

И.А.Баранова, К.З.Гаджиев, А.Г.Чучалин

## ОСТЕОПОРОЗ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, РГМУ

В этом обзоре мы представляем современные данные об остеопорозе при бронхиальной астме, развившемся в результате применения глюкокортикоидов (ГК). Проблема остеопороза при этом заболевании может быть рассмотрена более широко, включая и такой аспект, который предполагает возможное воздействие самой бронхиальной астмы на развитие этого тяжелого осложнения. Как и при других воспалительных заболеваниях, при астме повышена продукция цитокинов. Не определяющаяся в крови в обычных условиях их концентрация значительно возрастает при длительно протекающем выраженном воспалении, что может отражаться на костном обмене. Принимающие участие в воспалительном процессе при астме факторы некроза опухоли, интерлейкины (IL)-1 и 6, гранулоцит-макрофаг-стимулирующий фактор приводят к костной резорбции вследствие усиления пролиферации и дифференцировки остеокластов (например, IL-1 в 4—10 раз более сильной костной резорбции *in vitro*, чем паратиреоидный гормон [34]). В кальций-нагрузочной пробе, проводимой у больных бронхиальной астмой, как принимающих, так и не принимающих ГК, выявлены изменения концентрации и динамики восстановления кальция, паратиреоидного гормона и кальцитонина [2]. Нельзя не учитывать и такие факторы, как гипоксию, безусловно, влияющую на костную ткань, а также ограничение физической активности при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания.

### Состояние проблемы

Глюкокортикостероиды — наиболее эффективные препараты для лечения бронхиальной астмы. Среди больных, принимающих ГК в связи с различными заболеваниями, большую часть составляют пациенты с заболеваниями легких. Несмотря на внедрение в лечебную практику ингаляционных ГК, таблетированные препараты используются довольно широко. Они имеют много серьезных побочных эффектов, в том числе ГК-индуцированный остеопороз. В общей структуре заболеваний, приводящих к развитию вторичного остеопороза, ГК-индуцированный занимает первое место. Немаловажное значение имеет тот факт, что им обус-

ловлены более половины случаев остеопороза в молодом возрасте [48].

Остеопороз зарегистрирован у значительной части (от 30 до 50%) ГК-зависимых больных [19,31]. Описано 10—40% снижение костной плотности, особенно значимое в трабекулярных костях у пациентов, получающих высокую кумулятивную дозу ГК [39].

Наиболее быстрая потеря костной ткани наступает в первый год с момента начала терапии ГК, причем она одинаково выражена как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедра. Прием ГК в детском возрасте приводит к уменьшению роста. У пожилых пациентов снижение костной плотности при длительной терапии происходит в 2—3 раза быстрее, чем в физиологических условиях [14].

Частота атравматических переломов, нередко приводящих к инвалидности среди больных, принимающих ГК, в 2—3 раза превышает обычный уровень [34]. При этом наиболее уязвимыми местами для их развития являются ребра, позвоночник и концы длинных трубчатых костей. По данным *M. Luengo et al.* [28] переломы позвонков встречались у 34% больных бронхиальной астмой, получающих ГК в средней дозе 9 мг/сут около 9 лет. Переломы ребер могут осложнить течение бронхиальной астмы, уменьшая подвижность грудной клетки и нарушая эвакуацию мокроты при кашле вследствие местной боли.

По мнению большинства авторов кортикальная костная ткань вовлекается в процесс в меньшей степени, поэтому переломы периферических костей скелета нетипичны для этого синдрома.

Во многих исследованиях отмечается, что такие факторы, как курение, значительное потребление алкоголя (этанол), аменорея, иммобилизация, воспалительные заболевания кишечника, гипогонадизм у мужчин, могут увеличить риск развития остеопороза [38].

Ингаляционные ГК эффективны и назначаются многим больным в настоящее время в высоких дозах и на длительный период. Раннее назначение ингаляционных ГК принято во всех современных консенсусах по лечению взрослых больных бронхиальной астмой. Они имеют меньше побочных эффектов по сравнению с пероральными ГК вследствие превосходства локального воздействия над системным и быстрого метаболизма

в печени. Однако назначенные в высоких дозах эти препараты, вероятно, могут способствовать развитию остеопороза, хотя до конца степень этого негативного воздействия еще не определена.

Исследования уровня кальция и паратиреоидного гормона не выявили каких-либо отклонений от нормы [28]. Однако с помощью чувствительных современных тестов показаны изменения состояния гипофизарно-надпочечниковой системы, маркеров костного образования и резорбции при назначении ингаляционных ГК в дозах 1000 мкг/сут и более у больных бронхиальной астмой и здоровых добровольцев за короткий период времени. В последние годы проведено достаточное количество таких исследований практически со всеми распространенными в настоящее время препаратами (будесонид, беклометазон дипропионат, флунизол, флутиказон пропионат) [7,47,49]. На терапии беклометазоном дипропионатом в дозе 1000 мкг в сутки продемонстрировано значительное снижение уровня андрогенов (на 35% по сравнению с контрольной группой) — гормонов, защищающих костную ткань у женщин после наступления менопаузы [46]. Системная активность ингаляционных ГК — результат абсорбции из легких и желудочно-кишечного тракта.

При анализе литературы нам встретился случай множественных переломов позвоночника у 65-летнего мужчины с хронической обструктивной болезнью легких, в течение 7 лет получавшего терапию беклометазон дипропионатом. Других причин, объясняющих развитие такого тяжелого остеопороза, выявлено не было [24]. Однако это единственный продемонстрированный в литературе клинический пример тяжелого осложнения ингаляционных ГК.

