

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Кафедра кардиологии и ревматологии

ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Учебно-методическое пособие

МИНСК БелМАПО

2014

УДК 616.71-007.234:615.357.06 (075.9)

ББК 54.18я 73

Г 55

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 7 от 23. 12. 2014

Авторы:

к.м.н., ассистент *Руденко Е.В.*,
д.м.н., профессор *Тябут Т.Д.*,
д.м.н., профессор *Руденко Э.В.*,
д.м.н., профессор *Кундер Е.В.*,
к.м.н., доцент *Буглова А.Е.*,
Самоховец О.Ю.,
д.м.н., профессор *Пристром А.М.*,
к.м.н., доцент *Руцкая Т.А.*,
к.м.н., доцент *Рачок С.М.*,
к.м.н., доцент *Казаков С.А.*,
к.м.н., доцент *Михно М.М.*,
к.м.н., доцент *Пырочкин А.В.*,

Рецензенты:

Академик-секретарь ОМН НАН Б, д.м.н., профессор Сердюченко Н.С.
кафедра эндокринологии УО «Белорусский государственный медицинский
университет»

Г 55

Глюкокортикоидный остеопороз: учеб.-метод. пособие /
Е.В. Руденко, [и др.] – Минск: БелМАПО, 2014. – 35с.

ISBN978-985-499-852-7

В учебно-методическом пособии изложены современные представления об этиологии и патогенезе глюкокортикоидного остеопороза, охарактеризованы наиболее значимые факторы риска заболевания. Представлены современные методы лабораторной и инструментальной диагностики, рекомендации по лечению.

Учебно-методическое пособие предназначено для практических врачей терапевтического профиля (ревматологов, терапевтов и др.), студентов медицинских вузов, клинических ординаторов.

УДК 616.71-007.234:615.357.06 (075.9)

ББК 54.18я 73

ISBN 978-985-499-852-7

© Руденко Е.В., [и др.], 2014

© Оформление БелМАПО, 2014

Глюкокортикоидный остеопороз

Синтетические глюкокортикоиды широко используются в терапии многих заболеваний воспалительной этиологии, однако их применение ассоциируется с рядом побочных эффектов и осложнений. Одним из наиболее серьезных состояний, ассоциированных с длительной глюкокортикоидной терапией, является вторичный остеопороз и предрасположенность к низкоэнергетическим переломам, 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.

С момента первого применения глюкокортикоидов (ГК) с лечебной целью прошло более пятидесяти лет. Значительный клинический эффект, мощное противовоспалительное действие, выраженная иммуномоделирующая активность сделали эту группу препаратов одними из наиболее часто применяемых лекарственных средств в клинической практике ревматолога. Данные мета-анализа 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 60393 постменопаузальных женщин было выявлено, что 4,6% из них получали глюкокортикоидную терапию [2]. Высока доля пациентов, принимающих ГК с целью терапии ревматических заболеваний: от 35 до 45% пациентов с ревматоидным артритом (РА) принимают ГК в низких дозах, до 95 – 100% пациентов, страдающих диффузными болезнями соединительной ткани, принимают ГК в высоких, средних и низких дозах [3-5]. Глюкокортикоидный остеопороз (ГКОП) является одной из самых частых форм вторичного остеопороза (ОП) и приводит к повышению риска низкоэнергетических переломов типичных локализаций (проксимального отдела бедра, позвонков, предплечья) независимо от возраста, пола и показателей минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [1]. Остеопоротические переломы на фоне длительной терапии ГК

отмечаются у 30 – 50% пациентов [6]. 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 возникновение низкоэнергетических переломов. Так, в США, около 50% женщин в менопаузе, имевших ГКОП, получали медикаментозную терапию, 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% [7].

Патофизиология.

Пероральные 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. 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 [8].

На клеточном уровне ключевым фактором в патогенезе ГКОП 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 остециты (ОЦ) проявляется снижением их клеточной активности и ускорением апоптоза, в результате чего происходит нарушение способности остецитов 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 колоний-стимулирующего фактора (macrophage colony stimulating factor - M-CSF) и лиганда рецептора активатора нуклеарного фактора κ B (receptor activator of NF- κ B 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. Кроме того, ГК стимулируют продукцию остеокластогенного цитокина - интерлейкина-6 (ИЛ-6) и способствуют замедлению апоптоза зрелых ОК. 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.

Непрямое действие ГК на процессы костного метаболизма связано со снижением абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), ингибирующим действием на синтез активных метаболитов витамина Д, уменьшением количества специфических кальциевых каналов в двенадцатиперстной кишке, увеличением канальцевой реабсорбции кальция в почках. Как следствие, на фоне 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. Все эти свойства ГК являются дополнительными факторами, играющими роль в патогенезе ГКОП.

Механизм низкоэнергетических переломов при ГКОП.

Переломы при минимальной травме наблюдаются у 30 – 50 % пациентов, получающих длительную глюкокортикоидную терапию, наиболее часто у постменопаузальных женщин и пожилых мужчин, в участках скелета, богатых губчатой костной тканью (позвонки, шейка бедренной кости). 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 одна или более компрессионная деформация тел позвонков [6]. Компрессии тел позвонков, иногда бессимптомные, часто возникают в ранний период после назначения ГК, когда происходит интенсивная потеря костной массы, способствующая возникновению компрессии позвонков даже при значениях Т-критерия, соответствующих остеопении.

Частота переломов на фоне ГКОП также связана с дозой и продолжительностью терапии ГК. Пероральный прием низких доз ГК (2,5 – 7,5 мг в эквиваленте по преднизолону) ассоциируется с увеличением

риска переломов позвонков в 2,5 раза, риск возрастает по мере увеличения продолжительности приема ГК. При глюкокортикостероидной терапии в дозе 10 мг в эквиваленте по преднизолону в течение 9 месяцев риск деформаций тел позвонков и проксимального отдела бедра увеличивается соответственно в 17 и 7 раз. После прекращения ГК терапии риск возникновения низкоэнергетических переломов снижается, оставаясь выше популяционного.

ГК при длительном приеме вызывают снижение мышечной массы в результате протеолиза миофибрилл, обусловленного повышением активности лизосомных и протеасомных ферментов, что приводит к развитию миопатии у 60% пациентов. Основные симптомы стероидной миопатии проявляются слабостью мышц тазового пояса и, как следствие, повышенной склонностью к падениям, вследствие чего увеличивается риск переломов.

Еще один важный момент патогенеза переломов при ГКОП - это 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. Однако существуют и дополнительные факторы, оказывающие негативное влияние на процессы костного метаболизма,: при воспалительных заболеваниях кишечника это нарушение всасывания кальция, витамина Д 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.

Основные механизмы влияния ГК на костную ткань и повышение предрасположенности к низкоэнергетическим переломам схематично представлены на рисунке 1.

