

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЛЮКОКОРТИКОИДИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА

В настоящее время значительную роль в арсенале врача занимают глюкокортикоиды (ГК). Они широко применяются при лечении различных аутоиммунных заболеваний, патологии органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, а также активно используются в онкологии и трансплантологии. По данным некоторых авторов, до 1 % лиц взрослой популяции развитых стран когда-либо принимали системные ГК (СГК). Большинство больных получают лечение СГК короткими курсами, однако у 22 % пациентов терапия продолжается более 6 мес., а у 4 % — более 5 лет. Количество больных, длительно принимающих СГК, возрастает от 0,2 % в возрасте 20–29 лет до 2,5 % — в возрасте 70–79 лет.

Одним из наиболее частых и тяжелых побочных эффектов при применении СГК является развитие глюкокортикоидиндуцированного остеопороза (ГИО) — заболевания, при котором происходит снижение прочности костной ткани и возрастает риск малотравматичных переломов. ГИО развивается у лиц любого возраста и пола и является наиболее частой формой вторичного остеопороза. Кроме того, применение СГК обуславливает более половины случаев системного остеопороза у пациентов молодого возраста.

В настоящее время постоянно пересматриваются рекомендации по профилактике и лечению ГИО. В большинстве из этих рекомендаций препаратами первой линии являются бисфосфонаты, которые увеличивают показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и снижают риск переломов (уровень доказательности А).

В 2010 году Американским колледжем ревматологов опубликованы новые рекомендации для предупреждения и лечения глюкокортикоидиндуцированного остеопороза у постменопаузальных женщин и мужчин старше 50 лет, получающих терапию глюкокортикоидами более 3 мес. (Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. American College of Rheumatology, 2010, www.rheumatology.org/.../guidelines/GIOP_Guidelines_Nov_2010.pdf).

В конце 2010 года International Osteoporosis Foundation и European Calcified Tissue Society была создана рабочая группа (Guideline Working Group) для разработки обновленных рекомендаций по профилактике и лечению глюкокортикоидиндуцированного остеопороза, результаты работы которой были опубликованы в 2012 году в журнале

Osteoporosis International (<http://www.springerlink.com/content/w8l5p62h18602122>). В заключение рабочей группы сделан особый акцент на необходимость разработки национальных рекомендаций, поскольку существуют определенные особенности в частоте применения ГК в различных странах Европы.

В Украине в 2012 году Ассоциацией ревматологов Украины и Украинской ассоциацией остеопороза изданы новые методические рекомендации по лечению ГИО, которые в настоящее время являются руководством при выборе лечения для практических врачей.

Поздняя диагностика и несвоевременное лечение ГИО приводят к возникновению осложнений (множественных малотравматических переломов), снижению качества жизни и уменьшению ожидаемой продолжительности жизни больных. Все вышесказанное свидетельствует о важном медико-социальном значении данной проблемы.

Ниже представлен клинический случай пациентки с глюкокортикоидиндуцированным остеопорозом.

Пациентка Л., 64 лет, обратилась в Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза с жалобами на боли в тазобедренных суставах, слабость в нижних конечностях, что значительно обуславливает ограничение ее подвижности, быструю утомляемость и утрату работоспособности.

Считает себя больной с августа 2009 года, когда впервые без видимых причин появились общая слабость, отечность век, изменения окраски кожи пальцев на холод и снижение аппетита. Со временем стала отмечать нарушения при ходьбе (невозможность подняться по лестнице), появление мышечной слабости. Обратилась в поликлинику по месту жительства и в последующем при проведении дифференциальной диагностики была детально обследована с использованием множества лабораторных и инструментальных методов (УЗИ органов брюшной полости, малого таза, щитовидной железы, ЭФГДС, колоноскопия, МРТ головы, органов грудной клетки, шейного и поясничного отдела позвоночника, сцинтиграфия, миография и др.). В результате обследования был установлен диагноз B_{12} -фолиеводефицитной анемии, по поводу которой в течение нескольких недель получала соответствующее лечение. Прогрессирующую мышечную слабость связывали с наличием анемии.

Дифференциальная диагностика при мышечном синдроме. При анализе клинической ситуации у больных с мышечным синдромом необходима оценка наличия и характера *неврологических отклонений*. При патологии центральной нервной системы или повреждении периферических мотонейронов диагностика не вызывает затруднений и базируется на выявлении грубой асимметричной очаговой симптоматики. Если у больных с мышечной слабостью имеются симметричные неврологические расстройства, следует думать о синдромах Гийена — Барре, Итона — Ламберта, боковом амиотрофическом склерозе, миастении и др.

