



¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

² Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург

³ ООО «Лилли Фарма», Москва

⁴ Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Чебоксары

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии

⁶ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

⁷ Ярославский государственный медицинский университет

⁸ Санкт-Петербургский государственный университет

⁹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

Особенности тяжелого остеопороза у пациентов, длительно принимающих глюкокортикостероиды

Е.Н. Гладкова, к.м.н.^{1,2}, О.М. Лесняк, д.м.н., проф.^{1,2}, Н.О. Александров³, Н.В. Безлюдная⁴, Ж.Е. Белая, д.м.н.⁵, Т.А. Гребенникова, к.м.н.⁵, Л.Н. Дегтярева, к.м.н.¹, А.В. Древаль, д.м.н., проф.⁶, О.Б. Ершова, д.м.н., проф.⁷, К.Ю. Белова, д.м.н.⁷, С.О. Мазуренко, д.м.н., проф.⁸, И.В. Крюкова, к.м.н.⁶, И.Е. Моисеева, к.м.н.¹, О.В. Добровольская, к.м.н.⁹, Д.В. Приймак³, Л.Я. Рожинская, д.м.н., проф.⁵, Р.Р. Самигуллина, к.м.н.¹, Н.В. Торопцова, д.м.н.⁹

Адрес для переписки: Елена Николаевна Гладкова, gen4605@mail.ru

Для цитирования: Гладкова Е.Н., Лесняк О.М., Александров Н.О. и др. Особенности тяжелого остеопороза у пациентов, длительно принимающих глюкокортикостероиды // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 19. С. 10–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-19-10-16

Целью данного исследования была оценка особенностей клинических характеристик у пациентов с тяжелым остеопорозом, развившимся на фоне приема глюкокортикостероидов. Был проведен анализ первичной медицинской документации пациентов с тяжелым остеопорозом, наблюдавшихся не менее одного года. Всего было включено 1000 пациентов с общей продолжительностью наблюдения 2864,5 человеко-лет, в том числе 113 человек с глюкокортикостероидным остеопорозом. Диагноз «глюкокортикостероидный остеопороз» устанавливался в более молодом возрасте, пациенты с глюкокортикостероидным остеопорозом характеризовались большей частотой переломов позвонков, в том числе множественных, а также переломов ребер и мелких костей стоп и кистей. Вместе с тем переломы дистального отдела предплечья наблюдались реже, чем среди остальных пациентов. На фоне терапии остеопороза новые вертебральные и невертебральные переломы при глюкокортикостероидном остеопорозе развивались чаще, к концу наблюдения доля лиц с показателями минеральной плотности костной ткани в зоне остеопороза была выше ($p = 0,012$). Таким образом, анализ показал, что пациенты с тяжелым остеопорозом, развившимся на фоне приема глюкокортикостероидов, имеют более тяжелую клиническую симптоматику и хуже отвечают на патогенетическую терапию остеопороза.

Ключевые слова: остеопороз, тяжелый остеопороз, лечение, переломы

Введение

Остеопороз – заболевание костной ткани, характеризующееся снижением прочности кости и повышением риска переломов [1]. Его кли-

ническая значимость обусловлена негативным влиянием на качество жизни и инвалидизацией пациентов, а также возрастанием риска смерти [2].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), диагноз «тяжелый остеопороз» должен устанавливаться на основании низких показателей минеральной



плотности костной ткани (МПКТ) по результатам аксиальной двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual-energy X-ray Absorptiometry – DXA) в сочетании с низкоэнергетическим переломом [1]. Однако с клинической точки зрения тяжелыми проявлениями остеопороза независимо от показателей МПКТ являются множественные переломы костей периферического скелета, а также переломы тел позвонков или проксимального отдела бедренной кости, которые существенно ограничивают активность пациентов, приводят к более выраженному и длительному болевому синдрому, снижению качества жизни и высокой смертности [1–3].

Назначение системных глюкокортикостероидов (ГКС) позволило улучшить качество и продолжительность жизни больных с хроническими системными заболеваниями. Однако их постоянный прием в течение трех месяцев уже повышает риск переломов [4].

В метаанализе проспективных популяционных исследований, проведенных в разных странах, показано, что доля лиц, которые когда-либо в жизни принимали пероральные ГКС, среди 30-летних составляет 3,0%, 80-летних – 5,2%. Поэтому глюкокортикостероидный остеопороз является наиболее частым вариантом вторичного остеопороза [5]. Для него характерны быстрая потеря костной массы и увеличение риска переломов в ранние сроки от начала приема ГКС, что обуславливает высокую вероятность развития тяжелого остеопороза с множественными переломами.

Целью данного исследования стала оценка особенностей клинических характеристик пациентов с тяжелым остеопорозом, развившимся на фоне приема ГКС.

