

Доцент Немцов Б.Ф. доцент Тимина О.В.

СТЕРОИДНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Кафедра госпитальной терапии КГМИ

Стероидный остеопороз - системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костей и нарушением микроархитектоники костной ткани в результате длительного приема глюкокортикоидов. Побочные действия глюкокортикоидов хорошо известны и остеопороз можно назвать одним из наиболее неблагоприятных следствий их применения. Особенно серьезную проблему представляет остеопороз у больных, нуждающихся в длительном приеме препаратов этой группы, так как несмотря на серьезные побочные действия в настоящее время не существует более мощных противовоспалительных лекарственных средств. Например, системное применение глюкокортикоидов относится к наиболее эффективным методам лечения ряда ревматических заболеваний (системной красной волчанки, дерматомиозита и полимиозита, системных васкулитов, ревматической полимиалгии, смешанного заболевания соединительной ткани). Глюкокортикоиды широко используются в комплексном лечении ревматоидного артрита с системными проявлениями, тяжелых форм серонегативных спондилоартритов, бронхиальной астмы, саркаидоза, синдрома Кушинга, гломерулонефритов. Они нашли широкое применение в трансплантологии, в лечении аллергических и гематологических болезней, заболеваний кишечника, печени и др.

Патогенез глюкокортикостероид - индуцированного остеопороза изучен недостаточно. Полагают, что длительная стероидная терапия в дозах превышающих физиологические (для женщин - более 3,75 мг/сут., для мужчин - более 5 мг/сут.) активизирует резорбцию и подавляет образование костной ткани с преобладанием повышенной костной резорбции. В результате уменьшаются плотность и масса кости, что приводит к нарушению ее структуры. Усиление резорбции костной ткани

происходит опосредованно: глюкокортикоиды уменьшают абсорбцию кальция в кишечнике и снижают его реабсорбцию в канальцах почек, усиливая потерю кальция с мочой. Возможные механизмы снижения абсорбции кальция обсуждаются. Определенную роль может играть снижение и нарушение метаболизма витамина D, ограничение поступления кальция с пищей. Снижение всасывания кальция в кишечнике и увеличение выведения его через почки создает предпосылки для повышения концентрации в сыворотке паратгормона. Повышенный уровень паратгормона по принципу обратной связи ведет к снижению всасывания кальция в кишечнике и увеличивает выведение его с мочой, что в свою очередь вызывает вторичный гиперпаратиреоз. Кроме того, глюкокортикоиды непосредственно увеличивают выброс паратгормона и повышают чувствительность к нему. Повышение концентрации паратгормона активизирует функцию остеокластов, что ведет к усилению резорбции кости [3]. Подавление образования костной ткани на фоне приема глюкокортикоидов происходит непосредственно путем снижения функциональной активности остеобластов и дифференцировки предшественников остеобластов и опосредованно путем подавления синтеза половых гормонов, простагландина E_2 , коллагена и локальных факторов роста костной ткани. В "физиологических" дозах глюкокортикоиды обладают некоторым "анти-остеопоротическим" действием, увеличивая синтез инсулиноподобного фактора роста и повышая функцию дифференцированных остеобластов и дифференцировку остеобластов [2, 4, 7].

В настоящее время выделяют определенные и вероятные факторы риска развития стероидного остеопороза [2, 4]. К определенным факторам риска относят: высокую кумулятивную дозу глюко-

кортикоидов (более 10 г), возраст старше 50 лет и постменопаузальный период. Среди вероятных факторов риска называют: длительный прием глюкокортикоидов, высокую ежедневную дозу, молодой возраст (до 15 лет), низкую массу тела, женский пол, длительную иммобилизацию и наличие других факторов риска остеопороза и заболеваний, сопровождающихся снижением костной массы (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.).

