

**ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ОСТЕОПОРОЗ:
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

В.В. Салухов, Е.А. Ковалевская

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,

г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 6

E-mail: fili-elena@yandex.ru

Резюме. Применение длительных курсов терапевтических доз глюкокортикоидов, несмотря на внедрение новых лекарственных препаратов, распространено достаточно широко. Наряду с этим многочисленные побочные эффекты стероидных гормонов, включая развитие глюкокортикоид-индуцированного остеопороза, не всегда находятся в зоне внимания врачей. С учетом этого в данной статье мы рассмотрим патогенетические аспекты дисфункции метаболизма костей, вызванные приёмом глюкокортикоидов. В настоящем обзоре мы проанализируем и обобщим рекомендации различных Европейских и Американских сообществ по диагностике, обследованию и лечению остеопороза, возникающего на фоне приёма глюкокортикоидов.

Ключевые слова: остеопороз, денситометрия, витамин D, глюкокортикоиды, глюкокортикоид-индуцированный остеопороз

GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS:

CURRENT STATE OF THE PROBLEM

V.V. Salukhov, E.A. Kovalevskaya

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Resume. The use of long-term courses of therapeutic doses of glucocorticoids, despite the introduction of new drugs is widely distributed. Along with this, the numerous side effects of steroid hormones, including the development of glucocorticoid-induced osteoporosis, are not always in the attention of physicians. Given the high prevalence of disorders of calcium-phosphorus metabolism in patients receiving glucocorticosteroids, in this article we will look at the pathogenetic aspects of bone metabolism dysfunction caused by the use of steroid drugs. In this review, we will analyze and summarize the recommendations of various European and American communities on the diagnosis, examination and treatment of osteoporosis that occurs while taking glucocorticoids.

Keywords: osteoporosis, densitometry, vitamin D, glucocorticoids, glucocorticoid-induced osteoporosis

Введение. Примерно 1% всех взрослых и 3% взрослых старше 50 лет в течение длительного времени получают глюкокортикоиды (ГКС) при аллергии, воспалительных состояниях или аутоиммунных заболеваниях. [1] Впервые повышенный риск переломов у пациентов на фоне терапии стероидами по сравнению с группой, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты по поводу ревматоидного артрита был описан при проведении исследования переломов конечностей J.R. Nooyman с соавт в 1984 году. [2] Дальнейшие многочисленные исследования только подтверждали полученные ранее результаты. [3;4;5;6;7]. Долгосрочное использование стероидных препаратов связано с многими клинически значительными побочными эффектами. Перелом является наиболее распространенным и предотвратимым побочным эффектом, связанным с употреблением ГКС. [3;8;9] По данным проведенных исследований переломы на фоне терапии стероидными препаратами происходят при более высоких значениях минеральной плотности костной ткани (МПК) (Т-критерий -1,2), по сравнению с переломами у женщин с постменопаузальным остеопорозом (Т-критерий от -2,4 до -2,8) [10;11]. По мнению исследователей Британского Королевского колледжа, уровень МПК, являющийся

отправной точкой для назначения противоостеопоротической терапии является значение Т-критерия $-1,5 \text{ SD}$ [7], в свою очередь Американская Коллегия Ревматологов рекомендует начинать лечение при значении $T-1 \text{ SD}$ [6]. Переломы позвонков являются наиболее распространенными переломами, связанными с приёмом ГКС. Риск переломов позвоночника увеличивается в течение 3 месяцев после начала лечения и достигает максимума в течение первого года терапии. [8;5] Риск переломов зависит не столько от самого факта приёма ГКС, а от дозы и сроков приема препаратов.

Анализируя данные проведенных исследований наибольший риск переломов наблюдается у пациентов, принимающих преднизолон в дозе $7,5 \text{ мг/сут}$ и более (или эквивалентные дозы других ГКС). [12]. Однако после оценки многочисленных исследований установлено, что приём меньших доз преднизолона ($2,5\text{-}7,5 \text{ мг/сут}$) также сопровождается повышенным риском развития переломов по сравнению с популяцией. Относительный риск клинически диагностированного перелома позвоночника удваивается, и риск перелома бедра увеличивается примерно на 50% среди пациентов, получающих ежедневно от $2,5$ до $7,5 \text{ мг}$ преднизолона. [8;5.] По данным других авторов (van Staa T.P. и соавт.) прием преднизолона даже в дозе $2,5 \text{ мг}$ значительно увеличивает риск переломов. [13]. В исследовании с наблюдением от 6 месяцев до 10 лет, приём ГКС в очень высоких дозах (30 мг преднизолона в сутки при суммарных дозах не менее 5 г) значительно повышает риск переломов позвонков среди взрослых в 14 раз. Так же отмечается, что чем выше доза преднизолона или его аналогов, тем большему риску развития переломов подвергаются пациенты. [12] Хотя по данным De Vries F и соавт. пульс-терапия с назначением ГКС в суммарных дозах 1 г или менее оказали меньшее влияние на риск перелома. [5]

Касательно ингаляционных ГКС, которые, кажется, оказывают только местное действие, данные несколько противоречивы. Например, по данным Кокрановского исследования [14], у пациентов, получающих 2200 мкг беклометазона дипропионата или будесонида, 1100 мкг флутиказона пропионата в течение 2-3 лет по поводу астмы и хронической обструктивной болезни легких не выявлено увеличение риска переломов или изменения МПК. Однако по данным Gonzalez AV и соавт. при использовании высокой дозы ингаляционных глюкокортикоидов ($\geq 1000 \text{ мкг}$ флутиказона или других препаратов в эквивалентных дозах) в течение более 4 лет риск переломов все-таки увеличивается (относительный риск $1,10$; 95% доверительный интервал [CI], от $1,02$ до $1,19$). [15] По данным 11 исследований на фоне приёма средних терапевтических доз ингаляционных ГКС

риск переломов не повышается, причём наименее выраженным эффектом обладает будесонид. [16] Основываясь на полученных данных в 2002 г. врачебное сообщество Британского Королевского колледжа указало на вероятность снижения МПК на фоне терапии высокими дозами ингаляционными ГКС [16]. Согласно Американским рекомендациям по лечению остеопороза (2004 г.) профилактическое назначение терапии для предотвращения снижения МПК у пациентов на фоне терапии большими дозами ингаляционных ГКС предпочтительно. [17] Полученные данные требуют проведения дальнейших проспективных исследований, что затрудняется несколько неоднородной группой испытуемых и проведение курсовой терапии ГКС при обострении заболеваний бронхо-легочной системы.