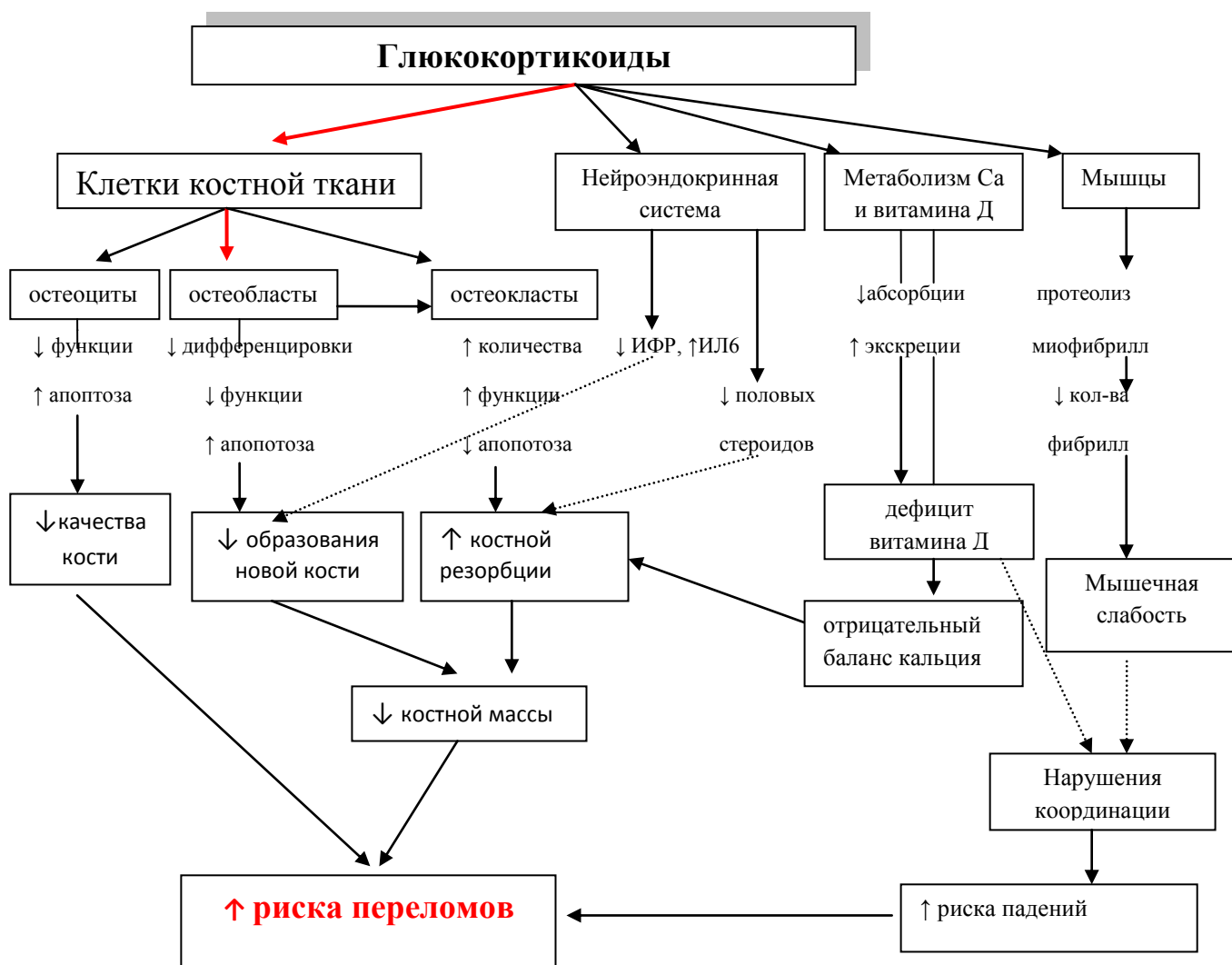


Рисунок 1. Схема воздействия ГК на костный метаболизм.

Диагностика ГКОП основывается на оценке клинико-анамнестических данных, лабораторных показателей, характеризующих кальций-фосфорный метаболизм, и результатов инструментальных методов исследования: рентгенографии, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), морфометрии позвонков.

Клинические проявления ГКОП, как и других форм ОП, на ранних этапах снижения костной массы достаточно скудны и проявляются такими неспецифическими симптомами, как повышенная утомляемость, чувство «усталости» в поясничном отделе позвоночника, истончение кожи, ломкость ногтей, выпадение зубов, раннее поседение. 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 см за год или 4 см за жизнь. В связи со

скудностью клинических проявлений первостепенное значение в диагностике и профилактике ГКОП занимает выявление лиц с повышенной вероятностью возникновения низкоэнергетических переломов на основании оценки индивидуальных факторов риска (таблица 1).

Таблица 1. Факторы риска остеопоротических переломов

Неустраняемые	Устранимые
Переломы при минимальной травме в анамнезе	Курение
Низкоэнергетические переломы в анамнезе у родственников I степени родства (особенно переломы шейки бедра)	Гипоэстрогения (менопауза до 45 лет, аменорея длительностью более 1 года в пременопаузе за исключением периода беременности и кормления грудью)
Белая раса	Гипогонадизм у мужчин, андропауза
Пожилой возраст	Низкий вес (менее 58 кг)
Женский пол	Недостаточное потребление кальция
Хрупкое сложение	Злоупотребление алкоголем
Нарушение когнитивной функции	Частые падения
	Дефицит витамина Д

Международным фондом остеопороза (International osteoporosis foundation - IOF) предложен простой тест для оценки риска возможных остеопоротических переломов в будущем (таблица 2).

Таблица 2. Минутный тест оценки риска остеопороза IOF

Ваша семейная история (то, что вы не можете изменить)			
1.	Ваши родители имели (имеют) перелом при минимальной травме (падении с высоты собственного роста и менее) или диагностированный остеопороз?	Да	Нет

2.	Кто-то из Ваших родителей имел (имеет) нарушение осанки типа «вдовий горб»?	Да	Нет
Ваши персональные клинические данные			
3.	Вам 40 лет и больше?	Да	Нет
4.	У Вас во взрослом состоянии были переломы костей при минимальной травме?	Да	Нет
5.	Вы часто падаете? Больше 1 раза в год? Есть ли у Вас страх падений?	Да	Нет
6.	После 40 лет Ваш рост уменьшился на 3 см и больше?	Да	Нет
7.	У Вас низкая масса тела (ИМТ<19 кг/м ²) Как рассчитать см. в примечаниях	Да	Нет
8.	Вы принимали глюкокортикоиды в таблетках (преднизолон, медрол) более 3-ех месяцев непрерывно (назначаются при астме, ревматоидном артрите и других воспалительных заболеваниях)?	Да	Нет
9.	Болеете ли Вы ревматоидным артритом?	Да	Нет
10.	Определялись ли у Вас гиперфункции щитовидных или паращитовидных желез?	Да	Нет
Для женщин			
11.	Для женщин после 45 лет: закончились ли у Вас месячные до 45 лет?	Да	Нет
12.	Было ли у Вас прекращение месячных на период 12 месяцев и более(за исключением периода беременности, по причине менопаузы или удаления матки)	Да	Нет
13.	Вам удалили яичники до 50 лет и Вы не принимаете гормональные заместительные препараты?	Да	Нет
Для мужчин			
14.	Вы страдали когда-либо импотенцией, снижением полового влечения или	Да	Нет

	другими симптомами, обусловленными низким уровнем тестостерона?		
Факторы риска, связанные с Вашим образом жизни (то, на что можно повлиять)			
15.	Вы регулярно употребляете алкоголь (больше 2-ух доз в сутки)?	Да	Нет
16.	Вы курите или курили когда-либо ?	Да	Нет
17.	Ваша ежедневная физическая активность меньше, чем 30 минут в день (домашняя работа, работа в саду, прогулки и т.д.)?	Да	Нет
18.	Вы избегаете молока или молочных продуктов ежедневно или у Вас на них аллергия, без дополнительного приема препаратов кальция ?	Да	Нет
19.	Вы бываете на свежем воздухе менее 10 минут (для воздействия солнца на открытые участки кожи) без дополнительного приема витамина Д?	Да	Нет

Примечания:

1. Минимальная травма – падение с высоты своего роста или меньше;
2. Индекс массы тела вычисляется после измерения роста и веса, как у мужчин, так и у женщин. Категории ИМТ: снижен - меньше 18,5кг, норма - 18,5-24,9, повышен - 25-29,9, ожирение-30 и больше.
3. Примерный расчет Вашей дозы алкоголя: 1 единица алкоголя – это 10 мл (или приблизительно 8 грамм) чистого этилового спирта. Прием алкоголя в высоких дозах повышает риск развития остеопороза и переломов. Пиво 4%- 250мл, вино 12,5%- 80мл, водка (коньяк, виски) 40% -25мл.

