

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ОСТЕОПОРОЗ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Дунаева Е.И., Почкайло А.С.

*Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье представлены современные подходы к диагностике и лечению глюкокортикостероид-индуцированного остеопороза у детей. Рассмотрено влияние лечения системными глюкокортикостероидами на растущий скелет ребенка, представлены клинико-биологические особенности стероид-индуцированного остеопороза у детей, главной из которых является развитие переломов позвонков, возможное даже при нормальных показателях минеральной плотности костной ткани. Представлены современные подходы к диагностике остеопороза, рекомендации по мониторингу состояния костной ткани и визуализации позвоночника у детей,

принимающих системные глюкокортикостероиды, тактика дифференцированного назначения медикаментозного лечения в зависимости от способности ребенка к спонтанному выздоровлению, рекомендации по проведению профилактических мероприятий.

Ключевые слова: стероидный остеопороз, системные глюкокортикостероиды, переломы позвонков, денситометрия, бисфосфонаты, дети.

Введение. Остеопороз представляет собой метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [1]. Исходя из различных этиологических и патогенетических механизмов, лежащих в основе развития остеопороза у детей, выделяют первичный и вторичный остеопороз. Вторичный остеопороз развивается как следствие наличия у ребенка некоторых заболеваний и патологических состояний, а также приема ряда лекарственных препаратов. Одной из групп лекарственных препаратов, наиболее часто приводящих к развитию лекарственного остеопороза, являются системные глюкокортикостероиды (ГКС).

Перечень заболеваний, для которых используются системные ГКС в педиатрической практике, достаточно широк: онкологические (лейкозы и другие виды рака), ревматические (системная красная волчанка, ювенильный артрит с системным началом, ювенильный дерматомиозит, системные васкулиты), нервно-мышечные (миодистрофия Дюшенна), заболевания почек (нефротический синдром), состояния после трансплантации органов. Многие из этих заболеваний несут риск возникновения хрупкости костной ткани сами по себе, например, из-за сниженной подвижности – при нервно-мышечной патологии, неблагоприятного воздействия цитокинов на скелетный метаболизм – при системных воспалительных заболеваниях, вынужденном избегании инсоляции – при многих видах аутоиммунной патологии. Прием системных ГКС в этой ситуации несет дополнительный риск развития остеопороза, однако является необходимым условием индукции или поддержания ремиссии основного заболевания у пациента.

Цель работы: изучение особенностей ГКС-индуцированного остеопороза, анализ современных рекомендаций по диагностике, лечению, медицинской профилактике остеопороза у различных групп педиатрических пациентов, получающих системные ГКС.

Материалы и методы. Обзор литературы, посвященной современным принципам диагностики и лечения ГКС-индуцированного остеопороза у детей при различных заболеваниях и патологических состояниях.

Результаты и их обсуждение. Для исследования воздействия ГКС на растущий скелет и изучения особенностей диагностики и лечения ГКС-индуцированного остеопороза у детей в последние десятилетия выполняется широкий спектр клинических исследований. Одним из наиболее крупных таких исследований, проводимым в течение 6 лет Канадским консорциумом по стероид-ассоциированному остеопорозу в педиатрической популяции, является Canadian STeroid-associated Osteoporosis in the Pediatric Population («STOPP») [2], результатами которого стало открытие ключевых клинико-биологических принципов развития ГКС-индуцированного остеопороза, многие из которых уникальны для растущего скелета ребенка. Существовавшие ранее рекомендации по медицинской профилактике, диагностике и лечению ГКС-индуцированного остеопороза распространялись

преимущественно на взрослых пациентов и не учитывали особенностей костной ткани в детской популяции.

Прием системных ГКС оказывает многовекторное влияние на различные процессы остеогенеза. ГКС препятствуют секреции гипоталамо-гипофизарного гормона роста, а также вызывают апоптоз хондроцитов, негативно влияя на скорость роста и приводя к потере детерминанты ремоделирования костной ткани. Кроме того, ГКС вызывают чрезмерную резорбцию кости за счет стимулирования апоптоза остеобластов и остеоцитов, а также продления выживаемости остеокластов. Таким образом, прием ГКС затрагивает все звенья обмена костной ткани. Кроме непосредственного действия на костную ткань, системные ГКС затрагивают также некоторые этапы обмена кальция в организме, уменьшая всасывание кальция в кишечнике и его реабсорбцию в почках [3].

Одним из наиболее значимых результатов исследования STOPP стало признание переломов позвонков в качестве основного клинического проявления ГКС-индуцированного остеопороза у детей. Консорциумом было подтверждено, что перелом позвонка определяется снижением высоты тела позвонка более чем на 20 % (для определения степени переломов используется полуколичественный метод согласно классификации Н.Genant). В отчете наблюдения когорты детей с лейкозом отмечено, что любой перелом позвонка (определенный согласно классификации Н.Genant) является предиктором развития новых переломов позвонков и длинных трубчатых костей в течение следующих 5 лет. У детей, как и у взрослых, наиболее распространенной формой перелома тела позвонка является передняя клиновидная деформация, а преобладающими по частоте являются переломы среднегрудного отдела позвоночника, что объясняется менее выраженным грудным кифозом и поясничным лордозом незрелого позвоночника ребенка [4].