У лиц, не имеющих неврологических нарушений, причинами мышечного синдрома являются воспалительные или метаболические миопатии. Выделяют три группы миопатий: идиопатические воспалительные миопатии, миопатии, вызванные лекарственными средствами и токсинами, а также миопатии, вызванные инфекциями.

Среди идиопатических воспалительных миопатий **около 95 % составляют** дерматомиозит, полимиозит, миозит на фоне системных заболеваний соединительной ткани, паранеопластический миозит или миозит с внутриклеточными включениями.

В феврале 2010 года состояние пациентки резко ухудшилось, появилось нарушение акта глотания, нарастала мышечная слабость. Госпитализирована в нейрореабилитационный центр, где при обследовании выявлен повышенный уровень креатинфосфокиназы в сыворотке крови.

В связи с выявленным повышением КФК и прогрессирующей мышечной слабостью направлена на консультацию к ревматологу с последующей (март 2010 года) госпитализацией в специализированное ревматологическое отделение, где впервые установлен диагноз «первичный полимиозит, острое течение, III степень активности с поражением мышц (слабость проксимальных отделов мышц плечевого и тазового поясов, мышц шеи, дисфагия), периферических сосудов (синдром Рейно)».

При первичной госпитализации больной состояние расценено как тяжелое, с трудом передвигалась в пределах постели в связи с выраженной мышечной слабостью. Положение в постели вынужденное. При объективном обследовании обращают на

Креатинкиназа (креатинфосфокиназа, КФК) — фермент, участвующий в реакциях энергообразования и содержащийся в наибольшем количестве в сердечной и скелетной мускулатуре, меньше — в гладких мышцах (матке, ЖКТ) и головном мозге.

Повышение активности КФК отмечается при различных повреждениях сердечной и скелетной мускулатуры — инфаркте миокарда, миокардите, аритмиях, прогрессирующей мышечной дистрофии, а также при нарушении мозгового кровообращения, интенсивной нагрузке, приеме алкоголя и некоторых лекарственных средств (кортикостероидов, барбитуратов, наркотических средств).

себя внимание бледность кожных покровов, отечность век, генерализованная атрофия мышц. Суставной статус: отечности суставов не выявлено, объем движений в суставах сохранен, пальпация коленных и плечевых суставов болезненная, тазобедренные суставы — без особенностей.

Данные основных лабораторных исследований: Нb — 146 г/л; эр. — $4,34 \cdot 10^9$ /л; лейкоц. — $10,7 \cdot 10^6$ /л; СОЭ — 7 мм/ч; глюкоза — 4,6 ммоль/л; СРБ — отрицательный; АЛТ — 220 Ед/л; мочевины — 6,4 ммоль/л; КФК — 4032 Ед/л. Другие биохимические показатели в пределах нормы.

В стационаре назначено лечение глюкокортикоидами (преднизолон 60 мг ежедневно до нормализации уровня КФК с последующим снижением дозы по рекомендации ревматолога), DMARD (метотрексат 15 мг/нед), метаболическая терапия.

При анализе динамики уровней КФК в течении 1 мес. госпитализации отмечено их снижение с 4032 до 804 Ед/л (норма — до 150 Ед/л).

В октябре 2010 года проведена двухфотонная рентгеновская денситометрия, установлен диагноз системного глюкокортикоидиндуцированного остеопороза (показатель T на уровне всего скелета —2,0 SD, поясничного отдела позвоночника —3,7 SD, бедренной кости —4,0 SD). Назначено лечение препаратами кальция (кальцеин сильвер) и бисфосфонатами (алендронат 70 мг/нед).

Согласно обновленным рекомендациям по профилактике и лечению ГИО Американского колледжа ревматологов (табл. 1), препаратами первой ли-

Полимиозит — аутоиммунное заболевание, характеризующееся диффузным воспалением мышц и проявляющееся нарастающей слабостью и болезненностью мышц шеи, гортани, глотки, плечевого и тазового поясов, проксимальных отделов конечностей, дыхательных мышц. Возможно присоединение миокардита и пневмонита. Характерно резкое повышение активности КФК крови. Заболевание может начаться в любом возрасте, однако чаще всего в 50–70 лет, около 70 % больных — женщины.