Материал и методы

Исследование выполнено в рамках Ретроспективного социально-экономического исследования статуса лечения пациентов с тяжелым остеопорозом в Российской Федерации (ОСТЕО-РФ), организованного Российской ассоциацией по остеопорозу и Лигой содействия клиническим исследованиям. Его проведение

осуществлялось при финансовой поддержке компании «Эли Лилли». Этическая экспертиза проекта не проводилась.

В семи крупных российских центрах, специализирующихся на оказании помощи пациентам с остеопорозом, проводился ретроспективный анализ данных первичной документации больных тяжелым остеопорозом, обратившихся за консультацией с 1 января 2014 г. по 31 декабря 2015 г. Методика проведения данного исследования была описана ранее [6].

В исследование включали пациентов с тяжелым остеопорозом. Для целей исследования определение тяжелого остеопороза, данное ВОЗ: Т-критерий в позвоночнике или проксимальном отделе бедра $\leq -2,5$ стандартного отклонения (СО) при проведении аксиальной DXA и указание на низкоэнергетический перелом в анамнезе [1], было расширено. В частности, добавлено «наличие у пациента низкоэнергетического перелома проксимального отдела бедренной кости или двух и более переломов позвонков или других костей скелета», даже если остеопороз по данным DXA не выявлен. Обязательными критериями для включения в исследование также были наличие не менее двух описанных в первичной медицинской документации визитов к врачу исследовательского центра и наблюдение в центре не менее одного года.

В исследование включено 1000 больных тяжелым остеопорозом, из них 113 с глюкокортикостероидным остеопорозом. Диагноз устанавливался врачами центров согласно национальным клиническим рекомендациям по диагностике глюкокортикостероидного остеопороза [7].

На основе первичной медицинской документации была сформирована база данных пациентов с тяжелым остеопорозом.

В анализ включали клинико-демографические показатели, результаты исследования МПКТ с помощью DXA, данные о перенесенных переломах и проводимом лечении остеопороза, в том числе за время наблюдения за пациентами в исследовательских центрах.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием про-

граммы Statistica 8.0 исследователями, не связанными с ведением анализируемой группы пациентов, для обеспечения независимой оценки. Полученные данные обрабатывались с использованием параметрических и непараметрических методов статистического анализа. Количественные признаки предварительно оценивались на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднеарифметического значения и стандартного квадратического отклонения ($M \pm SD$), признаки, отличающиеся от нормального распределения, – в виде медианы, 25%-го и 75%-го квартилей (Me (Q25–Q75)). Качественные признаки представлены в виде долей – процентов и абсолютных чисел.

Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения, проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения, использовали критерий Манна – Уитни. Анализ качественных признаков проводили с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2) с поправкой Йетса на непрерывность. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

Характеристика пациентов

Демографическая и социальная характеристика. Общая группа пациентов с тяжелым остеопорозом, включенных в исследование, составила 1000 человек: 955 женщин и 45 мужчин. Возраст больных – от 35 до 95 лет, медиана возраста – 69,0 (62,0–76,0) года. Пациенты с тяжелым глюкокортикостероидным остеопорозом ($n = 113$) были на четыре года моложе других пациентов с тяжелым остеопорозом ($n = 887$) ($p = 0,001$). Анализ данных не показал различий между группами по полу, длительности наблюдения и у женщин по возрасту наступления менопаузы. Длительность наблюдения за пациентами в центрах варьировалась от 12 до 168 месяцев, частота визитов – от двух до семи. Его общая продолжитель-



ность составила 2864,5 человеко-лет. На глюкокортикостероидный остеопороз приходилось 81,3% случаев вторичного остеопороза.

Системный прием ГКС в 71,7% случаев был обусловлен ревматическими заболеваниями, в 14,2% – заболеваниями органов дыхания.

Более половины (52,2%) пациентов с глюкокортикостероидным остеопорозом принимали системные ГКС в связи с ревматоидным артритом.

На момент установления диагноза более чем две трети (66,7%) пациентов с тяжелым глюкокортикостероидным остеопорозом были официально признаны инвалидами по данному заболеванию. Это в два раза превышало аналогичный показатель среди пациентов с тяжелым остеопорозом, не принимавших ГКС, – 32,7% ($p = 0,011$).

На начало наблюдения среди пациентов с тяжелым глюкокортикостероидным остеопорозом первую группу инвалидности имели двое (3,4%), вторую – 40 (67,8%), что также существенно превышало показатели у остальных больных тяжелым остеопорозом ($p = 0,0001$).