Переломы позвонков зачастую остаются недиагностированными у детей, принимающих системные ГКС, так как переломы даже средней и тяжелой степени могут протекать бессимптомно. Тем не менее даже легкие компрессионные деформации являются предикторами последующих тяжелых переломов позвонков, что обуславливает важность выявления бессимптомного заболевания. Учитывая важность выявления переломов позвонков в качестве клинического проявления и диагностического критерия остеопороза у детей, все больше исследователей рекомендует включать визуализацию позвоночника в рутинный мониторинг состояния здоровья детей, принимающих системные ГКС.

Важнейшим диагностическим критерием остеопороза у детей, помимо наличия переломов, является снижение минеральной плотности кости (МПК). Наиболее широко используемым методом оценки МПК является двойная рентгеновская абсорбциометрия (Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA). Согласно позиции Всемирной организации здравоохранения, она признана «золотым» стандартом диагностики снижения МПК и остеопороза как у взрослых, так и у детей. Метод DXA является неинвазивным, безопасным, не требующим активного участия пациента, обладает низкой лучевой нагрузкой, высокой чувствительностью (улавливает потерю МПК, начиная с 1–5 % от исходного уровня), хорошей воспроизводимостью, а также с высокой точностью позволяет оценивать состояние и динамику изменений МПК в процессе или в отсутствие лечения. Как и у взрослых, основными задачами DXA исследования в педиатрической практике является оценка состояния костной ткани у пациентов высокого риска развития остеопороза, выявление пациентов с риском переломов

и оценка эффективности проводимого лечения ранее выявленных нарушений. При обследовании методом DXA в ходе сканирования определенных участков скелета (т. н. «регионов интереса») измеряются следующие величины:

- площадь сканируемой поверхности, см²;
- содержание костного минерала (BMC – bone mineral content, г);
- МПК (BMD – bone mineral density, г/см²).

Содержащаяся в современных денситометрах референтная база данных включает нормативные показатели по полу и возрасту, которые используются для сравнения с ними показателей пациента. Результат сравнения представляется в виде стандартного отклонения (SD) по отношению к соответствующим нормативным показателям. Согласно официальной позиции в педиатрии Международного общества клинической денситометрии (ISCD, 2019г) сравнение с нормой проводится по двум критериям: T-score и Z-score. В детском возрасте МПК оценивается только по Z-score – критерию, который отражает величину стандартного отклонения показателей пациента от средневозрастной и половой нормы. В соответствии с рекомендациями ISCD показатели BMC и BMD при Z-score ≤ -2 SD расцениваются как «низкая минеральная масса кости или низкая МПК» для данного пола и возраста ребенка. Современные денситометры учитывают пол, этническую принадлежность, паспортный и костный возраст, массу и длину тела ребенка. В соответствии с этим денситометрическому исследованию предшествует антропометрия и оценка костного возраста. Определение костного возраста методом рентгенографии недоминантной кисти выполняется перед денситометрическим исследованием у детей для правильной интерпретации его результата. Факторами, затрудняющими интерпретацию результатов DXA у детей, являются отсутствие национальной педиатрической референтной базы показателей МПК, влияние роста, полового развития и различных патологических процессов на скелет, что не может адекватно учитываться при «двухмерном» (плоскостном) по своей сути DXA-сканировании. Для повышения точности результатов DXA предложен ряд расчётных формул и таблиц сопряжённости для пересчёта и коррекции полученных данных, минимизации зависимости результатов DXA от указанных факторов, однако их применение пока также не унифицировано и противоречиво. Медицинскими противопоказаниями к проведению DXA служат: беременность, невозможность правильной укладки и иммобилизации ребенка на период исследования, избыточная масса тела пациента (для большинства денситометров – свыше 140 кг), отказ пациента/его законных представителей от проведения исследования. В случаях, когда накануне планируемого выполнения DXA проводили рентгенологическое исследование желудка и/или кишечника с использованием контрастных препаратов, следует воздержаться от проведения DXA в течение 4–6 суток (для выведения контраста), так как контрастные вещества могут задерживаться в организме и нарушать точность денситометрического исследования.

В последние годы подход к диагностике остеопороза у детей смещается с ориентированного на показатели МПК на ориентированный на клинические проявления, в первую очередь – анамнез переломов. Клинически значимым анамнезом переломов для ребенка считается наличие 2 и более переломов длинных костей в возрасте до 10 лет, 3 и более переломов длинных костей в возрасте до 19 лет [5]. Согласно официальной позиции в педиатрии ISCD для диагностики остеопороза у ребенка необходимо наличие одного из следующих критериев:

1. Выявление у пациента одного (и более) компрессионного перелома позвонков при отсутствии локального патологического процесса или высокоэнергетической травмы (независимо от значения Z-критерия МПК по данным остеоденситометрии);

2. Сочетание у пациента клинически значимого анамнеза переломов и Z-критерия МПК ≤ -2 стандартных отклонений (SD).