По данным денситометрического исследования *A.F. Wisniewski et al.* [50], применение 1000 мкг/сут ингаляционных ГК в течение года привело к снижению костной минеральной плотности на 0,1 стандартное отклонение. Эти изменения за короткий период времени не вызывают серьезных проблем, однако длительное употребление (более 20—30 лет) может привести к значительной потере костной ткани.

В то же время не все исследователи подтверждают факт побочного воздействия ингаляционных ГК на костную ткань. Так, денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедра, проведенная *J. Her-rala et al.* у больных через 6 и 12 мес. после назначения беклометазона дипропионата в дозе 1000 мкг/сут, не выявила изменений костной плотности [21].

Длительных исследований по наблюдению больных, получающих ингаляционную терапию, до настоящего времени не проводилось. Большинство ученых признают трудности оценки результатов вследствие предшествующего или сопутствующего назначения системных ГК. В этой связи возникает необходимость проведения продолжительных исследований костной плотности у пациентов, получающих высокие дозы ингаляционных ГК при полном исключении назначения пероральных форм [5]. Нельзя не учитывать и тот факт, что сама бронхиальная астма может приводить к нежелательным экстрапульмональным эффектам, поэтому полученные

результаты не следует рассматривать как результат одной терапии, что требует хорошо организованных и тщательно контролируемых исследований [23].

Терапия ингаляционными ГК, безусловно, более безопасна, чем пероральная. Но, принимая в расчет возможность развития побочных системных эффектов от высоких доз, обсуждаются строгие показания к их назначению детям, а также взрослым, уже имеющим риск развития остеопороза. Вероятно, потребуются маркеры, позволяющие оценить степень "чувствительности" больного к негативным системным эффектам ингаляционных ГК [20].

Современные представления о дозах ГК как критериях риска развития остеопороза у больных бронхиальной астмой сформулированы *D.Ledford* [25]:

1. Малый риск — ингаляционные ГК в дозах < 800 мкг/сут (в пересчете на беклометазон дипропионат) у взрослых и < 400 мкг/сут у детей.
2. Средний риск — ингаляционные ГК в дозах > 800 мкг/сут у взрослых и > 400 мкг/сут у детей.
3. Высокий риск — короткие курсы системных ГК > 4 раза в год или их постоянный прием.

Доза эндоназальных ГК должна быть добавлена к ингаляционной.

### Патогенез

Механизм ГК-индуцированного остеопороза недостаточно ясен, однако отличен от постменопаузального. Потеря костной ткани наступает быстро вслед за началом ГК-терапии и является результатом механизмов, включающих супрессию костного формирования и увеличение костной резорбции (рис.).

*Костное формирование.* ГК играют важную роль в нормальной регуляции костного ремоделирования, но их постоянная экспозиция в концентрациях, превышающих физиологические, приводит к нарушению пролиферации предшественников остеобластов, снижению активности и времени существования этих клеток и таким образом нарушает создание костного матрикса [44].

Молекулярные механизмы, по которым ГК модулируют активность костных клеток, известны лишь частично. Воздействие на остеобласты может быть прямым — через активацию или угнетение экспрессии генов самих остеобластов, или опосредованным — через изменение экспрессии или активности факторов роста остеобластов [10].

Известным примером прямого действия на гены остеобластов может служить ингибирование синтеза некоторых матричных протеинов, наиболее важным из которых является проколлаген I типа — предшественник коллагена I типа, составляющего 90% органического матрикса кости [10,11]. Подавление коллагенового синтеза может быть исследовано при помощи биохимических маркеров костного обмена, например остеокальцина [37], а также (возможно более значимых) карбокси- и аминотерминальных пропептидов проколлагена I типа (маркеры синтеза коллагена I).

ГК подавляют экспрессию  $\beta_1$ -интегрина на мембране остеобластов, что в свою очередь приводит к