Минеральная плотность костной ткани. У 84 (74,3%) пациентов с тяжелым глюкокортикостероидным остеопорозом показатели МПКТ находились в зоне остео-

пороза (Т-критерий $\leq -2,5$ СО). Низкие значения МПКТ, учитываемые при диагностике глюкокортикостероидного остеопороза [7], а именно: Т-критерий $\leq -1,5$ СО, Z-критерий $\leq -2,0$ СО для женщин до наступления менопаузы и мужчин моложе 50 лет, были зарегистрированы у 93 (82,3%) больных.

На рисунке 1 представлены данные МПКТ (Т-критерий $\leq -2,5$ СО) пациентов с тяжелым глюкокортикостероидным остеопорозом и других пациентов с тяжелым остеопорозом на момент постановки диагноза.

Различий между группами по частоте выявления низких показателей МПКТ суммарно (в любом из отделов скелета) не наблюдалось. Исходно низкая МПКТ в обеих группах чаще отмечалась в поясничном отделе позвоночника, чем в бедренной кости (шейка и общий показатель) ($p = 0,003$).

Однако у пациентов с тяжелым глюкокортикостероидным остеопорозом МПКТ в шейке бедра в 1,6 раза чаще была в зоне остеопороза ($p = 0,02$), а в общем показателе бедра – в 1,8 раза ($p = 0,01$).

Переломы. При сравнении структуры невертебральных переломов (рис. 2) у лиц с глюкокортикостероидным остеопорозом зафиксирован более высокий удельный вес переломов ребер

($p = 0,03$), а также переломов других локализаций ($p = 0,03$), костей стоп и кистей. Однако у таких пациентов реже встречались переломы костей предплечья ($p = 0,004$).

Медиана возраста первого перелома проксимального отдела бедренной кости у пациентов с глюкокортикостероидным остеопорозом составляла 59,6 (52,0–67,0) года, что на пять лет раньше, чем у лиц с тяжелым остеопорозом, не принимавших ГКС, – 65,0 (54,0–70,0) года ($p = 0,004$).

Различий в возрасте наступления других невертебральных переломов не было.

На начало наблюдения в обеих группах преобладали переломы тел позвонков (см. рис. 2). При этом количество пациентов с переломами тел позвонков среди принимавших и не принимавших ГКС было сопоставимым – 59,3 и 59,0% соответственно ($p > 0,05$).

Однако при глюкокортикостероидном остеопорозе чаще встречались множественные переломы тел позвонков. Как следствие, их доля в структуре переломов была больше – 72,3 против 62,0% ($p = 0,0001$).

Переломы тел позвонков при первой консультации зарегистрированы у 67 пациентов группы тяжелого глюкокортикостероидного остеопороза. При расчете это составило 3,0 перелома на одного человека. В другой группе данный показатель составил 2,2 ($p = 0,004$).

Медиана возраста диагностики переломов тел позвонков у пациентов с тяжелым глюкокортикостероидным остеопорозом – 59,8 (51,9–66,9) года, у остальных больных – 65,1 (59,1–72,4) года ($p = 0,002$).

Медиана возраста диагностики переломов тел позвонков у пациентов с тяжелым глюкокортикостероидным остеопорозом – 59,8 (51,9–66,9) года, у остальных больных – 65,1 (59,1–72,4) года ($p = 0,002$).

Медиана возраста диагностики переломов тел позвонков у пациентов с тяжелым глюкокортикостероидным остеопорозом – 59,8 (51,9–66,9) года, у остальных больных – 65,1 (59,1–72,4) года ($p = 0,002$).

Медиана возраста диагностики переломов тел позвонков у пациентов с тяжелым глюкокортикостероидным остеопорозом – 59,8 (51,9–66,9) года, у остальных больных – 65,1 (59,1–72,4) года ($p = 0,002$).

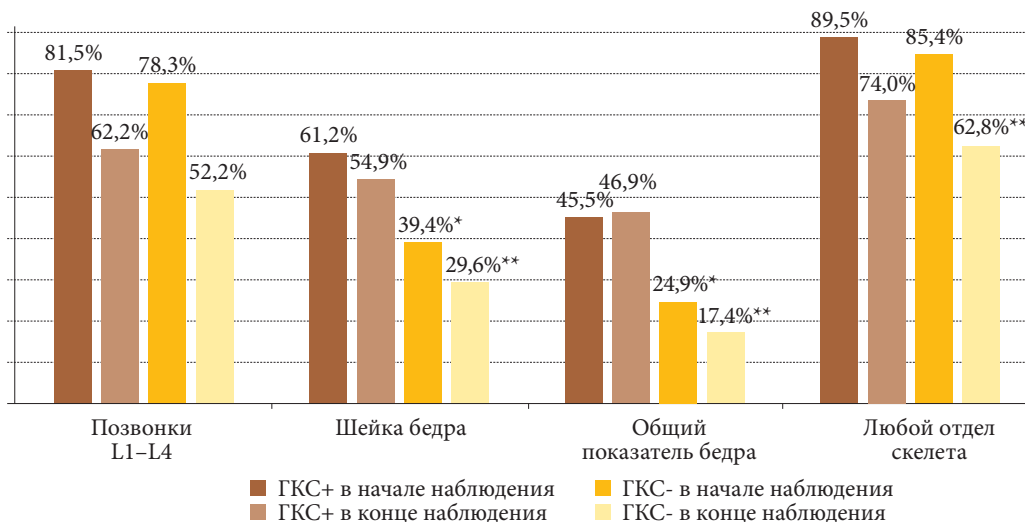
Медиана возраста диагностики переломов тел позвонков у пациентов с тяжелым глюкокортикостероидным остеопорозом – 59,8 (51,9–66,9) года, у остальных больных – 65,1 (59,1–72,4) года ($p = 0,002$).

