя фазами: первая, быстрая фаза, для которой характерно быстрое снижение МПКТ в первые 3–6 месяцев приема ГК в основном за счет интенсивной резорбции костной ткани, и следующая за ней вторая, медленно прогрессирующая фаза, в патогенезе которой основную роль играет снижение образования новой кости [9].

Ключевым фактором в патогенезе ГКОП на клеточном уровне является нарушение дифференцировки и созревания остеобластов (ОБ), инициация апоптоза ОБ, а также угнетение синтеза зрелыми ОБ коллагена I типа, являющегося основным компонентом внеклеточного костного матрикса. Эффект ГК на остеоциты (ОЦ) проявляется снижением их клеточной активности и ускорением апоптоза, в результате чего происходит нарушение способности остеоцитов распознавать участки микроповреждения костной ткани и инициировать процессы костного ремоделирования. Клетки, осуществляющие процессы разрушения костного матрикса, – остеокласты (ОК), представляют собой клетки моноцитарно-макрофагального ряда, дифференцировка которых происходит при необходимом участии двух ключевых цитокинов: макрофагального колониестимулирующего фактора (macrophage colonystimulating factor – M-CSF) и лиганда рецептора-активатора нуклеарного фактора κB (receptor activator of NF- κB ligand – RANK-L). ГК индуцируют увеличение продукции M-CSF и RANK-L и снижение уровня остеопротегерина (ОПГ), являющегося конкурентом RANK-L, в стромальных клетках и клетках остеобластического ряда. Результатом клеточных эффектов ГК на ОК является образование большого количества ОК с более продолжительным периодом жизни, чем и объясняется активация процессов резорбции кости на клеточном уровне, наблюдающаяся при ГКОП [10].

Непрямое действие ГК на процессы костного метаболизма связано со снижением абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), ингибирующим действием на синтез активных метаболитов витамина D, уменьшением количества специфических кальциевых каналов в двенадцатиперстной кишке, увеличением канальцевой реабсорбции кальция в почках. Как следствие, в результате этих эффектов в некоторых случаях развивается вторичный гиперпаратиреоз, оказывающий дополнительное отрицательное воздействие на метаболизм кальция и процессы костеобразования. ГК обладают способностью снижать секрецию гормона роста, высвобождение гонадотропинов, продукцию эстрогена и тестостерона. Проксимальная миопатия, являющаяся хорошо известным признаком длительного приема ГК, оказывает как прямое влияние на костную ткань за счет снижения прочности кости, так и опосредованное, связанное с повышением риска падений и, как следствие, остеопоротических переломов. Все эти свойства ГК являются дополнительными факторами, играющими роль в патогенезе ГКОП.

■ МЕХАНИЗМ НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ ПРИ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

Переломы при минимальной травме наблюдаются у 30–50% пациентов, длительно получающих ГК, наиболее характерная локализация переломов – участки скелета, богатые губчатой костной тканью (позвонки, шейка бедренной кости) [6]. Как и при постменопаузальном ОП, переломы позвонков, возникающие на фоне приема ГК, часто не имеют клинических

проявлений: у 37% женщин, принимающих ГК на протяжении более 6 месяцев, при проведении морфометрического исследования позвоночника выявлялась компрессионная деформация одного или более тел позвонков [11]. Компрессии тел позвонков часто возникают в ранний период после назначения ГК, когда происходит интенсивная потеря костной массы, способствующая возникновению деформаций позвонков даже при значениях Т-критерия, соответствующих остеопении. Частота переломов на фоне ГКОП также связана с дозой и продолжительностью терапии ГК. Пероральный прием ГК в дозе более 15 мг в сутки (в эквиваленте по преднизолону) и превышение кумулятивной дозы ГК более чем 1 грамм ассоциируется с увеличением риска переломов позвонков и проксимального отдела бедренной кости [12]. После прекращения ГК-терапии риск возникновения низкоэнергетических переломов снижается, оставаясь выше популяционного.

Еще один важный момент патогенеза переломов при ГКОП – влияние основного заболевания, по поводу которого назначается глюкокортикоидная терапия, на метаболизм костной ткани. Воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит, хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) сами по себе приводят к снижению МПКТ независимо от сопутствующего приема ГК. Систематическое повышение продукции провоспалительных цитокинов при этих заболеваниях является основной причиной нарушения баланса между процессами костеобразования и костной резорбции [13]. Однако существуют и дополнительные факторы, оказывающие негативное влияние на процессы костного метаболизма: при воспалительных заболеваниях кишечника это нарушение всасывания кальция, витамина D и других нутриентов, при ХОБЛ – гипоксия, ацидоз, снижение физической активности, курение. Все эти моменты необходимо учитывать при планировании лечебных и профилактических мероприятий у пациентов, длительно получающих глюкокортикоидные препараты.

■ ДИАГНОСТИКА

Диагностика ГКОП основывается на оценке клинико-anamnestических данных, лабораторных показателей кальций-фосфорного метаболизма и результатов инструментальных методов исследования: двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), морфометрии позвонков.