Данный подход к диагностике наиболее полно соответствует клинко-биологическим особенностям развития ГКС-индуцированного остеопороза у детей, при котором переломы позвонков могут развиваться даже при нормальных показателях МПК. Компрессионный перелом тела позвонка – это снижение высоты тела позвонка (компрессионная деформация) в переднем, среднем или заднем отделах на 20 % и более по сравнению с другими отделами этого же позвонка [6]. Диагноз перелома позвонка не вызывает затруднений при выраженных клиновидных, вдавленных или компрессионных изменениях. Проблема возникает там, где существующие изменения находятся на границе нормы и патологии, так как переломы тел позвонков при остеопорозе редко развиваются моментально, как при травме. Для остеопороза более характерны медленно прогрессирующие деформации тел позвонков на протяжении длительного периода времени, в связи с чем верификация перелома тела позвонка во многих случаях затруднительна. Для оценки переломов позвонков у детей в настоящее время широко используется полуколичественный метод Н.Genant (1993г.). При данном методе оценивается форма позвонка (сдавленная, двояковогнутая или клиновидная) и степень снижения высоты заднего, среднего и/или переднего отдела позвонка. Перелом выявляется по уменьшению высоты или площади позвонка, а рентгенологические особенности, связанные с аномалией замыкательной пластинки позвонка, не рассматриваются.

Согласно классификации Н.Genant выделяют:

- нормальный недеформированный позвонок (0 степень);
- слабая деформация (перелом 1-й степени) – снижение высоты переднего, среднего и/или заднего отдела позвонка в диапазоне 20–25 %, а площадь его поверхности уменьшается на 10–20 %;
- умеренная деформация (перелом 2-й степени) – снижение высоты любого отдела позвонка составляет 25–40 %, а площадь тела позвонка уменьшается на 20–40 %;
- тяжелая деформация (перелом 3-й степени) – снижение высоты любого отдела позвонка и площади более чем на 40 %.

Методы, используемые в клинической практике для выявления переломов позвонков у детей, включают стандартную рентгенографию, DXA, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и компьютерную томографию (КТ). Различия между этими методами визуализации связаны с дозой облучения, доступностью, стоимостью и удобством для пациента.

Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции является наиболее распространенным методом визуализации для выявления перелома позвоночника у детей. Стандартным методом является оценка высоты и формы тел позвонков Th4–L4 на рентгенограммах грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции. Позвонки от Th1 до Th3 обычно не оцениваются из-за сложности их визуализации. Очень важно использовать для анализа качественные рентгенограммы позвоночника, чтобы точно оценить переломы позвонков и связанные с ними деформации. Для получения качественных изображений позвоночник должен

быть как можно более параллелен рентгенографическому столу. Как правило, расстояние от фокуса до пленки должно составлять 100 см. На рентгенограммах грудного отдела позвоночника луч центрируется в точке Th7 позвонка, а на рентгенограммах поясничного отдела – в точке L3 позвонка. У детей младшего возраста можно получить снимок всего позвоночника на одной рентгенограмме, центральный луч которой направлен на Th12 позвонок. Получение рентгенограмм грудного (Th4–Th12) и поясничного (L1–L4) отделов позвоночника в боковой проекции требует соблюдения ряда правил:

- положение пациента на левом боку с согнутыми коленями и бедрами;
- обязательное выпрямление сколиотического искривления позвоночника специальными поролоновыми валиками так, чтобы линия, проведенная по остистым отросткам, шла параллельно столу;
- использование при рентгенографии грудного отдела позвоночника специального режима дыхания;
- снимок поясничного отдела делается при задержке дыхания;
- желательно использование рентгеновских кассет со специальными выравнивающими экранами для рентгенографии позвоночника.

Традиционно диагноз остеопоротических переломов позвонков верифицируется на основании рентгенограмм позвоночника в боковой проекции. Однако в настоящее время показано, что оценка состояния позвонков с применением рентгеновской морфометрии в рамках рутинной DXA сопоставима с рентгенограммами позвоночника. Современные модели костных денситометров оснащены дополнительной функцией быстрого получения изображения позвоночника (Vertebral Fracture Assessment – VFA, оценка переломов позвонков), позволяющей одновременно визуализировать грудной и поясничный отдел позвоночника (Th4–L4). Данная методика оценки позвонков может использоваться вместо рентгенографии позвоночника при выявлении симптоматических и бессимптомных переломов позвонков у детей. В последнее время оценка позвоночника в боковой проекции с помощью DXA рассматривается как альтернативный метод диагностики переломов позвонков у детей, нуждающихся в серийных рентгенограммах позвоночника в процессе динамического наблюдения (например, дети с мышечной дистрофией Дюшенна, получающие ГКС), поскольку позволяет снизить лучевую нагрузку на пациента. Для определения переломов позвонков, согласно рекомендациям ISCD, у детей следует использовать полуколичественный метод H.Genant. После оценки переломов позвонков при помощи DXA следует рассмотреть возможность дополнительной визуализации позвоночника в следующих случаях:

- если позвонки технически не поддаются оценке с помощью VFA (т. е. недостаточно видимы) – при условии, что обнаружение переломов позвонков изменит клиническое лечение;
- выявление единственного перелома позвонка 1 степени по H.Genant – при условии, что подтверждение перелома изменит клиническое ведение пациента;
- выявление рентгенологических данных, не типичных для остеопоротических переломов позвонков (например, подозрение на деструктивные, воспалительные или злокачественные процессы, врожденные пороки развития и т. д.).

