

Вторичный остеопороз у больных миастенией (Myasthenia Gravis)

МЕНЕНКОВА ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА

В.И. Соколова, М.Б. Бабарина, М.А. Андропова, Е.И. Васильева, Е.Ю. Мененкова, Д.А. Сычев

Вторичный остеопороз у больных миастенией (Myasthenia Gravis)

Работа содержит основные сведения о клинике, диагностике, профилактике и лечении вторичного остеопороза на фоне терапии ГКС.

Авторами проанализированы отечественные и зарубежные публикации, предоставлено собственное клиническое наблюдение. В терапии ГКС-остеопороза в настоящее время используются препараты как с антирезорбтивным, так и с анаболически действием. Эти данные широко обсуждаются в литературе и в реальной клинической практике.

Работа предназначена для терапевтов, эндокринологов, неврологов и врачей других специальностей.

Авторы:

Соколова Валентина Ивановна — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Вотчала Б.Е. ФГБОУ РМАНПО МЗ РФ;

Бабарина Мария Борисовна — к.м.н., врач-эндокринолог;

Андропова Маргарита Александровна — врач-эндокринолог;

Васильева Елена Ивановна — врач-бактериолог;

Мененкова Елена Юрьевна — к.м.н., врач-невролог;

Сычёв Дмитрий Алексеевич — ректор, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. академика Вотчала Б.В. ФГБОУ РМАНПО МЗ РФ.

Рецензенты:

Сиднев Дмитрий Владимирович — врач-невролог, д.м.н.
Московский миастенический центр при ГБУЗ ГKB №51 ДЗМ.

РЕЦЕНЗИЯ

Учебное пособие В.И. Соколовой, М.Б. Бабариной, М.А. Андроповой, Е.И. Васильевой, Е.Ю. Мененковой, Д.А. Сычева «Вторичный остеопороз у больных миастенией (Myasthenia Gravis)» поставило целью дать объективную информацию врачам о состоянии проблемы ГКС-остеопороза у пациентов с миастенией.

Работа содержит основные сведения о клинике, диагностике, профилактике и лечении вторичного остеопороза. Для лечения и профилактики ОП в нашей стране применяются 2 группы антиостеопоротических препаратов. К препаратам с антирезорбтивным действием относятся бисфосфонаты (алендроновая, золендроновая, ибандроновая, ризедроновая кислоты) и деносумаб. К препаратам с анаболическим действием относится терипаратид, который усиливает костеобразование.

Учебное пособие адресовано врачам различных специальностей (эндокринологам, неврологам, терапевтам и врачам других специальностей).

врач-невролог, д.м.н. Московский
миастенический центр при ГБУЗ
ГКБ №1

Д.В. Сиднев

Список сокращений

ГКС – глюкокортикостероиды

ОП – остеопороз

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

ПЭ – побочный эффект

ГКОП – глюкокортикостероидный остеопороз

М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

МРТ – магнитно-резонансная томография

ЛФК – лечебная физкультура

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

БФ – бисфосфонаты

ДМБ – деносумаб

НЯ – нежелательные явления

ЖВНЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

ОНЛС – обеспечение необходимыми лекарственными средствами

Оглавление

1. Введение	6
2. Факторы риска остеопороза.....	9
3. Основы патогенеза ГКС-индуцированного остеопороза	10
4. Клиническая картина остеопороза.....	12
5. Диагностика остеопороза.....	13
6. Профилактика и диспансерное наблюдение	15
7. Лечение	17
8. Заключение	21
9. Список литературы	22

Введение

Миастения (Myasthenia gravis) — хроническое аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, обусловленное образованием аутоантител к различным антигенным мишеням периферического нейромышечного аппарата. Течение заболевания сопровождается выраженной лабильностью клиники. Поражение антигенных мишеней приводит к нарушению нервно-мышечной передачи, проявляющейся мышечной слабостью и патологической утомляемостью. Перенос импульса от нерва к мышце происходит в нервно-мышечном синапсе [6, 7]. В отдельные периоды течения миастении могут возникнуть внезапные нарушения витальных функций, называемые «кризами». Эти состояния наблюдаются у 10-15% больных миастенией [8]. Частота миастении в настоящее время составляет 20 случаев на 100000 населения. Соотношение мужчин и женщин равно 1:3. Дебют заболевания у женщин в возрасте 20-29 лет и старше 50 лет, у мужчин в 30-40 лет;

75 % больных миастенией заболевают в возрасте 15-30 лет (20% - у людей старше 60 лет) [9].

В 1959–1960 гг. Simpson и Nastuck независимо друг от друга предложили, что миастения имеет аутоиммунную этиологию. В 1960 г. Штраус и соавторы установили, что в крови больных с миастенией обнаруживаются антитела к ткани вилочковой железы и скелетных мышц. Это дало основание считать, что предпосылкой заболевания является аутоиммунный процесс, нарушение нервно-мышечной передачи. В 1973 г. Patrick и Lindstrom провели ряд исследований, которые продемонстрировали роль антител к ацетилхолину в структурном и функциональном повреждении нервно-мышечного соединения. Эти исследования положили начало использованию иммуносупрессантов у больных с миастенией.

Впервые стали использовать преднизолон и азатиоприн, было доказано положительное влияние плазмафереза у пациентов с тяжелой формой заболевания.