Клинические проявления ГКОП, как и других форм ОП, на ранних этапах снижения костной массы достаточно скудны. Зачастую диагноз устанавливается уже после наступления перелома. Патогномичным признаком компрессии позвонков на фоне ГКОП, которая часто диагностируется только при инструментальном обследовании, является снижение роста более чем на 2–3 см за год или 4 см за жизнь.

В связи со скудностью клинических проявлений первостепенное значение в диагностике и профилактике ГКОП имеет выявление лиц с повышенным риском возникновения низкоэнергетических переломов на основании оценки индивидуальных факторов риска (табл. 1).

Наиболее значимыми прогностическими факторами риска возникновения низкоэнергетических переломов являются указание в анамнезе на перенесенные ранее переломы при минимальной травме во взрослом возрасте, семейный анамнез остеопоротических переломов, особенно переломов проксимального отдела бедренной кости, пожилой возраст. К дополнительным факторам риска развития ГКОП относят прием ГК в высокой дозе и длительность приема ГК более 3 месяцев. Было показано, что применение преднизолона в дозах до 2,5 мг/сут приводит к ОП переломов 1,55; при дозе 2,5–7,5 мг/день ОП составляет 2,59, а при дозах более 7,5 мг/день – 5,18 [14].

В последние годы для определения риска переломов и показаний к назначению медикаментозной терапии ОП различного генеза, в том числе и ГКОП, широко используется разработанный экспертами ВОЗ в 2008 году специальный инструмент для оценки вероятности возникновения риска остеопоротических переломов – fracture risk assessment tool (FRAX). Мотивация создания FRAX основывалась на интеграции МПКТ-независимых клинических факторов риска

Таблица 1

Факторы риска остеопоротических переломов у пациентов, принимающих ГК

Table 1

Risk factors for osteoporotic fractures in patients taking GCs

Категория	Факторы риска
Связанные с приемом ГК	Высокая суточная доза ГК (>7,5 мг в день по преднизолону), кумулятивная доза ГК >5 г, прием ГК в настоящее время или недавно (<3 мес.), миопатия, ГК-индуцированный гипогонадизм
Связанные с основным заболеванием	Ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, воспалительные заболевания кишечника и др.
Традиционные факторы риска ОП	Возраст >55 лет Женский пол Менопауза Переломы при минимальной травме в анамнезе Курение Злоупотребление алкоголем Значение Т-критерия <-1,5 Частые падения Гипогонадизм Мальабсорбция Эндокринные заболевания Низкий вес (менее 58 кг) Индекс массы тела <18,5

для расчета вероятности возникновения 10-летнего риска остеопоротических переломов независимо от показателей МПКТ, то есть индивидуальный риск низкоэнергетических переломов может быть рассчитан как с использованием показателя МПКТ, так и без него. С 2016 года данная модель позволяет рассчитывать индивидуальный риск переломов и для жителей Беларуси. FRAX является компьютеризированным простым способом выявления индивидуального риска остеопоротических переломов, представленным на официальном сайте: <https://www.shef.ac.uk/FRAX> (рис. 1).

Инструмент FRAX позволяет оценить 10-летнюю вероятность основных остеопоротических переломов (клинически значимого перелома позвоночника, перелома дистального отдела предплечья, перелома проксимального отдела бедра или перелома плеча) и отдельно перелома проксимального отдела бедренной кости (ПОБК). Модель применяется только у мужчин 50 лет и старше и у женщин в постменопаузе, начиная с 40 лет. При использовании данных ДРА, если они известны, нужно указывать значения МПКТ шейки бедренной кости, так как FRAX валидирован только для показателя МПКТ данной локализации. Известно, что терапия ГК снижает МПКТ и увеличивает вероятность перелома, однако ГК также оказывают влияние на риск перелома независимо от показателей МПКТ. Таким образом, измерение МПКТ само по себе не является оптимальным показателем риска перелома при ГКОП. В связи с этим информация об использовании ГК была включена в инструменты прогнозирования переломов, включая FRAX. Это позволяет при расчете объединить прием ГК с другими клиническими факторами риска. При расчете индивидуального 10-летнего абсолютного риска переломов по модели FRAX в графе «Глюкокортикоиды» нужно выбрать вариант ответа «да», если пациент длительно (3 месяца и более) принимает или принимал пероральные ГК в любой дозе. При калькуляции FRAX учитываются средние дозы пероральных ГК (2,5–7,5 мг/сут по преднизолону), что может привести к недооценке риска переломов у пациентов, принимающих более высокие дозы, и, наоборот, переоценивать риск переломов у пациентов, принимающих лечение в меньших дозах. В связи с этим необходимо использовать поправочный коэффициент в зависимости от дозы ГК (табл. 2) [15]. Для оценки вероятности остеопоротических переломов у пациентов, принимающих ГК, полученный расчетный показатель FRAX следует умножить на соответствующий поправочный коэффициент в зависимости от принимаемой дозы ГК.