Таким образом терапия стероидными препаратами более 3 месяцев вне зависимости от дозы увеличивает риск развития остеопороза и переломов. Всем врачам, назначающим стероидные препараты необходимо помнить, что не существует безопасной дозы системных ГКС, и при увеличении дозы риск возникновения перелома возрастает, что требует назначения профилактической терапии остеопороза. [18]

На практике дело обстоит так, что основное заболевание, в частности аутоиммунного генеза, а также клинически выраженные побочные эффекты, (представлены в таблице 1) связанные с глюкокортикоидами (например, мышечная слабость и снижение целостности кожи), находятся как правило, в центре внимания врачей. Более того, пациенты часто негативно настроены к дополнительному добавлению лекарств для предотвращения остеопороза, состояние, которое в настоящее время пока не влияет на их качество жизни, и многие обеспокоены редкими потенциальными побочными эффектами препаратов для лечения остеопороза. Таким образом, диагностика и лечение глюкокортикоид-индуцированного остеопороза, как второстепенная и не явная проблема по сравнению с основным заболеванием часто откладывается или пропускается. Недостаточное лечение остеопороза, вызванного глюкокортикоидами, широко признано. В популяционном исследовании взрослых в возрасте ≥ 20 лет, установлено что кратность исследования МПК и назначение препаратов для профилактики и лечения остеопороза между 1998 и 2008 гг. у обследованных лиц с назначением системных ГКС на 90 и более дней. [19] В целом, за первые шесть месяцев после начала терапии стероидами только 6% назначалось определение МПК, 22% получали терапию и в случае 25% выполнялись обе процедуры. Назначение лечения было максимальным у молодых женщин и мужчин. Подобные результаты были сопоставимы с использованием информации из национальной базы

данных государственного медицинского страхования во Франции, только у 8% на фоне терапии ГКС происходит определение МПК, а последующее назначение препаратов кальция, витамина D и бисфосфонатов в 18 и 12% случаев соответственно. [20] По данным Amiche и соавт. в большой когорте из Канады состоящую из мужчин и женщин в возрасте 66 лет и старше, при старте терапии ГКС - только у 13% была назначена противоостеопоротическая терапия. [21] Проблема недостаточного лечения усугубляется редким назначением бисфосфонатов, особенно у молодых людей, с сопутствующими заболеваниями у тех, у кого не было исследовано МПК.

Таблица 1

Побочные эффекты глюкокортикостероидов [18]

Орган, система	Побочные эффекты
Эндокринная	Увеличение массы тела, синдром Кушинга, усиление глюконеогенеза в печени, нарушение углеводного обмена/сахарный диабет
Сердечно-сосудистая	Кардиомиопатия, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда
Костно-мышечный аппарат	Миопатия, остеопороз и низкоэнергетические переломы, асептический некроз головки бедренной кости
Зрительный анализатор	Катаракта, глаукома
Нервная	Бессонница, эйфория, депрессия, психозы
Иммунная	Иммуносупрессия
Желудочно-кишечный тракт	Гастрит, язвенная болезнь
Кожа и ее придатки	Атрофия кожи, стрии, экхимозы, акне, язвы, истончение и/или выпадение волос
Система крови и гемостаза	Гиперкоагуляция, лимфопения, моноцитопения, эозинофилопения, базофилопения периферической крови, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение количества эритроцитов

Патогенез глюкокортикоид-индуцированного остеопороза. Глюкокортикоиды оказывают прямое и косвенное влияние на ремоделирование кости (рис. 1). В физиологических концентрациях ГКС оказывают положительное влияние на дифференцировку стволовых клеток-предшественников в остециты (этот факт учитывается в определении риска переломов на фоне терапии остеопороза, о чем будет сказано далее). В фармакологических дозах стероидные гормоны оказывают отрицательное влияние на все фазы костного ремоделирования: тормозят костеобразование, ухудшают пролиферацию и дифференцировку остеобластов, усиливают апоптоз и снижают

образование новых клеток. [18] Эта комбинация увеличенного обмена в костной ткани и отрицательного баланса ремоделирования приводит к быстрому снижению МПК. [22] Потеря костной массы происходит в результате усиления экспрессии рецептора активатора ядерного лиганда фактор-кВ (RANKL), который приводит к увеличению количества остеокластов, резорбирующих кость. Апоптоз остеоцитов вызывает остеолиз, что приводит к раннему увеличению риска перелома даже до того, как МПК снижается. Образование костной ткани также уменьшается в начале лечения ГКС вследствие снижения количества остеобластов и ускоренного их апоптоза. Снижение остеобластов в свою очередь приводит к снижению остеокластов (страдает система RANKL – остеопротегерин (OPG) вследствие снижения синтетической активности остеобластов). Прямое воздействие глюкокортикоидов на формирование кости так же опосредуются в основном через активацию рецептора, активируемого пролифератором пероксисом гамма-рецептором 2 (PPAR γ 2) и влиянием на Wnt/ β - сигнальный путь катенина. [23] Этот механизм способствует дифференцировке клеток предшественников в адипоциты вместо остеобластов, что также приводит к уменьшению количества остеобластов. Увеличение склеростина, который связывается с ко-рецепторами Lrp4 и Lrp5, приводит к ингибированию Wnt-сигнального пути, приводящему к снижению дифференциации предшественников остеобластов до зрелых форм и увеличению апоптоза остеобластов и остеоцитов. Важность склеростина в опосредовании эффектов ГКС на формирование кости демонстрируется на мышах с дефицитом склеростина - целостность костной ткани сохраняется в присутствии приёма глюкокортикоидов. [24] Напротив, в другой модели вызванный глюкокортикоидами остеопороз, при добавлении антител к склеростину предотвращало уменьшение костной массы у мышей. [25] Наконец, есть некоторые доказательства на моделях животных, что глюкокортикоиды напрямую влияют на морфологию и минерализацию остеоцитов. [26]