Положительный ответ на один и более вопросов теста еще не означает, что у пациента есть ОП, но чем больше положительных ответов в анкете, тем больше вероятность формирования ОП и остеопоротических переломов в будущем, так как сочетание нескольких факторов риска имеет кумулятивный эффект. Наиболее прогностически значимыми 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.

Кроме того, выделяют дополнительные факторы риска развития ГКОП, к которым относятся:

Определенные:

Высокая кумулятивная доза ГК

Возраст 50 лет

Постменопаузальный период

Вероятные:

Длительный прием ГК

Высокая ежедневная доза ГК

Молодой возраст

Низкая масса тела

Женский пол (до менопаузы)

Снижение физической активности

Воспалительные заболевания

Другие общие факторы риска остеопороза

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

Диагностика ОП любой этиологии на основании рутинного рентгенологического обследования возможна при значительной (более 30%) потере костной массы. Однако достоинствами этого метода является его доступность, простота, возможность выявления переломов различной локализации. 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, выполненных с соблюдением ряда требований: фокусное расстояние 120 см, центрация на Th₆ в грудной части и на L₂₋₃, в поясничном отделе, устранение сколиотической деформации, возникающей при укладке пациента, использованием при рентгенографии специального режима дыхания (снимок поясничного отдела делается при задержке дыхания). Морфометрический анализ деформаций тел позвонков состоит из измерения высоты (Н, мм) всех тел позвонков в переднем (Нп), среднем (Нс) и заднем (Нз) отделах и последующего вычисления индексов тел позвонков: переднее-заднего индекса (Нп/Нз) - как отношение передней высоты тела позвонка к его задней высоте; средне-заднего индекса (Нс/Нз) - как отношение средней высоты тела позвонка к его задней высоте; задне-заднего индекса (Нз/Нз₁ или Нз/Нз₂) - как отношение задней высоты тела

исследуемого позвонка к задним высотам вышележащего и нижележащего тел позвонков. Для диагностики деформаций тел позвонков используются несколько методов оценки индексов тел позвонков: метод Истелла (R.Eastell, 1991), метод Макклоски (McClosky, 1991) и метод Генанта (H.Genant, 1993). Методы Истелла и Макклоски основаны на сравнении полученных у пациентов индексов тел позвонков со справочными уровнями (средних величин и стандартных отклонений, представленных в виде таблиц) индексов тел позвонков у здоровых людей. При отсутствии нормативных баз данных и средних норм используют полуколичественный метод оценки деформаций тел позвонков по Генанту (рис. 2).

Слабая деформация тела позвонка (степень 1) определяется в том случае, если снижение высоты любого отдела позвонка составляет 21-24% (индекс тела позвонка равен 0,76-0,79) и площадь поверхности тела позвонка уменьшается на 10-20%. Деформация тела позвонка определяется как умеренная (степень 2) при значениях индексов тела позвонка в пределах от 0,61 до 0,75 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% - индекс тела позвонка равен 0,6 и менее.

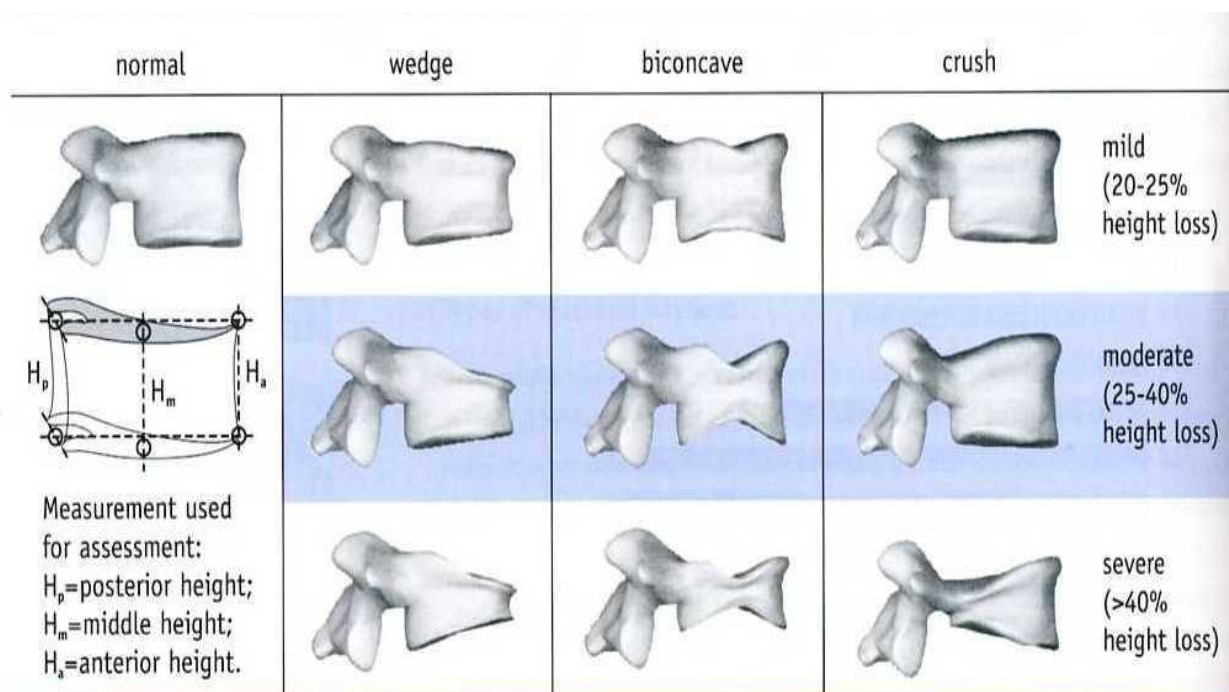


Рисунок 2. Морфометрическая оценка компрессий позвонков по Генанту.

Для остеопоротического поражения позвонков свойственны несколько характерных типов деформации, сопровождающиеся определенным снижением высот тел позвонков:

- клиновидные деформации: передняя - наибольшее уменьшение передней высоты, в меньшей степени средней высоты при неизменной задней высоте тела позвонка; задняя - наибольшее снижение задней высоты, в меньшей степени - средней высоты и небольшое или отсутствие снижения передней высоты тела позвонка;
- двояковогнутая деформация или деформация тела позвонка по типу «рыбьего» - значительно уменьшена средняя высота и небольшое снижение или отсутствие снижения передней и задней высоты исследуемого тела позвонка;
- компрессионная деформация - равномерное или неравномерное снижение всех высот тела позвонка.

Необходимо помнить о дифференциальной диагностике деформаций позвонков, особенно при поражении верхнегрудных отделов позвоночника, так как эти изменения могут быть вызваны не только не только ОП различной этиологии, но и другими заболеваниями, такими как последствия травматических повреждений, деформирующий спондилез, остеохондроз, болезнь Шейерманна-Мау, спондилиты различного генеза, опухолевые поражения тел позвонков, врожденные дисплазии скелета, остеомалация и некоторые другие заболевания.

