

А.Н. Беловол, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, И.И. Князькова, д.м.н., кафедра внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз

Глюкокортикоиды (ГК) на протяжении 60 лет применяются в клинической практике и входят в арсенал обязательных средств современной терапии различных заболеваний. Благодаря выраженному противовоспалительному и иммуносупрессивному эффектам они широко используются в различных областях медицины (ревматологии, гематологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, дерматологии, трансплантологии). Так, в Великобритании терапия ГК получает около 1% взрослого населения с увеличением до 2,4% среди лиц в возрасте 70-79 лет. В настоящее время накоплен огромный опыт, касающийся показаний, противопоказаний, лечебного и побочного эффектов ГК. В то же время длительный прием ГК приводит к развитию многочисленных осложнений, среди которых особое место занимает глюкокортикоидиндуцированный остеопороз (ГКИ-ОП). Впервые связь между снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и избытком ГК была отмечена в 1932 г. Кушингом, который при аутопсийном исследовании обнаружил остеопению в позвоночнике у 6 из 8 больных, погибших от «неясного полигландулярного синдрома». В последующих исследованиях доказано, что лечение ГК может приводить к потере костной массы и переломам костей скелета. Продемонстрировано, что ГКИ-ОП развивается у 30-50% пациентов, длительные время принимающих ГК. Стероидный остеопороз (ОП) возникает у лиц любого пола и возраста и обуславливает более половины случаев ОП в молодом возрасте с увеличением относительного риска развития остеопоротических переломов у пациентов пожилого и старческого возраста. По распространенности ГКИ-ОП занимает второе место среди всех форм ОП, уступая только постменопаузальному и сенильному.

Наиболее характерными для ГКИ-ОП являются переломы позвонков. Остеопоротические переломы, особенно переломы бедра и позвонков, приводят к болевому синдрому, беспомощности, частым госпитализациям, снижению качества жизни и обуславливают высокий уровень летальности. Низкоэнергетические переломы среди больных, принимающих ГК, встречаются в 23 раза чаще, чем в популяции. При сопоставимых значениях МПКТ распространенность новых переломов позвонков в течение года при ГКИ-ОП была в 3-15 раз выше, чем при постменопаузальном. Перелом одного позвонка по разным данным увеличивает риск последующего перелома позвонков в 4-12 раз, а также риск переломов костей периферического скелета и шейки бедра. При этом число случаев смерти от перелома шейки бедра у женщин равно числу погибших от рака молочной железы и в 4 раза больше, чем от рака эндометрия. Социально-экономическая значимость остеопоротических переломов обусловлена также высокой стоимостью лечения и реабилитации больных после перелома. Так, стоимость года лечения после перелома бедра с включением госпитального периода, последующей реабилитации и непрямым затратам в Бельгии составляет 15 тыс. евро, в Великобритании – 12 тыс. фунтов стерлингов, в Канаде – 26,5 тыс. канадских долларов.

По данным метаанализа при длительном приеме ГК 5 мг/сут и более в преднизолоновом эквиваленте относительный риск переломов любой локализации составляет 1,91, переломов бедра – 2,01, переломов позвонков – 2,86 по сравнению с лицами того же возраста

и пола, не принимающими пероральные ГК. Риск переломов возрастает с увеличением суточной дозы ГК. Наиболее высок риск при длительном лечении пероральными формами ГК в дозе 7,5 мг/сут и более в преднизолоновом эквиваленте. Однако даже доза 2,5-7,5 мг/сут достоверно увеличивает риск переломов позвонков и бедра, что указывает на отсутствие безопасной дозы пероральных ГК.