Косвенные эффекты глюкокортикоидов, которые также приводят к повышенному риску переломов включают: сокращение мышечной массы, что может быть причиной увеличения риска падений, также снижение почечной резорбции кальция и уровня половых гормонов и изменения гормональной активности в паращитовидной железе. [27;28]. В дополнении основные заболевания, для которых применяется глюкокортикоидная терапия, часто связаны с усилением воспаления, которое способствует потере костной массы за счет увеличения производства провоспалительных, про-резорбтивных цитокинов. В то время как глюкокортикоиды подавляют воспаление и, следовательно, нивелируют

неблагоприятные его последствия, рецидив болезни, несмотря на терапию, связан с эпизодами повышенной резорбции кости. [29]

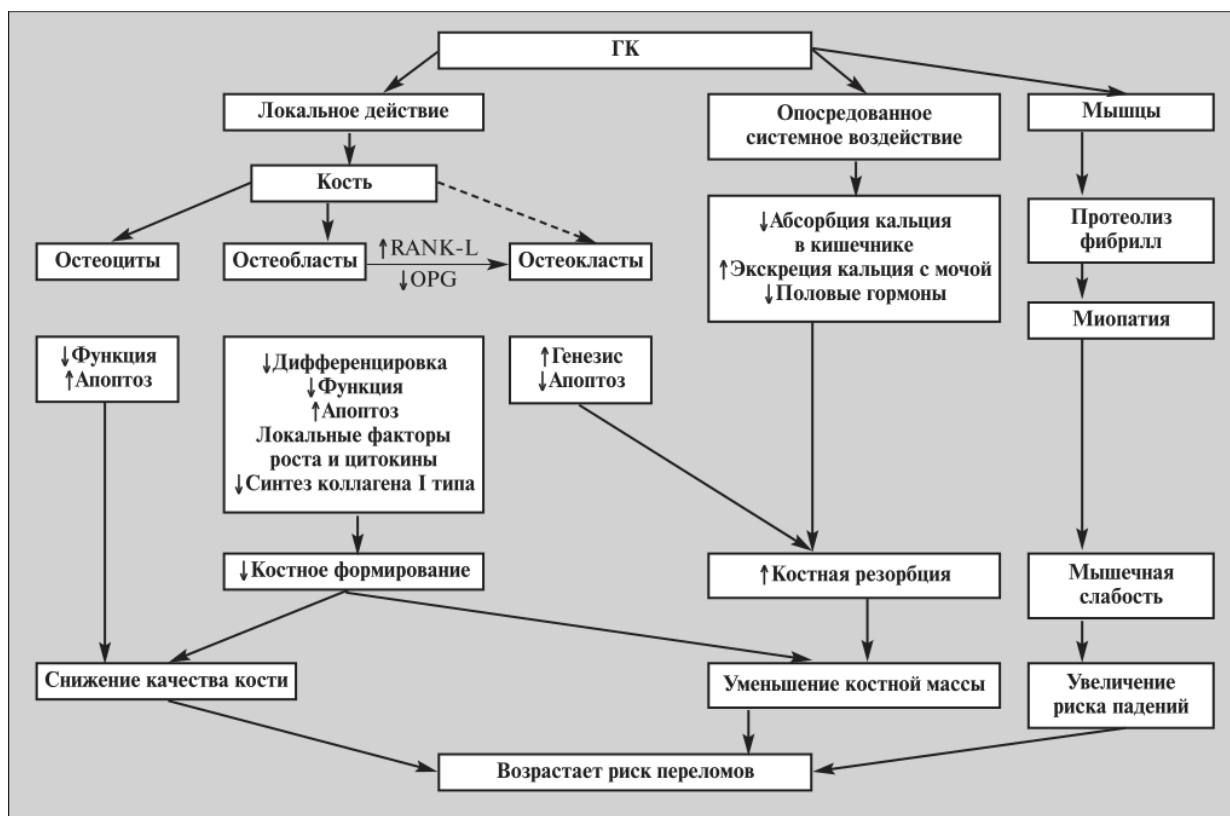


Рисунок 1. Патогенез глюкокортикоид-индуцированного остеопороза. [30]

Учитывая патогенетическое воздействие ГКС на костную ткань, наибольшие потери минеральной плотности происходят в течение первого года терапии. В дальнейшем этот процесс продолжается в течение всего периода терапии. [31] Вместе с тем, риск перелома быстро уменьшается, когда приём глюкокортикоидов прекращен. Проводимое исследование Laan и соавт. показало клинически значимое улучшение МПК в поясничном отделе позвоночника в течение 6 месяцев после отмены глюкокортикоидов. [32] Большое ретроспективное исследование показало повышенный риск остеопоротического перелома среди пациентов с недавним длительным использованием глюкокортикоидов, но не среди пациентов с прерывистым или предшествующим использованием данных препаратов. [33]

Диагностика глюкокортикоид-индуцированного остеопороза и критерии назначения терапии. «Золотым стандартом» диагностики остеопороза является измерение МПК методом двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA-денситометрии).