Рис. 1. Экранная форма расчета риска остеопоротических переломов по методике FRAX
Fig. 1. Screen form for calculating the risk of osteoporotic fractures using the FRAX method

Применение FRAX при приеме пероральных ГК в средних дозах соответствует рассчитанному показателю и не требует использования поправочного коэффициента.

При оценке риска переломов по модели FRAX учитывают расчетные показатели, отражающие индивидуальный 10-летний риск переломов в %*:

- высокий риск: значение FRAX для перелома ПОБК $\geq 3\%$; значение FRAX для основных остеопоротических переломов $\geq 20\%$;
- средний риск: значение FRAX для перелома ПОБК $< 3\%$; значение FRAX для основных остеопоротических переломов 10–19%;

Таблица 2
Поправочные коэффициенты при расчете 10-летней вероятности остеопоротических переломов по методике FRAX

Table 2
Correction factors for calculating the 10-year probability of osteoporotic fractures using the FRAX method

Доза ГК	В эквиваленте к преднизолону (мг/сут)	Коэффициент
Перелом проксимального отдела бедра		
Низкая	$< 2,5$	0,65
Средняя	$\geq 2,5 - < 7,5$	1
Высокая	$\geq 7,5$	1,20
Основные остеопоротические переломы		
Низкая	$< 2,5$	0,65
Средняя	$\geq 2,5 - < 7,5$	1
Высокая	$\geq 7,5$	1,20

* Используется показатель FRAX, рассчитанный с поправкой на прием ГК (см. табл. 2).

- низкий риск: значение FRAX для перелома ПОБК $\leq 1\%$; значение FRAX для основных остеопоротических переломов $< 10\%$.

Инструментальная диагностика ГКОП основывается на данных рентгенологических методов исследования и рентгеновской денситометрии.

Особую диагностическую ценность рентгенографии представляет оценка наличия и степени деформации позвонков – рентгеновская морфометрия позвоночника. Методика основана на анализе боковых рентгенограмм грудного и поясничного отделов позвоночника. Для диагностики деформаций тел позвонков наибольшее распространение получил визуальный полуколичественный метод, предложенный Genant [16]. Метод основан на оценке обычных рентгенограмм позвоночника в боковой проекции радиологами или опытными клиницистами с целью выявления переломов позвонков. Позвонки Th₄–L₄ оцениваются путем визуального осмотра. При отсутствии изменений конфигурации позвонок расценивается как нормальный (степень деформации 0). Слабая деформация тела позвонка (степень 1) определяется в том случае, если снижение высоты любого отдела (переднего, заднего или среднего) составляет 20–25% и площадь поверхности тела позвонка уменьшается на 10–20%. При этом говорят о наличии определенного (установленного) перелома позвонка. Деформация тела позвонка определяется как умеренная (степень 2) при снижении высоты позвонка в любом отделе на 25–40% и уменьшении площади тела позвонка на 20–40%. Тяжелая (степень 3) деформация позвонка соответствует снижению высоты и площади поверхности тела позвонка более чем на 40%. Степень деформации 0,5 используется для обозначения пограничных деформаций позвонков, которые не могут расцениваться как определенный перелом (рис. 2 [17]).

Показания для проведения морфометрии позвоночного столба:

- снижение роста на 2 см и более за 1–3 года или на 4 см и более по сравнению с возрастом в 25 лет;
- грудной кифоз;
- уменьшение расстояния между нижними ребрами и крылом подвздошной кости (2 пальца и менее).

