

Остеопороз при муковисцидозе: вопросы терминологии, диагностики и клинической картины

И.А.Баранова¹, Е.И.Кондратьева², С.А.Красовский²⁻⁴

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;
- 4 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

Информация об авторах

Баранова Ирина Александровна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: baranova@ro.ru

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; врач-пульмонолог 2-го пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Резюме

Постоянно увеличивающаяся доля взрослых пациентов в общей структуре больных муковисцидозом (МВ) сопровождается ростом числа легочных и внелегочных осложнений, значительную долю которых составляет вторичный остеопороз (ОП) – мультифакториальное заболевание, ассоциированное прежде всего с хроническим микробно-воспалительным процессом, дефицитом витамина D, низким индексом массы тела, задержкой полового созревания и гипогонадизмом, длительной (≥ 3 мес.) терапией пероральными глюкокортикоидными стероидами. В статье отражены спорные вопросы терминологии и современные методы диагностики ОП при МВ. Сделан вывод, что диагностика ОП у больных МВ основана не только на данных остеоденситометрии, но и на тщательном анализе клинической картины заболевания, применении других методов имидж-диагностики, показателях лабораторных исследований. Контроль над этим осложнением определяется выявлением факторов риска.

Ключевые слова: остеопороз, вторичный остеопороз, муковисцидоз, переломы, остеоденситометрия.

Для цитирования: Баранова И.А., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. Остеопороз при муковисцидозе: вопросы терминологии, диагностики и клинической картины. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 291–297. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-291-297

Osteoporosis in cystic fibrosis: terminology, diagnosis and clinical signs

Irina A. Baranova¹, Elena I. Kondrat'eva², Stanislav A. Krasovskiy²⁻⁴

- 1 – N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;
- 2 – Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 115478, Russia;
- 3 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Odinnadtsataya Parkovaya ul. 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia;
- 4 – D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Author information

Irina A. Baranova, Doctor of Medicine, Professor at Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-45-20; e-mail: baranova@ro.ru

Elena I. Kondrat'eva, Doctor of Medicine, Professor, Principal Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; pneumologist at the 2nd Pulmonology Department, D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Abstract

Continuous growth of proportion of adult patients in the total number of patients with cystic fibrosis (CF) is accompanied by the increasing rate of pulmonary and extrapulmonary complications, mainly secondary osteoporosis. This is a multifactorial disease predominantly associated with chronic microbial and inflammatory processes, vitamin D deficiency, low body mass index, delayed puberty and hypogonadism, and long-term (≥ 3 months) therapy with oral steroids. Controversial issues of terminology and current diagnostic approach to osteoporosis in CF patients have been discussed in

the article. Diagnosis of osteoporosis in CF patients should not be based solely on osteodensitometry findings but also on thorough analysis of clinical signs and symptoms, other image diagnostic investigations and laboratory data. Detection of the risk factors could help to control this disease.

Key words: osteoporosis, secondary osteoporosis, cystic fibrosis, fractures, osteodensitometry.

For citation: Baranova I.A., Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A. Osteoporosis in cystic fibrosis: terminology, diagnosis and clinical signs. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 291–297 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-291-297

Прогресс в диагностике и лечении муковисцидоза (МВ) обусловлен значительными изменениями продолжительности жизни при этом заболевании. В настоящее время медиана выживаемости в большинстве стран мира достигла 30–40 лет, а число взрослых стало превышать количество детей. С ее увеличением приобрели значимость другие проявления МВ, такие как остеопороз (ОП), заболевания печени, сахарный диабет (СД), поражение суставов и репродуктивной системы. По данным большинства регулярно обновляемых регистров больных МВ западных стран также показано, что ОП – неотъемлемое осложнение МВ, ассоциированное с взрослением больных.

Определение и причины развития

Международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра ОП отнесен к болезням класса XIII (подгруппа M80–82). ОП при МВ носит вторичный характер. Поскольку продолжительность жизни при МВ увеличивается, у некоторых больных возможно развитие первичного ОП.

В настоящее время в нашей стране используется классификация 1997 г., а рекомендации по формулировке диагноза изложены в клинических рекомендациях по ОП [1].

