

Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз у неврологических больных: мероприятия по профилактике и лечению

К.В. Антонова, Н.А. Супонева, Н.И. Щербакова, Д.А. Гришина, Н.В. Белова, Л.В. Кононова

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Наталья Вячеславовна Белова belovanv22@yandex.ru

В практике невролога регулярно возникает необходимость в назначении глюкокортикостероидов (ГКС). Аутоиммунная патология центральной и периферической нервной и нервно-мышечной систем часто сопряжена с выраженной инвалидизацией и жизнеугрожающими осложнениями, что определяет необходимость применения ГКС в высоких дозах в течение длительного периода времени. Назначение ГКС – ответственное решение, которое принимается неврологом совместно с пациентом и требует неукоснительного соблюдения четких рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению возможных осложнений. Одним из частых осложнений ГКС является глюкокортикоидиндуцированный остеопороз. Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям всем пациентам необходимо предварительное и динамическое лабораторное и инструментальное обследование, а также применение препаратов кальция и витамина D на весь период терапии ГКС. В случае высокого риска возникновения перелома или при выявлении остеопороза показана антирезорбтивная терапия.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, остеопороз, остеопоротический перелом, минеральная плотность кости, витамин D, кальций, рассеянный склероз, миастения, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, полимиозит

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-2-10-20

Glucocorticoid induced osteoporosis in neurological patients: prevention and treatment

K.V. Antonova, N.A. Suponeva, N.I. Shcherbakova, D.A. Grishina, N.V. Belova, L.V. Kononova

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Glucocorticoids (GCs) are often prescribed for neurologic patients. Autoimmune diseases of central and peripheral nervous system, neuromuscular disorders are associated with disability and life-threatening complications, and require long-term high-dosage administration of GCs. GC-therapy is a crucial decision to be made by a neurologist in collaboration with a patient, and requires strict observance of clear guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of possible complications. One of the most frequent complications of GCs is osteoporosis. According to the Russian and international guidelines, all the patients must undergo preliminary and follow-up laboratory and instrumental examination, as well as administration of calcium and vitamin D during the whole period of GC-therapy. In case of a high fracture risk or if osteoporosis is diagnosed, antiresorptive therapy is indicated.

Key words: glucocorticosteroids, osteoporosis, osteoporotic fracture, bone mineral density, vitamin D, calcium, multiple sclerosis, myasthenia, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, polymyositis

Введение

Глюкокортикостероиды (ГКС) получили широкое распространение во многих областях медицины. В неврологической практике их особенно успешно применяют для лечения аутоиммунных заболеваний центральной и периферической нервной системы (рассеянный склероз, воспалительные полинейропатии, миастения, полимиозиты), туннельных синдромов, вертеброгенной патологии, онкологических и системных дизиммунных заболеваний с вовлечением нервной системы [1–5].

Широкое применение ГКС является результатом увеличения распространенности хронических заболеваний, особенно в пожилом сегменте популяции [6], с частотой назначения оральных форм по различным

причинам – до 2,5 % среди этой возрастной категории [7, 8]. Распространенность самих неврологических патологий, требующих назначения ГКС, достаточно высока. Так, миастения встречается в 15–25 случаях на 100 тыс. населения [9], рассеянный склероз – в 112 случаях [10], хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) – в 1–8 случаях [11–13]. Эти аутоиммунные заболевания центральной, периферической и нервно-мышечной систем требуют назначения ГКС. Для подавления патологического процесса продолжительность лечения при таких заболеваниях, как ХВДП и миастения, может составлять от нескольких месяцев до года и более. В последние годы увеличивается число претензий пациентов, как обоснованных, так и необоснованных, к соотруд-

никам здравоохранения, суть которых заключается в том, что применение ГКС приводит к развитию нежелательных явлений. При этом известно, что крайне важным условием, позволяющим достичь положительного результата лечения и добиться стойкого улучшения состояния пациентов, является назначение высоких доз ГКС. Необходимость же длительной терапии обуславливается стремлением к стабилизации и последующему стойкому улучшению состояния больных, предотвращением развития инвалидизации и жизнеугрожающих состояний, таких как бульбарный синдром и дыхательная недостаточность (для миастении – миастенический криз). Таким образом, у врача часто не остается иного выбора – только назначение ГКС. Однако нельзя не сказать о том, что прием ГКС-препаратов сопряжен с целым спектром нежелательных явлений [14, 15] (табл. 1).

В данной статье внимание сконцентрировано на одном из часто встречающихся побочных эффектов длительного приема ГКС, которому на практике уделяется недостаточно внимания, – остеопорозе.

Остеопороз у больных, получающих терапию ГКС, часто не выявляется и, следовательно, лечение не назначается [16]. В нашей практике нередки случаи об-

ращения пациентов, которым за весь период длительной (до 15 лет) терапии ГКС в больших дозах профилактика остеопороза вовсе не проводилась. В результате отсутствия или запоздалого начала соответствующего лечения или некомплаентности у пациентов развиваются тяжелые, иногда необратимые последствия – спонтанные переломы костей (позвоночника и конечностей) с последующей инвалидизацией. Именно поэтому в настоящей статье мы хотим подробно осветить вопросы диагностики, лечения и профилактики остеопороза у данной категории больных.

Используемые в неврологии схемы приема глюкокортикостероидов

В клинической практике применяются синтетические аналоги натуральных стероидных гормонов, продуцируемых корковым веществом надпочечников. Подобно природным гормонам, синтетические препараты обладают глюкокортикоидным и/или минералокортикоидным эффектом. Существует целый ряд ГКС-препаратов, среди которых выделяют нефторированные (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон) и фторированные (дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, флуметазон и др.).