Опыт применения ГК в клинической практике позволяет сформулировать следующие положения:

1. Назначение системных ГК продолжительностью более 3 мес приводит к снижению МПКТ и значительному повышению риска переломов позвоночника и шейки бедра.
2. При ГКИ-ОП переломы возникают при более высоких, чем при постменопаузальном или сенильном остеопорозе, значениях МПКТ.
3. Скорость потери МПКТ резко увеличивается в первые месяцы приема препарата. Не существует безопасной дозы.
4. Применение высоких доз ГК и большая продолжительность терапии низкими дозами могут привести к значительному дефициту МПКТ.
5. Для оценки риска переломов пациентам, принимающим ГК более 3 мес, рекомендуется измерение МПКТ с использованием рентгеновской денситометрии.
6. Прием системных ГК в дозе $\geq 7,5$ мг/сут продолжительностью свыше 3 мес требует назначения профилактических и лечебных мероприятий.
7. Прием системных ГК в дозе $< 7,5$ мг/сут свыше 3 мес требует наблюдения и обследования для решения вопроса о необходимости

проведения профилактических и лечебных мероприятий (оценка факторов риска, рентген позвоночника, денситометрия).

Патогенетические пути развития ГКИ-ОП связаны с основными механизмами, лежащими в основе их биологического действия, и опосредуются ГК-рецепторами, которые экспрессируются на остеобластах и остеокластах (рис.). Гистоморфометрические исследования позволили доказать, что ГК приводят к уменьшению количества остеобластов, а также ускоряют апоптоз остеоцитов. Индуцированный ГК апоптоз остеоцитов, по-видимому, объясняет снижение прочности костей еще до снижения костной массы. Избыток ГК также уменьшает продукцию остеокластов, но при этом продолжительность жизни остеокластов увеличивается, и наоборот, продолжительность жизни остеобластов уменьшается. Как следствие этого при длительном воздействии избытка ГК происходит нарушение ремоделирования костной ткани со значительным замедлением ее формирования и опережающей резорбцией.

Значительную роль играет нарушение абсорбции кальция в кишечнике, что определяется в первые недели лечения ГК и имеет дозозависимый эффект. Одновременно с этим снижается почечная канальцевая реабсорбция и усиливается потеря кальция с мочой. Это приводит к отрицательному балансу кальция в организме и транзиторной гипокальциемии, что в свою очередь стимулирует секрецию паратиреоидного гормона и усиливает резорбцию костной ткани и ассоциируется с увеличением риска переломов бедра. Витамин D повышает всасывание в кишечнике кальция и может играть определенную роль в поддержании мышечной силы. При этом развитие ОП и увеличение риска переломов отражает дефицит витамина D или резистентность к витамину D, по крайней мере, у пациентов пожилого возраста.

Ускорение резорбции обусловлено также и развитием вторичного гиперпаратиреоза у многих больных. Кроме того, прямое воздействие



А.Н. Беловол

на остеобласты приводит к снижению их функциональной активности и дифференцировки. Еще одним потенциальным механизмом действия ГК является их влияние на синтез половых гормонов, что связано как с подавлением выделения гонадотропинов, так и прямым негативным влиянием на половые железы у мужчин и женщин. В свою очередь дефицит этих гормонов, обладающих анаболической активностью, создает предпосылки для развития ОП.

Оценка риска. Перед назначением ГК необходимо провести оценку факторов риска ОП, в соответствии с которой определяется тактика ведения пациента (рис.). Установлено, что на возникновение и течение ГКИ-ОП оказывают влияние традиционные (общепринятые) факторы риска ОП: женский пол, состояние менопаузы, возраст, низкий индекс массы тела, низкая МПКТ, семейный анамнез ОП, низкая физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем, дефицит витамина D, недостаточное потребление кальция, гипогонадизм, ранняя менопауза, длительная иммобилизация и др. При этом женщины в постменопаузе составляют группу наиболее высокого риска развития ГКИ-ОП.

Наиболее точным методом оценки состояния МПКТ является двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (абсорбциометрия) (DEXA). Наиболее ранние изменения отмечаются в поясничном отделе позвоночника. Поэтому всем пациентам, получающим ГК > 3 мес, рекомендуется проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости. В последующем следует контролировать потерю МПКТ, для чего проводится повторное исследование через 1-2 года. При снижении МПКТ на 1,5 СО и более по Т-критерию показано назначение антиостеопоротических препаратов.