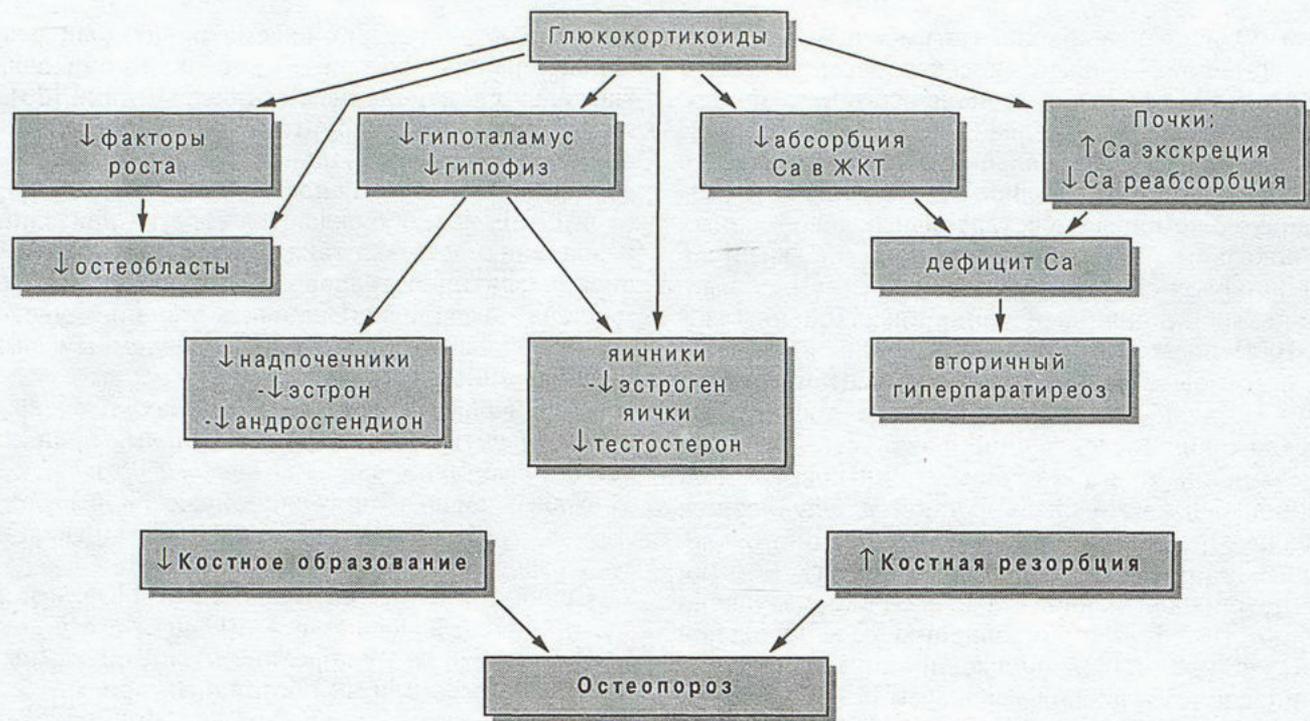


Рис. Патогенез ГК-индуцированного остеопороза.

снижению способности этих клеток прикрепляться к белкам костного матрикса, ослаблению функции остеобластов и нарушению костного формирования [17].

ГК могут также модулировать синтез и активность многих локальных факторов. Для примера — снижается синтез инсулиноподобных факторов роста (IGF-I, IGF-II) — важных стимуляторов функции остеобластов и некоторых IGF-связанных белков (IGF DP-3, -4 и -5) [6,10]. Активность трансформирующего ростового фактора  $\beta$  снижается в результате увеличения связывания с III типом (инактивированным) рецептором [14].

**Костная резорбция.** Исследования с использованием кинетики изотопов показывают увеличение костной резорбции. При гистоморфометрии выявляют увеличение разрушенных или резорбированных участков и тенденцию к увеличению количества остеокластов. Гидроксипролин мочи используется для изучения эффекта ГК, однако в некоторых исследованиях показано его увеличение, в других — отсутствие изменений и даже снижение. Эти противоречивые результаты могут быть следствием эффекта обмена коллагена в других тканях, отличных от костной, поскольку гидроксипролин отражает распад коллагена любой локализации [14]. Более специфичными маркерами костной резорбции в настоящее время считаются карбокси- и аминотерминальные телопептиды коллагена I типа, а также пиридинолин и деоксипиридинолин.

Эффекты ГК на процессы резорбции исследованы не полностью, т.к. методы их оценки менее достоверны, чем для костного образования. Многие ранее выдвинутые положения о механизмах резорбции в настоящее время подвергаются критике. Считается, что одним из факторов, приводящих к изменениям в костном обмене, является вторичный гиперпаратиреоз, развивающийся в

ответ на снижение абсорбции кальция в кишечнике и увеличение выведения кальция с мочой. Однако, по данным работ *M. Luengo et al.*, у больных бронхиальной астмой, принимающих пероральные и ингаляционные (свыше 1600 мкг/сут) ГК, не выявлено изменений в абсорбции кальция и уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови [28]. Противоречивы результаты исследований, касающиеся содержания активных форм метаболитов витамина D и витамин-D-связанного белка, участвующего в процессах кишечной абсорбции кальция [14,16].

Имеются доказательства повышенной экскреции кальция с мочой и нарушения канальцевой реабсорбции [9,40]. В этой связи представляют интерес работы *M. Schatz et al.*, выявивших обратную корреляцию между показателями костной плотности при денситометрии и 24-часовой экскрецией кальция у 44 больных бронхиальной астмой, получающих ГК-терапию [43].

Одним из основных факторов в развитии остеопороза в настоящее время считают подавление ГК-секреции половых гормонов, играющих решающую роль в костном обмене. Так, у мужчин, получающих ГК-терапию по поводу хронических легочных заболеваний, выявлено снижение уровня тестостерона в сыворотке крови по сравнению с возрастным контролем, при этом наблюдалась обратная корреляция с дозой ГК и определялась связь с нарушением секреции гипоталамического гонадотропин-релизинг фактора [32]. ГК могут оказывать также прямой эффект на продукцию тестостерона в яичках.

У женщин после наступления менопаузы основным резервом андрогенов и эстрогенов являются надпочечники, и их подавление в результате ГК-терапии приводит к снижению продукции андростендиона,

тестостерона и эстрогена. У женщин до менопаузы секреция эстрогена стимулируется фолликулостимулирующим гормоном, который может быть ингибирован ГК. В результате гипогонадизм может приводить к усилению костного обмена и потере костной ткани [14].

### Инструментальная диагностика

В настоящее время, наряду с рентгенологическим методом диагностики, используется более современный метод количественной оценки минеральной плотности кости (МПК) — денситометрия. Наибольшее распространение получили рентгеновская, ультразвуковая денситометрия и количественная компьютерная томография, а среди этих методов диагностики заслуженным вниманием пользуется двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, выгодно отличающаяся скоростью диагностики, точностью результатов и малой степенью лучевой нагрузки. Именно на данных этого метода основана классификация остеопороза ВОЗ.

Строгих рекомендаций по проведению денситометрии больных, получающим ГК, нет. Однако рекомендуется ее проведение при длительности лечения более 6 мес [39]. МПК пациента может быть оценена по двум критериям: сравнена с нормальной пиковой (максимальной) костной массой (Т-масштаб) или с возрастной нормой (Z-масштаб). Результат представляется в процентах к соответствующей норме, которая в этом случае принимается за 100 процентов, или в единицах стандартных отклонений (SD). Чем ниже МПК, тем выше риск переломов. Согласно рекомендациям ВОЗ, диагностика остеопороза проводится на основании Т-масштаба: в пределах нормы находятся значения, выше  $-1$  SD, значение от  $-1$  до  $-2,5$  SD расценивают как остеопения, и менее  $-2,5$  — как остеопороз.