По решению Согласительной комиссии по европейскому консенсусу используется термин «болезни кости при МВ» (включающий низкую минеральную плотность кости (МПК) и переломы) [2], а не «остеопороз», что может быть неточным с учетом современных знаний. Экспертами ведущих международных обществ (Международное общество по клинической денситометрии (ISCD), Международный фонд остеопороза, Европейское общество кальцифицированной ткани) используется термин «остеопороз» у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, в т. ч. МВ. С учетом особенностей медицинского обеспечения в Российской Федерации рекомендуется оставить диагноз ОП^{1,2} [3].

Частота ОП при МВ в детском и подростковом возрасте составляет от 20 до 50 % и увеличивается после 18 лет жизни (50–75 %) [2]. По данным российских исследователей, в детском возрасте частота снижения МПК составляет от 33 до 65,2 %, а ОП –

от 7,7 до 15,6 %^{3,4} [4]. Во взрослой популяции больных МВ частота низких показателей МПК составляла 43,6 %, ОП – 8,4 % [3].

Этиология и патогенез ОП при МВ. ОП при МВ является классическим примером мультифакториального заболевания. К основным причинам его развития относятся [2, 5–8] следующие:

- хронический микробно-воспалительный процесс, сопровождающийся повышением уровня цитокинов (интерлейкины – 1, 6, фактор некроза опухоли- α и т. п.), приводит к повышению костной резорбции через экспрессию остеобластами лиганда рецептора ядерного фактора каппа-бета (RANKL) и нарушению соотношения RANKL / остеопротегерин. Имеются данные о нарушениях канонического Wnt-сигнального пути;
- дефицит витамина D;
- дефицит костной массы и нарушение микроархитектоники кости вследствие недостаточного набора пика костной массы в период активного роста и избыточной костной потери у взрослых;
- низкие индекс и / или масса тела;
- задержка полового созревания, гипогонадизм;
- длительная (≥ 3 мес.) терапия пероральными глюкокортикостероидами (ГКС);
- СД на фоне МВ;
- низкая физическая активность;
- трансплантация органов и иммуносупрессивная терапия;
- дефицит витамина K;
- низкое потребление кальция;
- гипоксия и гиперкапния;
- влияние генетического статуса.

В некоторых работах показана взаимосвязь различных мутаций и / или их комбинаций (F508del и т. п.) с развитием низкой костной массы³ [9], в большинстве других исследований данной связи не отмечено.

Клинические проявления

Основным клиническим проявлением ОП, в т. ч. при МВ, являются остеопоротические переломы костей скелета, развивающиеся при незначительной травме (например, при падении с высоты собственного роста, кашле) или спонтанно. Локализация остеопоротических переломов может быть любой,

¹ Соболенкова В.С. Системный анализ в ранней диагностике и лечении остеопенического синдрома при муковисцидозе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тула; 2009.

² АшEROVA И.К. Снижение тяжести течения заболевания, повышение выживаемости и качества жизни больных муковисцидозом на основе совершенствования междисциплинарной специализированной помощи: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2013.

³ Симанова Т.В. Клинико-генетические особенности и костный метаболизм у больных муковисцидозом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009.

⁴ ГОРИНОВА Ю.В. Остеопения при хронических болезнях легких у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.

но наиболее часты переломы тел позвонков, проксимальных отделов бедренной и плечевой костей, дистального отдела предплечья. В детском возрасте переломы проксимального отдела бедренной кости наблюдаются редко. К остеопоротическим переломам не относятся переломы костей лицевого скелета, пальцев рук и ног.

Переломы тел позвонков обычно происходят бессимптомно и могут быть выявлены случайно при рентгенологическом исследовании. Деформации позвонков приводят к развитию патологического кифоза, снижению роста.

Боли в костях неспецифичны, в большинстве случаев характеризуются как ноющие, локализируются в нижней части спины, постепенно усиливаются в течение дня и ослабевают в горизонтальном положении. Их причина — распространенные деформации тел позвонков и деформация позвоночника в целом с формированием грудного кифоза и компенсаторного лордоза поясничного отдела. Появление острой боли или усиление хронической боли в спине может свидетельствовать о переломе позвонка.