Лечение. Из немедикаментозных методов следует выделить образовательные программы, включающие следующие мероприятия: отказ от вредных привычек, здоровый образ жизни, обеспечение полноценного питания с достаточным потреблением кальция и витамина D, умеренная физическая нагрузка, ежедневная ходьба. Для предупреждения переломов также весьма важна профилактика падений. При высоком риске перелома проксимального отдела бедренной кости рекомендуется ношение протекторов бедра.

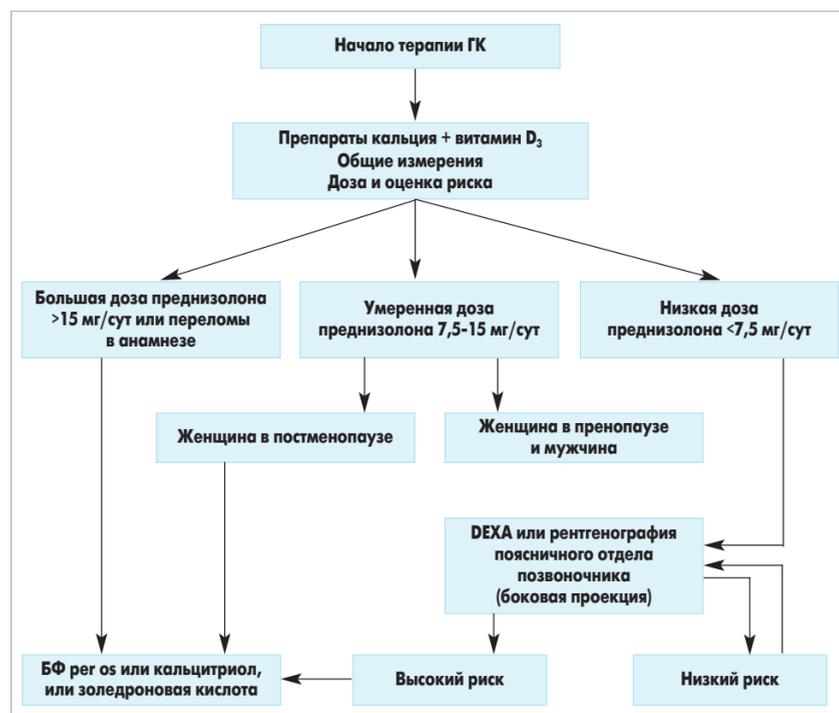


Рис. Алгоритм профилактики переломов у пациентов, начинающих прием ГК [22]

БФ – бисфосфонаты; DEXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

Таблица 1. Рекомендации по профилактике ГКИ-ОП (American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis // http://www.rheumatology.org/practice/clinical/guidelines/GIOP_Guidelines_Nov_2010.pdf с изменениями)

Доза ГК	≥ 5 мг/сут
Показание к назначению препаратов кальция и витамина D	Да
Показание к проведению денситометрии перед назначением БФ	Да, если: - прием ГК ≥ 6 мес
Оценка Т-критерия перед началом терапии БФ	Не указано
Показания к назначению БФ	Преднизолон ≥ 5 мг в течение ≥ 6 мес

Таблица 2. Рекомендации по лечению ГКИ-ОП (American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis с изменениями)

Доза ГК	≥ 5 мг/сут
Показание к назначению препаратов кальция и витамина D	Да
Показание к проведению денситометрии перед назначением БФ	Да
Показания к назначению БФ	Показатель МПКТ (Т-критерий) < -1
БФ – бисфосфонаты; ГК – глюкокортикоиды; МПКТ – минеральная плотность костной ткани.	