Следует, однако, заметить, что по данным проведенных исследований костная плотность у ГК-зависимых больных бронхиальной астмой, имевших переломы, была значительно выше, чем у пациентов с переломами при инволюционном остеопорозе, что может быть связано не только с количественными, но и качественными изменениями кости под влиянием ГК [27]. В противовес общепринятой точке зрения на то, что степень снижения МПК пропорциональна дозе и длительности ГК-терапии, в последнее время появляются публикации, ставящие под сомнение такую корреляцию [9]. Более того, по мере накопления материала выявляются больные, имеющие нормальную МПК, несмотря на длительный прием ГК. Предполагается, что это связано с генетическими факторами, например, с полиморфизмом клеточных рецепторов для витамина D или ГК-рецепторов, а также с плохо изученными особенностями фармакокинетики ГК [1].

### Лечение и профилактика

Развившийся остеопороз трудно лечить. В литературе имеются данные об обратимости изменений в костной ткани после отмены ГК, однако это сложно осуществить у тяжелых больных бронхиальной астмой, годами и даже десятилетиями принимающих эти пре-

параты. Лечение преследует цель предупреждения остеопороза у всех пациентов, принимающих ГК.

Первым шагом в достижении этой цели является снижение дозы пероральных ГК путем оптимизации схем лечения: приема ингаляционных ГК,  $\beta_2$ -агонистов длительного действия и т.д. Другая задача — уменьшение системной абсорбции ингаляционных ГК через ЖКТ при использовании спейсеров большого объема, полоскание рта после ингаляции. При использовании высоких доз ингаляционных ГК рекомендовано назначать порошковые ингаляторы с высокой скоростью метаболизма первого круга, такие как будесонид или флутиказон пропионат.

Определенные надежды связаны с применением дефлазакорта — нового ГК III поколения, оксазолинового деривата преднизолон (1 мг преднизолон эквивалентен 1,2 мг дефлазакорта) с противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью. В настоящее время пока нет необходимого количества данных, по которому можно было бы судить об эффективности дефлазакорта у больных с тяжелым течением астмы. Однако показано хорошее действие препарата при лечении ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита у детей, нефротического синдрома, системной красной волчанки, увеита и при трансплантации. Он вызывает меньше серьезных метаболических нарушений, чем преднизолон. Частота побочных эффектов у больных, леченных дефлазакортом (16,5%), ниже, чем преднизолоном (20,5%) или метилпреднизолоном (32,7%), и практически такая же, как при лечении  $\beta$ -метазоном (15,3%). Дефлазакорт оказывает меньший эффект, чем преднизолон, на факторы, связанные с развитием ГК-индуцированного остеопороза. Он менее влияет на рост у детей, что позволяет шире использовать его в педиатрической практике [4,16,33].

Альтернативой для ГК в группах риска по остеопорозу могут стать антагонисты лейкотриеновых рецепторов (*zafirlukast* и *montelukast*), которые лишены побочных эффектов ГК и показали свою эффективность в базисной терапии бронхиальной астмы [15].

Важное значение имеют рекомендации по образу жизни: упражнения (прыжки, ходьба, спокойные тренировки нагрузки), сбалансированная диета с повышенным содержанием кальция (1000—1500 мг в день), отказ от курения. Инсоляция кожи для создания резерва витамина D, а при уменьшении пребывания на солнце — включение в диету яиц, маргарина, рыбы и препаратов витамина D.

### Медикаментозная терапия

По сравнению с разработанной терапией инволюционного остеопороза оптимальные схемы лечения ГК-индуцированного остеопороза отсутствуют. Учитывая разницу в патогенезе развития этих двух форм, ставится под сомнение автоматический перенос рекомендаций лечения инволюционного остеопороза на ГК-индуцированный. Определенные трудности в интерпретации результатов исследований связаны с гетерогенностью популяции больных, обусловленной многообразием заболеваний, при которых применяются ГК, влиянием

основного заболевания на механизм развития остеопороза, разницей используемых доз и режимов ГК-терапии.

Лечебные мероприятия могут быть начаты: 1 — сразу после назначения глюкокортикоидной терапии (первичная профилактика), 2 — при снижении МПК ниже нормального уровня (вторичная профилактика и лечение). В данном обзоре мы приводим результаты наиболее известных и тщательно выполненных исследований по лечению остеопороза у больных бронхиальной астмой, опубликованные за последние годы.

**Половые гормоны.** Гормонозаместительная терапия показана больным мужчинам при гипогонадизме (снижении уровня тестостерона в сыворотке крови) и женщинам в постменопаузе или с аменореей в период предменопаузы.

По данным *J.R.Reid et al.* [41], назначение тестостерона в течение года мужчинам, страдающим бронхиальной астмой и получающим высокую дозу пероральных ГК, приводило к значительному увеличению МПК в поясничном отделе позвоночника (5,0%), при этом также наблюдалось снижение массы жировой ткани и увеличение мышечной.

Хорошие результаты получены и при назначении гормонозаместительной терапии женщинам с ГК-зависимой бронхиальной астмой. Так, по данным *B.P.Lukert et al.* [30], за год лечения удалось добиться значительного увеличения МПК в поясничном отделе позвоночника (на 4,1%), тогда как в контрольной группе она снизилась на 3,4%. В этом плане представляют также интерес исследования *J.R.Myers* и *C.B.Sherman*, которые наблюдали трех женщин с бронхиальной астмой. Назначение терапии эстрогенами у этих больных привело к улучшению состояния, уменьшению симптомов астмы и снижению дозы ингаляционных ГК [36].