Таблица 1. Побочные эффекты длительной терапии глюкокортикостероидами

Table 1. Side effects of long-term glucocorticosteroid therapy

| Орган, система Organ, system | Побочные эффекты Side effects |
|--|--|
| Эндокринная Endocrine | Увеличение массы тела, синдром Кушинга, усиление глюконеогенеза в печени, нарушение углеводного обмена/сахарный диабет Weight gain, Cushing's syndrome, increased gluconeogenesis in the liver, carbohydrate metabolism disorders/diabetes mellitus |
| Сердечно-сосудистая Cardiovascular | Кардиомиопатия, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда Cardiomyopathy, arterial hypertension, heart failure, myocardial infarction |
| Костно-мышечный аппарат Musculoskeletal | Миопатия, остеопороз и низкоэнергетические переломы, асептический некроз головки бедренной кости Myopathy, osteoporosis and low energy fractures, avascular necrosis of the femoral head |
| Зрительный анализатор Visual analyzer | Катаракта, глаукома Cataracts, glaucoma |
| Нервная Nervous | Бессонница, эйфория, депрессия, психозы Insomnia, euphoria, depression, psychosis |
| Иммунная Immune | Иммunosупрессия Immunosuppression |
| Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract | Гастрит, язвенная болезнь Gastritis, ulcer |
| Кожа и ее придатки Skin and its appendages | Атрофия кожи, стрии, экхимозы, акне, язвы, истончение и/или выпадение волос Skin atrophy, striae, ecchymosis, acne, ulcers, hair thinning and/or loss |
| Система крови и гемостаза Blood system and hemostasis | Гиперкоагуляция, лимфопения, моноцитопения, эозинофилопения, базофилопения периферической крови, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение содержания эритроцитов Hypercoagulation, lymphopenia, monocytopenia, eosinophilopenia, basophilopenia of the peripheral blood, neutrophilic leukocytosis, erythrocyte level increase |

Известно, что по противовоспалительному эффекту 5 мг преднизолона соответствуют: 25 мг кортизона, 20 мг гидрокортизона, 4 мг метилпреднизолона, 4 мг триамцинолона, 0,75 мг дексаметазона или 0,75 мг бетаметазона, что необходимо учитывать при назначении ГКС [14].

Эти препараты в зависимости от показаний, международных рекомендаций и целей лечения могут назначаться по различным терапевтическим схемам (табл. 2). При хронических аутоиммунных заболеваниях, таких как миастения, ХВДП, полимиозит и др., лечение может продолжаться годами или вовсе стать пожизненным [17].

С учетом побочных эффектов ГКС необходимо назначать только при наличии четких показаний. Важными условиями являются тщательный врачебный контроль и высокая комплаентность пациента, находящегося на длительной терапии ГКС, что крайне необходимо для мониторинга состояния, своевременной коррекции и назначения профилактических/лечебных мероприятий. Следует отметить, что противопоказания для назначения ГКС относительны. В неотложных ситуациях (миастенический криз, обо-

стрение рассеянного склероза, тяжелое обострение ХВДП) единственным противопоказанием для кратковременного системного применения ГКС является гиперчувствительность [14].

Патогенез остеопороза при терапии глюкокортикостероидами

Остеопороз — заболевание скелета, для которого характерно снижение прочности костей и повышение риска развития переломов. Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз (ГК-ОП) является тяжелой формой вторичного остеопороза, наиболее частой формой ятрогенного остеопороза, при этом отмечаются быстрая потеря костной массы и увеличение риска возникновения переломов вскоре после начала терапии ГКС.

В настоящее время известно, что процессы костного ремоделирования регулируются локальными и системными факторами. В норме ГКС необходимы для дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в остециты, но в фармакологических дозах ГКС отрицательно влияют на обе фазы костного ремоделирования: нарушают костеобразование, замед-

Таблица 2. Терапевтические схемы назначения глюкокортикостероидов

Table 2. Therapeutic regimens of glucocorticosteroid administration

| Способ введения Administration route | Препарат Drug | Применяемая доза Dose |
|--|--|--|
| Парентерально в виде пульс-терапии Parenterally in the form of pulse therapy | Метилпреднизолон Methylprednisolone | Внутривенно, 0,5–1,0 г/сут ежедневно, суммарно 3–7 г на курс Intravenously, 0.5–1.0 g a day daily, 3–7 g in total for the course |
| Парентерально длительно в поддерживающих дозах Parenterally long-term at maintenance doses | Дексаметазон Dexamethasone | Внутримышечно, 8–32 мг/сут Intramuscularly, 8–32 mg a day |
| Локально в инъекционных формах для блокады периферических нервов, сплетений, корешков, суставов Locally at injection doses for blocking of peripheral nerves, plexuses, radices, joints | Бетаметазон Betamethasone Дексаметазон Dexamethasone Гидрокортизон Hydrocortisone | 7 мг 7 mg 4–8 мг 4–8 mg 50 мг 50 mg на каждую инъекцию, 1–3 инъекции с минимальным перерывом в 1 нед per injection, 1–3 injections with minimal pause of 1 week |
| Перорально длительно/постоянно (≥3 мес) Orally long-term/continuously | Преднизолон, метилпреднизолон Prednisolone, methylprednisolone | 1,0–1,5 мг/кг/сут, максимально — 100 мг/сут с последующим медленным снижением дозы до поддерживающей. Альтернирующая схема (по типу «качелей»): через день назначают максимальную и в 2 раза меньшую (или 0) дозу 1.0–1.5 mg/kg of body weight a day, maximum 100 mg a day with subsequent slow dose reduction to maintenance doses. Alternating regimen (“seesaw”): on alternating days a maximal dose and a half-dose (or 0) are administered |
| Перорально коротким курсом Orally a short course | Преднизолон, метилпреднизолон Prednisolone, methylprednisolone | 60–80 мг ежедневно с последующим снижением дозы и общей продолжительностью лечения до 2–3 нед 60–80 mg daily with subsequent dose reduction for 2–3 weeks in total |

ляют пролиферацию и дифференцировку остеобластов, ускоряют апоптоз и тормозят образование новых клеток, частично ингибируют продукцию интерлейкинов 1 и 6, изменяют костные эффекты цитокинов, уменьшают экспрессию ряда рецепторов на остеобластах. Происходит ингибирование такого локального ростового фактора, как инсулиноподобный фактор роста. При этом усиливается костная резорбция, снижается продукция половых стероидов и остеопротегерина (эндогенного ингибитора резорбции). К опосредованным эффектам ГКС относят ухудшение всасывания кальция в кишечнике. Кроме того, хроническое применение ГКС нарушает секреторную динамику паратгормона.