Лечение миастении можно разделить на симптоматическое и патогенетическое. Первое направлено на улучшение нервно-мышечной передачи в синапсе, второе — на ликвидацию аутоиммунного процесса, лежащего в основе миастенических нарушений (как консервативным, так и оперативным способами). Существует также немедикаментозная терапия. Немедикаментозное лечение включает методы экстракорпоральной иммунокоррекции (гемосорбция и плазмаферез).

С целью компенсации расстройств нервно-мышечной передачи используют симптоматическое лечение и применяют антихолинэстеразные препараты (АХОП): неостигмина бромид, пиридостигмина бромид, амбенония хлорид, ипидакрин. Также используют препараты калия и спиронолактоны.

К патогенетическим методам лечения относятся иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероидная, цитостатическая), плазмаферез, человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения, хирургическое лечение (тимэктомия). Наибольшее распространение в качестве иммунорегуляторов получили глюкокортикоиды. Эффективность глюкокортикоидов при лечении миастении достигает, по отдельным данным, 80%. Из-за относительно быстрого наступающего эффекта их считают препаратами выбора у больных с витальными нарушениями, а также при дебюте заболевания с бульбарных нарушений и при глазной форме миастении. В настоящее время наиболее оптимальным считают пероральный приём глюкокортикоидов по схеме через день. Дозу преднизолона (метилпреднизолона) подбирают индивидуально, ориентируясь на тяжесть состояния больного. По данным мировой литературы, в среднем она составляет 1 мг/кг в сутки, но не менее 50 мг. Первые несколько дней некоторые пациенты могут отмечать эпизоды ухудшения состояния в виде нарастания мышечной слабости и утомляемости. Возможно, эти эпизоды связаны с прямым действием глюкокортикоидов на процессы освобождения синаптического медиатора и десенситизацией рецепторов. Это обстоятельство обуславливает необходимость временного уменьшения дозы антихолинэстеразных препаратов. По мере достижения эффекта и улучшения состояния больных дозу преднизолона постепенно уменьшают до поддерживающей. При развитии побочных эффектов, помимо симптоматической терапии, целесообразно уменьшить дозу препарата. При ухудшении состояния доза может быть увеличена. Цитостатики применяются при недостаточной эффективности глюкокортикоидов, при развитии выраженных побочных эффектов от применения ГКС, а также при наличии противопоказаний к ним. Препаратом первого выбора считается азатиоприн, второго выбора — циклоспорин А, циклофосфамид, микофенолата мофетил и другие.

За последние 30-40 лет произошло коренное изменение подходов к лечению и прогнозу миастении, основанное на понимании патогенетических механизмов данной патологии. Реализация комплексного мультидисциплинарного подхода в лечении больных миастенией позволяет существенно снизить летальность, продлить жизнь пациентов и улучшить ее качество, тогда как в 60-х годах двадцатого века средняя длительность жизни больных миастенией составляла 4-7 лет [27].

В 10% случаев миастения сочетается с аутоиммунным гипотиреозом, в 80% случаев ассоциируется с гиперплазией тимуса, в 15% — с тимомой (из них в 30% злокачественной), также может сочетаться с тиреотоксикозом, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой. Заболевание приводит к инвалидизации в 60-70% случаев, а при отсутствии эффективного лечения - к гибели больных [9,10].

Целью исследования данной работы стало изучение литературы по развитию вторичного ОП после приёма глюкокортикостероидов (ГКС), а также оценка основных механизмов, ответственных за развитие ОП при лечении стероидными препаратами [36]. С момента появления глюкокортикостероидной терапии аутоиммунных заболеваний в 1940-х годах, их широкое применение привело к одновременному ограничению использования и выявлению многих побочных метаболических эффектов. Выявленные клинические симптомы являются «векторами» для дополнительного обследования и своевременного назначения патогенетической терапии задолго до появления переломов.

Остеопороз — хроническое системное заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани, что приводит к повышенной хрупкости костей [1]. Остеопороз (ОП) проявляется переломами костей, которые происходят при незначительной травме (так называемые низкоэнергетические переломы). Наиболее часто переломы происходят в позвонках, в бедренной кости (шейка бедра, вертельная область), а также в дистальном отделе предплечья и плечевой кости (так называемые основные остеопоротические переломы). Остеопорозом страдает более 200 миллионов людей во всем мире, причем он сопровождается переломами костей у 8,9 миллионов людей в год [2, 20]. Переломы приводят к существенному снижению качества жизни и к повышенной летальности. Особенно это касается проксимального отдела бедренной кости.

Остеопоротические (низкоэнергетические) переломы представляют собой серьёзное экономическое бремя.

Учитывая, что низкий уровень витамина Д является фактором риска развития остеопороза, а в России, согласно исследованиям, у 74-83,2% женщин в постменопаузе уровень 25(ОН)Д ниже 30 нг/мл и, как следствие, у большинства пациентов в возрасте старше 65 лет формируется саркопения и увеличивается риск падений [3].

Длительное (3 месяца и более) использование пероральных (ГКС) считается одним из важнейших факторов риска развития остеопороза и низкоэнергетических переломов. На сегодняшний день по разным данным 1% населения мира страдает глюкокортикоидным остеопорозом. Российское исследование ГЛЮКОСТ, включавшее 3347 пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, оценило состояние оказания медицинской помощи пациентам, длительно получающим ГКС. Только 61,8% опрошенных знали, что длительное лечение пероральным ГКС может вызвать развитие остеопороза. О проведении им рентгеновской остеоденситометрии указали лишь 48,1% респондентов. При этом 78,1% больных сообщили о том, что врач назначал им препараты, содержащие кальций и витамин Д, однако только 43,3% подтвердили их регулярный приём. Лечение остеопороза было

назначено 50,8% больным группы высокого риска развития перелома, а реальное лечение проводилось у 40,2% пациентов [4].