В.М. Коваленко



О.П. Борткевич



Ю.В. Білявська



практиці, а з іншого – для вибору оптимальної діагностично-лікувальної тактики потребують суміжного спостереження у офтальмологів та фахівців, які спеціалізуються на щелепно-лицьовій патології. Саме мультидисциплінарний аспект хвороби, відсутність золотого стандарту в діагностичних підходах зумовили необхідність розробки та валідації класифікаційних критеріїв.

У першу чергу експертами робочої групи під егідою ACR було сформульовано характеристики, які стали основою дефініції синдрому Шегрена. На підставі консенсусного рішення визначено, що синдром Шегрена – це:

- системне поліорганне аутоімунне захворювання;
- стан, який має хронічний прогресуючий перебіг та характеризується, але не обмежується секреторною дисфункцією.

небезпечні побічні явища та вплив на коморбідний фон пацієнта, необхідне проведення масштабних клінічних досліджень, критерії включення до яких мають бути чітко визначеними, простими та характеризуватися достатнім рівнем специфічності. Експерти робочої групи також звертали увагу на той факт, що критерії мають базуватися на загальнодоступних об'єктивних тестах, які чітко асоціюються із системними/аутоімунними проявами та окремими симптомами ураження (офтальмологічними, з боку ротової порожнини). Для реалізації цього завдання було проаналізовано реєстр близько 1618 пацієнтів із синдромом Шегрена (SIC-SA реєстр).

У результаті консенсусу міжнародної мультидисциплінарної команди експертів, до якої, окрім ревматологів, офтальмологів та фахівців із щелепно-лицьової патології, увійшли епідеміологи та статистики, було сформульовано попередні класифікаційні критерії синдрому Шегрена (табл. 2).

Перед застосуванням наведених критеріїв синдрому Шегрена з урахуванням можливості перехресної клінічної симптоматики у пацієнтів необхідно виключати такі стани:

- опроміненням ділянки голови, шії в анамнезі;
- вірусний гепатит С;
- набутий синдром імунодефіциту;
- саркоїдоз;
- амілоїдоз;
- синдром «трансплантат проти господаря»;
- Ig4-асоційований стан.

Валідність розроблених критеріїв було перевірено на 303 пацієнтах, і встановлено, що чутливість становила 92,5% (95% довірчий інтервал 80-98,4), специфічність – 95, 4% (95% ДІ 92,2-97,6).

Ще донедавна обмеженість терапевтичних підходів у хворих на синдром Шегрена зумовлювала те, що розробка класифікаційних критеріїв мала на меті

Таблиця 1. Попередні класифікаційні критерії РПМ

Симптоми	Бали без УЗД	Бали з УЗД
Тривалість ранкової скруті >45 хв	2	2
Біль або обмеження рухливості кульшового суглоба	1	1
Відсутність РФ та АЦЦП	2	2
Відсутність залучення інших суглобів	1	1
Щонайменше один плечовий суглоб із субдельтоїдним бурситом та/або теносиновітом m. biceps, та/або синовітом плечового суглоба (заднім чи аксиллярним) і щонайменше один кульшовий суглоб із синовітом та бурситом трохантера	НД	1
Обидва плечові суглоби із субдельтоїдним бурситом, теносиновітом m. biceps або синовітом плечового суглоба	НД	1

Примітка: УЗД – ультразвукове дослідження; РФ – ревматоїдний фактор; АЦЦП – антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду; НД – немає даних.

Таблиця 2. Класифікаційні критерії синдрому Шегрена

Класифікаційним критеріям синдрому Шегрена відповідають пацієнти з типовими симптомами/синдромами, які мають щонайменше дві з трьох ознак:
1. Серопозитивні результати anti-SSA/Ro та/або anti-SSB/La, або позитивні результати визначення РФ та титр АНА 1:320 у сироватці крові
2. Вогнищевий лімфоцитарний сіалоаденіт за результатами біопсії слинних залоз (з підрахунком вогнищ згідно з прийнятими гістопатологічними методами з фокус-числом $\geq 1/4$ мм ²)
3. Сухий кератокон'юнктивіт з очним контрастним числом $\geq 3^{**}$ (за умови виключення пацієнтів, які використовують очні краплі від глаукоми; тих, яким виконували офтальмологічні оперативні втручання протягом останніх п'яти років)

Примітки: * з використанням гістопатологічних визначень та підрахунком фокус-числа, як описано раніше [Daniels T.E. et al., 2011]; ** з використанням очного контрастного числа, як описано раніше [Whitcher J.P. et al., 2009].