КТ является надежным и точным методом оценки морфологии позвонков при подозрении на острый травматический перелом. К недостаткам данного метода можно отнести значительную дозу облучения, ограниченную доступность оборудования

и относительно высокую стоимость исследования. МРТ позволяет оценить наличие отека костного мозга, например, при остром переломе позвонка, дифференцировать первопричину, отличную от остеопороза (например, злокачественные новообразования), а отсутствие лучевой нагрузки определяет ее дополнительные преимущества. Однако МРТ-сканирование занимает относительно много времени и является более дорогостоящим, чем другие методы. Следует отметить, что ни КТ, ни МРТ не показаны для рутинного наблюдения и диагностики остеопоротических переломов позвоночника у детей, однако могут рассматриваться в качестве дополнительных методов при проведении дифференциальной диагностики.

Согласно данным, полученным при наблюдении пациентов с миодистрофией Дюшенна и ревматическими заболеваниями, принимающих системные ГКС, переломы позвонков диагностируются уже через 4–6 месяцев с момента начала терапии. Таким образом, визуализация позвоночника уже после начала приема ГКС рекомендуется пациентам с высоким риском переломов вследствие основного заболевания (миодистрофия Дюшенна), а также пациентам, которым планируется более 3 месяцев ежедневного перорального или периодического парентерального лечения ГКС. В дальнейшем рекомендовано рутинное выполнение визуализации позвоночника 1 раз в год всем пациентам, которые продолжают прием системных ГКС, даже если они не предъявляют жалоб [7].

Медицинскими показаниями для немедленного выполнения визуализации позвоночника являются:

1. Появление боли в спине;
2. Снижение значений Z-score МПК $\geq 0,5$ SD, выявленное при двух последовательных проведениях ДХА.

Переломы позвоночника могут возникать в первые месяцы приема системных ГКС, однако пик заболеваемости приходится на период 1 года после начала терапии у детей с лейкозами и с ревматическими заболеваниями. Это отражает период максимального воздействия системных ГКС на организм в сочетании со снижением скорости роста, уменьшением показателей МПК, увеличением активности заболевания и индекса массы тела [8].

Факторами риска тяжелых переломов позвоночника у детей, получающих системные ГКС, являются:

1. У детей с лейкозами – компрессионные деформации позвонков в начале лечения (даже легкие и бессимптомные) – т. н. феномен «каскада переломов»;
2. У детей с ревматическими заболеваниями – увеличение ИМТ в первые 6 месяцев терапии ГКС, увеличение показателей активности заболевания в первые 12 месяцев терапии, снижение показателей МПК поясничного отдела позвоночника в первые 6 месяцев терапии;
3. У детей после трансплантации органов – старший возраст;
4. У всех групп пациентов – «кушингоидный» фенотип.

Нет исследований, описывающих критическую дозу или продолжительность приема системных ГКС, определяющих вероятность развития переломов позвоночника в педиатрической популяции, что обусловлено небольшим количеством пациентов из групп риска (по сравнению со взрослыми), а также зависимостью воздействия ГКС от массы и площади поверхности тела.

Наличие снижения МПК не является необходимым условием для возникновения компрессионных деформаций позвонков. Однако, наряду с «кушингоидным»

фенотипом, высокой активностью основного заболевания, увеличением ИМТ, низкая МПК является одним из признаков, характеризующих высокую вероятность возникновения переломов позвоночника и ориентирующих клинициста на необходимость визуализации позвоночника. Регулярная оценка МПК у детей позволяет также делать выводы о потере абсолютного содержания минеральных веществ в костной ткани или неспособности ребенка наращивать костную массу с нормальной скоростью.

Консорциумом STORP предложены определенные сроки проведения DXA и оценки наличия переломов позвонков для пациентов, принимающих системные ГКС. Всем пациентам, которым планируется более 3 месяцев ежедневного перорального или прерывистого внутривенного введения ГКС в сверхфизиологических дозах (более 8–10 мг/м²/сут в эквиваленте гидрокортизона), рекомендуется:

1. Визуализация позвоночника в начале лечения, далее – 1 раз в год;
2. Определение МПК в начале лечения, далее – 1 раз в год;
3. Контроль МПК каждые 6 месяцев при наличии у пациента «кушингоидного» фенотипа или низкой МПК для пола и возраста, выявленной ранее.