«Золотым стандартом» инструментальной диагностики ОП является двух энергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) осевого скелета (первых четырех поясничных позвонков и проксимальных отделов бедренных костей). Принцип исследования заключается в оценке содержания минерального компонента в единице площади сканируемой поверхности на основании трансмиссии рентгеновских лучей через кость к детектору. Полученные данные используются программным обеспечением аппарата для расчета минеральной плотности кости (МПК), которая представляет собой содержание минерального компонента в квадратном сантиметре сканируемой площади (г/см^2). Для оценки состояния костной ткани проводится сравнение результата обследуемого с нормальными данными МПК молодых здоровых лиц, достигших пика костной массы, (Т-критерий) либо со средними значениями МПК 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. Согласно рекомендациям ВОЗ, значения T-критерия, превышающие -1 СО, соответствуют нормальным показателям МПК, значения от -1 до -2,5 СО – остеопении, значения ниже -2,5 классифицируются как ОП, при значениях T-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 МПК 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. Так, Королевский колледж врачей Великобритании рекомендует применение медикаментозной терапии ГКОП при значениях T-критерия в позвоночнике менее -1,5 СО, Американский колледж ревматологов – менее -1 СО. В рекомендациях обеих организаций интервенционный порог лекарственной терапии по данным ДРА для ГКОП выше, чем для первичных форм ОП. Недостаточная прогностическая ценность метода ДРА при оценке состояния костной ткани на фоне длительного приема ГК объясняется многими причинами: быстрыми темпами потерь МПК в начале приема препаратов (чем выше скорость снижения МПК, 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 на показателях МПК, измеряемых с помощью стандартных неинвазивных методов диагностики ОП, таких как ДРА.

Проведение ДРА с целью оценки состояния костной ткани и прогнозирования риска низкоэнергетических переломов следует проводить

всем лицам, которые получают либо которым планируется назначение ГК в дозе более 7,5 мг/сут по преднизолону, при этом первоочередными показаниями к проведению исследования являются:

- возраст старше 50 лет;
- наличие клинических и анамнестических факторов риска ОП и низкоэнергетических переломов;
- частые переломы или перелом при минимальной травме в анамнезе;
- мониторинг лечения;
- планирование имплантации тазобедренных, коленных суставов;
- высокая кумулятивная доза ГК;
- длительный прием ГК;
- женский пол.

Следует помнить, что при диагностике и планировании лечения ГКОП данные ДРА не должны быть единственным критерием: для принятия решения о назначении медикаментозной терапии необходимо учитывать дополнительные индивидуальные факторы риска, имеющиеся у того или иного пациента.

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 повторное исследование 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.

Лабораторная диагностика ГКОП

Определение общего анализа крови: ускорение СОЭ может свидетельствовать о высокой активности основного заболевания, в некоторых случаях требует исключения онкологического процесса, миеломной болезни.

Биохимический анализ крови: оценка уровня общего белка, альбумина, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы.

В плазме крови концентрация общего кальция относительно постоянна и составляет 2,15-2,50 ммоль/л. Кальций в плазме распределен в трех формах: свободный ионизированный кальций (46 - 50%); кальций, связанный с органическими и неорганическими кислотами (5-10%); кальций, связанный с белками (35-50%), преимущественно с альбумином. Суточное колебание концентрации общего кальция у человека не превышает 3%. Биологически активной формой является только ионизированный кальций, концентрация которого в крови составляет 1,15-1,27 ммоль/л. Именно изменения содержания ионизированного кальция способствуют возникновению тяжелых метаболических расстройств. Кальций, фиксированный в костной ткани, действует как буферная система, предотвращая колебания его концентрации в экстрацеллюлярной жидкости. При оценке содержания общего кальция в сыворотке крови следует вносить поправку, зависящую от уровня альбумина, так как связывание кальция с альбумином действует как буфер при резком увеличении или снижении концентрации кальция в крови. Изменение концентрации альбумина влияет на содержание общего кальция в крови, в то время как уровень ионизированного Ca^{2+} остается неизменным в результате регуляции его гомеостаза паратиреоидным гормоном и кальцитонином: гиперальбуминемия способствует увеличению содержания общего кальция в крови, а гипоальбуминемия – его снижению. Концентрация кальция в сыворотке с поправкой на альбумин (ммоль/л) рассчитывается следующим образом: кальций сыворотки (ммоль/л) - $[0,02 \cdot \text{альбумин (г/л)}] + 0,8$. Уровень ионизированного кальция примерно в 2 раза меньше уровня сывороточного кальция, и в норме находится в пределах 1,12-1,37 ммоль/л. Чаше гиперкальциемия выявляется при заболеваниях паращитовидной железы, синдроме Бернетта, длительной иммобилизации, метастазах в кости, нефролитиазе, желчнокаменной и миеломной болезнях, идиопатическом и наследственном ее варианте. Иногда может наблюдаться гиперкальциемия алиментарного характера.

Рекомендуется оценка уровня паратиреоидного гормона с целью исключения вторичного гиперпаратиреоза, который может развиваться на фоне длительного приема ГК, особенно у пожилых людей, определение йодсодержащих гормонов щитовидной железы для оценки ее функции.

Целесообразно определение уровня общего витамина Д (25(OH)D), так как в патогенезе ГКОП, как и других форм ОП, гиповитаминоз Д играет важную роль и требует коррекции, нормальные значения 25(OH)D соответствуют его содержанию в сыворотке более 30 нг/мл.

У мужчин младше 50 лет и женщин в пременопаузе при подозрении на гипогонадизм рекомендовано измерение уровня половых гормонов, поскольку в данном случае приоритетным направлением медикаментозного лечения является назначение заместительной гормональной терапии.

Наиболее достоверным методом лабораторной диагностики костного метаболизма является определение уровня маркеров костной резорбции и костеобразования.

К *маркерам образования новой кости*, отражающим функцию ОБ и определяющимся в сыворотке, относятся остеокальцин, общая и специфическая костная щелочная фосфатаза, карбокси-и аминотерминальные пропептиды проколлагена I типа (P1NP).

Остеокальцин – основной витамин К-зависимый неколлагеновый белок костного матрикса, продуцируемый ОБ и участвующий в связывании кальция и формировании кристаллов гидроксиапатита. Основная часть синтезированного белка входит в состав внеклеточного матрикса костной ткани, который затем минерализуется с образованием новой кости, а оставшаяся часть попадает в кровоток. При резорбции костной ткани под воздействием ОК остеокальцин высвобождается из костного матрикса и попадает в кровь в виде неиммунных фрагментов, которые выводятся почками в виде метаболитов, поэтому уровень остеокальцина в крови зависит от функционального состояния почек. Повышение содержания остеокальцина обнаруживают при почечной остеодистрофии, ранних стадиях гиперпаратиреоза, гипертиреозе, болезни Педжета.

Снижение содержания остеокальцина обнаруживают при гипопаратиреозе, гиперкальциемии вследствие метастазов в костях, при длительной терапии ГК.

Оценка уровня сывороточного остеокальцина позволяет:

- установить индивидуальные особенности метаболизма костной ткани;
- определить риск формирования остеопороза при наличии дисбаланса –формирование/резорбция;
- проводить мониторинг костного метаболизма при ЗГТ и других вариантах терапии;
- повысить качество дифференциальной диагностики метаболических остеопатий.

Щелочная фосфатаза – представитель класса гидролаз (ортофосфомоноэстерфосфогидролаза), в основном состоит из трех изоферментных форм (гепатобилиарной, костной, кишечной), к которым добавляется во время беременности переходная плацентарная форма. Отражает уровень активности ОБ.

Повышенный уровень щелочной фосфатазы определяется при патологии костной ткани (болезнь Педжета (деформирующий остеоит), остеомалация, болезнь Гоше с резорбцией костей, рахит, заживление переломов, остеосаркомы и метастазы злокачественных опухолей в кости), первичном и вторичном гиперпаратиреозе, заболеваниях печени, внутри- и внепеченочном холестазах, нарушениях питания (недостаток кальция и фосфатов в пище). У недоношенных, детей в период быстрого роста, у женщин в последнем триместре беременности и после менопаузы может наблюдаться физиологическое повышение уровня щелочной фосфатазы. Прием гепатотоксичных препаратов (метотрексат, хлорпромазин, антибиотики широкого спектра действия, сульфаниламиды), больших доз витамина С, магнзии также может способствовать повышению этого показателя.