Скелет ребенка является динамичной структурой, поэтому возможно не только восстановление МПК — описаны случаи восстановления формы ранее деформированных позвонков при прекращении воздействия факторов риска или под влиянием терапии бифосфонатами [10]. Менее подвержены восстановлению среднетяжелые и тяжелые деформации позвонков, это процесс реже происходит у подростков и не описан у взрослых [10].

Необходимо проводить дифференциальную диагностику ОП с рахитом у детей и остеомалацией у взрослых — заболеваниями, связанными с тяжелым дефицитом витамина D. Они редко описываются у пациентов с МВ. Кальципеническая остеомалация (у детей — рахит) — торможение обызвествления костной ткани при сохраняющейся скелетной массе (снижение количества кальция на единицу массы кости). У взрослых пациентов наблюдаются деминерализация скелета (чаще страдают позвонки, кости таза и нижних конечностей), мышечные симптомы (боль и слабость) и сенсорная нейропатия. Лоозеровские зоны при остеомалации, также известные как «недостаточные переломы» (дефекты кортикального слоя ребер, лопатки, лобковых костей, длинных трубчатых костей), ошибочно принимают за остеопоротические переломы. Для остеомалации характерны высокий уровень щелочной фосфатазы, снижение уровня кальция и 25(ОН)D в сыворотке крови (см. раздел «Лабораторная диагностика»).

Диагностика остеопороза

Помимо оценки клинической картины, в диагностике ОП используется остеоденситометрия, рентгенография, лабораторные методы исследования.

Остеоденситометрия

Двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) является «золотым стандартом» количествен-

ного определения содержания костных минералов (СКМ; г / см) и МПК (г / см²).

В возрастной группе до 20 лет предпочтительными зонами измерения СКМ и МПК являются поясничный отдел позвоночника в переднезадней проекции и все тело, исключая голову [11–13]. Рекомендация по исключению МПК головы из данных исследования по программе «все тело» имеет наибольшее значение у детей раннего возраста, поскольку в этом возрасте в костях головы содержится значимая доля минералов в костях. Исследование МПК проксимального отдела бедра не проводится у детей и подростков в связи с вариабельностью развития скелета.

Для оценки МПК у детей и подростков используются педиатрические программы, которые входят в базовое обеспечение современных денситометров. У пациентов с низким ростом возможна гипердиагностика дефицита костной массы в результате более выраженного уменьшения площади кости по сравнению с содержанием костных минералов. Чем ниже рост, тем ниже костная плотность. Чтобы избежать такой гипердиагностики у больных моложе 20 лет и ростом ниже среднего показателя здорового контроля того же возраста и пола на ≥ 1 стандартное отклонение, МПК по Z-критерию должна анализироваться с учетом роста или костного возраста [11–13].

У взрослых больных МВ обычно проводится исследование поясничного отдела позвоночника в переднезадней проекции и с 20 лет — проксимального отдела бедренной кости (анализируется область шейки бедра (*Neck*) и общий показатель бедра (*Total Hip*), для заключения выбирается область с наименьшим значением Z- или T-критерия). При невозможности оценки поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра, а также при гиперпаратиреозе может исследоваться дистальный отдел предплечья [12, 14].

В современной клинической практике индивидуальная МПК сравнивается с референсной базой данных. Наиболее приемлемым способом оценки МПК является оценка с помощью T- и Z-критериев.

T-критерий представляет собой количество стандартных отклонений выше и ниже среднего показателя пика костной массы у молодых. Применим только у женщин в пери- и постменопаузе и у мужчин 50 лет и старше [12, 15].

У детей, подростков, мужчин моложе 50 лет и женщин детородного возраста для оценки МПК используется Z-критерий (количество стандартных отклонений выше и ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста); T-критерий не используется. Для этих возрастных групп термины «остеопения» и «остеопороз» не могут отражаться в DXA-протоколе. В случае когда МПК по Z-критерию ≤ -2 SD, следует применять термины «низкая МПК» или «низкая костная масса» [11, 12, 15].

В протоколе исследования DXA указывается на наличие переломов.