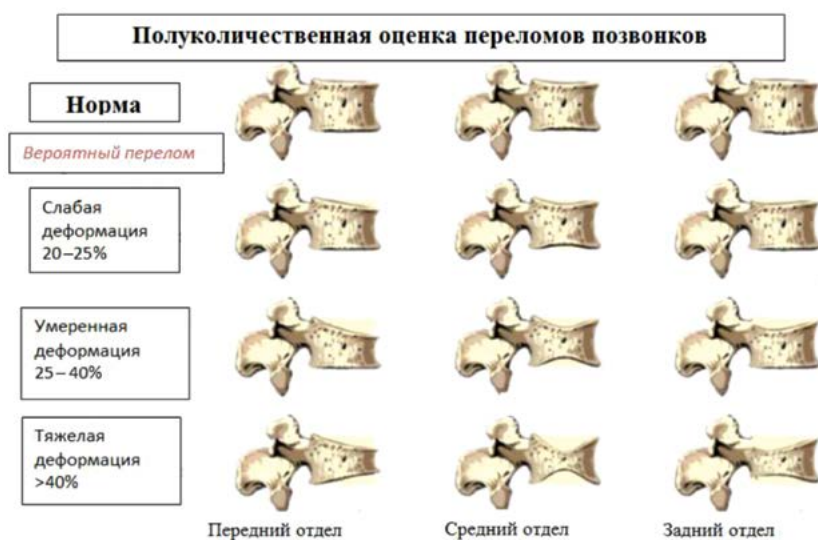


Рис. 2. Морфометрическая оценка компрессий позвонков по Genant

Fig. 2. Morphometric assessment of vertebral compression according to Genant

«Золотым стандартом» инструментальной диагностики ОП является ДРА осевого скелета (первых четырех поясничных позвонков и проксимальных отделов бедренных костей). Для оценки состояния костной ткани проводится сравнение результата обследуемого с нормальными данными МПКТ молодых здоровых лиц, достигших пика костной массы (Т-критерий), либо со средними значениями МПКТ лиц того же возраста (Z-критерий). Результат сравнения выражается в количестве стандартных отклонений (СО). Т-критерий используется для диагностики ОП у женщин в менопаузе и мужчин старше 50 лет, при анализе результатов денситометрии у детей старше 5 лет, подростков, женщин репродуктивного возраста и мужчин младше 50 лет используют Z-критерий.

Оценка Т-критерия согласно рекомендациям ВОЗ:

- >-1 СО – нормальные показатели МПКТ;
- от -1 до $-2,5$ СО – остеопения;
- менее $-2,5$ – ОП.

При значениях Т-критерия менее $-2,5$ и наличии у пациента низкотравматических переломов в анамнезе говорят о выраженном или тяжелом ОП. При использовании Z-критерия у вышеуказанных категорий лиц судят о снижении костной массы по сравнению с возрастной нормой при значениях этого показателя менее чем -2 СО.

Хотя применение ДРА для диагностики первичного ОП является приоритетным методом инструментального исследования, прямое соотношение данных МПКТ и риска низкоэнергетических переломов при ГКОП все еще остается предметом изучения. Установлено, что переломы на фоне ГКОП случаются при более высоких значениях денситометрических показателей, чем при постменопаузальном ОП, и это необходимо учитывать с целью назначения медикаментозной терапии. Недостаточная прогностическая ценность метода ДРА при оценке состояния костной ткани на фоне длительного приема ГК объясняется несколькими причинами: быстрыми темпами потерь МПКТ в начале приема препаратов (чем выше скорость снижения МПКТ, тем выше риск переломов), сложными механизмами влияния ГК как на клетки костной ткани, так и на несkeletalные факторы риска переломов, влиянием основного заболевания. При ГКОП негативный эффект ГК на остеобласты и остециты проявляется преимущественно нарушением микроархитектуры губчатой кости, снижением количества и толщины костных трабекул, разрушением межтрабекулярных соединений. Эти качественные изменения не отражаются в полной мере на показателях МПК, измеряемых с помощью стандартных неинвазивных методов диагностики ОП, таких как ДРА.

Таким образом, диагноз ОП у пациентов, получающих терапию ГК, должен быть установлен при значении Т-критерия, равном или ниже $-1,5$ для женщин в менопаузе и мужчин старше 50 лет. С целью постановки диагноза ГКОП у женщин в пременопаузе и мужчин младше 50 лет следует ориентироваться не только на показатели Z-критерия, равные или ниже $-2,0$, но и учитывать наличие факторов риска переломов.

Проведение ДРА с целью оценки состояния костной ткани и прогнозирования риска низкоэнергетических переломов рекомендуется всем лицам, которые получают либо которым планируется назначение ГК в дозе более $7,5$ мг/сут по преднизолону. Метод ДРА имеет неоспоримую ценность для мониторинга эффективности антиостеопоротической терапии ГКОП, при этом повторное денситометрическое исследование может быть проведено в более короткие сроки (через 6 месяцев) по сравнению с оценкой эффективности лечения других форм ОП, когда оценка ДРА в динамике планируется не ранее чем через год после начала медикаментозного лечения. При денситометрической оценке лечения динамика считается положительной, если при повторном исследовании минеральная плотность костной ткани увеличилась больше чем на 2%, при динамике данных денситометрии $\pm 2\%$ можно говорить о стабилизации процесса, а если данные МПК снизились больше чем на 2% – динамика отрицательна. При появлении новых низкоэнергетических переломов динамика остеопоротического процесса считается отрицательной.

Таблица 3

Категории факторов риска остеопоротических переломов у пациентов, принимающих ГК

Table 3

Fracture risk categories in GC-treated patients

	Лица старше 40 лет	Лица младше 40 лет
Высокий риск	Низкоэнергетический перелом в анамнезе Т-критерий $\leq -2,5$ для мужчин старше 50 лет и женщин в менопаузе Значение FRAX для перелома ПООБ $\geq 3\%$ Значение FRAX для основных остеопоротических переломов $\geq 20\%$	Низкоэнергетический перелом в анамнезе
Средний риск	Значение FRAX для перелома ПООБ $< 3\%$ Значение FRAX для основных остеопоротических переломов 10–19%	Z-критерий ≤ -3 или высокие темпы потери костной массы ($\geq 10\%$ в течение года) и продолжительность терапии ГК в дозе $\geq 7,5$ мг более 6 месяцев
Низкий риск	Значение FRAX для перелома ПООБ $\leq 1\%$ Значение FRAX для основных остеопоротических переломов $< 10\%$	Отсутствуют факторы риска, кроме приема ГК

Таким образом, важную роль в диагностике ГКОП и определении тактики лечения играет оценка факторов риска низкоэнергетических переломов. Принципы стратификации риска представлены в табл. 3 (адаптировано из [18]).