Согласно отечественным рекомендациям критериями диагностики глюкокортикоид-индуцированного остеопороза на основании МПК являются [34]

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

Для пациентов в возрасте 40–90 лет клинические факторы риска (с или без измерения МПК) определяются согласно алгоритму Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), доступный в Интернете по адресу www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp, который вычисляет 10-летнюю вероятность перелома бедра или остеопоротического перелома (то есть клинический перелом в позвоночнике, дистальном отделе предплечья, плечевой кости или бедренной кости). [35]

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

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

Вместе с тем, по данным других исследований, риск перелома у пациентов, получающих ГКС не зависит исключительно от потери костной массы, и переломы возникают при более высокой МПК по сравнению с постменопаузальным остеопорозом. [36] Риск остеопоротического перелома возрастает с возрастом и с увеличением суммарной и суточной дозы глюкокортикоидов.

Дополнительные клинические факторы риска перелома которые не зависят от МПК: [37]

- Низкий индекс массы тела (≤ 19 кг/м²)
- Предыдущий патологический перелом (например, бедра, позвонка).
- Анамнез перелома бедра у родственников (мать или отец).
- Текущее курение.

- Потребление алкоголя ≥ 3 единиц / день
- Ревматоидный артрит.
- Глюкокортикоидная терапия.

Оценка риска и показания к лечению переломов у мужчин в возрасте ≥ 50 лет и старше и женщин в менопаузе, получающих глюкокортикоиды в течение ≥ 3 месяцев.

- Назначение противоостеопоротической терапии у мужчин или женщин в возрасте ≥ 70 лет, тем, у кого в анамнезе был остеопоротический перелом, и тем, кто принимает высокие дозы глюкокортикоидов ($\geq 7,5$ мг преднизолонa).
- У остальных пациентов вероятность перелома должна оцениваться с использованием FRAX с поправкой на дозу глюкокортикоидов. Рекомендуется изменить образ жизни и питание.
- Взрослые должны получать советы по образу жизни (прекратить курение, сократить потребление алкоголя до ≤ 2 единиц / день).
- Взрослые должны получать адекватное ежедневное потребление кальция (700 - 1200 мг) и витамин D (800 МЕ) с помощью диеты, если это возможно, при необходимости дополнительную противоостеопоротическую терапию
- Поскольку потеря костной массы и повышенный риск переломов происходят достаточно быстро при назначении ГКС (согласно патогенезу заболевания) противоостеопоротическая терапия должна назначаться у пациентов с повышенным риском переломов уже на старте терапии стероидными препаратами.
- Для взрослых с высоким риском перелома рекомендуется приём оральных бисфосфонатов, таких как алендронат или ризедронат. При наличии противопоказаний или побочных эффектов соответствующей альтернативой являются: золедроновая кислота или деносумаб или терипаратид.
- При прекращении приёма стероидов курс костнопротекторной терапии также заканчивается. Продолжение терапии возможно после индивидуальной оценки риска, которая может включать в себя оценка МПК у пациентов, которые получили длительный курс ГКС.

Оценка риска переломов и ведение детей и взрослых в возрасте до 40 лет подробно не рассматривается в руководстве по остеопорозу в Великобритании, изданном в 2017 году National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) (2017). [37] Хотя риск переломов ниже у женщин до менопаузы и мужчин в возрасте до 50 лет эта вероятность наступления перелома все еще может быть значительным у некоторых людей, например, 10-летний риск переломов был оценен в 5–20% у женщины до менопаузы в возрасте ≥ 30 лет, получающих очень высокие дозы ГКС. [31]

Другие факторы риска, идентифицированные у пременопаузальных женщин, включают в себя: [38; 39].

- Анамнез перелома в прошлом,
- Низкий МПК,
- Семейный анамнез остеопороза,
- Низкий уровень индекса массы тела или низкий вес,
- Возраст,
- Возраст наступления менархе,
- Большие депрессии
- Употребление алкоголя.

Согласно Американским рекомендациям - определение МПК следует рассмотреть у взрослых в возрасте до 40 лет в начале лечения ГКС, если были факторы риска. Противоостеопоротическая терапия рассматриваются у взрослых в возрасте до 40 лет: [31]

1. Был предшествующий патологический перелом;
2. Приём преднизолона $\geq 7,5$ мг ежедневно при Z-критерии $< - 3$ на бедре или позвоночник, или 10% или более потери МПК / год в бедре или позвоночнике;
3. Возраст ≥ 30 лет, получающих ≥ 30 мг преднизолона ежедневно с суммарной дозой > 5 г за последний год.

Согласно рекомендациям Американского колледжа 2017 года [40] рекомендуется фармакологическое лечение для предотвращения дополнительных переломов у любого пациента с предшествующим остеопоротическим переломом, который получает ГКС (доза

преднизолона > 2,5 мг в день). Среди пациентов, которые получают стероидные препараты и имеют показатель МПК Т-критерия -2,5 или менее в любом позвонке или шейки бедра, фармакологическое лечение также рекомендуется для мужчин в возрасте 50 лет или старше и для женщин в постменопаузе. Среди взрослых старше 40 лет, которые не соответствуют вышеуказанным критериям, рекомендуется фармакологическое лечение:

- При 10-летнем риск крупного остеопоротического перелома, по крайней мере 20%,
- При риске перелома бедра не менее 3% в соответствии с шкалой FRAX (после увеличения риск на 15% и 20%, соответственно, для дозы преднизолона > 7,5 мг в день).

Американские данные подтверждаются рекомендациями европейских врачей (таблица 2). Согласно Национальному руководству по эндокринологии Российской Федерации индивидуальный риск FRAX в случае длительного приёма ГКС в высоких дозах более 7,5 мг в пересчёте на преднизолон и более 3 месяцев полученные результаты увеличиваются на 15% риска низко травматических переломов и на 20% при определении риска перелома бедра. [41]

Таблица 2.