Факторы риска развития остеопороза у неврологических пациентов, получающих глюкокортикостероиды

Взаимосвязь между глюкокортикоидной терапией и риском возникновения переломов статистически доказана [18–20]. Так, использование ГКС в течение 3–6 мес является серьезным фактором риска развития остеопороза. У больных миастенией, получающих лечение стероидами, длительность терапии ГКС связана с увеличением частоты переломов [21], что существенно ухудшает качество жизни пациентов. Известно, что значительное снижение минеральной плотности кости (МПК) может возникать уже в первые 3–6 мес приема ГКС [22, 22]. При этом имеются данные о том, что длительность приема препаратов – не единственный фактор развития остеопороза. Так, пульс-терапия метилпреднизолоном у пациентов с ХВДП может способствовать развитию остеопороза даже несмотря на профилактический прием препаратов кальция и колкальциферола [24].

Кроме того, стоит отметить, что при неврологических заболеваниях потеря костной массы ассоциирована не только с приемом ГКС. Так, наличие миастении само по себе связано с высоким риском развития остеопороза, независимо от использования ГКС [25]. Более того, общий риск возникновения переломов у больных миастенией, без учета использования ГКС, увеличивается при применении других медикаментов – антидепрессантов, анксиолитиков или противосудорожных препаратов [26]. У пациентов с рассеянным склерозом МПК также значительно ниже, чем у здоровых лиц того же возраста. По данным метаанализа, факторами снижения МПК у больных рассеянным склерозом являются: длительность заболевания >7 лет, общая доза ГКС >15 г и число баллов по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) >3 [27]. Это подтверждается другими исследованиями: стойкий неврологический дефицит и связанное с ним уменьшение подвижности, а также применение ГКС были ассоциированы со снижением МПК у больных [28]. В качестве других причин уменьшения

МПК при рассеянном склерозе рассматривают изменение механизмов иммунорегуляции, низкий уровень воздействия солнечного света и дефицит витамина D, что ведет к высокой частоте возникновения остеопении и остеопороза [29].

Как и при первичном остеопорозе, риск развития переломов у пациентов, получающих ГКС, зависит от таких факторов, как возраст, женский пол, исходная низкая МПК (до начала терапии ГКС), падения и переломы в анамнезе [30]. На фоне терапии ГКС все состояния, ассоциированные с остеопорозом, увеличивают риск возникновения переломов.

Таким образом, пациенты с неврологической патологией, получающие ГКС длительно, в подавляющем большинстве случаев находятся в группе повышенного риска по развитию остеопороза и нуждаются в терапии, направленной на сохранение костной массы. Как правило, причин для развития остеопороза в этих случаях бывает несколько, что требует от врача дополнительной настороженности, особенно в выявлении осложнений данного заболевания.

Необходимо помнить, что далеко не все больные следуют рекомендациям по выявлению, профилактике и лечению вероятных осложнений терапии стероидами. Врачу необходимо не только информировать больного о возможных побочных эффектах планируемой терапии ГКС, в частности о повышенном риске возникновения переломов и мерах их профилактики, но и особенно подчеркнуть важность выполнения этих рекомендаций самим пациентом.

Осложнения остеопороза

Главным осложнением остеопороза являются переломы, которые могут отмечаться у 30–50 % больных, получающих ГКС длительно [31]. Причем риск развития переломов возрастает уже в первые месяцы терапии и сохраняется выше популяционного уровня достаточно длительное время после отмены ГКС [32].

Остеопоротический перелом – низкоэнергетический перелом, произошедший спонтанно или при падении с высоты не выше собственного роста человека, включая переломы, возникшие при кашле, чихании, резком движении, при выявлении на рентгенограмме деформации тела позвонка вне зависимости от присутствия болевого синдрома. В нашей практике помимо спонтанных, без указания на минимальную травму, отмечались и переломы при повороте в кровати, нажатии кнопки в лифте, резких движениях при купании и ударе о поверхность воды.

Особо следует обратить внимание на то, что при одинаковых показателях МПК риск возникновения переломов у больных, получающих ГКС, выше, чем при постменопаузальном остеопорозе [33]. Помимо этого, в метаанализе, объединившем 7 больших популяционных исследований (проанализированы данные 5704 мужчин и 12 253 женщин), было показа-

но, что терапия пероральными ГКС ассоциирована со значительным повышением риска развития переломов независимо от МПК [34].

Ассоциация риска возникновения переломов у больных, получающих ГКС, преимущественно характерна для пероральной терапии. Наибольшая опасность связана с использованием препаратов в суточных дозах, эквивалентных 7,5 мг преднизолона и выше [30]. Однако было зарегистрировано существенное возрастание риска возникновения переломов даже у больных, принимавших в среднем по 2,5 мг преднизолона [35]. Снижение МПК и повышение риска развития переломов наблюдались и при альтернирующем приеме пероральных ГКС [36]. Следует отметить, что некоторые пациенты, получающие терапию в низких дозах (<2,5 мг преднизолона), демонстрируют более выраженную потерю костной массы, чем в случае использования высоких (>7,5 мг) суточных доз. С учетом такой градации дозировок очевидно, что все неврологические больные, получающие терапию ГКС продолжительностью >3 мес, вне зависимости от лекарственной формы находятся под угрозой развития остеопороза и переломов. Таким образом, необходимо помнить, что не существует безопасной дозы системных ГКС, а с увеличением суточной дозы риск возникновения перелома возрастает, что требует обязательных мер по профилактике.

Клинические проявления остеопоротических компрессионных переломов позвонков

Диагностика переломов конечностей обычно не вызывает сложностей. Единственная особенность таких переломов у больных, находящихся на терапии ГКС, — минимальный по своей силе травмирующий фактор, который у пациента с костями нормальной минеральной плотности никогда бы не вызвал повреждения (в нашей практике — повторные переломы фаланг пальцев при выполнении хозяйственных работ).

Другая картина наблюдается при компрессионных переломах позвонков. Клинические проявления таких переломов настолько неспецифичны, что часто не привлекают должного внимания специалистов. Боли в области спины могут иметь разную локализацию. Причем их появлению может предшествовать незначительная, порой даже незаметная пациентами травма или небольшие движения (например, поворот в постели), а иногда переломы вовсе возникают без видимой причины и бессимптомно. Таким образом, появление боли в спине у пациента, получающего терапию ГКС, может быть вызвано остеопоротическим переломом и требует соответствующей настороженности и незамедлительного обследования.