На ранних стадиях заболевания основным клиническим признаком является не боль, а слабость в проксимальных группах мышц: таза и бедер, плечевого пояса, шеи; больным трудно подниматься по ступенькам, заходить в транспорт, вставать с постели. Характерным проявлением слабости мышц шеи является симптом «безоговорочного согласия» — когда пациент не может удерживать голову в вертикальном положении, и она падает на грудь. При вовлечении в патологический процесс мышц глоточного кольца и дыхательной мускулатуры возникают нарушения глотания (дисфагия), изменяется тембр голоса (дисфония), ухудшается вентиляция легких, что является неблагоприятным прогностическим признаком, поскольку грозит развитием аспирационной/гиповентиляционной пневмонии — основной причины летальности.

Диагноз устанавливается на основании характерной клинической картины, повышения активности КФК и альдолазы в сыворотке, результатов электромиографии и биопсии мышц.

Таблица 1. Фармакологические рекомендации для предупреждения и лечения глюкокортикоидиндуцированного остеопороза у постменопаузальных женщин и мужчин ≥ 50 лет, получающих терапию глюкокортикоидами ≥ 3 мес. (Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. American College of Rheumatology, 2010, www.rheumatology.org/.../guidelines/GIOP_Guidelines_Nov_2010.pdf)

Рекомендации	Уровень доказательности
Пациенты с низким риском	
Алендронат для $\geq 7,5$ мг/д преднизолона или	A
Ризендронат для $\geq 7,5$ мг/д преднизолона или	A
Золендроновая кислота для $\geq 7,5$ мг/д преднизолона*	B
Пациенты с умеренным риском	
Алендронат при использовании любых доз глюкокортикоидов или	A
Ризендронат при использовании любых доз глюкокортикоидов или	A
Золендроновая кислота для $\geq 7,5$ мг/д преднизолона*	B
Пациенты с высоким риском^а	
Алендронат или	A
Ризендронат или	A
Золендроновая кислота или	B
Терипаратид ^б	B

Примечания: * — полная информация представлена в тексте рекомендаций; ^а — любая доза или длительность применения глюкокортикоидов является показанием для назначения терапии у пациентов с высоким риском; ^б — при назначении ≥ 5 мг/д преднизолона ≤ 1 мес. или какой-либо другой дозы глюкокортикоидов > 1 мес.



Рисунок 1. Результаты рентгенографии тазобедренных суставов у пациентки Л. (10.2011)



Рисунок 2. Результаты рентгенографии тазобедренных суставов у пациентки Л. (08.2012)

нии являются бисфосфонаты, которые увеличивают показатели МПКТ и снижают риск остеопоротических переломов.

В ноябре 2010 года пациентка повторно госпитализирована в ревматологическое отделение. Данные основных лабораторных исследований: Нб — 142 г/л; эр. — $4,06 \cdot 10^9$ /л; лейкоц. — $7,5 \cdot 10^6$ /л; СОЭ — 3 мм/ч; СРБ — отрицательный; АЛТ — 39 Ед/л; КФК — 75 Ед/л. Другие биохимические показатели в пределах нормы. Рекомендовано продолжать терапию преднизолоном (на момент госпитализации принимает преднизолон в дозе 22,5 мг/д) с возможным последующим снижением дозы под контролем ревматолога, а также прием метотрексата (15 мг/нед).

В ноябре 2011 года госпитализирована в ревматологическое отделение с жалобами на появившиеся боли в тазобедренных суставах и затруднения при ходьбе, связанные с этой болью. Установлен диагноз остеоартроза с преимущественным поражением больших суставов, преимущественно левосторонний коксартроз, ФНС 2-й ст. При рентгенографии тазобедренных суставов отмечается умеренное снижение суставной щели с грубой зоной

перестройки в подголовчатой части правой головки с горизонтальным уплотнением части капсулы. Структура головки левой бедренной кости с кистовидной перестройкой (рис. 1). Данные основных лабораторных исследований: Нб — 146 г/л; эр. — $4,49 \cdot 10^9$ /л; лейкоц. — $6,5 \cdot 10^6$ /л; СОЭ — 3 мм/ч; СРБ — 5,7 мг/л; АЛТ — 79 Ед/л; КФК — 186 Ед/л. Другие биохимические показатели в пределах нормы. Рекомендовано продолжать терапию преднизолоном (на момент госпитализации принимает преднизолон в дозе 10 мг/д) длительно, а также прием метотрексата (15 мг/нед), кальцемина и ризен-

дроната (предшествующий прием алендроната составил 6 мес.).

При амбулаторном контроле уровня кальция в сыворотке крови в течение 2011–2012 года его показатели были несколько выше нормы (2,10–2,42 ммоль/л) и составляли 2,57–2,64 ммоль/л. Анализ биохимических маркеров костного ремоделирования не проводился.