ГКС-индуцированный остеопороз является наиболее частым вариантом вторичного остеопороза, и на его долю приходится 81,3% случаев [5]. Для него характерны быстрая потеря костной массы и увеличение риска переломов в ранние сроки от начала приёма ГКС, что обуславливает высокую вероятность развития тяжёлого остеопороза с множественными переломами. Его клиническая значимость обусловлена негативным влиянием на качество жизни и инвалидизацией пациентов, а также возрастанием риска смерти. Диагноз «тяжелый остеопороз» должен устанавливаться на основании низких показателей минеральной плотности костной ткани (МПКТ) или наличия низкоэнергетического перелома. С клинической точки зрения тяжелыми проявлениями остеопороза, независимо от показателя МПКТ, являются множественные переломы костей периферического скелета, а также переломы тел позвонков или проксимального отдела бедренной кости, которые значительно ограничивают активность пациентов, приводя к длительному болевому синдрому и к снижению качества жизни.

Факторы риска остеопороза

Основными факторами риска остеопороза и переломов являются:

- возраст > 65 лет;
- женский пол;
- наследственность;
- склонность к падению;
- низкое значение МПКТ (по данным остеоденситометрии);
- прием ГКС в течение 3 месяцев и более в дозе 5 мг и более в пересчете на преднизолон (или эквивалентных доз других ГКС);
- недостаточное потребление кальция;
- дефицит витамина D;
- индекс массы тела <20 кг/м² или вес <57 кг;
- снижение клиренса креатинина и (или) скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

В первые месяцы приема ГКС происходит максимальное снижение МПК. Кроме того, риск переломов позвонков и бедра зависит как от суточной $\geq 5,0$ мг/сут, так и от кумулятивной дозы [111].

Также развитию вторичного остеопороза способствует длительное применение и других лекарственных средств [12, 13, 14]:

- антациды, содержащие алюминий;
- тетрациклины;

- тиреоидные гормоны;
- диуретики;
- циклоспорин;
- цитостатики (метотрексат и др.).

Основы патогенеза ГКС-индуцированного остеопороза

Костная ткань состоит из неорганических и органических веществ.

Неорганические вещества кости представлены в основном фосфатами и кальцием.

Однако, в большом количестве присутствуют бикарбонаты, натрий, калий, магний, фосфор, цинк, барий и стронций. Коллагеновые и не коллагеновые белки формируют каркас для отложения гидроксиапатитов. Такая «композиция» обеспечивает прочность и упругость костной ткани. Кальций - один из основных макроэлементов человека. 99% кальция находится в костной ткани, остальной содержится во внеклеточной жидкости и в других тканях. Кальций поступает в организм при употреблении продуктов питания, наибольшее его количество содержится в молочных продуктах. Всасывание кальция из кишечника - процесс, на который влияет множество факторов: состав пищи, возраст, концентрация витамина D в крови и др. Пищевые волокна и оксалаты (соли и эфиры щавелевой кислоты) снижают всасывание кальция, а белки - ароматические аминокислоты - увеличивают. Поваренная соль и кофеин увеличивают экскрецию кальция с мочой. Достаточный уровень витамина D в крови способствует нормальному всасыванию кальция в кишечнике. Гиповитаминоз D ассоциирован не только с отрицательным кальциевым балансом и снижением минерализации костной ткани, но и с мышечной слабостью, приводящей к высокому риску падений, что может приводить к возникновению переломов, особенно у лиц, страдающих остеопорозом.

Костный скелет вместе с околощитовидными железами, почками, кишечником и печенью включен в систему гомеостаза минералов, выполняя роль минерального депо. Перестройка костной ткани регулируется рядом гормонов и, прежде всего, паратиреоидным гормоном (ПТГ), кальцитонином и активными метаболитами витамина D, главным — кальцитриолом-1,25-дигидроксивитамином D, который синтезируется эпителием почечных канальцев. Эти же гормоны регулируют метаболизм кальция и фосфора. Процессы метаболизма кальция и фосфора — всасывание в кишечнике, выведение почками, обмен между костной тканью и плазмой крови уравновешены, обеспечивая постоянный уровень кальция и фосфора в крови. Нарушения любого из них или расстройства регуляции вызывают компенсаторные реакции других звеньев системы гомеостаза.

Физиологический гомеостаз Са поддерживается за счет внешнего источника, но при недостаточности кишечного механизма (дефицит кальцитриола или Са-связывающего белка) на нужды гомеостаза мобилизуется костный минерал. В этих условиях гомеостаз Са поддерживается ценой потери механических свойств костей. Одновременно с этим уменьшается почечная канальцевая реабсорбция и усиливается потеря кальция с мочой. Все это приводит к формированию отрицательного баланса кальция в организме, что компенсаторно стимулирует костную резорбцию. Наряду с этим на перестройку костной ткани влияют половые стероиды, кортизол, ПТГ, соматотропный гормон.