Немедленная визуализация позвоночника должна проводиться при:

- появлении боли в спине;
- снижении Z-score МПК $\geq 0,5$ SD, выявленном при двух последовательных исследованиях.

Для обеспечения дифференцированного подхода к профилактике и лечению остеопороза у детей, принимающих ГКС, было принято решение разделить их на 3 клинические группы:

1. Дети с агрессивным, но кратковременным воздействием ГКС (например, при лейкозе);
2. Дети с периодическим воздействием ГКС (например, при нефротическом синдроме, ревматических заболеваниях);
3. Дети с агрессивным и длительным воздействием ГКС (например, мальчики с миодистрофией Дюшенна) [9].

Выделение соответствующих категорий ориентирует клинициста в тактике ведения пациентов с ГКС-индуцированным остеопорозом, помогая ответить на один из главных вопросов: способен ли ребенок восстановить прочность костной ткани без медикаментозной терапии остеопороза? Ответ на этот вопрос чрезвычайно важен, так как медикаментозное лечение остеопороза может быть сопряжено с рядом нежелательных реакций и решение о назначении препаратов должно быть взвешенным, учитывающим соотношение риска и пользы для каждого пациента.

Скелет ребенка представляет собой динамическую структуру, которая постоянно изменяется в процессе роста и развития. Особенностью детского возраста является не только возможность нормализации МПК, но и уникальная, обусловленная ростом способность восстанавливать нормальную форму и размер тел позвонков после переломов. Оба этих показателя являются критериями выздоровления для детей; для некоторых из них выздоровление возможно без медикаментозного лечения. Способность ребенка к восстановлению прочности костной ткани, формы позвонков после переломов зависит от потенциала остаточного роста. ГКС-индуцированный остеопороз у детей с небольшим потенциалом остаточного роста приводит к стойкому снижению МПК и необратимой деформации позвоночника после переломов позвонков.

Определение факторов риска и потенциала для самостоятельного выздоровления является одним из ключевых шагов в решении вопроса о тактике ведения пациента с ГКС-индуцированным остеопорозом. Заболеванием, которое изучено лучше всего в отношении возможности для выздоровления после переломов позвоночника при отсутствии медикаментозного лечения остеопороза, является лейкоз (он представляет собой временную угрозу состоянию скелета для большинства детей). Сообщается также о восстановлении формы тел позвонков у детей с ревматическими заболеваниями после прекращения приема ГКС. Изменение формы тела позвонка – длительный процесс, который может растягиваться на годы у пациентов с тяжелыми переломами. У детей же старшего возраста с небольшим потенциалом остаточного роста деформации позвонков после тяжелых переломов могут сохраняться на всю жизнь. Среди долгосрочных последствий компрессионных деформаций позвонков выделяют снижение качества жизни из-за хронической боли в спине, а также функциональные нарушения. Например, переломы позвонков при миодистрофии Дюшенна являются одним из предрасполагающих факторов для развития кардиореспираторной недостаточности, существенно сокращая продолжительность жизни этих пациентов.

Таким образом, потенциал для спонтанного выздоровления высок у детей, для которых актуальны следующие условия:

1. Большой потенциал остаточного роста (т. е. дети младшего возраста);
2. Ограниченный период воздействия ГКС;
3. Нормальная физическая активность;
4. Хороший контроль основного заболевания;
5. Легкая степень деформации позвонков.

И, наоборот, спонтанное выздоровление маловероятно – у детей старшего возраста, при постоянном приеме ГКС, недостаточном контроле основного заболевания, сниженной подвижности, наличии тяжелых деформаций позвонков.

Медицинскими показаниями для начала медикаментозного лечения являются ранние признаки хрупкости костей (быстрая потеря костной массы в начале заболевания, ранние низкоэнергетические переломы) и отсутствие потенциала для спонтанного выздоровления. Выраженный болевой синдром после перелома позвоночника также является показанием к началу медикаментозного лечения вне зависимости от способности ребенка к спонтанному выздоровлению [10].

Лекарственными препаратами первой линии для лечения остеопороза являются внутривенные бисфосфонаты, представляющие собой синтетические аналоги неорганического пирофосфата, который является природным регулятором процессов костной минерализации. Небольшие отличия бисфосфонатов от пирофосфата в химической формуле делают их устойчивыми к действию сывороточных пирофосфатаз и позволяют производить замены боковых цепей, что дает возможность синтезировать новые препараты с различными биологическими эффектами. Это свойство делает бисфосфонаты одними из самых перспективных лекарственных препаратов для лечения остеопороза. Благодаря своему химическому строению бисфосфонаты, подобно пирофосфату, способны связывать ионы кальция и селективно поступать в места наиболее активного костного ремоделирования, подавляя процессы резорбции костной ткани, опосредованные остеокластами. Избирательное действие бисфосфонатов на костную ткань связано с их высоким сродством к кристаллам гидроксиапатита, что определяет их способность откладываться в местах образования новой кости. Проникая в костную ткань, бисфосфонаты накапливаются под активно