Средний перерасчет 10-летней вероятности перелома бедра и основных остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе и у мужчин в зависимости от дозы глюкокортикоидов. [42]

Риск перелома/доза ГКС	Доза в перерасчете на преднизолон, мг/день	Средний коэффициент перерасчета вероятности основных низкотравматических переломов (FRAX) на любой возраст
Перелом бедра – низкая доза	< 2,5	0,65
Средняя доза	2,5-7,5	Без перерасчета
Высокая доза	> 7,5	1,20 (увеличение на 20%)
Перелом низко травматический низкая доза	< 2,5	0,8
Средняя доза	2,5-7,5	Без перерасчета
Высокая доза	> 7,5	1,15 (увеличение на 15%)

Оценка риска перелома с использованием FRAX рекомендуется в нескольких руководящих документах по ведению глюкокортикоид-индуцированного остеопороза (таблица 3), в том числе в национальном Руководстве по остеопорозу (NOGG) [43; 44],

обновленные рекомендации, произведенные **американским** Колледжем ревматологии (ACR) [31], в руководстве Международного фонда остеопороза (IOF) и Европейского общества кальцинированных тканей (ECTS). Однако оценку риска по FRAX можно применять только людям в возрасте 40 лет и более, у детей и молодых людей исследование риска переломов должно проводиться с использованием измерения МПК вместе с учетом других факторов риска, в частности предыдущих переломов.

Пациентам с высоким риском переломов показана противоостеопоротическая терапия. Больных с низким риском переломов подлежат наблюдению и изменению образа жизни. Оценка МПК рекомендуется для пациентов с промежуточным риском, и результат фиксируется в шкале FRAX для определения необходимости лечения.

Терапия глюкокортикоид-индуцированного остеопороза. Мероприятия для пациентов с риском глюкокортикоид-индуцированного остеопороза включают изменения образа жизни, оптимизирующее потребление кальция и витамина D, и антирезорбтивную или анаболическую терапию. Доказательная база для образа жизни у взрослых основана на полученных данных о том, что курение и злоупотребление алкоголем являются факторами риска развития остеопороза. Физические упражнения с нагрузкой приносят положительное влияние на МПК. [45]. Вместе с тем, нет доказательств того, что эти меры предотвратят переломы. Два мета-анализа продемонстрировали, что для пациентов, получающих глюкокортикоиды, комбинация добавок кальция и витамина D была более эффективна в сохранении МПК, чем изолированный приём кальция или вообще отсутствие какой-либо терапии. [46] Учитывая потенциал для восстановления костной массы целесообразно минимизировать использование глюкокортикоидов для предотвращения переломов. Для пациентов, которым необходимо получать ГКС каждый день, необходимо включать упражнения с нагрузкой для поддержания нормального веса, ограничить курение и употребление алкоголя, избегать падений.

Фармакологическое лечение. Кальций и Витамин D. Адекватное диетическое потребление кальция (1000 мг на день) и витамина D (от 600 до 800 МЕ) обычно рекомендуется пациентам, которые получают ГКС. Приём кальция и витамина D имеет большее значение для пациентов, которые получают стероидные препараты, чем для населения в целом, потому что преднизолон и его аналоги увеличивают экскрецию с мочой кальция. Кокрановский мета-анализ показал, что МПК в поясничном отделе позвоночника

значительно выше среди пациентов, которые получили препараты кальция и витамина D, чем среди тех, кто получил плацебо (на фоне терапии ГКС). [46] В результате проводимых рандомизированных исследований установлено, что назначение препаратов кальция и витамина D предотвращает снижение МПК в позвоночнике при длительном применении преднизолона в малых дозах (средняя доза, 5 мг в день), [47] но не способствует полному предотвращению потери костной массы у пациентов, которые начали получать более высокую дозу преднизолона (средняя доза 23 мг в день). [47] По результатам двойного слепого плацебо контролируемого исследования, проводимого в течение 3 лет с участием 62 пациентов на фоне терапии ГКС - 31 пациенту назначалось 50 000 МЕ витамина D в неделю и 1000 мг кальция в сутки, вторая группа принимала плацебо. В результате доказано, что максимальная эффективность такой сочетанной терапии проявляется при старте приёма ГКС и практически неэффективна при изолированном лечении уже имеющегося глюкокортикоид-индуцированного остеопороза [48]. Приём только препаратов кальция не приносит значимого эффекта в профилактике потери костной массы. [48]. В организме витамин D преобразуется в более активные метаболиты путем сложных превращений в печени и почках. В печени под действием фермента 25-гидроксилазы превращается в 25-гидроксиколекальциферол (кальцидиол) (25 (ОН) D), являющийся основной лекарственной формой. Затем, после поступления кальцидиола в почки, путем циркуляции в крови вместе с витамин D-связывающим белком - транскальциферином, 25 (ОН) D повторно гидроксилируется на уровне митохондрий с помощью фермента α 1-гидроксилазы в наиболее активный метаболит - 1,25-дигидроксикальциферол (1.25 (ОН)₂ D), и 24,25-дигидроксикальциферол. [49] В медицинском сообществе рассматривается возможность применения активных форм витамина D, которая по данным некоторых исследователей имеет некоторые преимущества для лечения глюкокортикоид-индуцированного остеопороза: [50]

1. Активные формы витамина D обладают антирезорбтивным действием снижая потерю МПК на фоне терапии стероидными препаратами.
2. Снижение катаболического эффекта ГКС путем стимуляции остеобластов.
3. Противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект.