Наиболее выраженные изменения при стероидном остеопорозе наблюдаются в губчатой костной ткани, поэтому заболевание в большей степени затрагивает позвоночник, кости запястья и бедренную кость, причем наибольшему риску подвергается поясничный отдел позвоночника. Большинство больных беспокоят боли в спине (между лопатками или пояснично-крестцовой области). Боли усиливаются после физической нагрузки, длительного пребывания в одном положении (стоя или сидя) и облегчаются или исчезают после отдыха лежа, который требуется больным многократно в течение дня. Острые стреляющие боли, возникающие спонтанно с интервалом в несколько недель, являются симптомом перелома тел позвонков. Патогномичным симптомом остеопороза является уменьшение роста (также в результате компрессионных переломов позвонков). Обращает внимание изменение осанки, деформация грудной клетки по типу кифосколиоза, так называемый "вдовий" горб. За счет укорочения позвоночника при компрессионных переломах тел позвонков могут появиться кожные складки на боковой поверхности грудной клетки, в области реберных дуг, выступающий живот.

Симптому "боль в спине" обычно не придают особого значения и к моменту диагностирования переломов больные могут терять до 30% максимальной костной массы. Рентгеновское исследование выявляет снижение плотности костей, превышающее 30%. Поэтому в настоящее время наиболее объективными и достоверными методами диагностики остеопороза являются: денситометрия костей (одно и двухфотонная

рентгеновская абсорбциометрия), количественная компьютерная томография, количественное ультразвуковое исследование [7]. Эти методы позволяют количественно оценить костные потери и диагностировать их на ранней стадии остеопороза с точностью до 2-5% в различных участках скелета. Из используемых в настоящее время методик для обследования остеопороза, индуцированного глюкокортикоидами наиболее информативна одно- и двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия. Первая предназначена для первичного скринингового обследования, а вторая - для более глубокого анализа состояния скелета.

Важное значение имеет биохимическое исследование маркеров костного обмена (активность щелочной фосфатазы, остеокальцина сыворотки, оксипролина мочи) и показателей кальций-фосфорного обмена. Уровень остеокальцина в сыворотке, как правило, снижен, активность щелочной фосфатазы может быть нормальной или повышена, а уровни кальция и гидроксипролина в моче высокие. Учитывая фазность течения стероидного остеопороза (в начале повышается резорбция, а затем снижается образование кости), определение биохимических маркеров как резорбции кости, так и костеобразования является обязательным моментом диагностической программы.

Наиболее логичным подходом к проблеме остеопороза является предупреждение его развития. В настоящее время для профилактики развития и лечения стероидного остеопороза могут быть рекомендованы следующие мероприятия [1, 2, 5, 6, 7]:

- 1) предполагается использовать наиболее низкие эффективные дозы глюкокортикоидов и по возможности проводить локальную терапию. При невозможности применения низких доз глюкокортикоидов, рекомендуется использовать интермиттирующие схемы введения препаратов, что в итоге уменьшает суммарную дозу;

- 2) поддерживать адекватную физическую активность. Рекомендуются ходьба, танцы,

лечебная физкультура;

3) проводить адекватную инсоляцию для эндогенной продукции витамина D;

4) отказ от курения, алкоголя;

5) ограничение приема хлористого натрия, так как он способствует снижению абсорбции кальция в кишечнике;

6) сбалансированное питание с использованием продуктов с высоким содержанием кальция (ежедневное употребление 1-2 стаканов молока и 100г творога) или назначение препаратов кальция в суточной дозе не менее 1.500 мг;

7) применение витамина D или его активных метаболитов (400-800 МЕ в сутки);

8) при гиперкальциемии (более 300 мг кальция в сутки) назначать тиазидовые диуретики, которые улучшают всасывание кальция в кишечнике, снижают экскрецию его с мочой, предотвращая развитие вторичного гиперпаратиреоидизма. При лечении диуретиками необходимо контролировать уровни кальция и калия сыворотки;

9) измерять минеральную плотность кости каждые 6 месяцев и/или исследование маркеров костной резорбции через 3-6 месяцев, особенно в первые 2 года терапии;

10) при продолжительном снижении костной массы назначать лечение кальцитонином, бифосфонатами или фторидами.