резорбирующими костную ткань остеокластами, создавая высокие концентрации в лакунах резорбции. Там они захватываются остеокластами и препятствуют формированию цитоскелета, необходимого для прикрепления остеокласта к костной ткани, разрушают их лизосомальные ферменты, запускают апоптоз. Таким образом, бисфосфонаты обладают прямым ингибирующим действием на остеокласты. Поскольку резорбция кости и появление новой костной ткани взаимосвязаны, образование кости тоже снижается, но в меньшей степени, чем резорбция, что приводит к прогрессивному увеличению костной массы. Кроме антирезорбтивного действия, бисфосфонаты обладают и анаболическими эффектами на костную ткань. Это проявляется в способности бисфосфонатов блокировать апоптоз остеобластов и остеоцитов и стимулировать образование новой кости. Бисфосфонатная терапия способствует формированию нормальной костной ткани, в матрикс которой встраиваются бисфосфонаты, оставаясь фармакологически неактивными. Способность бисфосфонатов подавлять патологическую резорбцию костной ткани и стимулировать образование кости определяет их лечебное действие при остеопорозе.

В настоящее время выделяют 3 поколения бисфосфонатов:

- 1-е поколение: этидронат, клондронат, тилудронат;
- 2-е поколение: памидронат, алендронат;
- 3-е поколение: ибандронат, ризедронат, золедронат, неридронат.

Бисфосфонаты являются наиболее часто назначаемой группой лекарственных препаратов для лечения остеопороза любой этиологии у детей, однако несмотря на это во всем мире до настоящего времени продолжают использоваться в режиме «off-label».

В то время как внутривенный памидронат исторически был наиболее часто используемым бисфосфонатом, в последние годы интерес вызвала золедроновая кислота из-за успешного опыта ее применения у взрослых, более короткого времени инфузии и большей продолжительности действия по сравнению с другими бисфосфонатами. Золедроновая кислота для внутривенного введения одобрена во всем мире для лечения остеопороза (в т. ч. – ГКС-индуцированного) у взрослых, а также для профилактики будущих переломов у взрослых, имевших низкоэнергетический перелом бедренной кости в анамнезе. Проводимые клинические исследования по использованию золедроновой кислоты при остеопорозе у детей, в том числе – ГКС-индуцированном, показали улучшение показателей МПК и отсутствие новых случаев компрессионных деформаций позвонков.

Применение лекарственных препаратов на основе бисфосфонатов у детей связано с обязательным выполнением ряда требований:

1. Обязательно получение письменного добровольного предварительного информированного согласия законных представителей ребенка, а также одобрения со стороны локальных/национальных этических комитетов;

2. Обязательна оценка и коррекция стоматологического статуса ребенка.

До начала лечения бисфосфонатами необходимо провести комплексное стоматологическое обследование для оценки стоматологического статуса ребенка. При наличии медицинских показаний проводится санация полости рта, купируются инфекционно-воспалительные процессы в полости рта, проводятся ортодонтические и дентальные хирургические вмешательства. Лечение бисфосфонатами начинается не ранее объективного подтверждения заживления в зоне вмешательства. Всем пациентам при применении бисфосфонатов на регулярной основе проводятся следующие мероприятия:

– мероприятия, направленные на предотвращение развития кариеса и инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта (обучить пациента правильной технике чистки зубов, наладить соответствующий гигиенический уход за зубами, подобрать соответствующие возрасту зубную щетку, пасту, нить и др.);

– динамическое наблюдение за состоянием полости рта и зубов у врача-стоматолога с целью контроля и/или раннего выявления нежелательных реакций от лечения бисфосфонатами;

– особо тщательного наблюдения требуют пациенты с сопутствующими факторами риска (злокачественные новообразования, химиотерапия, лучевая терапия, прием ГКС, курение, плохое соблюдение правил гигиены полости рта).

Планирование травматолого-ортопедического хирургического лечения при наличии медицинских показаний к его проведению предполагает соблюдение ряда условий:

– все необходимые пациенту ортопедические вмешательства на костных структурах должны быть проведены до начала лечения бисфосфонатами;

– начинать лечение бисфосфонатами следует не ранее 4–6 месяцев после травматолого-ортопедического вмешательства (после достижения полного заживления в зоне оперативного вмешательства).

Внутривенное введение бисфосфонатов связано с определенным спектром нежелательных реакций, наиболее частой из которых является «реакция острой фазы», особенно выраженная после первого введения и представляющая собой комплекс симптомов: лихорадка, миалгия и артралгия, боль в костях, тошнота и рвота. Реакция купируется самостоятельно в течение нескольких дней, для облегчения состояния ребенка используются симптоматические средства: жаропонижающие, противовоспалительные, противорвотные препараты. Также в первые несколько дней после внутривенного введения бисфосфонатов может возникать гипокальциемия, купирующаяся при необходимости внутривенным введением парентеральных лекарственных препаратов на основе кальция.