Незважаючи на те що починаючи з 1965 року було опубліковано 11 варіантів різноманітних класифікаційних та діагностичних критеріїв синдрому Шегрена, жодні з них не було схвалено ані ACR, ані EULAR.

Необхідність розробки нових класифікаційних критеріїв була також зумовлена потребою у стандартизації підходів до визначення та вибору терапевтичних стратегій, включаючи ініціацію лікування біологічними агентами. Для визначення ефективності та безпеки останніх, враховуючи потенційно

насамперед задовольнити потреби епідеміологічних досліджень. Поява нових біологічних імуномодельючих агентів та потенційна можливість їх використання в терапії синдрому Шегрена суттєво підвищили потребу в створенні чітких класифікаційних критеріїв. Валідність нових класифікаційних критеріїв ACR, підтверджена в тому числі й результатами аналізів на інших вибірках хворих, дозволяє рекомендувати їх як критерії включення до клінічних досліджень.

А.Н. Беловол, академик НАМН України, д.м.н., професор,
И.И. Князькова, д.м.н., кафедра внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології
Харьковского национального медицинского университета

Глюкокортикоиндуцированный остеопороз

Продолжение. Начало на стр. 72.

Для профилактики и терапии ГКИ-ОП применяют препараты с антирезорбтивным (антикатаболическим) эффектом или с анаболическим (повышающим костеобразование) действием.

Антирезорбтивные средства. Антирезорбтивные препараты ингибируют активность остеокластов, уменьшают костную резорбцию и предупреждают неблагоприятные эффекты ГК на жизнеспособность остеобластов и остеоцитов, благодаря чему снижается риск переломов. Существенно замедляют быструю потерю костной массы в начале терапии ГК могут активные метаболиты витамина D₃, такие как кальцитриол (0,25-0,5 мкг/сут). Результаты плацебо-контролируемых исследований и данные метаанализа свидетельствуют о том, что лечение БФ приводит к дозозависимому увеличению МПКТ и снижению риска позвоночных и позвоночных переломов на 30-50% у больных с первичным и ГКИ-ОП.

В метаанализе, включившем 13 клинических исследований с участием 842 пациентов, изучена эффективность БФ для предупреждения и лечения потери костной массы, вызванной приемом ГК. Результаты были представлены в виде средневзвешенной разницы процентного изменения в МПКТ группой, принимавшей БФ, и группой плацебо. Установлено, что в поясничном отделе позвоночника средняя разница МПКТ составила 4,3% (95% ДИ от 2,7 до 5,9). В шейке бедренной кости средневзвешенная разница составила 2,1% (95% ДИ от 0,01 до 3,8). Отмечена тенденция к 24% уменьшению количества переломов позвоночника. В настоящее время БФ рассматриваются как препараты первой линии при лечении ГКИ-ОП. Наибольший объем информации касается эффективного применения алендроната, ризедроната и золедроната, которые и рекомендованы для профилактики и лечения ГКИ-ОП в большинстве развитых стран. Предполагается, что механизм защитного действия БФ у больных с ГКИ-ОП заключается не только в ускорении апоптоза остеокластов, но в замедлении апоптоза остеоцитов, что показано на примере алендроната. Продемонстрировано, что прекращение приема БФ до завершения терапии ГК ведет к существенной потере МПКТ, что позволило рекомендовать лечение БФ на протяжении всего курса терапии ГК. Не следует забывать, что эффективность БФ может зависеть от сбалансированности поступления в организм кальция и витамина D.