Бифосфанаты (аналоги пирофосфатов, ингибируют костную резорбцию) и фториды (увеличивают костную массу) применяются во многих странах. Однако постоянное использование этих препаратов в высоких дозах может приводить к нарушению минерализации и гиперкальциемии, поэтому возможность их использования требует дальнейшего изучения.

Наиболее эффективным в настоящее время препаратом для лечения явного стероидного остеопороза является кальцитонин (микальцик) -антагонист глюкокортикоидов по влиянию на кальциевый и костный метаболизм [8, 9]. Препарат подавляет стероидиндуцированную резорбцию кости путем подавления пролиферации и ферментной активности

остеокластов и стимулирует активность остеобластов, стабилизируя костную массу, что снижает риск переломов. Микальцик обладает прямым обезболивающим эффектом, связанным с его воздействием на центральную нервную систему через специфические местные рецепторы, способность повышать концентрацию в крови бета-эндорфинов и подавлять местные простагландин- и гистаминзависимые процессы. Анальгетический и анти-остеолитический эффекты микальцика, уменьшая болевой синдром, частоту переломов, обеспечивают более высокое качество жизни больных. Наиболее эффективно ежедневное применение препарата в суточной дозе 200 МЕ. Для профилактики остеопороза микальцик назначают интраназально в дозе 100 ед прерывистыми курсами 3 года. Для предотвращения гипокальциемии кальцитонин применяют с солями кальция. Препараты кальцитонина используют в качестве монотерапии, либо в сочетании с другими препаратами для лечения остеопороза. Комбинированная терапия позволяет применять препараты с различными механизмами действия и нивелировать их возможные побочные эффекты. Комбинацию препаратов применяют либо одновременно, либо последовательно. Наиболее распространенной схемой одновременного назначения препаратов является сочетание препаратов кальцитонина с солями кальция и активными метаболитами витамина D (Альфа Д3 Тева). Последовательные схемы лечения предполагают чередование курсов микальцика с препаратами, стимулирующими костеобразование: анаболическими стероидами, фторидами или активными метаболитами витамина D.

Таким образом, в настоящее время имеются возможности для ранней диагностики, своевременной профилактики и лечения стероидиндуцированного остеопороза. В перспективе создание новых препаратов, способных стабилизировать нарушенные процессы костного ре-

моделирования при стероидном остеопорозе и поиск глюкокортикоидов, оказывающих меньшее отрицательное влияние на костный метаболизм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бунчук Н.В. //Русский медицинский журнал. - 1997.-том 5.- № 20- с.1322-1333.
2. Дамбахер М.А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D. EULAR Publishers, basle, Switzerland, 1996 - 139 с.
3. Клиническая эндокринология: Руководство/ Под ред. Н.Т.Стар-ковой - М.: Медицина. - 1991 - С.164-167.
4. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А.// Клиническая медицина.- 1997.- №1-с.12-20.
5. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Гукасян Д./ /Клиническая медицина.-1997-№9-с.9-15.
6. Скрипникова И.А.//Русский медицинский журнал.-1997.- том 5 - № 15.-с.956-961.

7. Скрипникова И.А., Насонов Е.Л., Насонова В.А.//Клиническая фармакология и терапия.- 1996-№ 1-с.56-61.

8. Luengo M. and Picado C.// Euro Resp.J.-1993 - Vol.6 (Suppl 17): 257. cct 1176.

9. Ringe J.D. and Welzel D.//Eur J. Clin. Pharmacol.- 1987 - Vol.33: 35-39. cct 548.

B.NEMTSOV, O.TIMINA STEROID - INDUCED OSTEOPOROSIS

Problems of developmental mechanism of steroid-induced osteoporosis were studied. Action of steroids in mineral metabolism were analized. New methods of diagnosis and evaluaton for osteoporosis were developed. Risk factors for steroid-induced osteoporosis were studied. Major methods of treatment for steroid-induced osteoporosis in various patients were analized.