Ряд других факторов, в том числе и ятрогенных, оказывает отрицательное влияние на костную ткань. В зависимости от характера нарушений перестройки различают три типа метаболических остеопатий: остеопороз, остеомалацию и фиброзную остеодистрофию.

Сущность патогенеза любого вида остеопороза состоит в дисбалансе костной резорбции и костеобразования. Всё это вызывает изменения как количества, так и качества костной ткани, влияя на ее прочность. Снижение прочности кости ведет к высокому риску переломов.

Ещё с 50-х годов XX века ГКС нашли широкое применение в лечении многочисленных аутоиммунных заболеваний ввиду мощного противовоспалительного и иммуносупрессивного действия [34]. Побочным эффектом такого лечения является развитие глюкокортикоидного остеопороза (ГКОП), который рассматривается как одно из характерных и потенциально тяжелых последствий этого вида терапии. При длительном применении ГКС (более 3 месяцев) остеопороз развивается у 30-50% пациентов [15].

Патогенез развития ГКОП связан с основными механизмами, лежащими в основе их биологического действия, и опосредуется ГК-рецепторами, которые экспрессируются на остеобластах и остеокластах.

Использование ГКС обуславливает целый каскад патогенетических механизмов. Развитие ОП связано с прямым действием ГКС на клетки костной ткани: они усиливают костную резорбцию и подавляют костеобразование. Так, ГКС вызывают повышенную экспрессию лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа-В (RANKL) и макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ) остеобластами и подавление экспрессии остеопротегерина, что приводит к увеличению остеокластогенеза, продолжительности жизни и активности остеокластов, ведущему к повышению резорбции кости, наблюдаемому уже в начале курса ГК-терапии [16]. ГКС ослабляют синтез проколлагена I типа — предшественника коллагена I типа, составляющего 90% органического матрикса кости.

Снижается кишечная абсорбция кальция, что выявляется в первые недели терапии ГКС. Одновременно с этим уменьшается почечная канальцевая

реабсорбция и усиливается потеря кальция с мочой. Все это способствует формированию отрицательного баланса кальция в организме, что компенсаторно стимулирует костную резорбцию. Кроме того, прямое воздействие ГК на остеобласты приводит к снижению их функциональной активности и дифференцировки [17].

Следует отметить еще один механизм действия ГК — их влияние на синтез половых стероидов, как у мужчин, так и женщин [18]. Дефицит этих гормонов, обладающих анаболической активностью, создает предпосылки для развития остеопороза. При дефиците тестостерона у мужчин может уменьшиться секреция кальцитонина, а также нарушается синтез 25(ОН)-витамина Д₃. Известно, что снижение костной массы происходит во всех типах костей: как в трабекулярных, так и в кортикальной кости. В связи с этим при ГКОП встречаются самые различные локализации переломов костей: позвонки, проксимальный отдел бедра, кости таза, предплечья, ребра, трубчатые кости, лопатка.

Клиническая картина остеопороза

К характерным клиническим признакам остеопороза относятся:

- хроническая или впервые возникшая боль в спине;
- потеря роста на 2 см и более за 1-3 года или на 4 см и более по сравнению с возрастом 25 лет;
- расстояние между нижними ребрами и крылом подвздошной кости составляет ширину 2 пальца и менее.

Клиническая симптоматика при ОП скудная, особенно на ранней стадии развития остеопороза до появления осложнений — переломов. При осмотре пациента следует обратить внимание на клинические симптомы, позволяющие заподозрить остеопоротические переломы:

- осанка («круглая спина»), развивается из-за снижения высоты позвонков — отмечается деформация грудного отдела позвоночника;
- кифоз;
- снижение роста (происходит из-за компрессии переломов позвонков);
- образование кожных складок на боковой поверхности грудной клетки;
- изменение походки;
- укорочение конечности;

- болевой синдром может проявляться в виде болевых ощущений в грудном, поясничном отделах позвоночника и по ходу межреберных нервов. Боль в области тазобедренных суставов с иррадиацией в поясничную, паховую область, в бедро и коленный сустав. Эти боли обусловлены рефлекторным повышением тонуса мышц спины из-за процесса кифоза.
- ограничение функциональной активности (сгибание, разгибание, ограничение ротации сустава). Постепенно развивается хромота, а затем укорочение конечности.

Хотя клинические симптомы не являются высокоспецифичными маркерами, они полезны для выявления природы ОП, а главное — позволяют более четко ориентироваться в необходимых дополнительных обследованиях, особенно лиц с высоким риском развития ОП (пациенты старше 65 лет или имеющие переломы в анамнезе). Патологические переломы костей при ОП, индуцированном ГКС, развиваются чаще, чем при других видах остеопороза. Они возникают как спонтанно, так и при незначительных травмах (низкоэнергетические переломы) [19]. Повреждаются позвонки, ребра, кости таза, шейка бедренной кости и т.п. Часто возникают множественные переломы, которые безболезненны и порой длительное время не диагностируются.

Диагностика остеопороза

До развития патологического перелома в первую очередь необходимо оценить индивидуальную 10-летнюю вероятность патологического перелома с использованием алгоритма FRAX.

Рекомендуется увеличить индивидуальную 10-летнюю вероятность основных патологических переломов (FRAX) на 15% у пациентов, принимающих глюкокортикоиды в течение 3-х месяцев и более в дозе 7,5 мг/сут и более в перерасчете на преднизолон с целью коррекции вероятности перелома.