Особое внимание необходимо уделять анамнезу и тщательно опрашивать пациентов относительно предшествующих жалобам событий [30].

Анамнестические и клинические данные в пользу компрессионного перелома позвоночника у больных, получающих ГКС [30]:

- дебют боли в возрасте старше 50 лет;
- указание на падение с высоты собственного роста или подъем тяжести;
- связь с травмой;
- переломы в анамнезе;
- уменьшение роста на >2 см за 1–3 года или на >4 см по сравнению с возрастом в 25 лет (отражает снижение высоты позвонков при компрессии);
- расстояние между затылком и стеной при измерении роста составляет >5 см (отражает грудной кифоз);
- расстояние между нижними ребрами и крылом подвздошной кости составляет ширину 2 пальцев и менее (отражает уменьшение позвоночного столба из-за компрессии позвонков).

Диагностика остеопороза у больных, получающих глюкокортикостероиды

Согласно современным отечественным рекомендациям рутинная лабораторная оценка пациента, получающего пероральные ГКС, должна включать клинический анализ крови, определение уровней общего и ионизированного кальция, фосфора, общей щелочной фосфатазы и креатинина в крови. Желательно исследовать уровень 25(OH)D₃ в сыворотке крови для исключения гиповитаминоза D [30]. Дополнительные тесты применяют в случае необходимости дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и охватывают более широкий спектр исследований: маркеров функции почек и печени, электролитов, уровней тиреотропного гормона, паратгормона, эстрадиола для женщин (не требуется в период постменопаузы), общего и свободного тестостерона для мужчин [37].

Главным инструментальным методом диагностики остеопороза является измерение МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA-денситометрии). При доступности данного метода исследование поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра должно выполняться всем пациентам, которым планируется или уже проводится длительная (более 3 мес) терапия ГКС. Для выявления снижения МПК используют T- или Z-критерий. T-критерий показывает, на какое количество стандартных отклонений (СО) у обследуемого пациента МПК отличается от среднего показателя пика костной массы молодых женщин. Z-критерий демонстрирует, на какое количество СО МПК исследуемого отличается от среднего показателя, характерного для лиц данного возраста. Для оценки МПК у женщин в менопаузе и мужчин старше 50 лет применяют T-критерий.

Значения T-критерия от –1,5 СО используют в нашей стране и Европе как уровень потери МПК,

требующий медикаментозной терапии остеопороза. В США применяют уровень Т-критерия $-1,0$, разделяющий «нормальную» и «ненормальную» МПК.

Согласно отечественным рекомендациям критериями диагностики ГК-ОП на основании МПК являются [30]:

- Т-критерий $\leq -1,5$ СО у мужчин старше 50 лет и у женщин в период постменопаузы;
- Z-критерий $\leq -2,0$ СО у детей, женщин в период пременопаузы и мужчин младше 50 лет.

При невозможности проведения аксиальной ДХА-денситометрии для постановки диагноза остеопороза можно выполнить периферическую ДХА-денситометрию, но только на уровне дистальной трети костей предплечья.

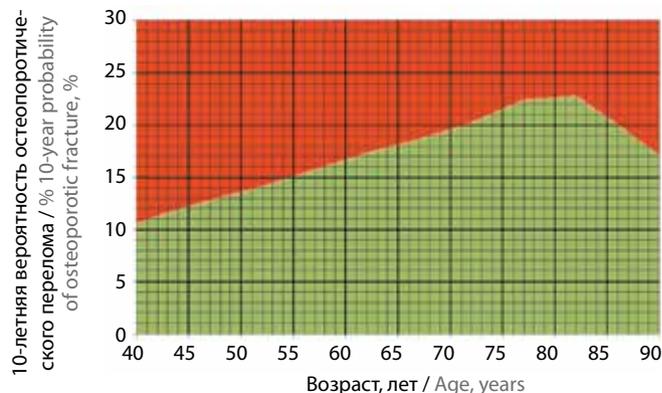
Периферические рентгеновские денситометры не могут использоваться для мониторинга эффективности лечения, а аппараты ультразвукового исследования костной ткани (костная сонометрия) не применяются в качестве метода диагностики остеопороза и мониторинга эффективности лечения и используются только для скрининга.

Для оценки вероятности возникновения перелома у пациента, принимающего системные ГКС, помимо денситометрии рекомендуется использовать метод оценки риска переломов (fracture risk assessment tool, FRAX). Он был разработан Всемирной организацией здравоохранения [38] и основан на составлении индивидуальной для каждого человека модели, включающей клинические факторы риска переломов и МПК в шейке бедра. FRAX определяет абсолютный риск возникновения переломов у мужчин и женщин старше 40 лет (у женщин в период постменопаузы) в течение ближайших 10 лет, учитывает факт приема любой дозы пероральных ГКС, при этом вероятность рассчитывается для средних доз.

Дальнейшая тактика врача определяется на основании графика порога вмешательства (см. рисунок) в зависимости от возраста пациента и 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов. Если пересечение значений этих 2 параметров пришлось на красную зону графика, то пациенту рекомендуется выставлять диагноз вероятного остеопороза и начать фармакологическое лечение [30]. Использование в практике этого калькулятора риска переломов является простым и удобным, что позволяет его применять врачу любой специальности (терапевту, врачу общей практики, эндокринологу, неврологу и др.).

Одно из ограничений FRAX заключается в том, что здесь не учитывается ни суточная доза, ни длительность приема ГКС [39]. В связи с этим определены поправочные коэффициенты, которые могут быть использованы в расчете 10-летней вероятности остеопоротических переломов в зависимости от суточной дозы ГКС (табл. 3).

Возможно, для высоких доз ГКС, часто применяемых при лечении неврологических заболеваний,



Порог вмешательства на основании определения 10-летнего абсолютного риска остеопоротических переломов по методу оценки риска переломов (FRAX) (адаптировано из [37])

Intervention threshold based on determination of 10-year absolute risk of osteoporotic fractures per fracture risk assessment tool (FRAX) (adapted from [37])

требуется более существенная поправка. Так, было показано, что дополнительный риск возникновения переломов при дозе ГКС 20 мг/сут в 3 раза выше, чем при дозе до 5 мг/сут [40].