Медиана возраста диагностики переломов тел позвонков у пациентов с тяжелым глюкокортикостероидным остеопорозом – 59,8 (51,9–66,9) года, у остальных больных – 65,1 (59,1–72,4) года ($p = 0,002$).

Медиана возраста диагностики переломов тел позвонков у пациентов с тяжелым глюкокортикостероидным остеопорозом – 59,8 (51,9–66,9) года, у остальных больных – 65,1 (59,1–72,4) года ($p = 0,002$).

Медиана возраста диагностики переломов тел позвонков у пациентов с тяжелым глюкокортикостероидным остеопорозом – 59,8 (51,9–66,9) года, у остальных больных – 65,1 (59,1–72,4) года ($p = 0,002$).

Медиана возраста диагностики переломов тел позвонков у пациентов с тяжелым глюкокортикостероидным остеопорозом – 59,8 (51,9–66,9) года, у остальных больных – 65,1 (59,1–72,4) года ($p = 0,002$).

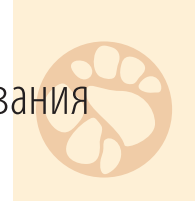


* $p < 0,05$ между группами в начале наблюдения.

** $p < 0,05$ между группами в конце наблюдения.

Примечание. ГКС+ – пациенты с тяжелым глюкокортикостероидным остеопорозом, ГКС- – пациенты с тяжелым остеопорозом, не принимавшие глюкокортикостероиды.

Рис. 1. Доля пациентов с МПКТ в зоне остеопороза в зависимости от отдела скелета



при глюкокортикостероидном остеопорозе в качестве препаратов первой линии чаще назначали парентеральные бисфосфонаты ($p = 0,03$), реже – деносумаб ($p = 0,002$).

За время лечения 54% больных глюкокортикостероидным остеопорозом получали последовательно более одного препарата патогенетической терапии. Аналогичный показатель для лиц с остеопорозом, не принимавших ГКС, составил 44,2% ($p = 0,06$). В обеих группах спектр лекарственной терапии в начале и конце наблюдения существенно различался. Доля пероральных бисфосфонатов снижалась, доля парентеральных бисфосфонатов, деносумаба и терипаратида увеличивалась ($p < 0,0001$). Пациентам с глюкокортикостероидным остеопорозом чаще назначали терипаратид ($p = 0,01$), парентеральные бисфосфонаты ($p = 0,02$), реже – деносумаб ($p = 0,001$).

Динамика показателей

Инвалидизация. В процессе наблюдения доля лиц с глюкокортикостероидным остеопорозом, имевших группу инвалидности, увеличилась с 66,7 до 78,9%, пациентов с тяжелым остеопорозом, не принимавших ГКС, – с 32,7 до 36,3%. В первом случае прирост оказался больше ($p = 0,001$). Изменения в структуре групп инвалидности отмечены только в группе глюкокортикостероидного остеопороза. Так, количество больных с первой группой инвалидности повысилось в 2,5 раза (до шести человек). Это были пациенты с множественными переломами костей скелета: на одного больного в среднем приходилось 5,0 случая вертебрального и 3,2 случая невертебрального перелома.

Минеральная плотность костной ткани. За период наблюдения число больных с Т-критерием $\leq -2,5$ СО хотя бы в одном из отделов скелета снизилось во всех группах, однако продолжало оставаться большим, особенно среди получавших ГКС ($p = 0,012$) (см. рис. 1).