К инструментально-лабораторным методам относятся:

Лабораторные исследования:

- Общий клинический анализ крови (включая тромбоциты, СОЭ).

- Биохимический анализ (общий кальций, ионизированный кальций, креатинин с подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), неорганический фосфор, общий магний, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, глюкоза) — исключение вторичного остеопороза и противопоказаний для назначения терапии.
- Общий белок и его фракции у больных с переломом позвоночника.
- Витамин D [25(OH)D3] в сыворотке крови.
- У мужчин — тестостерон.

Рентгенологические исследования:

- Рентгенография грудного и поясничного отдела в боковой проекции позвоночника позволяет выявить деформацию позвоночника, наличие компрессионных переломов.
- Рентгеновская двухэнергетическая абсорбциометрия — ранняя диагностика ОП. Метод даёт возможность количественно оценить МПКТ и диагностировать потерю 2-5% костной массы. Маркерами костных потерь являются критерии T и Z, которые определяются наряду с абсолютными показателями МПКТ.

Таблица 1. Минеральная плотность костной ткани по T-критерию в ед. SD [20]

Изменение костной ткани	Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) по T-критерию
Норма	+2.0>N>1,0
Остеопения	-1,0 —2,5
Остеопороз	<-2.5
Тяжелый остеопороз*	< -2,5 с наличием одного или более переломов

*В настоящее время к тяжелому остеопорозу относится остеопороз с патологическим переломом бедра, тела позвонка или множественными переломами независимо от снижения МП.

Известно, что прием ГК приводит к быстрой потере МПК, особенно в первый год лечения. Продолжительность приема более 3 месяцев является фактором риска снижения МПКТ и перелома костей, особенно у женщин в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет [21].

Инструментальные исследования:

- Компьютерная томография.
- Магнитно-резонансная томография (МРТ).

Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика ОП направлена на предупреждение переломов при уже развившемся ОП.

Ведущими факторами в профилактике ОП являются:

- полноценное питание, обогащённое продуктами, содержащими кальций, витамин D (табл. 1-4);
- адекватная физическая активность;
- снижение потребления препаратов, оказывающих негативное влияние на минеральную плотность костной ткани;
- достаточное время инсоляции;
- сохранение менструального цикла у женщин, находящихся в репродуктивном возрасте.

Комбинация кальция и витамина D назначается всем больным, начавшим приём системных ГКС. Доза витамина D для взрослых составляет 800 МЕ/сут., а кальция — 1000 мг/сут., включая питание.

Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол) рекомендованы в группах пациентов с относительными или абсолютными показаниями для их назначения, а также могут быть рекомендованы у пожилых пациентов с высоким риском падений как монотерапия или в комбинации с антирезорбтивной терапией для улучшения МПК.

Таблица 2. Суточная потребность кальция для различных возрастных групп

Возрастные группы	Потребность в кальции, Mr/cyt
--------------------------	--------------------------------------

Подростки	1300
Женщины в период постменопаузы	1000-1200
Состояние гипокинезии	2000
Мужчины до 65 лет	1000
Мужчины в возрасте старше 65 лет	1500

Витамин D был открыт более 100 лет назад сотрудниками лаборатории по изучению сельскохозяйственной продукции (рук. Е.МасCollum, Висконсин, США), и уже тогда было ясно, что данное вещество играет огромную роль в нашем организме.

Таблица 3. Суточная потребность витамина D для различных возрастных групп

Возраст	Рекомендуемая суточная норма витамина D, ME (мкг)
0–месяцев	400 (10)
1–13 лет	600 (15)
14–18 лет	600 (15)
19–70 лет	600 (15)
71 год и старше	800 (20)
Беременные и кормящие женщины	600 (15)

Таблица 4. Продукты, богатые витамином Д

Название продукта	Содержание витамина D в 100гр	Процент суточной потребности
Рыбий жир (из печени трески)	250 мкг	2500%
Скумбрия	16.1 мкг	161%
Лосось атлантический (сёмга)	11 мкг	110%
Горбуша	10.9 мкг	109%
Желток куриного яйца	7.7 мкг	77%
Тунец	5.7 мкг	57%
Окунь речной	3 мкг	30%
Икра красная зернистая	2.9 мкг	29%
Шука	2.5 мкг	25%
Яйцо куриное	12.2 мкг	22%
Минтай	1 мкг	10%

Основным механизмом действия витамина D является усиление всасывания кальция в ЖКТ, активизация процессов костного ремоделирования, подавление избыточной секреции паратиреоидного гормона, угнетение повышенной костной резорбции, а также улучшение нервно-мышечной проводимости и сократимости [22, 23, 24].

Лечение

Принципы лечения остеопороза:

- Симптоматическая терапия направлена на уменьшение болевого синдрома посредством назначения анальгетических препаратов и нестероидных противовоспалительных средств. В комплекс лечебно-реабилитационных процедур необходимо включить лечебную физкультуру (ЛФК), особенно ходьбу и плавание. При наличии переломов применяется ортопедическая коррекция, используются полужесткие корсеты.
- Патогенетическая терапия направлена на нормализацию костного ремоделирования. К ней относятся антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты, деносумаб), преимущественно подавляющие костную резорбцию, действуя на остеокласты, и анаболические (терипаратид), которые преимущественно увеличивают костеобразование [25].