Особенности остеоденситометрии при МВ. Согласно Европейским рекомендациям (*European cystic*

fibrosis bone mineralization guidelines, 2011) первое рутинное исследование костной плотности у детей рекомендовано в возрасте 8–10 лет, но может быть проведено и раньше при наличии значимых факторов риска ОП [13].

Повторные измерения МПК у детей, подростков и взрослых до 50 лет проводятся приблизительно в следующие сроки:

- каждые 5 лет, если Z-критерий выше -1 SD;
- каждые 2 года, если Z-критерий между -1 и -2 SD;
- ежегодно, если Z-критерий < -2 SD, или есть низкоэнергетичные переломы в анамнезе, или имеются значимые факторы риска ОП.

У женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше рекомендуется проведение остеоденситометрии приблизительно в следующие сроки [13]:

- каждые 5 лет, если T-критерий > -1 SD;
- каждые 2 года, если T-критерий между -1 и $-2,5$ SD;
- ежегодно, если T-критерий $\leq -2,5$ SD или имеются значимые факторы риска ОП.

Остеоденситометрия должна быть проведена до назначения антиостеопоротической терапии. Для оценки динамики МПК на фоне лечения ОП DXA проводится 1 раз в 6–12 мес. – у детей и 1 раз в 12 мес. – у взрослых на одном и том же аппарате (желательно одним и тем же специалистом).

Рентгенография

Рентгенография костей скелета проводится для диагностики переломов. Как уже отмечалось, большинство переломов тел позвонков происходят бессимптомно и выявляются случайно при рентгенографии или компьютерной томографии органов грудной клетки. Поэтому к проведению рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции для диагностики деформаций тел позвонков имеются определенные показания. У взрослых больных таковыми являются:

- появление боли в спине у лиц:
 - с низкой МПК;
 - длительно принимающих системные ГКС;
 - с травмой, в т. ч. при падении с высоты собственного роста или при подъеме тяжести;
- выраженный грудной кифоз;
- снижение роста на ≤ 2 см за 1–3 года наблюдения или на 4 см в сравнении с ростом в 25 лет.

У детей и подростков основным показанием для проведения рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника считается длительная терапия пероральными ГКС. Исследование проводится до начала лечения ГКС, а далее повторяется 1–2 раза в год. Возможно проведение рентгенографии при наличии других сильных факторов риска переломов [10].

Для оценки деформаций (переломов) позвонков на рентгенограмме у детей и взрослых применяются

различные методы рентгеноморфометрии, но чаще всего – полуколичественный метод Дженанта [1]. При его проведении предусматривается измерение 3 высот позвонков (передней, средней и задней) с T4 до L4. Переломом позвонка считается снижение его высоты на ≥ 20 %. При передней клиновидной деформации в большей степени снижена передняя высота позвонка, в меньшей степени, но обязательно снижена средняя высота, задняя высота тела позвонка остается неизменной. При задней клиновидной деформации в наибольшей степени снижена задняя высота, в меньшей степени – средняя, не изменяется передняя высота тела позвонка. Двояковогнутая деформация тела позвонка (по типу рыбьего) характеризуется значительным уменьшением средней высоты, небольшим снижением или отсутствием снижения передней и задней высоты исследуемого тела позвонка. Компрессионная деформация – это равномерное или неравномерное снижение всех показателей высот позвонка. Выделяются 3 степени деформации (перелома) позвонка: при легкой степени высота позвонка снижается на 20–25 %; при умеренной – на ≥ 25 %, но ≤ 40 %, при тяжелой – на > 40 % [1].

Деформации тел позвонков могут быть выявлены при проведении DXA позвоночника в боковой проекции. Рентгеноморфометрический анализ проводится так же, как и при обычной рентгенографии, однако лучевая нагрузка при DXA значительно ниже.

Методы лабораторной диагностики остеопороза

Изменения лабораторных показателей, в т. ч. маркеров костного обмена, не являются критериями постановки диагноза ОП. Лабораторные методы используются для проведения дифференциальной диагностики ОП с другими заболеваниями скелета (см. таблицу), оценки безопасности назначения антиостеопоротических препаратов, анализа процессов формирования и резорбции костной ткани.