На дату последнего осмотра в обеих группах существенно уменьшилось количество пациентов с низкой МПКТ в позвоночнике. Различия между группами по данному показателю не зафиксировано ($p > 0,05$). Доля больных с низкими значе-

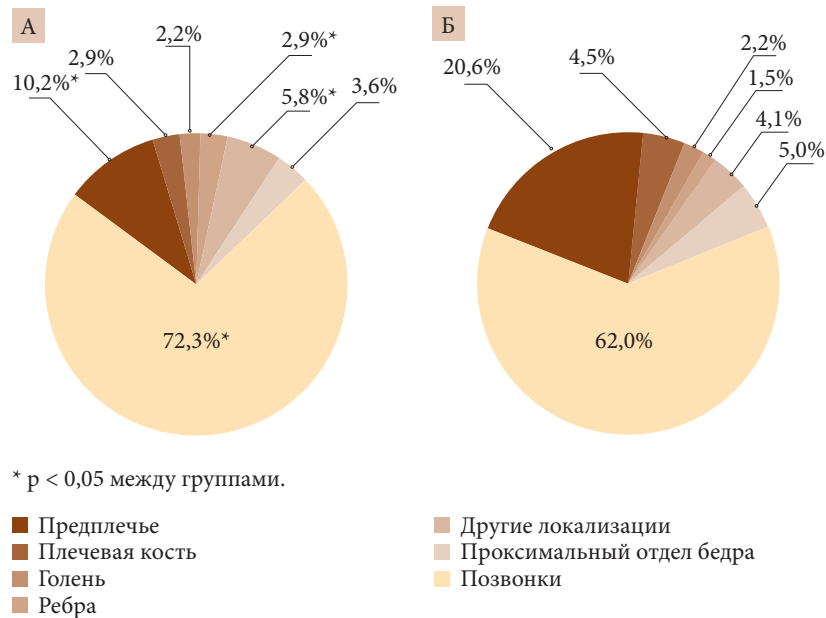
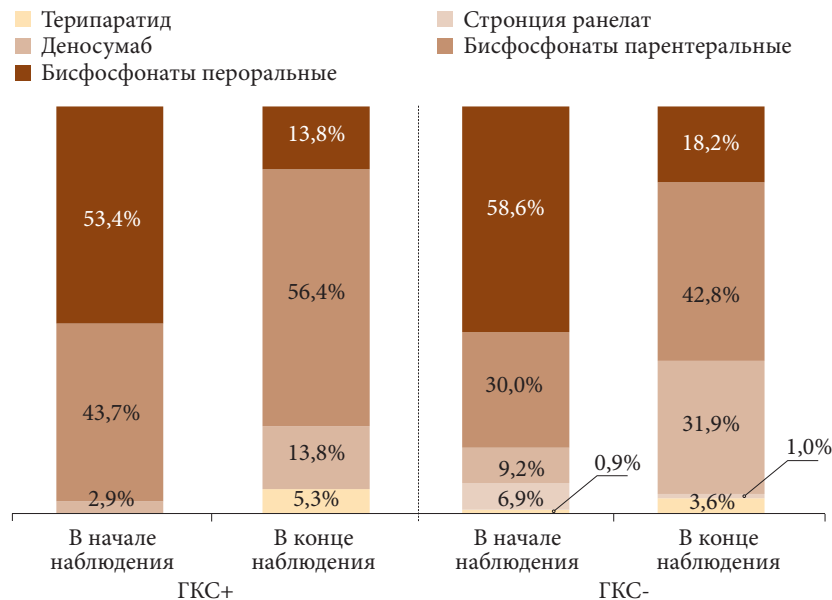


Рис. 2. Структура переломов у пациентов с тяжелым глюкокортикостероидным остеопорозом (А) и пациентов с тяжелым остеопорозом, не принимавших глюкокортикостероиды (Б), в начале наблюдения



Примечание. ГКС+ – пациенты с тяжелым глюкокортикостероидным остеопорозом, ГКС- – пациенты с тяжелым остеопорозом, не принимавшие глюкокортикостероиды.

Рис. 3. Частота назначения антиостеопоротических препаратов при тяжелом остеопорозе в начале и конце наблюдения

ниями МПКТ в бедренной кости в группе глюкокортикостероидного остеопороза оставалась значительно более высокой, чем в группе тяжелого остеопороза, не связанного с приемом ГКС ($p = 0,004$ для шейки бедра,

$p = 0,0002$ для общего показателя бедренной кости).

Переломы. За исследуемый период зарегистрирован 141 новый перелом костей периферического скелета, в том числе 24 случая у пациентов

Ревматология



Невертебральные переломы у пациентов с тяжелым глюкокортикоидным остеопорозом в начале и конце наблюдения

Локализация перелома	Количество переломов в начале наблюдения, абс.	Количество переломов в конце наблюдения, абс.	Прирост новых случаев переломов по сравнению с таковым у пациентов с тяжелым остеопорозом, не принимавших ГКС, %
Дистальный отдел предплечья	28	32	14,3 против 12,5
Проксимальный отдел бедренной кости	10	15	50,0 против 26,6
Проксимальный отдел плечевой кости	8	12	50,0 против 16,7
Дистальный отдел голени	6	8	33,3 против 14,6
Ребра	8	12	50,0 против 21,4
Другая локализация*	16	21	31,3 против 23,4

* Переломы костей стоп и кистей, костей таза, ключицы, дистального отдела бедренной кости, проксимального отдела большеберцовой и малоберцовой костей, проксимального отдела костей предплечья, надколенника.