**Препараты витамина D, кальция и тиазидные диуретики.** Для лечения остеопороза в настоящее время применяют активные метаболиты витамина D 1-альфагидроксиолекальциферол ( $\alpha$ -кальцитриол) и 1,25-дигидрооксидолекальциферол (кальцитриол). Препараты витамина D восстанавливают нарушенную абсорбцию кальция в кишечнике, снижают секрецию паратиреоидного гормона. Имеются также данные о том, что кальцитриол выступает антагонистом по отношению к ГК в действии на экспрессию гена остеокальцина в остеообластах [35]. Препараты витамина D назначают в качестве первичной и вторичной профилактики ГК-индуцированного остеопороза, кроме того, они входят практически во все комбинированные схемы лечения. Однако результаты применения витамина D при ГК-индуцированном остеопорозе, и, в частности, его влияния на МПК, в настоящее время несколько противоречивы. В исследовании *P.Sambrook et al.* [42] по первичной профилактике ГК-индуцированного остеопороза назначение кальцитриола (в средней дозе 0,6 мкг в день) в комбинации с кальцием приводило к замедлению костной потери в поясничном отделе позвоночника (-1,3%), но не в шейке бедра и лучевой кости, по сравнению с контрольной группой, которую составили пациенты, принимавшие только препараты кальция (-4,3%).

В то же время в недавнем слепом контролируемом 36-месячном исследовании, выполненном *J.D.Adachi et al.* [3], показана неэффективность терапии сочетания витамина D (50 000 МЕ в неделю) и кальция (1000 мг/день) в группе больных, впервые начавших принимать ГК. Несмотря на лечение, показатели МПК позвоночника снизились на 2,6% за 12 мес., на 3,7% за 24 мес. и на 2,2% за 36 мес., статистически значимая разница с группой контроля также отсутствовала (4,1%, 3,8%, 1,5%).

Поскольку препараты витамина D могут усиливать гиперкальциурию, во многие схемы лечения входит назначение тиазидных диуретиков, уменьшающих потерю кальция. По мнению некоторых авторов такая комбинация витамина D с кальцием и тиазидами имеет ряд преимуществ перед схемой сочетанного применения витамина D и кальция [52].

**Кальцитонины** обладают выраженным антирезорбтивным действием и эффективны при ГК-индуцированном остеопорозе. В сравнении с другими препаратами они оказывают выраженный обезболивающий эффект, позволяющий назначать их в острых ситуациях, связанных с переломами. Парентеральные формы препаратов давно применяют для лечения остеопороза у ГК-зависимых больных бронхиальной астмой. По данным *M.Luengo* [26] назначение кальцитонина (100 ЕД 3 раза в неделю) в течение года приводило к увеличению МПК в среднем на 4%, тогда как в контрольной группе она снизилась на 2,5%. Следует, однако, отметить, что 7 (23%) больных из 31 были вынуждены отказаться от продолжения лечения из-за развития побочных эффектов. Один больной не смог продолжать прием кальцитонина в связи с ухудшением течения бронхиальной астмы. Впрочем, по литературным и нашим собственным данным, такие случаи довольно редки.

Значительное преимущество имеет эндоназальный способ введения, который по сравнению с инъекционной формой дает меньше побочных эффектов и в то же время достаточно эффективен. Известно 2-летнее исследование [29], в котором больные получали 1000 мг кальция и миакальцик (200 Ед эндоназально через день), а группа контроля — только препараты кальция. Через год лечения в основной группе наблюдалось увеличение МПК на 2,7% и ее стабильность в течение 2 лет, тогда как в группе контроля через год МПК снизилась на 2,8%, а через 2 года на 7,8%. Несмотря на прирост МПК, одинаковое количество переломов наблюдалось за время лечения в обеих группах. Эти результаты доказывают эффективность применения эндоназального кальцитонина для предотвращения ГК-индуцированного остеопороза и необходимость более широких исследований по предупреждению переломов, таких как недавно завершенное исследование PROOF (*Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures*) при постменопаузальном остеопорозе.

В настоящее время **бисфосфонаты** — препараты с выраженным антирезорбтивным действием — считаются одними из наиболее перспективных средств для лечения остеопороза. Производные этой группы весьма

многочисленны, но для лечения ГК-индуцированного остеопороза в настоящее время применяются в основном препараты этидроната и алендроната.

Этидронаты — первая генерация бисфосфонатов. Имеется достаточно большое количество работ, демонстрирующих эффективность этих препаратов. Так, по данным *R.J. Sebaldt et al.* [45], МПК в поясничном отделе позвоночника увеличилась на 3,9% и 5,6% через 1 и 2 года терапии соответственно, в то время как в контрольной группе (препараты кальция) снизилась на 3,7—3,8%.

Использование комбинаций с витамином D и кальцием увеличивает эффективность лечения. В исследовании *H. Worth et al.* [51] у ГК-зависимых больных бронхиальной астмой показано увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника за довольно короткий период времени (6 мес.) на 5% по сравнению со снижением на 4,3% в группе нелеченных больных. Более того, не обнаружено ни одного рентгенологически регистрируемого нового перелома, в то время как в контрольной группе они наблюдались у 4 больных. Похожие результаты получены в исследованиях *T. Diamond et al.* [13], которые выразились в увеличении МПК за 1 год терапии не только в поясничном отделе позвоночника (7%), но и в шейке бедра (2,5%) у женщин в постменопаузе, получавших ГК-терапию.

Перспективно использование других производных бисфосфонатов с антирезорбтивной активностью, значительно превышающей активность этидронатов. Накапливаются данные по использованию алендроната [12]. Проведена оценка влияния прерывистого парентерального назначения памидроната и карбоната кальция у больных со стероидным остеопорозом, которое через год лечения обеспечило прирост МПК в поясничном отделе позвоночника на 3,6% (в контрольной группе, получавшей лишь 800 мг кальция — 5,3%) и в шейке бедра 2,2% (5,3% — контроль) [8]. По данным двойного слепого контролируемого исследования в течение года доказана эффективность высоких доз (2400 мг/день) клондроната в повышении МПК в позвоночнике (3%), шейке бедра (4,3%), *trochanter* (2,8%) [22].