По данным различных исследователей показанием к применению неактивных форм витамина D является его дефицит или недостаточность. Возмещение дефицита витамина D - это не лечение, а диетическая рекомендация. [50]

Хотя для этой цели зачастую назначаются лекарственные препараты в терапевтических дозах, что делает этот вывод несколько спорным. Передозировка нативного препарата 25 (ОН) D невозможна, так как конверсия кальцидола в почках в 1,25-(ОН)₂ - витамин D опосредуется механизмом отрицательной обратной связи. [50] Таким образом при отсутствии недостаточности витамина D, эффективность терапии неактивными формами этого препарата невелика, что подразумевает не физиологические, а терапевтические дозы кальцитриола, и может легко вызвать передозировку, являясь небезопасным. В результате сравнения двух групп исследования, проводимого Francis с соавторами: приём 0,5 мкг альфакальцидола и 500-1000 МЕ витамина D, на абсорбцию кальция в кишечнике и на ремоделирование кости у женщин с постменопаузальным остеопорозом в течение 3 лет – показало эффективность активной формы витамина D, в виде увеличения всасывания кальция в кишечнике, снижения уровня паратгормона. [50] Подобное исследование проводилось Ringe J.D. и соавт. у пациентов с глюкокортикоид-индуцированным остеопорозом [50] - сравнение 1 мкг 1,25 (ОН)₂D в сочетании с 500 мг кальция в сутки и 1000 МЕ нативного витамина D, в сочетании с 500 мг кальция. Была также отмечена большая эффективность кальцитриола, однако сравнение терапевтической дозы активных препаратов витамина D с профилактическими дозами 25 (ОН)D, содержащимся практически в каждом поливитаминном комплексе не является достаточно корректным.

Бисфосфонаты. Многочисленные рандомизированные исследования показали, что бисфосфонаты (алендронат, ризедронат, золедронат), эффективны у пациентов, получающих ГКС. [51; 52] Несмотря на то, что эти препараты имеют ряд противопоказаний, таких как гипокальциемия, гиперчувствительность, тяжелая почечная недостаточность, беременность и кормление грудью эта группа является препаратами первой линии в антирезорбтивной терапии остеопороза, индуцированного приёмом ГКС. Оральные бисфосфонаты не должны применяться при невозможности стоять или сидеть в вертикальном положении по крайней мере 30-60 мин и у пациентов со стриктурой пищевода или ахалазией. Редкие побочные эффекты включают остеонекроз (челюсти или внешнего слухового канала) и атипичные переломы бедра. Предварительно перед назначением бисфосфонатов необходим стоматологический осмотр, а во время терапии: соблюдение гигиены полости рта, по возможности избегать серьезного стоматологического вмешательства и сообщать о проблемах с зубами, рецидивирующими инфекциями уха и бедра, или боль в паху. [53] В Кокрановском обзоре 2016 года, в который были включены 12 рандомизированных исследований и 1343 участников, у пациентов, которые получили

бифосфонаты, риск новых переломов позвонков снизился на 43%, по сравнению с больными, которые принимали только кальций, витамин D или оба препарата. [54] На фоне приёма бисфосфонатов в течение от 3 до 5 лет, серьезные побочные эффекты, включая атипичные бедренные переломы и остеонекроз челюсти были редки. ($<0,01\%$ и $<0,001\%$). [54] Также было показано, что применение бисфосфонатов у женщин в пременопаузе и у мужчин в возрасте <50 лет ограничено. [55] По имеющимся данным по безопасности относительно использования бисфосфонатов у женщин в пременопаузе, учитывая их длительный период полураспада, следует избегать их назначения у женщин с детородным потенциалом, если нет весомых оснований к назначению лечения. [55]

Другие рекомендуемые препараты. Терипаратид и абалопаратид (в России не зарегистрирован) являются анаболическими и увеличивают формирование кости. [56] В исследовании с участием 428 пациентов, получавших ГКС участники получали терипаратид или ризедронат в течение 36 месяцев. При приёме терипаратида увеличение МПК в позвоночнике, было на 9% больше, чем при применении ризедроната ($P < 0,001$) тем не менее, не выявлено существенной разницы в риске перелома позвоночника между двумя группами пациентов. [57] Гиперкальциемия была зарегистрирована в 21% случаев в группе пациентов, принимающих терипаратид по сравнению с 7% в группе приёма алендроната. [57] Однако после прекращения терапии терипаратидом достаточно быстро развивается потеря костной массы и возникают остеопоротические переломы, таким образом, после окончания курса этого препарата, следует начать лечение антирезорбтивными средствами. Начальное лечение анаболическим агентом в последующем может сочетаться с антирезорбтивными средствами для лечения тяжелого остеопороза: при Т-критерии МПК ниже $-2,5$ у пациентов с наличием переломов.

Деносумаб ингибирует резорбцию кости присоединяясь к RANKL и мешая развитию остеокластов. В настоящее время деносумаб не одобрен для использования при глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе, хотя эта возможность рассматривается некоторыми Европейскими регулирующими органами. В 3 Фазе рандомизированного двойного слепого исследования взрослые, принимающие преднизон $\geq 7,5$ мг или его эквивалент в день, лечение деносумабом, 60 мг один раз каждые 6 месяцев п/к, показало значительно большее увеличение МПК поясничного отдела позвоночника по сравнению с ризедронатом, применяемом в дозе 5 мг ежедневно в течение 12 месяцев лечения. [58] Этот эффект наблюдался как у пациентов, начинающих ГКС и у тех, которые получают

длительную терапию, независимо от возраста, расы, исходного Т-критерия МПК, исходной дозы ГКС и менопаузального статуса.