Сниженный уровень щелочной фосфатазы наблюдается при наследственной гипофосфатаземии - рецессивном аутосомном заболевании, характеризующемся низкой активностью этого фермента и нарушением кальцификации кости, при нарушениях роста кости (ахондроплазия, кретинизм), гипотиреозе, белковой недостаточности, недостатке цинка и магния в пище, приеме эстрогенов, оральных контрацептивов, даназола, азатиоприна, клофибрата.

Маркер формирования костного матрикса – P1NP (N(амино)-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа). Пропептиды проколлагена I типа представляют собой производные коллагена I типа, наиболее характерного для костной ткани. Коллаген I типа синтезируется

остеобластами в виде проколлагена. Эта молекула-предшественник характеризуется наличием коротких концевых фрагментов: амино (N-) терминального пропептида (P1NP) и карбокси (C-) терминального пропептида (P1CP), которые при образовании молекулы коллагена отщепляются под воздействием специальных ферментов (протеиназ) и поступают в межклеточную жидкость и кровоток. N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа (P1NP) обладает большей стабильностью и диагностической ценностью, чем C-терминальный фрагмент (P1CP), его содержание в крови прямо пропорционально количеству вновь синтезированного и встроенного в ткань коллагена. Повышенные концентрации P1NP выявляются при заболеваниях, связанных с высоким уровнем ремоделирования кости, включая болезнь Педжета, гипертиреоз, первичный гиперпаратиреоз и нефрогенную остеодистрофию, иногда повышение концентрации P1NP наблюдается в раннем периоде менопаузы. Сниженный уровень P1NP чаще всего определяется при дефиците гормона роста.

К маркерам костной резорбции, характеризующим функцию ОК, относятся такие показатели как устойчивая к тартрату кислая фосфатаза (определяется в плазме крови), пиридинолин и дезоксипиридинолин, продукты деградации коллагена I типа – N- и C-телопептиды (определяются как в плазме, так и в моче), гидроксипролин в моче.

Тартрат-резистентная кислая фосфатаза – один из 6 изоферментов кислой фосфатазы, секретируемый остеокластами и попадающий в повышенном количестве в кровоток при увеличении их количества и/или возрастании активности. Уровень тартрат-резистентной кислой фосфатазы достоверно повышается при различных метаболических остеопатиях, сопровождающихся высокой скоростью костного обмена и усилением костной резорбции (табл 3).

Таблица 3. Характеристика изменений уровня тартрат-резистентной кислой фосфатазы при различных состояниях

Состояния	Степень изменения
	Увеличение
Метастазы опухоли в кость	+++
Остеомаляция	+++
Болезнь Педжета	++
Первичный гиперпаратиреоз	++
Болезнь Кушинга	++

ОП	+
Гипертиреоз	+
Множественная миелома	+
	Уменьшение
Гипотиреоз	-

Продукты деградации коллагена I типа – C-телопептиды (β -CrossLaps). В процессе разрушения коллагена I типа под воздействием ОК отщепление C-телопептида происходит на самых ранних этапах, вследствие этого другие метаболиты коллагена практически не влияют на его концентрацию в сыворотке крови. Продукты расщепления C-телопептида коллагена I типа состоят из двух октапептидов, представленных в β -форме и связанных поперечной сшивкой (эти структуры называют β -CrossLaps). β -CrossLaps можно определять как в сыворотке, так и в моче методом иммуноферментного анализа. Во вновь сформированной кости концевые линейные последовательности октапептидов содержат α -аспарагиновую кислоту, но по мере старения кости α -аспарагиновая кислота изомеризуется в β -форму. Используемые в анализе моноклональные антитела специфически распознают октапептиды, содержащие именно β -аспарагиновую кислоту, что позволяет оценить темпы деградации относительно «старой» кости.

Маркер резорбции C-телопептид (β -Cross-Laps) позволяет:

- оценить скорость метаболизма и наличие дисбаланса формирования и резорбции костной ткани;
- оценить риск переломов – высокие уровни маркеров резорбции (превышение пременопаузального уровня в 2 раза) увеличивают риск переломов примерно в 2 раза;
- провести дифференциальную диагностику остеопатий – если уровень маркеров резорбции выше в 3 раза и более - скорее это не остеопороз, а другая костная патология (гиперпаратиреоз, костные метастазы);
- определить тактику лечения: при высоком уровне показано назначение антирезорбентов, при низком – стимуляторов костеобразования;
- оценить эффективность антирезорбтивной терапии.

Основные характеристики наиболее часто используемых показателей, отражающих метаболизм костной ткани, представлены в таблице 4.

При ГКОП значения показателей костного метаболизма могут варьировать в зависимости от стадии развития патологического процесса: на ранних этапах ГК терапии отмечается повышение маркеров костной резорбции, на более поздних – угнетение маркеров костеобразования.

Для корректной оценки эффективности антирезорбтивной терапии ОП перед началом лечения необходимо определить β -Cross-Laps в плазме, затем на фоне приема препарата произвести повторное определение β -Cross-Laps через 3 месяца. При значительном снижении уровня β -Cross-Laps лечение продолжается, при отсутствии положительной динамики необходимо либо повысить дозу препарата, если она недостаточна, либо пересмотреть вариант терапии, т.е. поменять препарат или перейти на комбинацию двух препаратов.

Таблица 4. Диагностические критерии маркеров костного ремоделирования.

Название	Тип маркера	Диагностические критерии						Частота измерения
		женщины		мужчины				
		пре менопауза	пост менопауза	18-30 лет	30-50 лет	50-70 лет	боле е 70 лет	
остеокальци н (мкг/л)	маркер костного ремодел ирования	11,0-43,0	15,0-46,0 (остеопороз 13,0-48,0)	24,0-70,0	14,0-42,0	14,0-46,0		до начала терапии
β-Cross-Laps (пг/мл)	маркер костной резорбции	до 573	до 1008		до 584	до 704	до 854	контроль через 3-6 месяцев
Total P1NP (мкг/л)	маркер костеоб разования	до 58,59	до 73,87					монитори нг каждые 6-12 месяцев

Основные принципы лечения и профилактики ГКОП.

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, снижение дозы ГК вплоть до полной отмены при достижении терапевтического эффекта. Предотвращение дальнейшей потери МПК и переломов у пациентов с низкой МПК 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 содержанием кальция и витамина Д;
- предотвращения курения, употребления алкоголя;
- профилактику бытовых падений и травм;
- использование в группах риска протекторов бедра, корсетов для позвоночника, ортезов и т.д.

Показаниями к медикаментозному лечению ГКОП являются:

- пожилой возраст пациентов (старше 65 лет);
- наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе;
- значения Т-критерия в поясничном отделе позвоночника либо проксимальном отделе бедренной кости менее -1,5 СО.

Препараты кальция. Медикаментозная терапия ГКОП препаратами кальция в сочетании с витамином Д показана всем пациентам независимо от дозы и длительности приема ГК. Соли кальция играют важную роль в профилактике ГКОП и необходимы в комплексном лечении при назначении антиостеопоротических препаратов. Поскольку ГК способствуют снижению абсорбции кальция в ЖКТ и увеличению его реабсорбции в почках, суточное потребление кальция с продуктами питания и препаратами кальция на фоне приема ГК должно составлять 1200 – 1300 мг.

Предпочтительным источником кальция является его поступление с пищей. Содержание кальция в продуктах питания представлено в таблице 5.

Таблица 5. Содержание кальция в продуктах питания.