**Флюориды.** Данные о возможности использования этой группы весьма противоречивы. Пожалуй, ни одна группа препаратов не подвергалась такой критике, как флюориды. В рекомендациях по их применению указывается необходимость строгого контроля со стороны специалистов. Так, по данным некоторых авторов, флюориды увеличивают плотность кости, но в дозах, несколько превышающих узкое терапевтическое “окно”, они могут увеличивать частоту переломов в результате костного перераспределения, плохого качества сформированной кости или токсического действия на остеобласты. Во избежание этого в настоящее время их применяют в меньших дозах.

И тем не менее их применение особенно интересно при ГК-индуцированном остеопорозе, поскольку они улучшают процессы формирования костной ткани, нарушенные вследствие длительного применения ГК. Данные весьма ограниченных исследований довольно впечатляющие. Так, в двойном слепом рандомизиро-

ванном исследовании, проведенном *G. Guaydier-Souquieres et al.*, оценивалась эффективность комбинаций монофлюорофосфата с препаратами кальция. Отмечена значительная разница после 2 лет терапии по сравнению с контролем (прием только препаратов кальция): увеличение костной плотности в поясничном отделе позвоночника составило 11% (1% в контроле), в среднем приблизительно 5,5% в год [18].

**Другие лекарственные препараты.** Достаточно убедительны результаты применения иприфлавонов, длительное время используемых для лечения ГК-индуцированного остеопороза. Кроме антирезорбтивного влияния на костную ткань они оказывают и обезболивающее действие. Анаболические стероиды в настоящее время используются менее широко из-за развития нежелательных побочных эффектов. Однако они входят в комбинированные схемы лечения с другими антиостеопоретическими препаратами. Перспективно применение гормонов и факторов роста со специфическим остеотропизмом, в стадии разработки использование фрагментов паратиреоидного гормона.

### Терапевтический алгоритм лечения ГК-остеопороза у больных бронхиальной астмой

#### I. Оптимизация схем лечения бронхиальной астмы.

1. Снижение дозы пероральных ГК (а при возможности их отмена) при назначении ингаляционных ГК и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия;
2. Использование спейсеров большого объема, полоскание рта после применения ингаляционных ГК для уменьшения абсорбции из желудочно-кишечного тракта. Желательно использование будесонида или флютиказона пропионата как препаратов с быстрым метаболизмом первого круга;
3. Обучение пациентов самоконтролю с целью уменьшения доз ГК при стабильном улучшении состояния.

#### II. Общие мероприятия.

1. Отказ от курения;
2. Регулярные физические упражнения;
3. Употребление молочных продуктов, рыбы, а также препаратов кальция (1000—1500 мг/сут) и витамина D при дефиците в питании, у больных не выходящих из дома и в старческом возрасте;
4. Рассмотрение вопроса о проведении заместительной гормонотерапии у женщин в постменопаузе.

#### III. Лечебные мероприятия в зависимости от показаний МПК (по критерию T):

1. МПК > 0 — терапия не назначается, динамическое наблюдение проводится каждые 3—5 лет;
2. МПК 0 — (-1,5) — повторное обследование через год. При стабильных показаниях терапия не назначается. Показано динамическое наблюдение;
3. МПК < -1,5, или быстрое снижение костной плотности в течение года более чем на 4% в позвоночнике и 7% в проксимальном отделе бедра. Должно быть назначено обследование (рентгенография позвоночника для исключения предшествующих переломов, развернутый анализ крови, исследование кальция и фосфора в сыворотке крови, щелочной

фосфатазы, электрофорез белков, исследование функции щитовидной железы, половых гормонов — тестостерона у мужчин, эстрадиола у женщин с аменореей в пременопаузе).

При выявлении гипогонадизма — назначение заместительной гормонотерапии. При нормальных показателях уровня половых гормонов, противопоказаниях или нежелании приема заместительной гормонотерапии:

- а) назначение препаратов витамина D и кальция с обязательным мониторингом уровня кальция сыворотки через 4 нед, 3 мес и 6 мес и в последующем — через каждые 6 мес.;
  - б) возможна терапия препаратами кальцитонина, бисфосфонатов, флюоридами.
4. МПК < -2,5, развитие переломов — альтернативное назначение кальцитонина, бисфосфонатов, флюоридов с препаратами кальция, а также их комбинации с витамином D. Могут быть назначены иприфлавоны, анаболические стероиды. Мониторинг показателей МПК каждый год. При снижении показателей более 4% по позвоночнику и 7% по проксимальной части бедра терапия должна быть изменена на альтернативную.