В совокупности современные рекомендации по использованию внутривенных бисфосфонатов для лечения ГКС-индуцированного остеопороза у детей согласуются с таковыми, касающимися лечения других видов детского остеопороза, и предполагают начало терапии при ранних признаках повышенной хрупкости костей у пациентов с небольшим потенциалом спонтанного выздоровления. Терапию внутривенными бисфосфонатами рекомендовано продолжать весь период приема пациентом системных ГКС и некоторое время – после его завершения. Вопрос о прекращении терапии бисфосфонатами может рассматриваться в случае, если в течение 12 месяцев после отмены системных ГКС у ребенка не было низкоэнергетических переломов. Прекращение терапии бисфосфонатами также зависит от достижения показателей МПК пациентом, соответствующих норме для его пола и возраста. Может потребоваться возобновление терапии бисфосфонатами, если будут вновь выявлены факторы риска развития остеопороза в сочетании с новыми переломами и снижением МПК.

Медицинская профилактика ГКС-индуцированного остеопороза и связанных с ним переломов позвонков представляет собой поиск баланса между эффективным лечением основного заболевания и минимизацией нежелательных реакций этого лечения, что представляет собой непростую задачу для специалиста. В любом случае приоритетом является контроль основного заболевания, которое, как правило, является тяжелым хроническим и нередко представляет угрозу для жизни пациента.

Продолжается оптимизация схем лечения заболеваний, требующих терапии системными ГКС, например, переход на периодический режим введения ГКС, раннее использование стероидсберегающих препаратов (цитостатических, биологических препаратов), использование минимально эффективной дозы ГКС в течение кратчайшего промежутка времени, переход на топические формы ГКС в случаях, когда это возможно. Другие профилактические меры включают своевременное выявление и лечение эндокринопатий, поощрение физической активности в пределах возможной при основном заболевании, здоровое питание, поддержание оптимальной массы тела, лечение дефицита микро- и макронутриентов.

Оценка обеспеченности пациента витамином D и кальцием проводится до начала и в процессе лечения бисфосфонатами. При выявлении дефицита кальция и витамина D осуществляется их медикаментозная коррекция до начала лечения бисфосфонатами для минимизации риска развития гипокальциемии. Адекватная возрасту и наличию факторов риска дотация кальция и витамина D замедляет потерю костной массы у пациентов, принимающих системные ГКС, является мерой профилактики этого заболевания. В целях диагностики витамин D-дефицитных состояний, а также для решения вопроса о начале, длительности, дозировании, контроле безопасности и эффективности лечения препаратами на основе витамина D является обязательным лабораторное уточнение статуса обеспеченности организма витамином D. При выявлении дефицита витамина D (уровень в крови 25(OH)D менее 20 нг/мл) рекомендован прием следующих лечебных доз лекарственных препаратов на основе витамина D (при избыточной массе тела/ожирении пациента применяют дозы, близкие к верхним границам указанного диапазона):

- дети в возрасте до 1 месяца – 1 000 МЕ/сут;
- дети в возрасте 1–12 месяцев – 1 000–3 000 МЕ/сут;
- дети в возрасте 1–18 лет – 3 000–5 000 МЕ/сут.

Общая нагрузочная доза 300 000 МЕ и выше не рекомендована к назначению даже в случае лечения тяжелого дефицита витамина D. Длительность лечения составляет 1–3 месяца и зависит от степени тяжести дефицита витамина D. После достижения пациентом лабораторно подтвержденных целевых концентраций обеспеченности вит D (30–50 нг/мл, оптимальный статус обеспеченности) назначается поддерживающая доза лекарственного препарата.

Согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Республики Беларусь, норма физиологической потребности в витамине D составляет 400 МЕ у здоровых детей всех возрастов. Однако следует помнить, что ГКС снижают синтез и усиливают катаболизм витамина D, что усугубляет действие иных факторов риска дефицита витамина D у детей с хроническими заболеваниями (ожирение, низкое потребление витамина D с пищей, вынужденное избегание пребывания на солнце). Соответственно, детям, получающим системные ГКС, могут потребоваться более высокие профилактические дозы витамина D для поддержания его оптимального уровня в сыворотке крови. В качестве примера дозирования витамина D для профилактики его дефицита в таблице 1 представлены сравнительные рекомендации Института медицины Соединенных Штатов Америки (США) по дотации витамина D здоровым детям и детям с активным ревматическим заболеванием.

Таблица 1 – Рекомендации Института медицины США по дотации витамина D для здоровых детей с риском развития дефицита витамина D и детей с ревматическими заболеваниями

Возраст	Здоровые дети с риском развития дефицита витамина D, МЕ/день	Дети с ревматическими заболеваниями, МЕ/день
0–6 месяцев	400–1000	1000
6–12 месяцев	400–1000	1500–2000
1–3 года	600–1000	2000
4–8 лет	600–1000	2000
Мальчики		
9–18 лет	600–1000	2000
Девочки		
9–18 лет	400–2000	2000–3000

Целесообразно повторно определить концентрацию 25(OH)D спустя 3–4 месяца после ее нормализации, а затем контролировать с кратностью 1 раз в 6 месяцев. В процессе лечения осуществляют мониторинг сывороточных концентраций кальция, фосфора, активности ОЩФ, количественное определение кальциурии (расчёт кальций-креатининового коэффициента).