Препараты третьей линии. Лечение любым ралоксифеном (селективный эстроген-рецепторный модулятор) женщин в постменопаузе или кальцитонином и другими антирезорбентами может быть назначено для пациентов при наличии противопоказаний средств первой и второй линии или при их низкой эффективности. Ралоксифен одобрен Food and Drug Administration для профилактики и лечения глюкокортикоид-индуцированного остеопороза у постменопаузальных женщин. По данным исследований у женщин в постменопаузальном периоде, получающих стероидные препараты, ралоксифен значительно увеличивает МПК в поясничном отделе позвоночника на 1,3% от базового уровня по сравнению группой пациентов, принимающих препараты кальция и витамина D. [59] Однако не было выявлено никакой разницы по динамике МПК шейки бедра при сравнении этих групп, а также количества переломов среди пациентов, которые получили глюкокортикоиды с ралоксифеном и изолировано ГКС. Хотя ралоксифен, как было показано, снижает риск эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы. [60]

Мета-анализ девяти испытаний с участием почти 500 пациентов, получавших ГКС показал, что МПК поясничного отдела позвоночника (но не бедра) был выше среди пациентов, которые получили кальцитонин, чем среди тех, кто получил кальций или препараты витамина D (взвешенная средняя разница 2,8%), но не было разницы между группами риска развития перелома позвонков. [61] Кальцитонин, который можно вводить подкожно или в виде назального спрея (с меньшим усвоением) может вызвать тошноту или рвоту. Согласно Реестру лекарственных средств Российской Федерации, при глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе кальцитонин может применяться только в инъекционных формах как дополнительное средство. [62]

Лечение у женщин детородного возраста. Фармакологическая терапия для предотвращения переломов на фоне приема ГКС не рекомендуется беременным женщинам. 15 случаев из 65 женщин, которые получали бисфосфонаты ранее или в первые несколько месяцев беременности не выявили клинически значимых побочных эффектов. [63] Так же нежелательно назначать антирезорбтивную терапию женщинам в пременопаузе бисфосфонатами, как уже было показано выше, из-за опасений, что длительное применение этих средств может позже повлиять на скелет плода. При необходимости антирезорбтивной терапии женщинам детородного возраста (например, с предыдущим низкоэнергетическим переломом или высоким риском перелома при приёме глюкокортикоидов),

предпочтительнее такие препараты как ризедронат и терипаратид, которые имеют более короткий период полураспада и менее длительное накопление в костной ткани. Исследования на животных показали, что деносумаб обладает тератогенными эффектами и должен использоваться с осторожностью и с контролем рождаемости у женщин детородного возраста. [63]

Терапия после трансплантации. Долгосрочное использование ГКС является распространенным после трансплантации органов. Переломы, как хорошо известно, частое осложнение трансплантации, но многие пациенты, после этих вмешательств не оцениваются по факторам риска перелома или не получают профилактическое лечение. Хотя данные о влиянии препаратов ГКС на МПК у пациентов с трансплантацией несколько ограничены, [64] прирост МПК у пациентов, принимающих бисфосфонаты не различается у больных, получающих ГКС и антирезорбтивную терапию, без трансплантации. Необходимо провести большее количество исследований, чтобы определить относительные риски и преимущества различных препаратов у этих пациентов, особенно с хроническим заболеванием почек.

Руководство по лечению глюкокортикоид-индуцированного остеопороза.

Национальные рекомендации по лечению глюкокортикоид-индуцированного остеопороза были изданы рядом стран и недавно опубликованы в США и Великобритании. Большинство рекомендаций касаются использования долгосрочного (3 месяца и более) ГКС и, хотя суточная пороговая доза варьируется, она обычно указывается от 5,0 до 7,5 мг в сутки преднизолон или его эквивалента. Отправная точка назначения противоостеопоротической терапии также варьируется: на основании Т-критерия порог назначения антирезорбтивной терапии заявлен при более высокой МПК у лиц, получавших глюкокортикоиды, чем в популяции. Последние рекомендации из Великобритании и США указывают на важность начала данной терапии на ранней стадии у лиц с высоким риском перелома из-за быстрой потери костной массы в первые месяцы приема ГКС и повышения риска остеопоротического перелома. Недавно обновленное руководство по остеопорозу (NOGG) определяет три риска переломов; высокий, средний и низкий. У взрослых в возрасте ≥ 40 лет, предшествующий остеопоротический перелом бедра или позвоночника Т-критерий МПК $\leq -2,5$, или 10-летняя вероятность перелома $\geq 20\%$ (крупный остеопоротический перелом) или $\geq 3\%$ (перелом бедра) являются критериями высокого риска. [44] Умеренный и низкий риск определяется исключительно на основе FRAX-шкалы

- вероятность перелома ($10-19\%$ и > 1 до $\leq 3\%$ соответственно для среднего риска, $<10\%$ и $\leq 1\%$ соответственно для низкого риска). У взрослых младше 40 лет, критерием высокого риска является предыдущий остеопоротический перелом, в то время как умеренный и низкий риск определяется на основе МПК. Оральные бисфосфонаты рекомендуются в качестве первой линии для людей с умеренным или высоким риском, а внутривенные бисфосфонаты, терипаратид или деносумаб, у пациентов с непереносимостью пероральных бисфосфонатов. В Великобритании NOGG, в его обновлении 2017 года, использует аналогичный подход к оценке рисков с использованием FRAX с поправкой на дозу ГКС, но использует порог вмешательства как основу для решения о назначении лечения и не включает деносумаб в качестве средства терапии. [44] Эти последние руководящие принципы подчеркивают важность раннего назначения терапии, направленной на профилактику остеопороза у лиц с высоким риском переломов, рекомендации по адекватному потреблению кальция и нормализации уровня витамина D и указывают на ограниченную доказательную базу для некоторых рекомендаций, особенно у молодых людей. [65]

Суммарные выводы и сравнительные рекомендации различных сообществ по поводу ведения пациентов, принимающих ГКС представлены в таблице 3. [66]

Заключение. Данных для оценки риска связанных с ГКС-ассоциированными переломами у взрослых, которые моложе 40 лет недостаточно. Краткосрочные и долгосрочные инструменты оценки рисков переломов необходимо разработать для этой популяции. Патогенез потери костной массы из-за приёма ГКС отличается от процессов, происходящих в костной ткани при менопаузе и старении и, более того, прием стероидных препаратов усугубляет изменения костной ткани, происходящие с возрастом. Вместе с тем прочность кости улучшается с отменой глюкокортикоидов. Несмотря на эти различия пациентам на фоне приёма ГКС часто назначается один и тот же алгоритм лечения остеопороза, как и у женщин в постменопаузе. Данных о эффективности и безопасности альтернативного режима для мужчин, которые могут быть более приемлемыми недостаточно. Подобные схемы включают таргетное лечение остеопороза в периоды высоких доз использования глюкокортикоидов, затем изолированное назначение препаратов кальция и витаминов D только в периоды применения низких доз глюкокортикоидов.