Основное значение клинических лабораторных исследований состоит в исключении вторичных форм ОП, оценке метаболизма костной ткани с целью выбора лекарственного средства и динамического контроля для оценки эффективности проводимой терапии. Лабораторная диагностика ГКОП включает проведение общего анализа крови (ускорение СОЭ может свидетельствовать о высокой активности основного заболевания, в некоторых случаях требует исключения онкологического процесса, миеломной болезни), биохимического анализа крови (оценка уровня общего белка, альбумина, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, уровня креатинина в крови с подсчетом скорости клубочковой фильтрации). Рекомендуется оценка содержания общего витамина D (25(OH)D), паратиреоидного гормона с целью исключения вторичного гиперпаратиреоза, который может развиваться на фоне длительного приема ГК, особенно у пожилых людей, определение йодсодержащих гормонов щитовидной железы. Рекомендуется определение маркера костной резорбции β -crosslaps в крови с целью дифференциальной диагностики снижения МПКТ, а также при назначении антирезорбтивной терапии исходно и через 3 месяца с целью ранней оценки эффективности лечения и приверженности к терапии.

■ ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Вопрос о необходимости проведения профилактических либо лечебных мероприятий должен рассматриваться одновременно с назначением терапии ГК на период более трех месяцев. Стратегия профилактики ГКОП заключается в рациональной терапии основного заболевания, назначении минимальных эффективных доз ГК, снижении дозы ГК вплоть до полной отмены при достижении терапевтического эффекта. Предотвращение дальнейшей потери МПКТ и переломов у пациентов с низкой МПКТ и/или наличием переломов в анамнезе на фоне проводимой терапии системными ГК следует рассматривать как вторичную профилактику ОП или лечение.

Рекомендации по профилактике ГКОП включают:

- пропаганду здорового, активного образа жизни;
- регулярные физические упражнения для укрепления мышц, увеличения костной массы и улучшения координации движений;
- достаточную инсоляцию;
- адекватное питание с достаточным потреблением кальция и витамина D;
- отказ от курения, избыточного употребления алкоголя;
- профилактику бытовых падений и травм;
- использование в группах риска протекторов бедра, корсетов для позвоночника, ортезов и т. д.

Препараты кальция. Назначение препаратов кальция в сочетании с витамином D показано всем пациентам независимо от дозы и длительности приема ГК. Суточное потребление кальция с продуктами питания и препаратами кальция на фоне приема ГК должно составлять 1200–1300 мг. Для улучшения абсорбции кальция препараты кальция следует принимать в разовой дозе не более 500–600 мг, запивая достаточным количеством жидкости и не сочетая с одновременным приемом молочных продуктов. Одновременный прием продуктов питания, содержащих оксалаты (щавель, шпинат) и фитин (крупы), снижает всасываемость кальция.

Противопоказаниями для назначения препаратов кальция являются гиперкальциемия (повышение уровня кальция в крови более 2,7 ммоль/л), гиперпаратиреоз, передозировка витамина D, декальцинирующие опухоли (миеломная болезнь, костные метастазы), саркоидоз, гиперкальциурия (экскреция кальция с мочой $>7,5$ ммоль/сут (300 мг/сут)). Относительные противопоказания для назначения препаратов кальция – мочекаменная болезнь и выраженный атеросклероз.

Витамин D. Пациентам с ГКОП рекомендовано поддерживать концентрацию общего витамина D (25(OH)D) в сыворотке не менее 30 нг/мл, а оптимально – выше 50 нг/мл в течение всего года. Основным источником витамина D является ультрафиолетовое излучение, которое стимулирует выработку витамина D в коже. В связи с этим дефицит витамина D является эндемическим заболеванием севернее или южнее 40° долготы в Северном и Южном полушариях, где в течение всего года мало солнечных дней. К таким регионам относится и Республика Беларусь. С целью поддержания уровня 25(OH)D в пределах нормальных значений (30–50 нг/мл) рекомендовано назначение холекальциферола в дозах не менее 800 МЕ в день, однако в некоторых случаях, особенно у лиц пожилого возраста, может потребоваться прием более высоких доз – 1000–2000 МЕ в сутки либо 50 000 МЕ 1 раз в месяц. При выраженном дефиците витамина D с целью его коррекции у пожилых лиц, пациентов, страдающих нарушением функции почек, возможно назначение активных аналогов витамина D, при этом необходимо помнить о более тщательном контроле уровня витамина D и кальция в сыворотке крови.