К основным лабораторным показателям относятся определение следующих показателей⁵ [16–18]:

- общего и ионизированного кальция, фосфора крови;
- креатинина сыворотки крови с расчетом клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Голта;
- щелочной фосфатазы сыворотки крови;
- содержания витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови. Нормальный уровень 25(OH)D сыворотки крови > 30 нг / мл (75 нмоль / л) и < 100 нг / мл (250 нмоль / л) [17, 18]. У всех больных МВ рекомендовано ежегодное измерение 25(OH)D, предпочтительнее в конце зимы. Исследование 1,25(OH)D проводить не следует [18].

Исследование костных биомаркеров у взрослых проводится для изучения обмена кости.

К маркерам резорбции относятся оксипиридинолин и дезоксипиридинолин мочи, оксипролин и кальций мочи, N- и C-концевые телопептиды мо-

⁵ Красовский С.А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2012.

Таблица
Дифференциальная диагностика остеопороза с другими заболеваниями скелета
по лабораторным показателям крови (адаптировано из [17])

Table
Differentiated diagnosis of osteoporosis and other bone diseases on the basis of laboratory
findings (adopted from [17])

Заболевания	Кальций	Фосфор	Паратиреоидный гормон	Щелочная фосфатаза
Остеопороз	N	N	N	N
Первичный гиперпаратиреоз	↑	↓	↑	↑
Гиперкальциемия при злокачественных заболеваниях	↑	N	↓	↑
Недостаточность витамина D	↓	↓	↑	↑
	или	или	или	или
	N	N	N	N
Остеомаляция	↓	↓	↑	↑

лекул коллагена 1-го типа, связанные поперечными сшивками (NTX, CTX) в сыворотке крови или моче, тартратрезистентная кислая фосфатаза в плазме крови.

Маркерами костеобразования являются:

- остеокальцин сыворотки крови;
- костная щелочная фосфатаза сыворотки крови;
- С- и N-концевые пропептиды проколлагена 1-го типа (P1CP; P1NP) сыворотки крови.

Рабочей группой Международного фонда остеопороза (*International Osteoporosis Foundation*) и Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) для исследования костного обмена рекомендуется ограничиться 2 маркерами сыворотки крови – P1NP (маркер костеобразования) и CTX (маркер резорбции кости) [17]. Оценка этих маркеров может проводиться у взрослых пациентов для ранней (через 3 мес.) оценки эффективности антирезорбтивной (CTX сыворотки) или костно-анаболической (P1NP сыворотки) терапии.

Исследование костных биомаркеров у детей не рекомендуется, поскольку они в основном отражают линейный рост, а не сам костный обмен [10]. Для оценки костного обмена у детей может быть использована только биопсия подвздошной кости, что редко применяется в клинической практике [10].

Алгоритм FRAX®

Алгоритм FRAX® применяется у женщин после наступления менопаузы и мужчин 50 лет и старше, ранее не получавших лечение по поводу ОП. У женщин возможно использование модели с 40 лет (при ранней менопаузе). Алгоритм сконструирован так, чтобы его можно было легко использовать врачу, не имеющему специальных знаний в области ОП, в частности врачу первичного звена [14]. При использовании алгоритма FRAX® у конкретного человека определяется абсолютный риск как основных для ОП переломов (позвонок, дистального отдела предплечья, проксимального отдела бедра или плечевой кости), так и отдельно перелома проксимального отдела бедра в течение ближайших 10 лет жизни.

Установление диагноза остеопороз

Дети и подростки. По мнению экспертов ISCD (Пересмотр официальной позиции в педиатрии, 2013), диагноз ОП у детей и подростков не может быть поставлен только на основании данных остеоденситометрии [11]. Он ставится при наличии следующих признаков [11]:

- ≥ 1 компрессионного перелома тел позвонков, которые не связаны с высокоэнергетичной травмой или локальным заболеванием, приводящим к изменению МПК. При наличии компрессионных переломов позвонков не требуется, чтобы Z-критерий составлял ≤ -2 SD.
- или
- клинически значимого анамнеза переломов и МПК по Z-критерию ≤ -2 SD. Клинически значимым анамнезом переломов считается:
 - 1) ≥ 2 переломов длинных костей в возрасте до 10 лет;
 - 2) ≥ 3 переломов длинных костей в любом возрасте до 19 лет.