Стандартное рентгенологическое исследование следует проводить при подозрении на переломы костей периферического скелета и позвонков. Показаниями для направления на рентгенографию позвоночника являются клинические проявления остеопоротических переломов позвонков. Рентгенографию костей не используют для диагностики остеопороза за исключением тех случаев, когда выявляются типичные для остеопоротической деформации тел позвонков. При наличии деформаций позвонков подтверждение диагноза остеопороза с помощью ДХА-денситометрии необязательно, поскольку пациенту с переломами требуется лечение независимо от показателей МПК.

Критериями диагностики остеопороза у пациентов, принимающих системные ГКС, являются:

- наличие в анамнезе низкоэнергетического перелома;
- возраст старше 70 лет;
- Т-критерий $\leq -1,5$ СО (у мужчин старше 50 лет и у женщин в период постменопаузы) или Z-критерий $\leq -2,0$ СО (у детей, женщин в период пременопаузы и мужчин младше 50 лет).

Если при отсутствии низкоэнергетических переломов в анамнезе и критериев остеопороза по данным ДХА-денситометрии определяется высокий риск с использованием модели FRAX, у пациента имеет место вероятный остеопороз.

Рекомендации по профилактике глюкокортикоидиндуцированного остеопороза

Обследованию и профилактическим мерам подлежат все больные, которым назначается терапия ГКС на срок более 3 мес.

Таблица 3. Поправочные коэффициенты к вычисленному значению 10-летней вероятности остеопоротических переломов по методу оценки риска переломов (FRAX) в зависимости от дозы системных глюкокортикостероидов [38, 40]

Table 3. Correction factors for the calculated value of 10-year probability of osteoporotic fractures per fracture risk assessment tool (FRAX) in respect to systemic glucocorticosteroid dose [38, 40]

| Доза Dose | Эквивалент к преднизолону, мг/сут Prednisolone equivalent, mg a day | Усредненная поправка для пациентов всех возрастов Averaged correction for all ages |
|--|--|--|
| Перелом проксимального отдела бедра <i>Proximal femoral fracture</i> | | |
| Низкая Low | <2,5 | 0,65 |
| Средняя Intermediate | От ≥2,5 до <7,5 From ≥2.5 to <7.5 | Без поправки No correction |
| Высокая High | ≥7,5 | 1,20 |
| Основные остеопоротические переломы <i>Common osteoporotic fractures</i> | | |
| Низкая Low | <2,5 | 0,80 |
| Средняя Intermediate | От ≥2,5 до <7,5 From ≥2.5 to <7.5 | Без поправки No correction |
| Высокая High | ≥7,5 | 1,15 |

Основной обязанностью врача любой специальности, первично встречающего на приеме пациента, получающего ГКС, является прицельный опрос, назначение обследования (см. выше), а при подозрении на перелом — дополнительное назначение рентгенографии или компьютерной томографии интересующего отдела позвоночника.

Как только больному назначаются ГКС, ему должны проводиться меры по предотвращению остеопороза, поскольку скорость потери МПК наиболее высока в первые месяцы терапии. Пациентам, принимающим ГКС, необходимы рациональное питание с достаточным потреблением кальция, белка, продуктов, богатых витамином D, исключение курения и алкоголя.

Необходимо понимать, что ряд общих рекомендаций по профилактике переломов имеют ограничения у пациентов, получающих ГКС по поводу неврологических заболеваний. Так, поддержание нормальной массы тела затруднительно, требует соблюдения диеты и редко достижимо у больных с медикаментозным синдромом Кушинга. У неврологических пациентов бывает практически невозможно поддерживать физическую активность ввиду мышечной слабости (при полинейропатиях и миозитах), патологической мышечной утомляемости (при миастении), центральных парезов (при рассеянном склерозе). Необходимо предпринять всевозможные меры по профилактике падений (сопровождение, опора, ортезы, специальная

обувь и т. д.), что особенно важно для больных с двигательными нарушениями и расстройством координации.

Помимо образа жизни и диеты данной группе пациентов рекомендован прием элементарного кальция 1000 мг/сут. Доза витамина D для всех взрослых, принимающих стероиды, составляет не менее 800 МЕ/сут [36, 41]. Витамин D необходим для достаточной абсорбции кальция и нормального костного метаболизма. Его недостаток может привести ко вторичному гиперпаратиреозу, что, в свою очередь, приводит к усилению процессов костной резорбции. Целевой уровень 25(OH)D₃ в сыворотке крови должен быть не ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л), оптимальный уровень — не ниже 30 нг/мл (75 нмоль/л). Адекватным для пациентов групп риска считается потребление 800–2000 МЕ/сут. При выявлении гиповитаминоза D требуется дополнительная коррекция. В отечественных клинических рекомендациях показан прием витамина D в дозах в 2–3 раза превышающих суточную потребность возрастной группы, т. е. порядка 6000–10 000 МЕ/сут с ежемесячным мониторингом уровня 25(OH)D₃ [41]. Обычно используется колекальциферол. Убедительных доказательств преимущества применения кальцитриола или альфакальцидола не получено, но у лиц старше 65 лет при снижении клиренса креатинина ниже 60 мл/мин рекомендуется использовать активные метаболиты или аналоги витамина D.

Лечение остеопороза у больных, длительно принимающих глюкокортикостероиды

Показанием для назначения противоостеопоротического лечения у женщин в период постменопаузы и мужчин старше 50 лет, которым проводится или планируется длительная (≥ 3 мес) терапия ГКС, является любая из критериев:

- возраст старше 70 лет, наличие в анамнезе низкоэнергетического перелома, высокие дозы ГКС ($\geq 7,5$ мг/сут), при измерении МПК Т-критерий $\leq -1,5$ СО (таким образом, всем пациентам старше 70 лет при назначении ГКС следует рекомендовать терапию противоостеопоротическими препаратами);
- 10-летний риск возникновения основных остеопоротических переломов по FRAX превышает порог вмешательства.