В мае 2012 года при плановой госпитализации в ревматологическое отделение показатели общего и биохимического анализов крови стабильны, рекомендовано продолжать базисную терапию в прежних дозах (преднизолон 10 мг/д, метотрексат 15 мг/нед). Кроме того, в терапии остеопороза рекомендовано продолжать прием препаратов кальция и начать прием бивало-

са (2 г/д) на фоне отмены бисфосфонатов (их предшествующий прием составил 12 мес.: алендронат (6 мес.) + ризендронат (6 мес.)). Отмечено прогрессирование двустороннего коксартроза (рентген-стадия 4, ФНС 3-й ст.) (рис. 2), рекомендован прием НПВП с целью коррекции болевого синдрома. Направлена на консультацию в Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза (НМЦПО) для консультации ортопеда-травматолога и определения дальнейшей тактики ведения.

По данным двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (рис. 3), проведенной в Украинском НМЦПО трижды (06.2011,

Асептический некроз (АН) головки бедренной кости, аваскулярный некроз (МКБ-10) является следствием нарушения кровотока и некроза элементов костного мозга головки бедренной кости. Заболевание обычно развивается на фоне применения некоторых лекарственных средств (наиболее часто АН развивается на фоне длительного приема высоких доз глюкокортикоидных гормонов при тяжелых ревматических заболеваниях, бронхиальной астме и др.), травмы сустава, злоупотребления алкоголем, панкреатита, ионизирующей радиации и др.

Рентгенологическая диагностика позволяет определить поздние стадии заболевания при фрагментации или деформации головки бедренной кости.

В большинстве случаев ортопедический прогноз неблагоприятный.

Тактика лечения АН определяется стадией заболевания и выраженностью клинической симптоматики. В настоящее время применяются лекарственные средства, направленные на восстановление кровообращения в артерии бедра, хотя их эффективность доказана не во всех исследованиях. Контроль болевого синдрома осуществляется путем назначения анальгетических и противовоспалительных препаратов. В последнее время появились сообщения о положительной роли некоторых бисфосфонатов в комбинации с приемом препаратов кальция и витамина D, а также симптоматических средств замедленного действия (с целью профилактики вторичного коксартроза). На поздних стадиях при развитии остеоартроза для уменьшения болевого синдрома и улучшения функции сустава показано проведение эндопротезирования тазобедренного сустава.