Продукт	Содержание кальция (мг) на 100 грамм продукта	Продукт	Содержание кальция (мг) на 100 грамм продукта
<i>Молочные продукты</i>		<i>Рыба и морепродукты</i>	
Коровье молоко 2,5% — 3,5%	120	Сардины атлантические (консервы)	380

Обезжиренное молоко	125	Крабы	100
Соевое молоко *	80	Креветки	90
Кефир	120	Анчоусы	82
Сметана 10%	80	Устрицы	82
Яйцо 1шт. (ок. 50 г)	58	Карп	50
Пармезан	1300	Треска	25
Российский сыр	1000	Щука	20
Латвийский сыр	900	Форель	19
Твердые сыры (в среднем)	800 - 1200	Лосось	10
Сыр «Рокфор»	750	<i>Мясо и мясопродукты</i>	
Козий сыр	500	Цыпленок	28
Творог (обезжиренный)	120	Телятина	26
Соевые бобы	240	Курятина	10
Фасоль	194	Печень говяжья	10
Бобы	100	Ветчина	11
Горох	50	Говядина	5
<i>Орехи, семена</i>		Свинина	5
Кунжут	780	Колбаса	22
Миндаль	250	Сосиски	12
Фисташки	130	<i>Крупы</i>	
Семена подсолнуха	100	Перловая крупа	15
Грецкие орехи	90	Гречка	21
Арахис	60	Рис	33
<i>Хлеб</i>		Манная крупа	18
Зерновой хлеб	55	<i>Овощи</i>	
Хлеб из отрубей	23	Брокколи	105
Белый хлеб	52	Зелень петрушки	245
Овсяные хлопья	50	Белокочанная капуста	210
Хлеб ржаной	30	Укроп	126
<i>Фрукты, ягоды (сухофрукты)</i>		Оливки зеленые консервированные	96
Курага	80	Морковь	35
Инжир вяленый	54	Лук зеленый	86
Изюм	50	Салат листовой	37
Апельсины	42	<i>Кондитерские</i>	
Малина	40	Шоколад молочный	240
Киви	38	Шоколад темный	60
Мандарины	33	Мороженое	140

		молочное	
Смородина	30	Мороженое фруктовое	20
Земляника	26	Печенье песочное	14
Финики	21	Мед натуральный	4
Виноград	18		

Однако обеспечить достаточное потребление кальция с продуктами питания удастся не всегда, и в клинической практике с этой целью часто используют препараты кальция, наиболее широко представленные солями цитрата и карбоната кальция.

Карбонат кальция представляет собой неорганическое соединение, в котором содержится 40% элементарного кальция. Препараты карбоната кальция рекомендуется принимать во время еды, поскольку данное соединение является нерастворимой формой и его усвоение в организме происходит преимущественно за счет взаимодействия с хлороводородной кислотой желудочного сока, наиболее эффективно при более низких значениях pH. Карбонат кальция обладает также антацидным эффектом.

Цитрат кальция является органическим соединением, содержание элементарного кальция в котором составляет 21%. Кальций из цитрата усваивается вне зависимости от приема пищи и кислотности желудочного сока, поскольку цитрат кальция хорошо растворяется в воде. Кроме того, метаанализ продемонстрировал более высокую усвояемость кальция из цитрата по сравнению с карбонатом. Химические свойства цитрата кальция обуславливают его предпочтительное назначение у пациентов с гипохлоридией, в том числе пожилых пациентов и пациентов, употребляющих лекарства, которые снижают секрецию желудочного сока.

Для улучшения абсорбции кальция его следует принимать в разовой дозе не более 500 - 600 мг, запивая достаточным количеством жидкости и не сочетая с одновременным приемом молочных продуктов. Прием продуктов питания, содержащих оксалаты (щавель, шпинат) и фитин (крупы) снижает всасываемость кальция.

Побочные эффекты, наблюдающиеся при приеме препаратов кальция,:

- нарушения со стороны пищеварительной системы: возможны запор, диарея, метеоризм, тошнота, боли в животе, чаще ассоциированные с приемом карбоната кальция; .
- гиперкальциемия, гиперкальциурия;

- аллергические реакции.

Эксперты ВОЗ по остеопорозу рекомендуют относиться к солям кальция как к лекарственным средствам, со всеми предъявляемыми к ним требованиями.

Взаимодействие препаратов кальция с другими лекарственными препаратами:

- При одновременном лечении сердечными гликозидами необходим контроль ЭКГ и клинического состояния, т.к. препараты кальция могут потенцировать терапевтические и токсические эффекты сердечных гликозидов.
- Препараты кальция и витамина Д могут увеличивать всасывание тетрациклинов из желудочно-кишечного тракта, поэтому интервал времени между приемом препарата тетрациклинового ряда и препаратов кальция должен быть не менее 3 часов.
- Для предотвращения снижения всасывания бисфосфонатов, рекомендуется принимать препараты кальция не ранее, чем через 2 часа после их приема.
- При одновременном применении диуретиков тиазидного ряда увеличивается риск возникновения гиперкальциемии, т.к. они увеличивают канальцевую реабсорбцию кальция. Фуросемид и другие петлевые диуретики, наоборот, увеличивают выведение кальция почками.
- У пациентов, которые одновременно принимают сердечные гликозиды и/или диуретики, необходимо контролировать концентрацию кальция и креатинина в сыворотке крови.

Противопоказаниями для назначения препаратов кальция являются гиперкальциемия (повышение уровня кальция в крови более 2,7 ммоль/л), гиперпаратиреоз, передозировка витамина Д, 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 Д. Витамин Д является прогормоном, который состоит из двух форм: эргокальциферол, или витамин Д₂, содержится в растениях и некоторых видах рыб, и холекальциферол, или витамин Д₃, преимущественно синтезируется из 7-дегидрохолестерола в коже под

действием ультрафиолетовых лучей и представляет наиболее важный источник витамина Д для человека. После поступления в организм оба прогормона (эргокальциферол и холекальциферол) подвергаются гидроксилированию в печени, результатом которого является образование 25-гидроксивитамина Д (25(OH)D), представляющего неактивную транспортную форму. В дальнейшем 25(OH)D транспортируется в почки, где при участии фермента 1-α гидроксилазы происходит его преобразование в 1,25-дигидроксивитамин Д, или кальцитриол. Кальцитриол является активной формой витамина Д или так называемым Д-гормоном, который, связываясь с клеточными рецепторами во многих тканях, реализует биологические эффекты витамина Д.

Основные эффекты кальцитриолана гомеостаз кальция и костный метаболизм:

- Стимуляция этапов всасывания кальция в кишечнике: захват ворсинчатой поверхностью клетки, внутриклеточный транспорт, выброс кальция через базолатеральную мембрану во внеклеточную среду;
- Индукция синтеза энтероцитами специальных кальций-связывающих и транспортирующих белков — кальбайндинов;
- Повышение всасывания фосфатов в кишечнике;
- Увеличение реабсорбции фосфата и кальция канальцевым эпителием в почках.
- Стимуляция формирования и повышения активности остеобластов;
- Обеспечивает костную ткань усиленно всасывающимся в кишечнике кальцием, что активизирует рост и минерализацию кости;
- Способствует транспорту кальция внутрь клеток, например в скелетных и сердечной мышцах, в остеобластах, энтероцитах, гепатоцитах и клетках околощитовидных желез.

Дефицит витамина Д независимо от дополнительного приема кальция является фактором риска переломов у пожилых, так как способствует увеличению склонности к падениям.