Бисфосфонаты (БФ). В настоящее время с целью терапии ОП применяют азотсодержащие БФ. Азотсодержащие БФ обладают свойством проникать в ОК и ингибировать фarnезилпиروفосфатсинтетазу – фермент, участвующий в процессах превращения мевалоната и посттрансляционной модификации (пренилировании) ряда регуляторных белков, необходимых для поддержания структуры и функции ОК, что в итоге приводит к ускорению их апоптоза. Таким образом, БФ способствуют замедлению процессов костной резорбции, изменению баланса костного ремоделирования в пользу формирования костной ткани, особенно в начале терапии, а также снижению риска переломов [19]. БФ широко используются в повседневной клинической практике и представлены препаратами с разными способами введения (пероральный и внутривенный) и частотой приема (ежедневно, еженедельно, ежемесячно и ежегодно). При пероральном приеме биодоступность БФ в ЖКТ составляет от 1 до 10%. Частичное всасывание препарата происходит в желудке, а основное – в тонком кишечнике, невсосавшаяся часть (до 99%) выделяется с калом в неизмененном виде. В процессе всасывания пероральные БФ потенциально могут повреждать слизистую оболочку ЖКТ, особенно верхних его

отделов, в результате прямого повреждающего действия, так как они являются кислотами, а также опосредованно вследствие выработки митохондриального супероксида и перекисного окисления липидов [20]. В кровотоке БФ связываются с белками плазмы и переносятся в кальцифицированные ткани либо элиминируются через почки преимущественно путем клубочковой фильтрации. В связи с этим не рекомендуется назначение БФ, особенно парентеральных, пациентам с почечной недостаточностью и показателями клиренса креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м². В костной ткани БФ связываются с кристаллами гидроксиапатита, которые особенно доступны для связывания в участках с высоким уровнем костного метаболизма. Таким образом, распределение БФ в костях скелета неоднородно, более высокое содержание наблюдается в участках с локально повышенным уровнем костного обмена, например, при метастатическом поражении костей или болезни Педжета. В костной ткани БФ могут сохраняться в связи с гидроксиапатитом в течение длительного времени, активизируясь в новых локусах ремоделирования.

Противопоказания к назначению БФ:

- повышенная чувствительность к БФ или другим компонентам препарата;
- гипокальциемия: при назначении всех БФ, используемых для лечения ОП, следует устранить гипокальциемию;
- беременность и кормление грудью;
- тяжелое нарушение функции почек (креатинин сыворотки крови >200 мкмоль/л (2,3 мг/дл) или клиренс креатинина <30 мл/мин).

Многочисленные рандомизированные исследования показали, что прием БФ (алендронат, ризедронат, золедронат и ибандронат) увеличивает МПКТ у пациентов, получающих ГК [21–24]. В Кокрановском обзоре 2016 года, который включал анализ 12 рандомизированных исследований, было показано, что у участников, принимавших БФ, наблюдалось снижение риска новых переломов позвонков на 43% (95% ДИ 9–65) по сравнению с теми, кто получал препараты кальция и/или витамина D [25]. При этом у пациентов, получавших БФ в течение 3–5 лет, серьезные побочные эффекты, включая атипичные переломы бедренной кости и остеонекроз челюсти, наблюдались редко (<0,01% и <0,001% соответственно) [26, 27].

Деносумаб – препарат для таргетной терапии ОП различной этиологии из группы генно-инженерных биологических препаратов. Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2) к RANK-L, которое связывает RANK-L и блокирует его взаимодействие с соответствующим рецептором на поверхности ОК. В результате деносумаб ингибирует созревание, выживание и активацию ОК, что приводит к снижению костной резорбции в кортикальной и трабекулярной кости, увеличению костной массы и снижению риска вертебральных и невертебральных переломов. Деносумаб выпускается в предзаполненных шприцах в дозе 60 мг, режим введения – 1 подкожная инъекция каждые 6 месяцев. В течение всего периода лечения пациент должен принимать препараты кальция и витамина D. Эффективность деносумаба в лечении ГКОП была продемонстрирована в нескольких исследованиях. Сравнительный анализ применения деносумаба и ризедроната у пациентов, принимающих ГК, выявил, что при назначении в стандартном режиме через 24 месяца деносумаб превосходил ризедронат в отношении увеличения МПКТ в поясничном отделе позвоночника (6,2% и 1,7%; $p<0,001$) и ПОВК (3,1% и 0,0%; $p<0,001$) [28]. Сравнение эффективности деносумаба и алендроната у пациентов с ревматической патологией и нарушением функции почек показало, что деносумаб был сравним с алендроновой кислотой по темпам снижения маркеров костной резорбции, а увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника было статистически значимо выше в группе деносумаба (+5,3%) по сравнению с алендронатом (+2,0%) [29]. У пациентов с РА терапия деносумабом позволила достоверно увеличить МПКТ в поясничном отделе позвоночника и ПОВК, стабилизировать МПКТ в дистальных отделах предплечья независимо от приема ГК [30]. Результаты приведенных исследований позволяют положительно оценить эффект терапии деносумабом при ГКОП.