Антирезорбтивная терапия может подавлять костный обмен путем продолжения жизни остеocyта (с помощью подавления апоптоза) и приостановить деструктивные процессы остеocyтарной сети. Остеocyтарная сеть играет существенную роль в поддержании скелетной целостности, и что именно остеocyты играют роль механосенсоров (векторов) в регуляции моделирующей и ремодулирующей активности клеток. Деструкция остеocyтарной сети может увеличить хрупкость кости. И, наоборот, сохраняя жизнеспособность этой сети путем подавления апоптоза остеocyтов, может уменьшить ломкость костей [26].

При лечении остеопороза препаратом первой линии являются БФ, с которых следует начинать профилактику и лечение ГКОП. Исследователи это связывают с тем, что они безопасны и предпочтительнее с учетом их стоимости и более эффективны для профилактики остеопоротических переломов [28].

В настоящее время для лечения ОП широко используются препараты из группы бисфосфонатов: золедроновая, алендроновая, ибандроновая, ризедроновая кислоты. Эти препараты являются мощными ингибиторами костной резорбции, эффективность которых в снижении частоты костных осложнений, паталогических переломов доказана в многочисленных исследованиях. Применение БФ снижает риск переломов от 30 до 60% в зависимости от типа и стадии остеопороза и конкретного препарата. Так, например, золендроновая кислота относится к высокоэффективным бисфосфонатам. Кроме того, препарат обладает противоопухолевым действием, обеспечивающим эффективность препарата при костных метастазах, приводя к снижению роста опухолевых клеток, снижая выраженность болевого синдрома. Однако, данная группа препаратов может вызвать нежелательные побочные реакции, в том числе и

серьезные: например, некроз верхней и нижней челюсти, особенно у пациентов, находящихся на длительном лечении (более 3 лет) [29, 35].

С 2012 года в России применяется первый таргетный препарат для лечения ОП — деносумаб (ДМБ), моноклональное человеческое антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора (RANKL) — ключевой молекулы образования зрелых остеокластов и их функциональной активности. В отличие от БФ, ДМБ тормозит образование новых остеокластов, а не нарушает функции зрелых клеток; кроме того, отсутствует накопление препарата в костной ткани, а эффект лечения обратим. Следует отметить, назначение ДМБ после терапии БФ приводит к выраженной прибавке МПКТ [30-33]. ДМБ повышает МПКТ, подавляет биологические маркеры костного обмена, а также предотвращает новые переломы. Эффективность ДМБ доказана в лечении ГКОП. При денситометрии отмечается прирост МПКТ в поясничных позвонках в шейке бедренной кости и в лучевой кости [32]. Показана безопасность лечения ДМБ, значимое повышение МПКТ в поясничных позвонках и шейке бедренной кости. Кроме того, отмечается снижение уровня Са крови у пациентов с гиперпаратиреозом. ДМБ безопасен и эффективен при снижении СКФ. Важно отметить, что ДМБ не увеличивает частоту нежелательных явлений (НЯ) у больных со сниженной функцией почек, при этом сохраняется его выраженный эффект в отношении предотвращения переломов. Это один из немногих антирезорбтивных препаратов, который может назначаться пациентам с почечной недостаточностью. Однако, ДМЕ может вызвать гипокальциемию, но она носит временный характер, если ДМБ не применялся в комбинации с препаратами витамина D и кальцием. Представляет интерес результаты сравнительного исследования эффективности деносумаба в дозе 60мг 1 раз в 6 месяцев и алендроната в дозе 70мг 1 раз в неделю у женщин в постменопаузе с низкой МПК [33]. Через 12 месяцев наблюдения в обеих группах отмечалось повышение прироста МПК во всех отделах костного скелета. Однако, показатели прироста МПК у деносумаба был выше по сравнению с лечением алендронатом ($p < 0,0002$).

Представляется важным привести пример клинического наблюдения.

Больной К., 74 года, в декабре 2020 г. установлен диагноз «генерализованная миастения». В соответствии с тяжестью состояния принимал 80 и 40 мг метилпреднизолона по альтернирующей схеме (через день) в течение 2 лет. На фоне патогенетического лечения нарастала боль в поясничном отделе позвоночника, усиливающаяся при физической нагрузке, чувство усталости в спине в положении сидя, за 2 года рост снизился на 4 см, при осмотре выявлен грудной кифоз. В течение 2 лет обследование не проводилось. Ввиду нарастания жалоб проведено обследование.

Лабораторно: кальций ионизированный 1,15 ммоль/л (1,03-1,23), альбумин 45 г/л, кальций общий 2,5 ммоль/л, фосфор 1,11 ммоль/л (0,87-1,45), креатинин 105,8 мкмоль/л (80-115), мочеви́на 11,8 ммоль/л (1,7-8,3), 25(OH)D3 13,5 нг/мл (30-100), щелочная фосфатаза 46 ЕД/л (10-150). По данным рентгенографии позвоночника в боковой проекции выявлены компрессионные переломы I и II поясничных позвонков. Результаты двухэнергетической рентгеновской абсорциометрии: минеральная плотность костной ткани по Т-критерию в поясничном отделе позвоночника - 3,0 SD, минеральная плотность костной ткани по Т-критерию в шейке бедра - 2,0 SD. Диагноз: вторичный (глюкокортикоидный) остеопороз, тяжёлая форма с преимущественным снижением МПКТ в позвоночнике и компрессионными переломами тел позвонков L1-L2. Дефицит витамина D. Рекомендовано: 1. Рациональное питание с увеличением употребления продуктов, богатых кальцием и витамином D. 2. Поддержание адекватной физической активности и выполнение упражнений с нагрузкой, соответствующей состоянию здоровья; 3. Приём холекальциферола по 50 капель 2 раза в течение 8 недель, далее по 20 капель в неделю до достижения целевых показателей 25-ОН D3 (через 3 месяца в крови > 30 нг/мл). 4. Кальция карбонат 500 мг по 1 табл. 2 раза в сутки. 5. Альфакальцидол - 1,0 мкг ежедневно. 6. Деносумаб 60 мг подкожно 1 раз в 6 месяцев. На фоне терапии через 3 месяца показатели кальций-фосфорного обмена в пределах референсных значений, пациент отмечает уменьшение болевого синдрома, повышение толерантности к физической нагрузке. В течение года данных за новые переломы не получено, планируется проведение денситометрии.