В случае непереносимости пероральной терапии БФ переходят к внутривенным формам препаратов (памидронат и золедроновая кислота). Эффективность золедроновой кислоты изучена в исследовании HORIZON-GIO в сравнении с пероральным БФ ризедронатом. В исследовании вошли больные обоего пола, как длительно (>3 мес) принимающие ГК в дозе $\geq 7,5$ мг/сут (группа лечения), так и только начавшие их прием (группа профилактики). Пациенты имели различные заболевания, требующие длительной терапии ГК, но наиболее часто регистрировали ревматоидный артрит, ревматическую полимиалгию, системную красную волчанку и бронхиальную астму. При этом средние показатели МПКТ у больных, включенных в исследование, в группе лечения соответствовали остеопении (Т-критерий поясничного отдела позвоночника -1,34 (1,34) SD), а группе профилактики – нормальным значениям (-0,95 (1,45) SD). Через год в основной группе отмечена более высокая динамика МПКТ при отсутствии существенных различий по количеству переломов.

Анаболические препараты. Особое место в лечении тяжелого ОП занимает паратиреоидный гормон, оказывающий в малых дозах при прерывистом режиме введения анаболический эффект. Экспериментально установлено, что интермиттирующее введение рекомбинантного паратиреоидного гормона человека блокирует ГК-индуцированную супрессию образования костной ткани и увеличивает костную массу. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включившем 1637 женщин с постменопаузальным ОП, дополнительное назначение рекомбинантного паратиреоидного гормона человека (ПТГ 1-34, терипаратид) приводило к значительному снижению риска переломов позвоночника, тяжелых переломов позвонков и внепозвоночных переломов на фоне существенного увеличения МПКТ. Однако эффективность этого лекарственного средства при ГКИ-ОП не изучена.

Рекомендации

Поскольку женщины в постменопаузе, принимающие системные ГК, имеют самый высокий риск потери костной массы и переломов позвонков, им необходимо проводить профилактику ГКИ-ОП. У мужчин и женщин в пременопаузе мероприятия по профилактике ОП зависят от таких факторов, как МПКТ, предполагаемая длительность приема и доза ГК. БФ (алендронат и ризедронат) являются препаратами выбора для первичной профилактики ГКИ-ОП. При непереносимости пероральной терапии БФ следует рассмотреть возможность использования кальцитриола или внутривенного введения золедроновой кислоты. Всем пациентам, принимающим ГК, рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D.

Пациентам, длительно принимающим низкие дозы ГК (<7,5 мг/сут в эквиваленте по преднизолону), для предупреждения снижения потери костной массы может быть достаточно терапии препаратами кальция в комбинации с витамином D₃. Однако при снижении МПКТ или у лиц с высоким риском переломов (переломы в анамнезе, МПКТ <-1,5) также следует назначить пероральную терапию БФ. Длительность мероприятий по профилактике ГКИ-ОП определяется продолжительностью приема и дозой ГК (>5 мг/сут в эквиваленте по преднизолону).

Таким образом, актуальность проблемы ГКИ-ОП не вызывает сомнений. В то же время определенным препятствием для улучшения оказания помощи таким пациентам является незнание частоты развития индуцированных ГК переломов или недостаточная уверенность в существовании эффективной профилактической терапии. Важно подчеркнуть, что пациенты, получающие ГК в дозе <7,5 мг/сут, также относятся к группе риска развития ГКИ-ОП. Основные мероприятия по первичной профилактике ГКИ-ОП, направленные на предупреждение потери костной ткани и раннюю диагностику ОП, следует проводить в начале (или сразу после начала) терапии ГК. Вторичная профилактика заключается в иницировании медикаментозной терапии, оказывающей остеопротекторное действие, у пациентов с установленным ГКИ-ОП. Мероприятия по профилактике и лечению ГКИ-ОП должны проводиться в соответствии с требованиями современных клинических рекомендаций.