Поскольку деносумаб действует путем блокирования RANK-L и не влияет на клетки иммунной системы, прием деносумаба не сопровождается повышением риска инфекций [31]. Еще один важный вопрос, касающийся длительного приема антирезорбентов, – возникновение атипичных переломов бедренной кости и остеонекроза челюсти. Данные нежелательные явления регистрируются редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) и ассоциированы с длительным приемом препаратов – более 8–10 лет [32]. Поскольку деносумаб не элиминируется почками, его назначение не противопоказано пациентам с нарушениями функции почек.

Необходимо учитывать, что после прекращения приема деносумаба наблюдается обратный эффект по типу феномена рикошета, характеризующийся быстрым увеличением маркеров костной резорбции до уровней выше исходного и быстрым снижением МПКТ, а также повышением риска переломов позвонков, особенно у постменопаузальных женщин с анамнезом переломов до начала терапии [33]. В связи с этим многие эксперты рекомендуют продолжать антирезорбтивную терапию БФ после прекращения приема деносумаба, особенно у пациентов с высоким риском переломов. В повседневной практике это не всегда легко выполняемая задача, так как многие пациенты получают терапию деносумабом из-за желудочно-кишечной непереносимости пероральных БФ либо в связи с нарушением функции почек. Кроме того, не все врачи и пациенты осведомлены о повышении риска переломов после прекращения приема деносумаба.

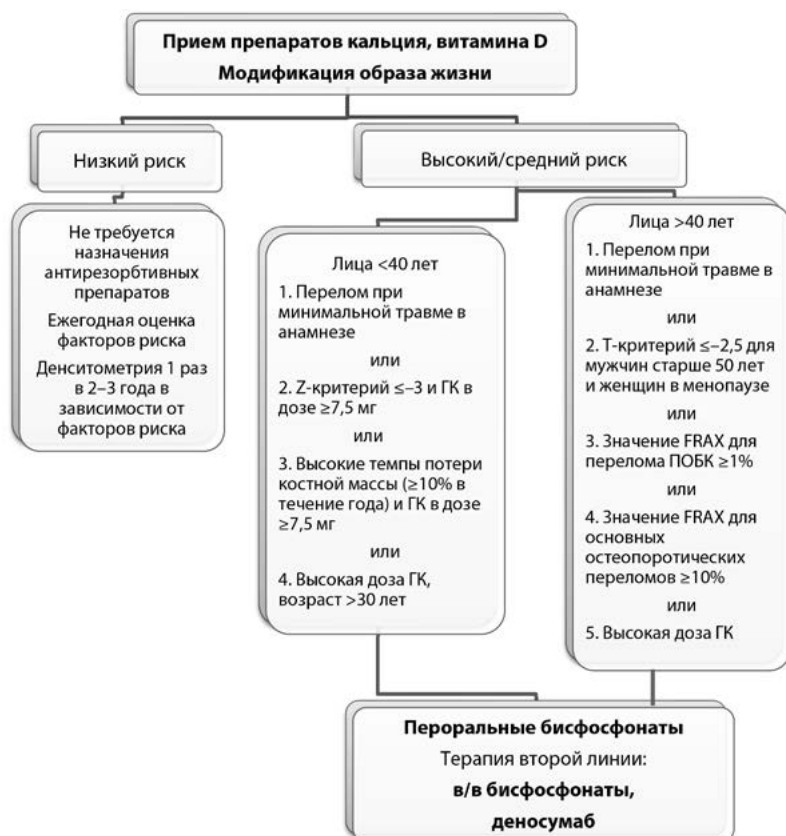


Рис. 3. Тактика ведения пациентов с ГКОП
Fig. 3. Tactics of managing patients with GCOP

Таким образом, с учетом более высокой эффективности деносумаба по сравнению с БФ в отношении динамики прироста МПКТ целесообразно рассмотреть деносумаб в качестве иницирующей терапии ГКОП у пациентов с высоким риском переломов, наличием коморбидности, особенно нарушений функции почек, при приеме высоких доз ГК. В таких случаях возможно назначение деносумаба на период 12–24 месяцев с целью более быстрого увеличения МПК и в последующем перевод пациента на пероральные либо парентеральные БФ.

Тактика ведения пациентов и выбора антирезорбтивной терапии при ГКОП представлена на рис. 3.