Анаболический препарат терипаратид — генноинженерный фрагмент молекулы паратгормона, рекомендован для предупреждения патологических переломов и прибавки МПК у женщин в постменопаузе с компрессионными переломами тел позвонков, для лечения остеопороза у мужчин и для лечения ГКОП. Под анаболическим эффектом, в данном случае, понимается преимущественное действие на остеобласт, повышение продолжительности жизни костеобразующих клеток, уменьшение их апоптоза, увеличение дифференцировки мезенхимальной стволовой клетки по направлению к остеобласту, и, таким образом, усиление костеобразования в каждом цикле костного ремоделирования, а также активации моделирования в отдельных участках скелета, что доказано у человека по результатам костных биопсий. Терипаратид в дозе 20 мкг 1 раз в сутки рекомендуется использовать в качестве первой линии терапии у пациентов с остеопорозом с двумя и более компрессионными переломами тел позвонков, а также при неэффективности предшествующей терапии. В мировой практике терипаратид считается экономически оправданным использовать преимущественно у лиц с тяжелым остеопорозом (у пациентов с уже имеющимися переломами тел позвонков, независимо от степени снижения МПК), при неэффективности или

непереносимости другой терапии остеопороза, а также лицам с высоким риском переломов и непереносимостью альтернативной терапии. В Российской Федерации терипаратид введен в список ЖВНЛП и ОНЛС и назначается по врачебной комиссии как дорогостоящее лечение на 24 месяца. Не рекомендовано применение терипаратида у пациентов со сниженной функцией почек: при умеренном снижении скорости клубочковой фильтрации (30-49 мл/мин) применение терипаратида приводило к увеличению мочевой кислоты в сыворотке крови, но это не сочеталось с увеличением риска подагры, артралгией или камнеобразованием в почках. В редких случаях крайне низкой МПК, тяжелого течения остеопороза возможна комбинация терипаратида и деносумаба по решению врачебной комиссии.

Заключение

Использование ГКС в клинической практике позволило не только улучшить качество жизни больных Myasthenia Gravis, но и значительно увеличить ее продолжительность. Однако длительный прием ГКС может спровоцировать развитие серьезных неблагоприятных реакций, одной из которых является вторичный остеопороз, приводящий к возникновению низкоэнергетических переломов. ГКОП является серьезным осложнением лечения миастении с развитием нарушений фосфорно-кальциевого обмена и изменений опорно-двигательного аппарата задолго до появлений переломов. Переломы могут возникнуть при падении с высоты собственного роста. Хотя клинические симптомы не обладают высокой специфичностью, тем не менее четкое следование алгоритмам диагностики остеопороза позволяет поставить верный диагноз и назначить лечение. В настоящее время рентгеновская денситометрия является «золотым стандартом» выявления костно-деструктивного процесса. Данный метод позволяет неинвазивно определить патологические изменения позвоночника и костей скелета у больных миастенией. Во всех случаях комплексное клинико-лабораторное и инструментальное исследование определяет остеолитический синдром, что позволяет диагностировать вторичный глюкокортикоидный остеопороз на ранних этапах развития (от 2-5% потери костной массы).

При появлении побочных эффектов следует, при возможности, уменьшить дозу ГКС до минимально-терапевтически эффективной. Следует помнить, что лечение ГКС обусловлено, в первую очередь, необходимостью восстановления нарушенных витальных функций организма у больных миастенией. Пациенты, принимающие ГК, нуждаются в постоянном наблюдении и динамическом лабораторно-инструментальном обследовании.

При отмене ГКС появляется возможность пересмотреть лечение остеопороза. У пожилых пациентов с высоким риском переломов антиостеопоротическую терапию продолжить, так как у них механизмы потери костной массы обусловлены процессом старения.

Высокая и постоянно растущая распространенность остеопороза, значительная стоимость лечения как самого заболевания, так и его прямых осложнений - переломов, развитие болевого синдрома, деформаций и потери трудоспособности и способности к самообслуживанию, определяют важность данной проблемы для здравоохранения.