Для женщин в период пременопаузы и мужчин младше 50 лет противоостеопоротическое лечение назначают:

- при наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе или на фоне терапии ГКС;
- отсутствии низкоэнергетических переломов, но при снижении МПК (Z-критерий $\leq -2,0$ СО). Решение о назначении антирезорбтивной терапии принимается с учетом всех факторов риска и на основе тщательного рассмотрения всей клинической картины. Достаточной доказательной базы о необходимости и эффективности такого вмешательства нет.

Для лечения стероидного остеопороза используют азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ризедронат и золедроновая кислота) и терипаратид. Бисфосфонаты и терипаратид были неоднократно изучены в профилактике и лечении ГК-ОП. Препаратами 1-й линии терапии остеопороза являются бисфосфонаты. Алендронат, ризедронат и золедроновая кислота показали свою эффективность в предотвращении потери костной массы в поясничном отделе позвоночника и бедре у пациентов, начавших прием ГКС, и увеличение МПК при длительной терапии стероидами. Эффективность применения аллендроната показана в плацебоконтролируемом исследовании у 477 больных при приеме в течение 48 нед. В группе плацебо несмотря на использование препаратов кальция и витамина D были отмечены худшие показатели МПК [42]. В последующем, на 2-м году лечения, наблюдалась существенная разница в частоте возникновения переломов у пациентов, применявших аллендронат (0,7 %) и плацебо (6,8 %) [43]. Получены сильные доказательства (уровень доказательности А) увеличения МПК поясничного отдела позвоночника при применении ризедроната [44, 45], а золедроновая кислота в сравнительном исследовании показала свои преимущества перед использованием ризедроната [46].

У женщин в период пременопаузы и планирующих беременность бисфосфонаты следует использовать

с осторожностью, поскольку они проникают через плаценту и в исследованиях на животных продемонстрировали тератогенный эффект. У женщин, планирующих беременность, предпочтение отдается препаратам короткого действия, так как бисфосфонаты способны кумулироваться в костной ткани и затем высвобождаются из кости на протяжении нескольких лет. Во время беременности и лактации они противопоказаны. Необходимо учитывать, что все препараты 1-й линии терапии остеопороза сертифицированы для женщин постменопаузального возраста.

Недавно начали появляться первые результаты применения при ГК-ОП деносуаба — препарата полностью человеческого моноклонального антитела. В подгрупповом анализе 12-месячного исследования больных с ревматоидным артритом, получавших ГКС, на фоне терапии деносуабом отмечено увеличение МПК [47]. Данный препарат имеет перспективы к применению у категории пациентов, имеющих такое противопоказание к бисфосфонатам, как почечная недостаточность, однако он не зарегистрирован для лечения ГК-ОП.

Использование терипаратида — паратиреоидного гормона, анаболического пептида — направлено на стимуляцию остеосинтеза. В 18-месячном рандомизированном исследовании пациенты с ГК-ОП принимали терипаратид в дозе 20 мкг или аллендронат в дозе 10 мг ежедневно; при этом увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника было выше в группе больных, получавших терипаратид (7,2 % против 3,4 %). Также в группе терипаратида было зарегистрировано значительно меньшее количество переломов позвонков, чем в группе аллендроната (6,1 и 0,6 % соответственно) [48, 49]. Данные были подтверждены в течение 36 мес. Терипаратид может быть назначен при неэффективности предшествующей антиостеопоротической терапии, непереносимости других препаратов для лечения остеопороза или при наличии противопоказаний для их применения.

При продлении терапии ГКС лечение остеопороза также должно быть продолжено. Для достижения эффективности терапии важна приверженность пациента рекомендованному лечению как по продолжительности, так и по правильности приема препарата.

В рекомендациях по ведению больных ХВДП, которым назначается терапия преднизолоном или метилпреднизолоном, указано, что перед началом лечения следует оценить базовую плотность кости (DEXA) с последующим ежегодным контролем. Так, в качестве мер по профилактике ГК-ОП М.М. Dimachkie и R.J. Varohn рекомендуют прием кальция в дозе 500–600 мг 2–3 раза в день с витамином D 400–800 МЕ ежедневно. Если выявляются остеопения и остеопороз, или отмечены переломы, авторы предлагают начать антирезорбтивную терапию (аллендронат) [24].

Оценку эффективности проводимого патогенетического лечения остеопороза выполняют с помощью акси-

альной DXA-денситометрии через 1–3 года от начала терапии, но не чаще, чем 1 раз в год. Для динамической оценки рекомендуется использовать один и тот же DXA-аппарат (одного и того же производителя). Периферическая DXA-денситометрия не может использоваться для мониторинга эффективности терапии. Лечение эффективно, если МПК увеличилась или осталась на прежнем уровне, а продолжающаяся потеря костной массы по данным DXA-денситометрии или новый перелом кости могут свидетельствовать о плохой приверженности пациента рекомендованному лечению [30].

Существующие в настоящее время национальные руководства подчеркивают раннее увеличение риска возникновения переломов на фоне терапии ГКС и необходимость выявления пациентов с высоким риском. Таким больным (пожилого возраста, при остеопорозе, принимающим высокие дозы ГКС) необходимо своевременное начало проведения мер профилактики и лечения остеопороза. Все вышеизложенное крайне важно для стратегии сохранения здоровья костной системы, предотвращения переломов и инвалидизации больных неврологическими заболеваниями, длительно получающих патогенетическую терапию ГКС.

Заключение

С учетом того, что в большинстве случаев терапия ГКС является вынужденной мерой, а состояние больного не оставляет лечащему врачу выбора, отказаться от назначения стероидов бывает невозможно. В таком случае для профилактики и минимизации рисков развития остеопороза необходимо придерживаться следующих правил.

Лечащий невролог должен назначать ГКС взвешенно, по показаниям, оценивая пользу и риски, разумно подходить к определению терапевтической дозы и длительности приема ГКС, ориентируясь на актуальные клинические рекомендации по лечению основного неврологического заболевания, принимать во внимание тяжесть неврологического дефицита и особенности течения болезни.

Специалисту следует учитывать, что у неврологических пациентов, получающих ГКС, априори риск возникновения переломов повышен. Все пациенты

нуждаются в профилактике, а при необходимости – в лечении остеопороза.