с тяжелым глюкокортикоидным остеопорозом (прирост 31,6%) и 117 случаев у пациентов с тяжелым остеопорозом, не принимавших ГКС (прирост 16,5%) ($p = 0,01$) (таблица). В целом число новых случаев невертебральных переломов при глюкокортикоидном остеопорозе составило 68,8 на 1000 человеко-лет, перелома проксимального отдела бедренной кости – 14,3 на 1000 человеко-лет. Рассматриваемые показатели у больных остеопорозом, не принимавших ГКС, были существенно ниже – 44,1 и 9,9 случая на 1000 человеко-лет соответственно ($p = 0,02$). У пациентов с глюкокортикоидным остеопорозом чаще развивались переломы проксимального отдела бедренной кости ($p = 0,04$), проксимального отдела плечевой кости ($p = 0,02$) и ребер ($p = 0,04$) (см. таблицу). Количество перенесших перелом тела позвонка к моменту получения последней доступной информации в группе глюкокортикоидного остеопороза увеличилось с 67 до 80. Общее число переломов тел позвонков возросло с 198 до 267 (+34,9%) и к концу наблюдения на одного пациента составило 3,3. Прирост новых случаев переломов указанной локализации у остальных пациентов был ниже – 23,1% ($p = 0,004$). Следует отметить, что в конце наблюдения у пациентов с тяжелым глюкокортикоидным остеопорозом чаще отмечались множественные пере-

ломы тел позвонков (два и более). В обеих группах их частота составила 82,5 и 69,2 соответственно ($p = 0,0013$). В целом новые вертебральные и невертебральные переломы за период наблюдения и лечения развились у 38,9% больных тяжелым глюкокортикоидным остеопорозом и 23,9% пациентов с тяжелым остеопорозом, не принимавших ГКС ($p = 0,004$).

Обсуждение результатов

Известно, что тяжесть остеопороза определяют переломы костей, которые часто требуют продолжительного и дорогостоящего лечения, нередко приводят к инвалидизации, а в ряде случаев – к летальным исходам [2, 8, 9]. В России прямые медицинские и немедицинские расходы на ведение пациентов с переломами вследствие остеопороза могут достигать 25 млрд рублей в год [9].

Глюкокортикоидный остеопороз является заболеванием, которое можно предупредить и эффективно лечить. Согласно национальным клиническим рекомендациям, основанием для назначения антиостеопоротического лечения при приеме ГКС служит снижение МПКТ по Т-критерию $\leq 1,5$ SD, низкотравматический перелом в анамнезе, а также высокий десятилетний риск остеопоротических переломов по FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) [7, 10]. Установлено, что у больных, длительно принимавших ГКС перорально в дозе

5 мг/сут и более в эквиваленте преднизолона, относительный риск переломов любой локализации увеличивался в 1,9 раза, перелома бедра – в 2 раза, переломов тел позвонков – в 2,9 раза, костей предплечья – в 1,1 раза по сравнению с лицами того же возраста и пола, не принимавших препараты указанной группы [11, 12]. В исследование ОСТЕО-РФ в соответствии с критериями включения вошли пациенты с тяжелым остеопорозом, имевшие множественные переломы костей периферического скелета или перелом проксимального отдела бедренной кости, а также переломы тел позвонков.

Высокая доля лиц с глюкокортикоидным остеопорозом (81% случаев вторичного остеопороза) и ревматическими заболеваниями (как причиной длительного применения системных ГКС), выявленная при проведении исследования, может не отражать реальную ситуацию в российской популяции и, скорее всего, обусловлена спецификой центров, на базе которых осуществлялся набор пациентов. Тем не менее в метаанализе T. van Staa и соавт. [11], включавшем данные 2891 пациента, принимавшего ГКС, получены аналогичные результаты в отношении причин приема ГКС. Так, на болезни костно-мышечной системы приходилось 67,1% назначений.

Больные глюкокортикоидным остеопорозом, включенные в наше исследование, были на четыре года моложе остальных пациентов с остеопорозом. Однако проявления патологии у первых оказались более тяжелыми. Эти пациенты чаще имели не только группу инвалидности, но и более выраженные ограничения трудоспособности. Так, в группе глюкокортикоидного остеопороза чаще встречались первая и вторая группы инвалидности как в начале, так и в конце наблюдения. Этот факт может быть связан с основным заболеванием, однако не следует забывать, что ограничение трудоспособности само по себе может увеличивать риск падений и тем самым вероятность переломов [13].