В то же время экспертами ISCD допускается, что МПК (или содержание костного минерала) по Z-критерию > -2 SD не исключает хрупкости кости и высокий риск переломов [11].

Взрослые

Женщины до менопаузы и мужчины младше 50 лет. Диагноз ОП не должен быть основан только на данных остеоденситометрии [15], необходимо принимать во внимание наличие других факторов риска, анамнез низкоэнергетичных переломов, прием лекарственных средств, приводящих к развитию ОП (например, длительный прием пероральных ГКС).

Женщины в постменопаузе и мужчины 50 лет и старше. Диагноз устанавливается на основании данных остеоденситометрии (T-критерий $\leq -2,5$ SD) или при наличии низкоэнергетичного (остеопоротического) перелома [1, 14]. У пациентов, длительно (≥ 3 мес.) принимающих пероральные ГКС, диагноз глюкокортикостероидный ОП ставится при более высоких значениях T-критерия ($\leq -1,5$ SD). При высоком абсолютном риске переломов в ближайшие 10 лет по данным алгоритма FRAX® может быть

поставлен диагноз «вероятный ОП» и назначено лечение.

Формулировка диагноза и интерпретация заключения ДХА:

- Пример 1. ОП вторичный (на фоне МВ), перелом тела L3 позвонка.
- Пример 2. ОП вторичный (на фоне МВ, приема пероральных ГКС), переломы тел L3 и L4 позвонков.
- Пример 3. Низкая МПК на фоне МВ (Z-критерий ≤ -2 SD). Группа риска по развитию переломов (факторы риска — низкие масса тела и рост, СД).

Заключение

Диагностика ОП у больных МВ основана не только на данных остеоденситометрии, но и тщательном анализе клинической картины заболевания, применении других методов имидж-диагностики, лабораторных исследований. Выявление факторов риска является определяющим в контроле над этим осложнением.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И., ред. Остеопороз: Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
2. Aris R.M., Merkel P.A., Bachrach L.K. et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (3): 1888–1896. DOI: 10.1210/jc.2004-1629.
3. Красовский С.А., Баранова И.А., Демин Н.В., Амелина Е.Л. Минеральная плотность костной ткани, частота деформаций позвонков и периферических переломов у взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология.* 2011; (5): 71–78.
4. Капустина Т.Ю., Капранов Н.И. Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с муковисцидозом. *Педиатрия: Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2008; 87 (5): 36–41.
5. Jacquot J., Delion M., Gangloff S. et al. Bone disease in cystic fibrosis: new pathogenic insights opening novel therapies. *Osteoporos. Int.* 2016; 27 (4): 1401–1412. DOI: 10.1007/s00198-015-3343-3.
6. Le Henaff C., Mansouri R., Modrowski D. et al. Increased NF- κ B activity and decreased Wnt/ β -catenin signaling mediate reduced osteoblast differentiation and function in Δ F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) Mice. *J. Biol. Chem.* 2015; 290 (29): 18009–18017. DOI: 10.1074/jbc.M115.646208.
7. Delion M., Braux J., Jourdain M.L. et al. Overexpression of RANKL in osteoblasts: a possible mechanism of susceptibility to bone disease in cystic fibrosis. *J. Pathol.* 2016; 240 (1): 50–60. DOI: 10.1002/path.4753.
8. Gore A.P., Kwon S.H., Stenbi A.E. A Roadmap to the brittle bones of cystic fibrosis. *J. Osteoporos.* 2010; 2011: 926045. DOI: 10.4061/2011/926045.
9. King S.L., Topliss D.J., Kotsimbos T. et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (1): 54–61. DOI: 10.1183/09031936.04.00050204.
10. Ward L.M., Konji V.N., Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos. Int.* 2016; 27 (7): 2147–2179. DOI: 10.1007/s00198-016-3515-9.
11. Gordon C.M., Leonard M.B., Zemel B.S. 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive summary and reflections. *J. Clin. Densitom.* 2014; 17 (2): 219–224. DOI: 10.1016/j.jocd.2014.01.007.
12. Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е. и др. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике: Методические рекомендации. М.; 2015. Доступно на: https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Metod.rekomendacii_densitometrii.pdf
13. Sermet-Gaudelus I., Bianchi M.L., Garabédian M. et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (Suppl. 2): S16–S23. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60004-0.
14. Лесняк О.М., ред. Остеопороз: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
15. ISCD. 2015 ISCD Official Positions – Adult. Available at: <http://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/>
16. Лесняк О.М., ред. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Ярославль: Литера; 2016.
17. Lee J., Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann. Lab. Med.* 2012; 32 (2): 105–112. DOI: 10.3343/alm.2012.32.2.105.
18. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A. et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin d deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the cystic fibrosis foundation from the Cystic Fibrosis Foundation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (4): 1082–1093. DOI: 10.1210/jc.2011-3050.