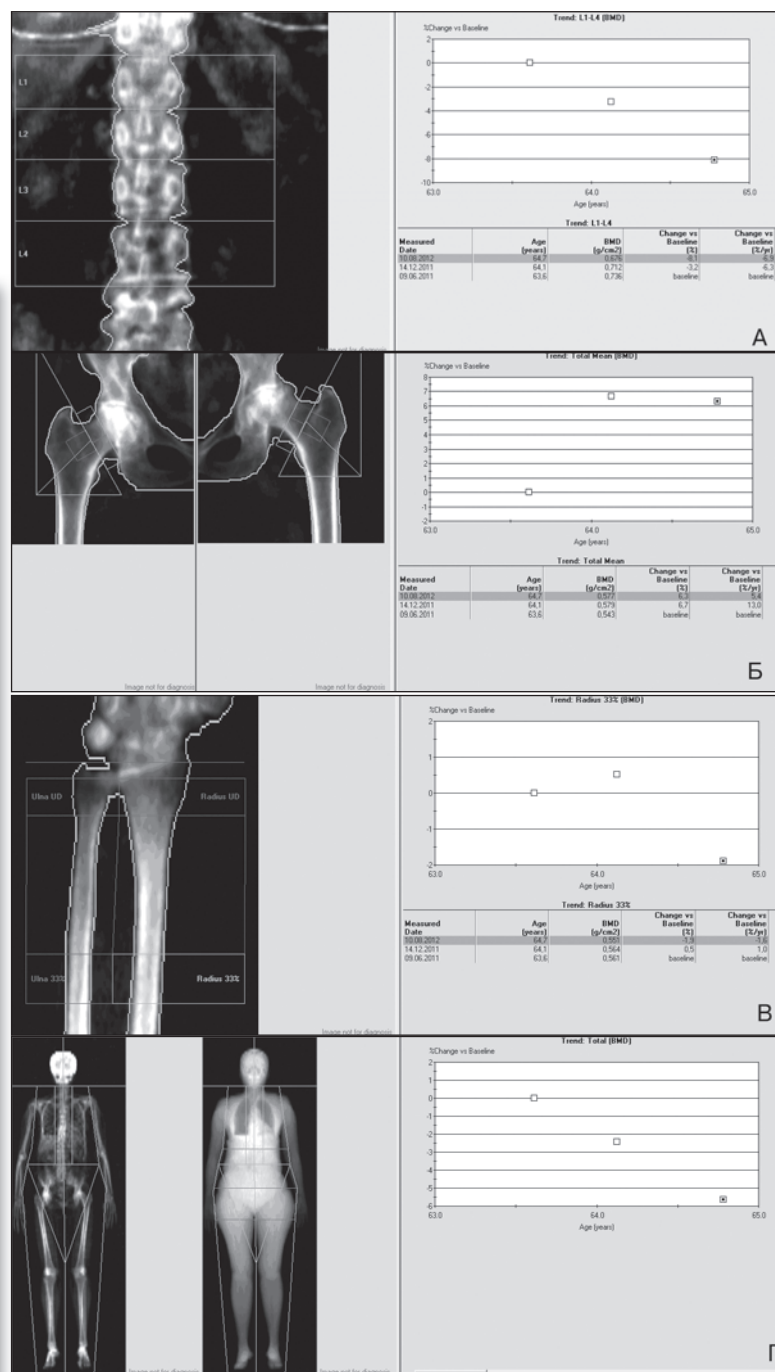


Рисунок 3. Результаты рентгеновской денситометрии у пациентки Л. в динамике наблюдения: А — поясничный отдел позвоночника; Б — бедренная кость; В — лучевая кость; Г — весь скелет

12.2011 и 08.2012), показатели МПКТ всего скелета составили соответственно 0,978, 0,954 и 0,923 г/см² (динамика показателя 1–3 — –5,6 %), поясничного отдела позвоночника — 0,736, 0,712 и 0,676 г/см² (динамика показателя 1–3 — –8,1 %), бедренной кости — 0,543, 0,579 и 0,577 г/см² (динамика показателя 1–3 — +6,3 %), лучевой кости — 0,561, 0,564 и 0,551 г/см² (динамика показателя 1–3 — –1,9 %). На момент последней денситометрии длительность антиостеопоротической терапии составила 1 год и 3 мес. (последовательно алендронат, ризендронат, бивалос на фоне препаратов кальция). Отмечена прогрессирующая потеря костной ткани на уровне поясничного отдела позвоночника, лучевой кости и всего скелета. При анализе показателей МПКТ на уровне бедренной кости отмечается их увеличение, что объясняется прогрессирующей кистовидной перестройкой в области головок бедренных костей.

По данным рентгеноморфометрического исследования позвоночника — деформации тел Th₁₂- и L₁-позвонков.

В Украинском НМЦПО проведено изучение уровней биохимических маркеров костного ремоделирования. Результаты иммуноферментного анализа: кальций общий — 2,59 ммоль/л (N: 2,10–2,42); кальций ионизированный — 1,32 ммоль/л (N: 1,13–1,32); PIND (пропептиды проколлагена I типа) — 17,64 нг/мл (N: 16,3–73,9); остеокальцин — 10,39 нг/мл (N: 15,0–46,0; для пациентов, принимающих антиостеопоротическую терапию, — 13,0–48,0); паратгормон — 24,06 пг/мл (N: 15,0–65,0),

β-СТХ (I типа) — 0,489 нг/мл (N: < 1,008); витамин D — 23,62 нмоль/л (N: 75,0–200,0). Таким образом, на фоне приема препаратов кальция и бивалоса выявлено незначительное повышение уровня кальция и снижение уровня витамина D в сыворотке крови. Биохимические маркеры ремоделирования костной ткани в пределах нормы, за исключением сниженного уровня остеокальцина.

С учетом жалоб больной, анамнеза заболевания и жизни, данных объективного статуса и дополнительных методов исследования на фоне основного диагноза (первичный полимиозит) был верифицирован сопутствующий клинический диагноз: «глюкокортикоидиндуцированный остеопороз с компрессионными переломами тел позвонков (Th₁₂, L₁). Асептический некроз головок бедренных костей».

Пациентке рекомендована комплексная терапия с применением НПВП, сосудистых препаратов, препаратов кальция, активных метаболитов витамина D и комбинированной антиостеопоротической терапии. Взята под долговременное наблюдение в Украинском научно-медицинском центре проблем остеопороза. Результаты лечения будут описаны в последующих сообщениях.

Подготовила Н.В. ГРИГОРЬЕВА, д.м.н., главный научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

Получено 20.08.12 ■