Всем больным, которым планируется длительная (более 3 мес) терапия ГКС, лечащий невролог обязан рекомендовать следующие обследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровней общего и ионизированного кальция, фосфора, общей щелочной фосфатазы и креатинина в крови, витамина D. При доступности необходимо проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра.

Комбинацию кальция и витамина D следует назначать всем больным, начавшим прием системных ГКС. Рекомендован прием элементарного кальция в дозе 1000 мг/сут. Доза витамина D для всех взрослых, принимающих стероиды, составляет не менее 800 МЕ/сут. При выявлении гиповитаминоза D требуется дополнительная коррекция.

Для лечения стероидного остеопороза используются азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ризедронат и золедроновая кислота) и терипаратид.

Необходимость в лечении остеопороза определяется с учетом всей совокупности клинико-anamnestических и прочих данных.

Основанием для противоостеопоротического лечения у женщин в период постменопаузы и мужчин старше 50 лет является любой из критериев: возраст старше 70 лет, наличие в анамнезе низкоэнергетического перелома, высокие дозы ГКС ($\geq 7,5$ мг/сут), при измерении МПК T-критерий $\leq -1,5$ CO; 10-летний риск основных остеопоротических переломов по FRAX превышающий порог вмешательства.

Для женщин до менопаузы и мужчин младше 50 лет показанием для назначения лечения считается наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе и снижение МПК (Z-критерий $\leq -2,0$ CO). Решение о назначении антирезорбтивной терапии принимается с учетом всех факторов риска и на основании тщательного рассмотрения всей клинической картины. У пациенток детородного возраста бисфосфонаты следует использовать с осторожностью, поскольку эти препараты проникают через плаценту и могут оказывать нежелательное воздействие на кости развивающегося плода.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Супонева Н.А., Наумова Е.С., Гнедовская Е.В. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6(1):44–53. [Suponeva N.A., Naumova E.S., Gnedovskaya E.V. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adults: diagnostic approaches and first line therapy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;6(1):44–53. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53.
2. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Аутоиммунные заболевания нервной системы: состояние проблемы и перспективы. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2015;70(2):183–7. [Piradov M.A., Suponeva N.A. Autoimmune diseases of the nervous system: problem statement and prospects. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 2015;70(2):183–7. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1311.
3. Гинзберг М.А., Варламова А.Ю., Рыжко В.В. и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование хронической демиелинизирующей полиневропатии, ассоциированной с моноклональной секрецией. *Медицинский совет* 2015;(10):93–9. [Ginzberg M.A., Varlamova A.Yu., Ryzhko V.V. et al. Clinical and neurophysiological studies of chronic demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal secretion. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2015;(10):93–9. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-10-93-99.
4. Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В. Структура и частота встречаемости паранеопластического неврологического синдрома при онкопатологии органов грудной клетки. *Сибирский онкологический журнал* 2012;(1):63–70. [Shnayder N.A., Dykhno Yu.A., Ezhikova V.V. Structure and incidence of paraneoplastic syndrome in thoracic cancer. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2012;(1):63–70. (In Russ.)].
5. Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В. Клиническая гетерогенность паранеопластического неврологического синдрома. *Сибирский онкологический журнал* 2011;(3):82–90. [Shnayder N.A., Dykhno Yu.A., Ezhikova V.V. Clinical heterogeneity of paraneoplastic neurological syndrome. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2011;(3):82–90. (In Russ.)].
6. Rodriguez J.M., Monsalves-Alvarez M., Henriquez S. et al. Glucocorticoid resistance in chronic diseases. *Steroids* 2016;115:182–92. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.09.010. PMID: 27643454.
7. Orcel P. Prise en charge de l'osteoporosecortisonique. *Presse Med* 2006;35(10):1571–7. DOI: 10.1016/s0755-4982(06)74853-9. PMID: 17028523.
8. Walsh L.J., Wong C.A., Pringle M., Tattersfield A.E. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996;313(7053):344–6. DOI: 10.1136/bmj.313.7053.344. PMID: 8760745.
9. Carr A.S., Cardwell C.R., McCarron P.O., McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2010;10:46. DOI: 10.1186/1471-2377-10-46. PMID: 20565885.
10. Melcon M.O., Correale J., Melcon C.M. Is it time for a new global classification of multiple sclerosis? *J Neurol Sci* 2014;344(1–2):171–81. DOI: 10.1016/j.jns.2014.06.051. PMID: 25062946.
11. Hanewinkel R., Ikram M.A., van Doorn P.A. Peripheral neuropathies. *Handb Clin Neurol* 2016;138:263–82. DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00015-X. PMID: 27637963.
12. Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А. Эпидемиологическая и клиническая характеристика отдельных форм полиневропатий (на примере ЗАТО Железногорск Красноярского края). *Нервно-мышечные болезни* 2011;(1):34–41. [Shnayder N.A., Kantimirova E.A. The epidemiological and clinical characteristics of the separate forms of polyneuropathies (example Zheleznogorsk city of Krasnoyarsk region). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2011;(1):34–41. (In Russ.)].
13. Супонева Н., Павлов Э. Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий. *Врач* 2009;(9):43–4. [Suponeva N., Pavlov E. Diagnosis and basic therapy of chronic polyneuropathies. *Vrach = Doctor* 2009;(9):43–4. (In Russ.)].
14. Вышковский Г.Л. Регистр лекарственных средств России. РЛС. Энциклопедия лекарств. М.: РЛС-МЕДИА, 2009. 1296 с. [Vyshkovskiy G.L. Registry of medicinal product of Russia. RMP. Drug encyclopedia. Moscow: RLS-MEDIA, 2009. 1296 p. (In Russ.)].
15. Liu D., Ahmet A., Ward L. et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9(1):30. DOI: 10.1186/1710-1492-9-30. PMID: 23947590.
16. Briot K., Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open* 2015;1(1):e000014. DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000014. PMID: 26509049.
17. Завалишин И.А., Пирадов М.А., Бойко А.Н. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Том 2. М.: Региональная общественная организация инвалидов «Здоровье человека», 2014. 192 с. [Zavalishin I.A., Piradov M.A., Boyko A.N. Autoimmune diseases in neurology. Vol. 2. Moscow: Regional'naya obshchestvennaya organizatsiya invalidov "Zdorov'e cheloveka", 2014. 192 p. (In Russ.)].
18. van Staa T.P. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006;79(3):129–37. DOI: 10.1007/s00223-006-0019-1. PMID: 16969593.
19. van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13(10):777–87. DOI: 10.1007/s001980200108. PMID: 12378366.
20. Steinbuch M., Youket T.E., Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fractures. *Osteoporos Int* 2004;15(4):323–8. DOI: 10.1007/s00198-003-1548-3. PMID: 14762652.
21. Konno S., Suzuki S., Masuda M. et al. Association between glucocorticoid-induced osteoporosis and myasthenia gravis: a cross-sectional study. *PLoS One* 2015;10(5):e0126579. DOI: 10.1371/journal.pone.0126579. PMID: 25965387.
22. Stellato C. Post-transcriptional and nongenomic effects of glucocorticoids. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1(3):255–63. DOI: 10.1513/pats.200402-015MS. PMID: 16113443.
23. Дедов И.И. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 432 с. [Dedov I.I. Endocrinology. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 432 p. (In Russ.)].
24. Dimachkie M.M., Barohn R.J. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Curr Treat Option Neurolo* 2013;15(3):350–66. DOI: 10.1007/s11940-013-0229-6.
25. Yeh J.H., Chen H.J., Chen Y.K. et al. Increased risk of osteoporosis in patients