Поступила 10.12.16

References

1. Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I., eds. Clinical Guidelines. Osteoporosis: Diagnosis, Prevention, and Treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (in Russian).
2. Aris R.M., Merkel P.A., Bachrach L.K. et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (3): 1888–1896. DOI: 10.1210/jc.2004-1629.
3. Krasovskiy S.A., Baranova I.A., Demin N.V., Amelina E.L. Bone mineral density and prevalence of vertebral deformities and peripheral fractures in adult cystic fibrosis patients. *Pul'monologiya.* 2011; (5): 71–78 (in Russian).
4. Kapranov N.I., Kapustina T.Yu. Bone mineral density in cystic fibrosis patients. *Pediatriya.* 2008; (5): 36–41 (in Russian).
5. Jacquot J., Delion M., Gangloff S. et al. Bone disease in cystic fibrosis: new pathogenic insights opening novel therapies. *Osteoporos. Int.* 2016; 27 (4): 1401–1412. DOI: 10.1007/s00198-015-3343-3.
6. Le Henaff C., Mansouri R., Modrowski D. et al. Increased NF- κ B activity and decreased Wnt/ β -catenin signaling mediate reduced osteoblast differentiation and function in Δ F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) Mice. *J. Biol. Chem.* 2015; 290 (29): 18009–18017. DOI: 10.1074/jbc.M115.646208.
7. Delion M., Braux J., Jourdain M.L. et al. Overexpression of RANKL in osteoblasts: a possible mechanism of susceptibility to bone disease in cystic fibrosis.

- ity to bone disease in cystic fibrosis. *J. Pathol.* 2016; 240 (1): 50–60. DOI: 10.1002/path.4753.
8. Gore A.P., Kwon S.H., Stenbi A.E. A Roadmap to the brittle bones of cystic fibrosis. *J. Osteoporos.* 2010; 2011: 926045. DOI: 10.4061/2011/926045.
 9. King S.L., Topliss D.J., Kotsimbos T. et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (1): 54–61. DOI: 10.1183/09031936.04.00050204.
 10. Ward L.M., Konji V.N., Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos. Int.* 2016; 27 (7): 2147–2179. DOI: 10.1007/s00198-016-3515-9.
 11. Gordon C.M., Leonard M.B., Zemel B.S. 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive summary and reflections. *J. Clin. Densitom.* 2014; 17 (2): 219–224. DOI: 10.1016/j.jocd.2014.01.007.
 12. Skripnikova I.A., Shchelyagina L.A., Novikov V.E. et al. Bone densitometry in clinical practice. Guidelines. Moscow; 2015. Available at: https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Metod.rekomendacii_densitometrii.pdf (in Russian).
 13. Sermet-Gaudelus I., Bianchi M.L., Garabédian M. et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (Suppl. 2): S16–S23. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60004-0.
 14. Lesnyak O.M., ed. Osteoporosis. Practical Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian).
 15. ISCD. 2015 ISCD Official Positions – Adult. Available at: <http://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/>
 16. Lesnyak O.M., ed. Clinical Guidelines on Prevention and Management of Osteoporosis. Yaroslavl': Litera; 2016 (in Russian).
 17. Lee J., Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann. Lab. Med.* 2012; 32 (2): 105–112. DOI: 10.3343/alm.2012.32.2.105.
 18. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A. et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin d deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the cystic fibrosis foundation from the Cystic Fibrosis Foundation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (4): 1082–1093. DOI: 10.1210/jc.2011-3050.

Received December 10, 2016