#### Заключение.

#### Вопросы и перспективы исследований.

Несмотря на длительные исследования проблемы ГК-индуцированного остеопороза, в настоящее время еще нет полного понимания механизмов патогенеза, а вследствие — достаточно отработанных схем лечения. Нерешенными остаются вопросы о роли самой бронхиальной астмы в развитии остеопороза, влиянии ингаляционных ГК на метаболизм костной ткани. Не ясно, почему у некоторых больных остеопороз развивается быстро при малых дозах ГК, в то время как у других при длительном приеме высоких доз этого осложнения не наблюдается. Это требует дальнейшего изучения механизмов действия ГК, а возможно, и генетических исследований. С позиций современного подхода к лечению остеопороза нельзя ограничивать оценку эффективности препаратов лишь по приросту МПК. Улучшение качественных показателей костной ткани, снижение риска переломов являются достоверными показателями проводимого лечения, а это требует широкомасштабных длительных исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Скрипников И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. — М.: Стин, 1997.
2. Чучалин А.Г., Берова М.М. Функциональное состояние кальций-регулирующей системы у больных бронхиальной астмой // Клиническая медицина. — 1989. — Т.67, № 8. — С.56—59.
3. Adachi J.D., Bensen W.G., Bianchi F. et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year follow-up // J. Rheumatol. — 1996. — Vol.23, № 6. — P.995—1000.
4. Balsan S., Steru D., Bourdeau A. et al. Effects of long-term maintenance therapy with a new glucocorticoid, deflazacort, on mineral metabolism and statural growth // Calcif. Tissue int. — 1987. — Vol.40, № 6. — P.303—309.
5. Barnes N.C. Safety of high-dose inhaled corticosteroids // Respir. Med. — 1993. — Vol.87. — Suppl.A. — P.27—31.
6. Binz K., Schmid C., Bouillon R. et al. Interactions of insulin-like growth factor I with dexamethasone on trabecular bone density and mineral metabolism in rats // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol.130. — P.387—393.
7. Bootsma G.P., Deckhuijzen P.N.R., Festen J., van Herwaarden C.L.A. Effects of inhaled corticosteroids in asthma // Allergy. — 1997. — Vol.52. — Suppl.39. — P.1—34.
8. Boutsens Y., Jamart J., Esselinckx W. et al. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intermittent intravenous pamidronate: a randomized trial // Calcif. Tissue int. — 1997. — Vol.61, № 4. — P.266—271.
9. Brandli D.W., Golde G., Greenwald M., Silverman S.L. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a cross-sectional study // Steroids. — 1991. — Vol.56, № 10. — P.518—523.
10. Delany A.M., Dong Y., Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone cells // J. Cell Biochem. — 1994. — Vol.56, № 3. — P.295—302.
11. Delany A.M., Gabbitas B.Y., Canalis E. Cortisol downregulates osteoblast alpha 1 (I) procollagen mRNA by transcriptional and posttranscriptional mechanisms // Ibid. — 1995. — Vol.57, № 3. — P.488—494.
12. Delmas P., Seeman E., Liunghall S. et al. Alendronate in postmenopausal and glucocorticoid-induced osteoporosis // Osteoporos. intern. — 1998. — Vol.8. — Suppl.3. — P.133.
13. Diamond T., McGuigan L., Barbagallo S., Bryant C. Cyclic etidronate plus ergocalciferol prevents glucocorticoid-induced bone loss in postmenopausal women // Amer. J. Med. — 1995. — Vol.98, № 5. — P.459—463.
14. Eastell R., Reid D.M., Compston J. et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update // J. intern. Med. — 1998. — Vol.244. — P.271—292.
15. Fabbri L.M., Piattella M., Caramori G., Liaccia A. Oral vs inhaled asthma therapy. Proc, cons and combinations // Drugs. — 1996. — Vol.52. — Suppl.6. — P.20—28.
16. Gennari C. Differential effect of glucocorticoids on calcium absorption and bone mass // Brit. J. Rheumatol. — 1993. — Vol.32. — Suppl.2. — P.11—14.
17. Gronowicz G.A., McCarthy M.B. Glucocorticoid inhibit the attachment of osteoblasts to bone extracellular matrix proteins and decrease beta 1-integrin levels // Endocrinology. — 1995. — Vol.136, № 2. — P.598—608.
18. Guaydier-Souquieres G., Kotzki P.O., Sabatier J.P. et al. In corticosteroid-treated respiratory diseases, monofluorophosphate increases lumbar bone density: a double-masked randomized study // Osteoporos. intern. — 1996. — Vol.6, № 2. — P.171—177.
19. Gulko P.S., Mulloy A.L. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment // Clin. exp. Rheumatol. — 1996. — Vol.14, № 2. — P.199—206.
20. Hanania N.A., Chapman K.R., Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids // Amer. J. Med. — 1995. — Vol.98. — P.196—204.
21. Herrala J., Puolijoki H., Imprivaara O. et al. Bone mineral density in asthmatic women on high-dose inhaled beclomethasone dipropionate // Bone. — 1994. — Vol.15, № 6. — P.621—623.
22. Herrala J., Puolijoki H., Liippo K. et al. Clodronate is effective in preventing corticosteroid induced bone loss among asthmatic patients // Ibid. — 1998. — Vol.22, № 5. — P.577—582.
23. Lacroix J. Primum non nocere: inhaled corticoids // Rev. Pneumol. Clin. — 1996. — Vol.52, № 2. — P.137—143.
24. Laroche M., Porteau L., Caron P. et al. Osteoporotic vertebral fractures in man under high-dose inhaled glucocorticoid therapy. A case-report with a review of the literature // Rev. Rhum. Engl. Ed. — 1997. — Vol.64, № 4. — P.267—270.
25. Ledford D., Apter A., Brenner A.M. et al. Osteoporosis in the corticosteroid-treated patient with asthma // J. Allergy clin. Immunol. — 1998. — Vol.102, № 3. — P.353—362.
26. Luengo M., Picado C., Del Rio L. et al. Treatment of steroid-induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid-dependent asthma // Amer. Rev. respir. Dis. — Vol.142. — P.104—107.
27. Luengo M., Picado C., Del Rio L. et al. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involuntional osteoporosis: a comparative study // Thorax. — 1991. — Vol.46, № 11. — P.803—806.