ГК по-прежнему остаются важным методом фармакотерапии как в ревматологии, так и в других разделах медицины, однако назначение ГК должно иницироваться только после всесторонней оценки всех за и против глюкокортикоидной терапии, выбора оптимальной дозы ГК и серьезного обсуждения с пациентом ее возможных последствий с целью их своевременной профилактики. Прием ГК связан с повышенным риском ОП и остеопоротических переломов, и клиницисты должны иметь больше информации о глобальном бремени этого состояния.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kanis J.A. A Meta-Analysis of Prior Corticosteroid Use and Fracture Risk. *J. of bone and mineral research*. 2004;893–899.
2. Hooven F.H. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW): rationale and study design. *Osteoporos Int*. 2009;20(7):1107–1116.
3. Sokka T., Kautiainen H., Toloza S. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1491–6.
4. Roubille C., Rincheval N., Dougados M. Seven-Year tolerability profile of glucocorticoids use in early rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1797–802.
5. Porta S. Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus. Ten Questions and Some Issues. *J. Clin. Med*. 2020;9:2709. doi: 10.3390/jcm9092709
6. van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Cooper C. A meta-analysis of the epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos. Int*. 2002;13:777–787.
7. Kaji H., Yamauchi M., Chihara K., Sugimoto T. The threshold of bone mineral density for vertebral fracture in female patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocr J*. 2006;53(1):27–34.
8. Saag K.G. Trends in prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Rheumatol*. 2006;33:1651–1657.
9. Ericson-Neilsen W., Kaye A.D. Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues. *Ochsner J*. 2014;14(2):203–7.
10. Chotiarmwong P., McCloskey E.V. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(8):437–447. doi: 10.1038/s41574-020-0341-0
11. Angeli A., Guglielmi G., Dovic A., Capelli G., de Feo D., Giannini S. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone*. 2006;39:253259.
12. Amiche M.A., Abtahi S., Driessen J.H.M., Vestergaard P., de Vries F., Cadarette S.M., Burden A.M. Impact of cumulative exposure to high-dose oral glucocorticoids on fracture risk in Denmark: a population-based case-control study. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):30. doi: 10.1007/s11657-018-0424-x
13. Güler-Yüksel M., Hoes J.N., Bultink I.E.M., Lems W.F. Glucocorticoids, Inflammation and Bone. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(5):592–606.
14. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenham L., Zhang B., Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. June, 2000. *J Bone Miner Res*. 2005;20(8):1487–1494.
15. Kanis J.A., Johansson H., Oden A., McCloskey E. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011;22:809–816.
16. Genant H.K., Wu C.Y., van Kuijk C. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8:1137–1148.
17. Guglielmi G. Vertebral morphometry: current methods and recent advances. *Eur Radiol*. 2008;18:1484–1496.
18. Buckley L. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & rheumatology*. 2017;69(8):1521–1537. doi: 10.1002/art.40137
19. Cremers S., Drake M.T., Ebetino F.H., Bilezikian J.P., Russell R.G.G. Pharmacology of bisphosphonates. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(6):1052–1062.
20. Nagano Y., Matsui H., Shimokawa O. Bisphosphonate-induced gastrointestinal mucosal injury is mediated by mitochondrial superoxide production and lipid peroxidation. *J Clin Biochem Nutr*. 2012;51:196–203.
21. Adachi J.D., Saag K.G., Delmas P.D. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum*. 2001;44:202–11.
22. Okada Y., Nawata M., Nakayama S., Saito K., Tanaka Y. Alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy. *J Rheumatol*. 2008;35:2249–54.
23. Hakala M., Kröger H., Valleala H. Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:260–6.
24. Reid D.M., Devogelaar J.P., Saag K. Zoledronic acid and risendronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1253–63.
25. Allen C.S., Yeung J.H., Vandemeer B., Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD001347.
26. Khow K.S., Shibu P., Yu S.C., Chehade M.J., Visvanathan R. Epidemiology and postoperative outcomes of atypical femoral fractures in older adults: a systematic review. *J Nutr Health Aging*. 2017;21:83–91.
27. Khan A.A., Morrison A., Hanley D.A. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30:3–23.
28. Saag K.G., Wagman R.B., Geusens P., Adachi J.D., Emkey R. Denosumab versus risendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(6):445–54.
29. Iseri K., Iyoda M., Watanabe M., Matsumoto K., Sanada D., Inoue T. The effects of denosumab and alendronate on glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with glomerular disease: a randomized, controlled trial. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193846. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193846>
30. Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Smirnov A.V. Experience of using denosumab in the treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoids. *Sovremennaya revmatologiya*. 2018;12(2):50–57. (in Russian)
31. Curtis J.R., Xie F., Yun H., Saag K.G., Chen L., Delzell E. Risk of hospitalized infection among rheumatoid arthritis patients concurrently treated with a biologic agent and denosumab. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1456–64.
32. Black D.M., Abrahamsen B., Bouxsein M.L., Einhorn T., Napoli N. Atypical femur fractures – review of epidemiology, relationship to bisphosphonates, prevention and clinical management. *Endocr Rev*. 2018. Available at: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00001>
33. Cummings S.R., Ferrari S., Eastell R., Gilchrist N., Jensen J.B., McClung M. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res*. 2018;33(2):190–8.