- with myasthenia gravis: a population-based cohort study. *Neurology* 2014;83(12):1075–9.
DOI: 10.1212/WNL.0000000000000804.
PMID: 25122205.
26. Pouwels S., de Boer A., Javaid M.K. et al. Fracture rate in patients with myasthenia gravis: the general practice research database. *Osteoporos Int* 2013;24(2):467–76.
DOI: 10.1007/s00198-012-1970-5.
PMID: 22531999.
 27. Huang Z., Qi Y., Du S. et al. BMI levels with MS Bone mineral density levels in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Int J Neurosci* 2015;125(12):904–12.
DOI: 10.3109/00207454.2014.988332.
PMID: 25405534.
 28. Dabbaghmanesh M.H., Yousefipour G.A. Bone loss with multiple sclerosis: effect of glucocorticoid use and functional status. *Iran Red Crescent Med J* 2011;13(1):9–14. DOI: 10.2147/IJGM.S22255.
PMID: 22946013.
 29. Kępczyńska K., Zajda M., Lewandowski Z. et al. Bone metabolism and vitamin D status in patients with multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 2016;50(4):251–7.
DOI: 10.1016/j.pjnns.2016.04.010.
PMID: 27375138.
 30. Алексеева Л.И., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Российская ассоциация по остеопорозу. Ярославль: ИПК «Литера», 2016. 24 с. [Aleksееva L.I., Baranova I.A., Belova K.Yu. et al. Clinical guidelines on prevention and management in patients with osteoporosis. Russian Association for Osteoporosis. Yaroslavl: IPK “Litera”, 2016. 24 p. (In Russ.)].
 31. Shaker J.L., Lukert B.P. Osteoporosis associated with excess glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34(2):341–56.
DOI: 10.1016/j.ecl.2005.01.014.
PMID: 15850846.
 32. Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19(6):893–9.
DOI: 10.1359/jbmr.040134.
PMID: 15125788.
 33. Luengo M., Picado C., Del Rio L. et al. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involuntal osteoporosis: a comparative study. *Thorax* 1991;46(11):803–6.
DOI: 10.1136/thx.46.11.803.
PMID: 1771602.
 34. Johnell O., de Laet C., Johansson H. et al. Oral corticosteroids increase fracture risk independently of BMD. *Osteoporos Int* 2002;13:14.
 35. van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenham L. et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000;39(12):1383–9.
DOI: 10.1093/rheumatology/39.12.1383.
PMID: 11136882.
 36. Макдермотт М.Т. Секреты эндокринологии. М.: Бином, 2015. 584 с. [McDermott M.T. *Endocrine Secrets*. Moscow: Binom, 2015. 584 p. (In Russ.)].
 37. Ilias I., Ghayee H. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Eds.: L.J. de Groot, G. Chrousos, K. Dungan et al. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278968/>.
 38. FRAX. Available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=rs>.
 39. Leib E.S., Saag K.G., Adachi J.D. et al. The impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX of the 10 year risk of fracture. *J Clin Densitom* 2011;14(3):212–9.
DOI: 10.1016/j.jocd.2011.05.014.
PMID: 21810527.
 40. Kanis J.A., Johansson H., Oden A., McCloskey E.V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011;22(3):809–16.
DOI: 10.1007/s00198-010-1524-7.
PMID: 21229233.
 41. Федеральные клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. М., 2015. 75 с. [Federal clinical guidelines. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment, and prevention. Moscow, 2015. 75 p. (In Russ.)].
 42. Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J. et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1999;339(5):292–9.
DOI: 10.1056/NEJM199807303390502.
PMID: 9682041.
 43. Adachi J.D., Saag K.G., Delmas P.D. et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44(1):202–11.
DOI: 10.1002/1529-0131(200101)44:1<202:AID-ANR27>3.0.CO;2-W.
PMID: 11212161.
 44. Cohen S., Levy R.M., Keller M. et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42(11):2309–18.
DOI: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2309:AID-ANR8>3.0.CO;2-K.
PMID: 10555025.
 45. Wallach S., Cohen S., Reid D.M. et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67(4):277–85.
DOI: 10.1007/s002230001146.
PMID: 11000340.
 46. Reid D.M., Devogelaer J.P., Saag K. et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9671):1253–63.
DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60250-6.
PMID: 19362675.
 47. Dore R.K., Cohen S.B., Lane N.E. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 2010;69:872–5.
DOI: 10.1136/ard.2009.112920.
 48. Saag K.G., Shane E., Boonen S. et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357(20):2028–39.
DOI: 10.1056/NEJMoa071408.
PMID: 18003959.
 49. Saag K.G., Zanchetta J.R., Devogelaer J.P. et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60(11):3346–55.
DOI: 10.1002/art.24879.
PMID: 19877063.