Предпочтительно оптимизировать употребление пациентом кальция посредством обеспечения принципов здорового питания. Согласно рекомендациям Института медицины США, рекомендуемая диетическая норма кальция для удовлетворения потребностей 97,5 % здоровых детей составляет 700 мг/день для детей в возрасте от 1 до 3 лет, 1000 мг/день в возрасте от 4 до 8 лет и 1300 мг/день для детей от 9 до 18 лет. Согласно национальным рекомендациям в Республике Беларусь, ежедневное употребление кальция должно составлять 800 мг – для детей в возрасте 1–3 лет, 900 мг – для детей 4–7 лет, 1100 мг – для детей 7–11 лет, 1200 мг – для детей старше 11 лет. Однако детям, принимающим системные ГКС, могут потребоваться более высокие суточные дозы кальция из-за снижения его всасывания в кишечнике и реабсорбции почками.

Заключение. ГКС-индуцированный остеопороз в детском возрасте представляет собой серьезное осложнение лечения системными ГКС, оказывающее значительное влияние на прогноз и качество жизни пациента. Учитывая сложность проблемы детского ГКС-индуцированного остеопороза, для его успешной и своевременной медицинской профилактики, диагностики и лечения целесообразно привлечение мультидисциплинарной команды специалистов. Совместная работа врача, ответственного за лечение основного заболевания, эндокринолога, рентгенолога, травматолога-ортопеда, специалиста по физической терапии и медицинской реабилитации необходима для разработки эффективной, направленной на защиту костной ткани, стратегии ведения пациента, принимающего системные ГКС. Согласованная работа специалистов различного профиля, своевременное назначение профилактических мероприятий, выполнение диагностических исследований и дифференцированный подход к медикаментозному лечению остеопороза чрезвычайно важны для достижения пациентом достаточной пиковой костной массы, определяют его костное здоровье и во взрослом возрасте.

Литература

1. Белая, Ж.Е. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Ж.Е. Белая [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 4–47.
2. Halton, J. Advanced vertebral fracture among newly diagnosed children with acute lymphoblastic leukemia: results of the Canadian steroid-associated osteoporosis in the pediatric population (STOPP) research program / J. Halton [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2009. – Vol. 24. – P. 1326–1334.
3. Hartmann, K. Molecular actions of glucocorticoids in cartilage and bone during health, disease, and steroid therapy / K. Hartmann [et al.] // Physiol Rev. – 2016. – Vol. 96. – P. 409–447.
4. Ward, L.M. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Why Kids Are Different / L.M. Ward // Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. – Vol. 11. – P. 1–29.
5. 2019 ISCD Official Positions – Pediatric. – Available at: <https://iscd.org/learn/official-positions/pediatric-positions/> (accessed 29 September 2023).
6. Почкайло, А.С. Остеопороз в педиатрической практике: современные подходы к медицинской профилактике, диагностике, лечению: учеб.-метод. пособие / А.С. Почкайло, А.А. Галашевская, О.В. Водянова. – Минск: БелМАПО, 2022. – 94 с.
7. Zeytinoglu, M., Jain, R.K., Vokes, T.J. Vertebral fracture assessment: Enhancing the diagnosis, prevention, and treatment of osteoporosis / M. Zeytinoglu, R.K. Jain, T.J. Vokes // Bone. – 2017. – Vol.104. – P. 54–65.
8. Buckley, L. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis / L. Buckley [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2017. – Vol. 69. – P. 1521–1537.
9. Ward, L.M., Konji, V.N., Ma, J. The management of osteoporosis in children / L.M. Ward, V.N. Konji, J. Ma // Osteoporos Int. – 2016. – Vol. 27. – P. 2147–79.
10. Nasomyont, N., Hornung, L.N., Gordon, C.M., Wasserman H. Outcomes following intravenous bisphosphonate infusion in pediatric patients: a 7-year retrospective chart review / N. Nasomyont [et al.] // Bone. – 2019. – Vol. 121. – P. 60–67.

GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS IN CHILDREN: MODERN PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Dunayeva E.I., Pachkaila A.S.

*Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel
of Educational Institution «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Republic of Belarus*

The article presents the characteristics of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. The effect of treatment with systemic glucocorticoids on the growing skeleton, clinical and biological features of GC-induced osteoporosis in children, the main of which is the development of vertebral fractures, which is possible even with normal bone mineral density, are considered. Modern approaches to the diagnosis of osteoporosis, recommendations for monitoring the condition of bone tissue and imaging of the spine in children taking systemic corticosteroids, tactics for differentiated prescription of drug treatment depending on the child's ability to spontaneous recovery, and recommendations for carrying out preventive measures are presented.

Keywords: glucocorticoid-induced osteoporosis, systemic glucocorticoids, vertebral fractures, densitometry, bisphosphonates, children.

Поступила 15.10.2023