28. Luengo M., Picado C., Piera C. et al. Intestinal calcium absorption and parathyroid hormone secretion in asthmatic patients on prolonged oral or inhaled steroid treatment // *Eur. Respir. J.*— 1991.— Vol.4, № 4.— P.441—444.
29. Luengo M., Pons F., Martinez de Osaba M.J., Picado C. Prevention of further bone loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: a two year follow up study // *Thorax.*— 1994.— Vol.49, № 11.— P.1099—1102.
30. Lukert B.P., Raisz L.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management // *Ann. intern. Med.*— 1990.— Vol.112, № 5.— P.352—364.
31. Lukert B.P., Johnson B.E., Robinson R.G. Estrogen and progesterone replacement therapy reduced glucocorticoid-induced bone loss // *J. Bone Miner. Res.*— 1992.— Vol.7.— P.1063—1069.
32. MacAdams M.R., White R.H., Chipps B.E. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy // *Ann. intern. Med.*— 1986.— Vol.104.— P.648—651.
33. Markham A., Bryson H.M. Deflazacort. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy // *Drugs.*— 1995.— Vol.50, № 2.— P.317—333.
34. McLeod J.F. Osteoporosis, cytokines, and glucocorticoids // *Allergy Proc.*— 1993.— Vol.14, № 5.— P.363—364.
35. Morrison N.A., Shine J., Verkest V. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D responsive element and glucocorticoid repression in the osteocalcin gene // *Science.*— 1989.— Vol.246.— P.1158—1161.
36. Myers J.R., Sherman C.B. Should supplemental estrogens be used as steroid-sparing agents in asthmatic women? // *Chest.*— 1994.— Vol.106, № 1.— P.318—319.
37. Peretz A., Praet J.R., Bosson D. et al. Serum osteocalcin in the assesment of corticosteroid induced osteoporosis. Effect of long and short term corticosteroid treatment // *J. Rheumatol.*— 1989.— Vol.16, № 3.— P.363—367.
38. Picado C., Luengo M. Corticosteroid-induced bone-loss. Prevention and management // *Drug Saf.*— 1996.— Vol.15, № 5.— P.347—359.
39. Reid I.R. Glucocorticoid osteoporosis - mechanisms ana management // *Eur. J. Endocrinol.*— 1997.— Vol.137, № 3.— P.209—217.
40. Reid I.R., Ibbertson H.K. Evidence for decreased tubular reabsorption of calcium in glucocorticoid-treated asthmatic // *Horm. Res.*— 1987.— Vol.27, № 4.— P.200—204.
41. Reid I.R., Wattie D.J., Evans M.C., Stapleton J.P. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men // *Arch. intern. Med.*— 1996.— Vol.156, № 11.— P.1173—1177.
42. Sambrook P., Birmingham J., Kelly P. et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis // *New Engl. J. Med.*— 1993.— Vol.328, № 24.— P.1747—1752.
43. Schatz M., Dudl J., Zeiger R.S. et al. Osteoporosis in corticosteroid-treated asthmatic patients: clinical correlates // *Allergy Proc.*— 1993.— Vol.14, № 5.— P.341—345.
44. Scutt A., Bertram P., Brautigam M. The role of glucocorticoids and prostaglandin E2 in the recruitment of bone marrow mesenchimal cells to the osteoblastic lineage: positive and negative effects // *Calcif. Tissue int.*— 1996.— Vol.59, № 3.— P.154—162.
45. Sebaldt R.J., Adachi J.D., Bensen W.G. et al. Intermittent cyclic therapy with etidronate prevents cortocosteroid-induced bone loss: two years of follow-up // *Scand. J. Rheumatol.*— 1996.— Suppl.103.— P.91—93.
46. Smith B.J., Buxton J.R., Dickeson J., Heller R.F. Does beclomethasone dipropionate sypress dehydroepiandrosterone sulphate in postmenopausal women? // *Aust. N. Z. J. Med.*— 1994.— Vol.24, № 4.— P.396—401.
47. Toogood J.H., Jennings B., Hodsmen A.B. et al. Effects of dose and dosing schedule of inhaled budesonide on bone turnover // *J. Allergy clin. Immunol.*— 1991.— Vol.88, № 4.— P.572—580.
48. Walsh L.J., Tattersfield A.E. Bone disease in asthma // *Brit. J. hosp. Med.*— 1997.— Vol.57, № 8.— P.390—393.
49. Ward M.J. Inhaled corticosteroids - effect on bone? // *Respir. Med.*— 1993.— Vol.87.— Suppl.A.— P.33—35.
50. Wisniewski A.F., Lewis S., Maslanka W.B. et al. A cross-sectional study of the effects of inhaled steroids on bone density and bone metabolism in patients with asthma // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151.— P.A 374.
51. Worth H., Stammen D., Keck E. Therapy of steroid-induced loss in adult asthmatics with calcium, vitamin D, and a diphosphonate // *Ibid.*— 1994.— Vol.150, № 2.— P.394—397.
52. Yamada H. Long-term effect of 1 alpha-hydroxyvitamin D, calcium and thiazide administration on glucocorticoid-induced osteoporosis // *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi.*— 1989.— Vol.65, № 6.— P.603—614.

Поступила 06.07.99.

---

Ассоциация пульмонологов Центральной Азии приглашает Вас принять участие в III Конгрессе пульмонологов Центральной Азии, который будет проводиться 1-2 июня 2000 года в г.Бишкек.

В рамках Конгресса будут организованы школа пульмонолога под эгидой Европейского Респираторного Общества, конкурс работ молодых ученых, сателлитные симпозиумы, выставка лекарственных средств и медицинского оборудования, Генеральная Ассамблея Ассоциации пульмонологов Центральной Азии.

Тезисы докладов на русском или английском языке вместе с регистрационной формой высылайте до 1 декабря 1999 года в Оргкомитет Конгресса по адресу: 720040, Кыргызская Республика, г.Бишкек, ул.Тоголок Молда, д.3, Кыргызский Национальный центр кардиологии и терапии. Контактные телефоны: +996-(312) 22-76-96, 66-15-16; Факс: +996-(312) 66-03-87; E-mail: [astma@soros.kg](mailto:astma@soros.kg).

Оргкомитет Конгресса

---