По фармакологической активности выделяют две группы препаратов витамина Д: препараты нативных витаминов Д (витамин Д₂ — эргокальциферол и витамин Д₃ - холекальциферол) и активные метаболиты витамина Д₃ (кальцитриол и альфакальцидол). Эти группы препаратов

обладают одинаковым механизмом действия, но отличаются по фармакологическим свойствам. Нативные витамины Д всасываются в верхнем отделе тонкого кишечника, поступая в его лимфатическую систему, печень и далее в кровеносное русло. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови наблюдается в среднем через 12 ч после приема однократной дозы и возвращается к исходному уровню через 72 ч. Длительный прием этих препаратов сопровождается значительным снижением их выведения из организма, что связывают с возможностью депонирования нативных форм витамина Д в жировой и мышечной тканях. Препараты нативных витаминов метаболизируются в активную форму послереакций гидроксилирования в печени и почках. Процессы метаболизации этих препаратов, как правило, снижаются у лиц пожилого возраста, при первичном и вторичном ОП, у пациентов, страдающих заболеваниями ЖКТ, печени, и почек, а также на фоне приема некоторых лекарственных средств, например, противосудорожных, ГК.

Подробно изучена фармакокинетика активных метаболитов витамина Д – кальцитриола и альфакальцидола. После приема внутрь кальцитриола ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) его максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2–6 ч и существенно снижается через 4–8 ч, период полувыведения составляет 3–6 ч. При повторном приеме равновесные концентрации достигаются в пределах 7 сут. Поскольку дальнейшей метаболизации для превращения кальцитриола в активную форму не требуется, препарат напрямую взаимодействует с рецепторами энтероцитов и его пероральный прием ассоциируется с повышением кишечной абсорбции кальция уже через 2 – 6 часов. Альфакальцидол нуждается в почечном гидроксилировании и превращается в активную форму, метаболизируясь в печени до $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, что позволяет использовать его у пациентов с заболеваниями почек, а также у лиц пожилого возраста со сниженной почечной функцией. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики этих препаратов определяют режим их дозирования: кальцитриол назначают не менее 2–3 раз в сутки, действие альфакальцидола развивается медленнее, однако после однократного введения оно более продолжительно, что определяет его назначение в дозах 0,25–1 мкг 1–2 раза в сутки.

Поскольку прием ГК снижает всасывание витамина Д в ЖКТ и способствует повышению резистентности клеточных рецепторов к кальцитриолу, многие эксперты считают целесообразным при ГКОП поддержание концентрации общего витамина Д в сыворотке выше 30

нг/мл, что может потребовать назначения более высоких доз препаратов витамина Д: до 1000 – 2000 МЕ в сутки, когда традиционно с целью профилактики низкоэнергетических рекомендуется прием препаратов витамина Д в дозе 800 МЕ/сут. При выраженном дефиците витамина Д с целью его коррекции у пожилых лиц, пациентов, страдающих нарушением функции почек, возможно назначение активных аналогов витамина Д, при этом необходимо помнить о более тщательном контроле уровня витамина Д и кальция в сыворотке крови.

Бисфосфонаты (БФ) являются лидирующими препаратами для лечения ОП и других заболеваний, сопровождающихся повышенной костной резорбцией, в том числе и ГКОП. БФ представляют собой стабильные синтетические аналоги неорганического пирофосфата, в молекуле которых атом кислорода, соединяющий два фосфатных остатка, заменен на атом углерода. Такая структура не только обеспечивает химическую стабильность соединения, но и обуславливает его устойчивость к ферментативному гидролизу. В связи с этим БФ не метаболизируются в организме и выводятся неизменными. Фосфатные группы выполняют две функции: осуществляют прочную связь с минеральным компонентом и обуславливают клеточно-опосредованную антирезорбтивную активность. Модификации одной из фосфатных групп могут значительно отразиться на биохимических свойствах БФ: качество антирезорбтивной активности препаратов этой группы зависит от длины и характера боковых цепей, создающих трехмерное строение молекул.

Основными механизмами действия БФ являются:

- проникновение в костную ткань и взаимодействие с кристаллами гидроксиапатита;
- концентрация вокруг остеокластов, создание высокой концентрации в лакунах резорбции;
- нарушение формирования цитоскелета остеокластов;
- снижение секреции лизосомальных ферментов остеокластами;
- подавление передачи межклеточных сигналов;
- ингибирование миграции остеокластов и снижение их резорбтивной способности;
- ингибирование адгезии опухолевых клеток.

При пероральном приеме в ЖКТ биодоступность БФ составляет от 1 до 10% препарата. Частичное всасывание препарата происходит в желудке, а основное - в тонком кишечнике, не всосавшаяся часть выделяется с

калом. От 20 до 50% поступившего в организм препарата депонируется в костной ткани, постоянно активизируясь в новых локусах ремоделирования и попадая путем пиноцитоза в остеокласты ускоряет их апоптоз.

Первое поколение БФ представлено препаратами клодроновой и этидроновой кислот, второе — производными памидроновой, алендроновой и тилудоновой кислот. Препараты второго поколения менее токсичны, обладают более выраженным селективным эффектом на процессы резорбции, почти не влияя на минерализацию кости. Третью генерацию представляют ибандронат и золедронат, обладающие наиболее выраженной способностью избирательно подавлять остеокластическую костную резорбцию. По силе действия современные БФ располагаются в следующем убывающем порядке: золедронат>ризендронат=ибандронат>алендронат>ольпадронат>памидронат = неридронат>клодронат>этидронат.

Многими исследованиями подтверждена эффективность БФ в лечении ГКОП, которая проявлялась положительной динамикой МПК и снижением риска переломов. Прием БФ при обязательном назначении препаратов кальция и витамина Д. рекомендован на протяжении всего периода глюкокортикоидной терапии, поскольку он сопровождается повышением риска переломов.

Побочные эффекты БФ:

- Организм в целом: реакции гиперчувствительности, включая крапивницу и редкие случаи ангионевротического отека; транзиторные симптомы миалгии, недомогания, астении, редко — периферические отеки;
- Случаи лихорадки, гриппоподобного синдрома, обычно в начале лечения инфузионными формами БФ;
- Со стороны органов ЖКТ: эзофагит, эрозии и язвы пищевода; редко — стеноз или перфорация пищевода, язвы ротоглотки, язва желудка или двенадцатиперстной кишки;
- Редко сообщалось о случаях локализованного остеонекроза челюсти, обычно связанного с экстракцией зуба и/или локальной инфекцией, часто с задержкой заживления.
- Со стороны опорно-двигательного аппарата: боль в костях, суставах и/или мышцах;
- Редко — увеит, склерит или эписклерит;

- Со стороны кожных покровов: сыпь (иногда с фоточувствительностью), зуд; редко — выраженные кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

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;
- Дополнительно для раствора для в/в введения: тяжелое нарушение функции почек (креатинин сыворотки крови >200 мкмоль/л (2,3 мг/дл) или клиренс креатинина <30 мл/мин).

Препаратом первой линии в лечении ГКОП является БФ второго поколения **алендронат**, который назначают в дозе 10 мг/сутки или 70 мг в неделю в сочетании с приемом кальция и витамина Д, возможно также назначение профилактических доз препарата – 35 мг в неделю или 5 мг/сутки. Прием препарата ассоциируется со снижением риска переломов позвонков на 40 – 64%, переломов проксимального отдела бедренной кости на 30 – 55%, переломов костей периферических отделов скелета на 19 – 49%. Положительная динамика МПКТ в течение трехлетнего приема алендроната составляет 7 – 10% по данным денситометрии поясничных позвонков, 6 – 6,5% - по данным денситометрии проксимального отдела бедра. Ежедневный прием препарата ассоциируется с лучшей переносимостью и повышением приверженности пациента к лечению по сравнению с ежедневным.