Список литературы

1. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б., Каронова Т.Л., Кочиш А.Ю. Никитинская О.А., Скрипникова И.А., Торопцова Н.В., & Арамисова Р.М. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2018. – 24 (1). – С. 155–168.
2. T. J. de Villiers & S. R. Goldstein (2022) Bone health 2022: an update, Climacteric, 25:1, 1–3, DOI: 10.1080/13697137.2021.1965408
3. Мачехина Л.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Дефицит витамина D у пожилых лиц с синдромом старческой астении // Профилактическая медицина. – 2019. – 22(5). – С. 118–124.
4. Баранова И.А., Лесняк О.М. Исследование ГЛЮКОСТ: процент больных, нуждающихся в лечении по клиническим рекомендациям 2009 и 2013 годов // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – 19(2). – С. 69–70.
5. 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.
6. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Давыдова Т.В., Щербакова Н.И., Капитонова Ю.А., Касаткина Л.Ф., Семятицкая Р.Н., Гильванова О.В., Мененкова Е.Ю. Антитела к мышцам (антититиновые антитела) у больных с поздним началом миастении: клинические и

- электрофизиологические корреляции // Неврологический журнал. – Т.8. – Приложение 1. – 2003. – С. 23–26.
7. Гехт Б.М. Синдромы патологической мышечной утомляемости. М.: Медицина, 1974. – 164 с.
8. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. – М.: Медицина, 1996. – 224 с.
9. Смолин, А. И. Современные аспекты клиники и диагностики миастении // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – 118 (3). – С. 12-15.
10. Скрипниченко Д.Ф., Шевнюк М.М. Диагностика и лечение миастении. - Киев: Здоров'я, 1991. – 150 с.
11. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenhaim L., Zhang B., Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses // J. Rheumatology (Oxford). – 2000. – 39(12). – P. 1383–1389.
12. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М., Древаль А.В., Дубовицкая Т.А., Дудинская Е.Н., Ершова О.Б., Загородний Н.В., Илюхина О.Б., Канис Д.А., Крюкова И.В., Лесняк О.М., Мамедова Е.О., Марченкова Л.А., Мельниченко Г.А., Никанкина Л.В., Никитинская О.А., Петряйкин А.В., Пигарова Е.А., Родионова С.С., Рожинская Л.Я., Скрипникова И.А., Тарбаева Н.В., Ткачева О.Н., Торопцова Н.В., Фарба Л.Я., Цориев Т.Т., Чернова Т.О., Юренева С.В., Якушевская О.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – 24(2). – С4–47.
13. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos Int. – 2019. – 30(1). – P. 3–44.
14. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S., Lewiecki E.M., Tanner B., Randall S., Lindsay R. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis // Osteoporos Int. – 2014. – 25(10), – P. 2359–2381.

15. Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине // Науч. – практ. ревматология. – 2005. – 1. – С. 4–7.
16. Hofbauer L.C., Gori F., Riggs B.L., et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoids-induced osteoporosis. // Endocrinology. 1999. – 140(10). – P. 4382–4389.
17. Gulko P.S., Mulloy AL. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment. // Clin. Exp. Rheumatol. 1996. 14(2). – P. 199–206.
18. Торопцова Н.В. Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. // Научно-практическая ревматология. 2014. – 52(4). – С. 423–429.
19. Raman-Wilms L. Book review: Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. // Annals of Pharmacotherapy. – 1999. – 33(12). – P. 1377–1378.
20. Kanis J.A. on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. Sheffield (UK): University of Sheffield (UK), WHO Collaborating Centre. – 2008
21. Доскина Е.В., Кочергина И.И., Аметов А.С., Ильина Е.С. Оценка безопасности комбинированной терапии сенильного остеопороза. // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – 23(2). – С. 28–29.
22. Санадзе А. Г. Миастения и миастенические синдромы / А. Г. Санадзе. – М.: Литтерра, 2017. – 255 с.
23. Рожинская Л. Я. Лечение и профилактика первичного остеопороза / Л. Я. Рожинская // Лечащий врач. – 2001. – No 9. – С. 16-20.
24. Доскина, Е. В. Остеопороз при заболеваниях эндокринной системы: Лекции. / Е. В. Доскина. – М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2012. – 40 с.
25. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз — от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX-XXI века. // Проблемы эндокринологии. 2011. – 57(1). – С. 35–45.

26. Plotkin L.I, Weinstein R.S., Parfitt A.M., Roberson P.K., Manolagas S.C., Bellido T. / Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. / J. Clin Invest. – 1999 Nov. – 104(10). – P. 1363–1374. doi: 10.1172/JC16800. PMID: 10562298; PMCID: PMC409837.
27. Щербакова, Н. И. Патогенетические обоснования стратегии и тактики лечения миастении: автореферат дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16, 14.00.13 / Щербакова Наталья Ивановна; [Место защиты: Науч.-исслед. ин-т общ. патологии и патофизиологии РАМН]. Москва, 2007. – 50 с.
28. Аметов А.С., Доскина Е.В. Бисфосфонаты — «золотой стандарт» в лечении остеопороза // РМЖ. –2011. – No27.
29. Керимова К.М., Петрова А.П. Бисфосфонатный остеонекроз челюсти: текущее состояние проблемы, рекомендации по профилактике и тактике лечения // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – No 4-1.
30. Gu H.F., Gu L.J, Wu Y., et al. Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women With Osteoporosis. Medicine. – 2015. – 94(44). – P. 1674.
31. Рожинская Л.Я., Мамедова Е.О., Луценко А.С., Малыгина А.А., Белая Ж.Е. Применение деносумаба при различных вариантах течения остеопороза. // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – 20(2). – С. 58-62.
32. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Деносумаб — первый генно-инженерный препарат для лечения остеопороза. Современная ревматология. – 2012. – 6(3). – С. 68-73.