На момент установления диагноза низкая МПКТ в позвоночнике, соответствующая остеопорозу (Т-критерий $\leq -2,5$ SD), была заре-



гистрирована у 81,5% больных глюкокортикоидным остеопорозом. С учетом клинических рекомендаций по диагностике данного заболевания (Т-критерий $\leq -1,5$ СО) этот показатель достигал 98%. В опубликованных обзорах отмечено, что для глюкокортикоидного остеопороза характерны более высокие темпы потери МПКТ в позвоночнике, чем в бедренной кости [11, 14], однако в нашем исследовании такие пациенты имели низкие показатели МПКТ и в проксимальном отделе бедра, причем в 1,6–1,8 раза чаще, чем остальные больные. Впрочем, повышенный риск переломов при глюкокортикоидном остеопорозе в значительной степени не зависит от МПКТ и, вероятно, может быть связан с увеличением риска падений, индуцированной ГКС миопатией и изменением качества костной ткани [5, 15]. При анализе характеристик переломов наибольшую долю в структуре занимали переломы тел позвонков. Исходно их количество при глюкокортикоидном остеопорозе было больше – 72,3 против 62,0% ($p = 0,0001$). Кроме того, для остеопороза данного вида было характерно более высокое число переломов ребер, кистей, стоп и меньшее – переломов дистального отдела предплечья. В других исследованиях также продемонстрирована более высокая частота переломов тел позвонков по сравнению с переломами других локализаций у пациентов, получавших ГКС [11, 12]. Этот факт можно объяснить тем, что трабекулярная кость в отличие от кортикальной более чувствительна к ГКС-индуцированной потере массы [5, 16]. Переломы позвонков у пациентов с глюкокортикоидным остеопорозом были диагностированы в более молодом возрасте по сравнению с больными остеопорозом,

не получавшими ГКС. Более 80% принимавших ГКС имели два и более перелома. Частота множественных деформаций тел позвонков у пациентов этой группы была достоверно выше, чем у больных остеопорозом, не ассоциированным с применением ГКС. Следует отметить, что наблюдение в специализированных центрах за пациентами с тяжелым остеопорозом характеризовалось высоким охватом патогенетической терапией. Несмотря на то что при глюкокортикоидном остеопорозе чаще применялись парентеральные формы бисфосфонатов, исходы терапии были недостаточно удовлетворительными. Необходимо отметить, что в период проведения нашего исследования глюкокортикоидный остеопороз еще не был внесен в показания для применения деносумаба, что объясняет более редкое его использование в качестве препарата первой линии у таких пациентов. На долю деносумаба в структуре применяемых лекарственных средств приходилось 2,9%. В предыдущей публикации мы показали необходимость раннего использования при тяжелом остеопорозе более агрессивной патогенетической терапии [6], что является актуальным и для больных глюкокортикоидным остеопорозом.

В нашем исследовании в группе с тяжелым глюкокортикоидным остеопорозом даже на фоне адекватной антиостеопоротической терапии сохранялась высокая (74%) доля пациентов с низкой МПКТ в любом из отделов скелета. Данный показатель значимо отличался у пациентов с тяжелым остеопорозом, не принимавших ГКС. Даже в ходе динамического наблюдения в группе с тяжелым глюкокортикоидным остеопорозом не изменилась доля пациентов с низ-

кими показателями МПКТ в проксимальном отделе бедренной кости.

За время наблюдения у пациентов с тяжелым глюкокортикоидным остеопорозом зафиксирован более высокий прирост новых случаев невертебральных и вертебральных переломов. Так, к концу наблюдения количество переломов позвонков на одного пациента, принимавшего ГКС, составило 3,3. Полученные результаты согласуются с данными предыдущих исследований, продемонстрировавших более высокий риск переломов у лиц с глюкокортикоидным остеопорозом [12, 13, 17].

Как показало наше исследование, доля лиц с инвалидностью среди пациентов с тяжелым глюкокортикоидным остеопорозом исходно составляла 66,7%, на дату последнего доступного наблюдения – 78,9%, что было выше аналогичных показателей у пациентов с тяжелым остеопорозом, не принимавших ГКС. Согласно данным государственной статистической службы, этот же показатель для россиян в возрасте 30 лет и старше составил 11,7% (http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/disabilities/).

Заключение

Проведенное исследование показало, что глюкокортикоидный остеопороз характеризуется более тяжелыми клиническими проявлениями по сравнению с остеопорозом, не ассоциированным с приемом ГКС, что обуславливает необходимость особого внимания к этой группе пациентов, раннего назначения им патогенетической терапии, ее длительного применения, подбора лекарственных препаратов с доказанной эффективностью в отношении снижения риска переломов при этой патологии. ❁

Литература

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1994.
2. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2018. Т. 24. № 1. С. 155–168.
3. Bianchi M.L., Orsini M.R., Saraifogger S. et al. Quality of life in post-menopausal osteoporosis // Health Qual. Life Outcomes. 2005. Vol. 3. ID 78.
4. Leib E.S., Saag K.G., Adachi J.D. et al. Official positions for FRAX(®) clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX(®) of the 10 year risk of fracture from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(®) // J. Clin. Densitom. 2011. Vol. 14. № 3. P. 212–219.



5. Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 19. № 6. P. 893–899.
6. Лесняк О.М., Гладкова Е.Н., Александров Н.О. и др. Тяжелый остеопороз и его терапия в клинической практике // Клиническая медицина. 2018. Т. 96. № 10. С. 936–944.
7. Баранова И.А., Торопцова Н.В., Лесняк О.М. Основные положения клинических рекомендаций «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше» // Остеопороз и остеопатии. 2014. № 3. С. 34–37.
8. Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures // Osteoporos. Int. 2006. Vol. 17. № 12. P. 1726–1733.
9. Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Лесняк О.М. Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома // Современная ревматология. 2016. Т. 10. № 3. С. 29–34.
10. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63. № 6. С. 392–426.
11. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis // Osteoporos. Int. 2002. Vol. 13. № 10. P. 777–787.
12. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenham L. et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures // J. Bone Miner. Res. 2000. Vol. 15. № 6. P. 993–1000.
13. Ambrose A.F., Paul G., Hausdorff J.M. Risk factors for falls among older adults: a review of the literature // Maturitas. 2013. Vol. 75. № 1. P. 51–61.
14. Amiche M.A., Albaum J.M., Tadrous M. et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials // Osteoporos. Int. 2016. Vol. 27. № 5. P. 1709–1718.
15. Dore R.K. How to prevent glucocorticoid-induced osteoporosis // Cleve. Clin. J. Med. 2010. Vol. 77. № 8. P. 529–536.
16. Kalpakcioglu B.B., Engelke K., Genant H.K. Advanced imaging assessment of bone fragility in glucocorticoid-induced osteoporosis // Bone. 2011. Vol. 48. № 6. P. 1221–1231.
17. Yu S.F., Chen J.F., Chen Y.C. et al. Beyond bone mineral density, FRAX-based tailor-made intervention thresholds for therapeutic decision in subjects on glucocorticoid: a nationwide osteoporosis survey // Medicine (Baltimore). 2017. Vol. 96. № 5. P. e5959.

Features of Severe Osteoporosis in Patients Taking Glucocorticosteroids for a Long Time

E.N. Gladkova, PhD^{1,2}, O.M. Lesnyak, MD, PhD, Prof.^{1,2}, N.O. Alexandrov³, N.V. Bezlyudnaya⁴, Zh.Ye. Belaya, MD, PhD⁵, T.A. Grebennikova, PhD⁵, L.N. Degtyareva, PhD¹, A.V. Dreval, MD, PhD, Prof.⁶, O.B. Yershova, MD, PhD, Prof.⁷, K.Yu. Belova, MD, PhD⁷, S.O. Mazurenko, MD, PhD, Prof.⁸, I.V. Kryukova, PhD⁶, I.Ye. Moiseeva, PhD¹, O.V. Dobrovol'skaya, PhD⁹, D.V. Priymak³, L.Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Prof.⁵, R.R. Samigullina, PhD¹, N.V. Toroptsova, MD, PhD⁹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

² Clinical Rheumatology Hospital № 25, St. Petersburg

³ Lilly Pharma LLC, Moscow

⁴ Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, Cheboksary

⁵ National Medical Research Center for Endocrinology

⁶ Moscow Regional Research and Clinical Institute

⁷ Yaroslavl State Medical University

⁸ Saint-Petersburg State University

⁹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Elena N. Gladkova, gen4605@mail.ru

The purpose of this study was to evaluate the clinical characteristics of patients with severe osteoporosis that developed while taking glucocorticosteroids.

Conducted the analysis of primary medical documentation of patients who were observed for at least a year. The study included 1000 patients with a total follow-up period of 2864.5 person-years, including 113 with glucocorticoid osteoporosis.

The diagnosis of 'glucocorticoid osteoporosis' was established at a younger age. These patients were characterized by a high frequency of vertebral body fractures, including multiple fractures, as well as fractures of the ribs and small bones of the feet and hands. However, fractures of the distal forearm were observed less frequently. On the background of osteoporotic therapy, new vertebral and non-vertebral fractures developed more often. By the end of the observation, the proportion of individuals with bone mineral density indicators in the zone of osteoporosis was higher ($p = 0.012$).

Analysis of the results showed that patients with severe osteoporosis, developed as a result of taking glucocorticosteroids, have more severe clinical symptoms and worse response to pathogenetic therapy of osteoporosis.

Key words: osteoporosis, severe osteoporosis, treatment, fractures