БФ третьего поколения **золендроновая кислота** (зомета, акласта, белкласта) также может назначаться с целью терапии ГКОП. Золендроновая кислота представляет собой инфузионную форму БФ. После в/в введения золендроновая кислота быстро перераспределяется в кости и, подобно другим БФ, локализуется преимущественно в участках костной ткани, характеризующихся интенсивным костным обменом. Главной молекулярной мишенью золендроновой кислоты в остеокластах является фермент фarnезилпирофосфатсинтетаза (ФПС), задействованный в системе мевалонатного пути. Ингибирование этого фермента приводит к блокированию процессов прениляции белков, необходимых для поддержания структуры и функции ОК. Относительно большая

длительность действия золендроновой кислоты predetermined высоким сродством ее связывания с активным центром ФПС и сродством к связыванию с костными минералами. С целью терапии ОП, в том числе и ассоциированного с длительным приемом ГК, золендроновая кислота назначается в дозе 4 или 5 мг 1 раз в год.

Синтетический кальцитонин лосося (микальцик) - пептид, вырабатываемый С - клетками щитовидной железы, является антагонистом паратиреоидного гормона, подавляет резорбцию костной ткани за счет снижения активности остеокластов. Структура всех кальцитонинов представлена одной цепью из 32 аминокислот и кольцом из 7 аминокислотных остатков на N-конце, последовательность которых неодинакова у разных видов. Поскольку кальцитонин лосося обладает более высоким сродством к клеточным рецепторам (по сравнению с кальцитонинами млекопитающих), его действие выражено в наибольшей степени как по силе, так и по продолжительности.

Основные механизмы действия Микальцика:

- подавление повышенной костной резорбции (кальцитонин замедляет пролиферацию и дифференцировку предшественников остеокластов, снижает способность остеокластов перемещаться к месту резорбции и их количество не влияя на деятельность остеобластов);
- снижение повышенной концентрации кальция в сыворотке (гипокальциемическое действие) за счет подавления остеолитического действия;
 - замедление распада коллагена;
 - увеличение поступления кальция и фосфора в кость;
 - подавление активности провоспалительных цитокинов;
 - снижение болевого синдрома;
 - снижение желудочной и экзокринной панкреатической секреции

Побочные эффекты: тошнота, рвота, боль в животе, диарея, приливы крови к лицу, сопровождающиеся ощущением тепла, артралгии, головная боль, головокружение, вкусовые нарушения, гриппоподобный синдром. Симптомы зависят от дозы и чаще возникают при внутривенном, чем при внутримышечном или подкожном введении. На фоне применения препарата возможно развитие полиурии и озноба, которые обычно исчезают самостоятельно, и лишь в отдельных случаях требуют временного снижения дозы препарата.

Противопоказания: повышенная чувствительность к синтетическому кальцитонину лосося и другим компонентам препарата; период беременности и кормления грудью, возраст до 18 лет.

В связи с повышением частоты некоторых видов онкологических заболеваний на фоне длительной терапии синтетическим кальцитонином лосося в настоящее время препарат не рекомендуется для длительного лечения ОП. Парентеральная форма кальцитонина остается препаратом выбора у больных, имеющих хронический болевой синдром на фоне компрессионных переломов тел позвонков при ОП. Лечение кальцитонином рекомендуется в дозе 100 МЕ внутримышечно через день: в непрерывном режиме либо в прерывистом режиме (лечение в течение 3 мес, перерыв 2-3 мес), при этом суммарная продолжительность терапии в любом случае не должна превышать 6 мес. Назначение кальцитонина целесообразно в комбинации с препаратами кальция (500-1000 мг/сут) и витамина Д (400-800 МЕ/сут) или альфакальцидолом.

Оссеин-гидроксиапатитный комплекс (остеогенон).

Таблетки 830 мг, содержащие около 291 мг оссеина, состоящего из неколлагеновых пептидов/протеинов (75 мг) и 216 мг коллагена, и около 444 мг кальция гидроксиапатита (178 мг кальция и 82 мг фосфора), а также β -трансформирующий фактор роста, I и II инсулиноподобные факторы роста, остеокальцин.

Фармакологическое действие:

- содержит необходимые компоненты для синтеза костной ткани;
- кальций, входящий в состав препарата, содержится в виде гидроксиапатита (в соотношении с фосфором 2:1), что способствует более полной абсорбции кальция из ЖКТ;
- ингибирует выработку паратгормона;
- содержит локальные регуляторы ремоделирования костной ткани (трансформирующий фактор роста - бета (β -TGF), инсулиноподобные факторы роста I, II (IGF-I, IGF-II), остеокальцин, коллаген первого типа), которые активизируют процесс костеобразования и угнетают резорбцию костной ткани;
- стимулирует активность остеобластов, повышает их количество, способствует выработке коллагена ;
- стимулирует синтез коллагена и остеокальцина.

Показаниями для назначения препарата являются:

- профилактика и лечение остеопороза различной этиологии;

- коррекция остеопении и нарушений кальциево-фосфорного баланса (в т.ч. при беременности и в период грудного вскармливания);
- ускорение заживления переломов костей.

Противопоказания: гиперкальциемия, гиперкальциурия, почечно-каменная болезнь.

Рекомендуемые дозы: при остеопорозе взрослым назначают внутрь по 2-4 таблетки в сутки, при других показаниях рекомендуемая доза составляет 1-2 таблетки/сутки

Глюкокортикоидные средства по-прежнему остаются важным методом фармакотерапии как в ревматологии, так и в других разделах медицины, однако назначение терапии ГК может быть начато только после всесторонней оценки всех «за» и «против» глюкокортикоидной терапии и серьезного обсуждения с пациентом ее возможных последствий, среди которых одним из наиболее значимых является глюкокортикоидный остеопороз и низкоэнергетические переломы.

Список использованных источников:

1. A Meta-Analysis of Prior Corticosteroid Use and Fracture Risk / J.A. Kanis [et al.] // Journal of bone and mineral research – 2004. – P.893 – 899.
2. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW): rationale and study design / F. H. Hooven [et al.] // Osteoporos Int. – 2009. – № 6, Vol. 20(7). – P. 1107–1116.
3. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases / J.N. Hoes [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2007. – Vol. 66. – P. 1560 - 1567.
4. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update / G. Mazziotti [et al.] // Trends Endocrinol Metab. – 2006. – № 17. – P. 144 -149.
5. Use of oral corticosteroids and risk of fractures / T.P. van Staa [et al.] // J Bone Miner Res. – 2000. – № 15. – P. 993–1000.
6. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study / A. Angeli [et al.] // Bone . – 2006. – № 39. – P. 253 – 259.
7. Trends in prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis / K.G. Saag [et al.] // J Rheumatol . – 2006. – № 33. – P. 1651 – 1657.
8. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis / E. Canalis [et al.] // Bone – 2004. – Vol. 34. – P. 593–598.
9. Шварц, Г.Я. Дефицит витамина Д и его фармакологическая коррекция / Г.Я. Шварц // РМЖ – 2009. –№ 7. – С. 33-38.
10. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of the 2007 report / G. Theodore [et al.] // G J Manag Care Pharm. – 2012. – May,18 (4), Suppl. B. – S1-15, discussion S13.
11. Straub, D.A. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications / D.A. Straub // Nutr Clin Pract. – 2007. – Vol. 22 (3). – P. 286–296.

Учебное издание

Руденко Елена Викторовна
Тябут Тамара Дмитриевна
Руденко Эмма Владимировна
Кундер Елена Викторовна
Буглова Анна Евгеньевна
Самоховец Ольга Юрьевна
Пристром Андрей Марьянович
Руцкая Татьяна Александровна
Рачок Светлана Михайловна
Казаков Сергей Алексеевич
Михно Мария Михайловна
Пырочкин Александр Владимирович

ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Е.В. Руденко

Подписано в печать 23. 12. 2014. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,19. Уч.- изд.1,67 л. . Тираж 100 экз. Заказ 260.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.