В настоящем достигнуты значительные успехи в нашем понимании механизмов воздействия глюкокортикоидов на кости и возрастания риска переломов на фоне терапии

стероидными препаратами. Несмотря на полученные данные, лечение и (что более важно) профилактика этого вида остеопороза, остается субоптимальной, несмотря на развитие более сложных подходов к оценке риска переломов и доступности различных эффективных вариантов лечения. В то время как наиболее широко используемыми средствами являются препараты бисфосфонатов, что находит свое отражение даже в современных рекомендациях, у лиц, принимающих ГКС, применение терипаратида и даже, возможно, деносумаба (если будет получено одобрение) рассматривается в качестве первой линии, хотя это пока не нашло отражение в существующих рекомендациях в различных странах (вероятно из-за экономических соображений и недостаточного количества проведенных рандомизированных исследований). Наконец, потенциал ингибиторов склеростина для предотвращения или терапии глюкокортикоид-индуцированного остеопороза является перспективным направлением для будущих исследований. [67] Что касается повсеместного проведения профилактики остеопороза при назначении ГКС, изменения инструкций к препаратам стероидных гормонов, возможно поможет решению этой скрытой, но в то же время широко распространенной проблемы.

Рекомендации из последних руководств по профилактике и лечению остеопороза, вызванного глюкокортикоидами

Случай	Американский Колледж Ревматологии	Лига Европы против ревматизма	Международный Фонд остеопороза и Европейское Общество кальцинированный тканей	Британское Национальное руководство по остеопорозу
Пациенты, которым требуется вмешательство на основании дозы и продолжительности лечения ГКС	Все взрослые, принимающие $\geq 2,5$ мг преднизолона ежедневно в течение > 3 мес.	Все взрослые, принимающие любую дозу преднизолона ежедневно в течение > 3 мес.	Любой взрослый с предыдущим переломом; Возраст ≥ 70 лет или принимающий $\geq 7,5$ мг преднизон ежедневно в течение 3 мес; Порог назначения терапии для всех остальных взрослых различается по странам.	Все взрослые принимающие любую дозу преднизолона ежедневно в течение 3 мес.
Пациенты, кому показано определение МПК	- Все взрослые ≥ 40 лет и взрослые < 40 лет с историей патологического перелома или другими факторами риска; - После 6 мес. после начала приёма ГКС; - Повторять определение МПК каждые 2–3 года и каждые 1–3 года у взрослых ≥ 40 лет, получающих ГКС без лечения остеопороза.	- Женщины в пременопаузе или мужчины до 70 лет; - Не рекомендуется для женщин в постменопаузе и мужчин > 70 лет, так как они будут получать лечение от остеопороза независимо от МПК	- Пациенты без предшествующего перелома моложе 70 лет, получающие $< 7,5$ мг преднизолона ежедневно; - Мониторинг пациентов, получающих ГКС в соответствующих интервалы после этого не указан.	Не указан
Коррекция, используемая	Риск крупного остеопоротического перелома	Нет	Риск крупного остеопоротического	Риск крупного остеопоротического

шкалой FRAX для коррективки риска оценка для дозы преднизолона > 7,5 мг	увеличить на 15% и риск бедра перелом увеличить на 20%		перелома увеличить на 15% и риск перелома бедра увеличить на 20%; • При приёме <2,5 мг преднизолона ежедневно, риск FRAX крупного перелома остеопороза уменьшается на 20% и риск перелома бедра составляет снизился на 35%	перелома увеличить на 15% и риск бедра перелом увеличить на 20%; • При приёме <2,5 мг преднизолона ежедневно, риск FRAX крупного перелома остеопороза уменьшается на 20% и риск перелома бедра составляет снизился на 35%
Терапия кальцием и витамином D	800-1000 мг кальция в день и 600-800 ME витамина D в день	Терапия назначается при приёме $\geq 7,5$ мг преднизолона ежедневно, доза не указана	Терапия при приёме ГКС в течение > 3 мес., доза не указана	Терапия назначается при снижении уровни кальция и витамина D
Порог для фармакологического вмешательства	• Все взрослые с предыдущим патологическим переломом; • Взрослые ≥ 40 лет с МПК Т -2,5 или менее, или FRAX риск $\geq 20\%$ для основного остеопоротического перелома или $\geq 3\%$ для перелома бедра; • Рассмотреть у взрослых ≥ 40 лет с риском FRAX от 10 до 19% для основных остеопоротических переломов или > 1 к 2,9% для перелома бедра, • Взрослые <40 лет с МПК Т ниже -3 и получающих > 7,5 мг преднизолона ежедневно,	• Взрослые с предыдущим переломом или принимающие > 15 мг преднизолона в день; • Женщины в постменопаузе и мужчины > 70 лет, получающие > 7,5 до 15 мг преднизолона ежедневно; • Пременопаузальны е женщины и мужчины моложе 70 лет > получающие 7,5-15 мг преднизолона в день с высокой степенью риска МПК (Т критерий не указан);	• Взрослые с предыдущим переломом или возрастом ≥ 70 лет или получающие $\geq 7,5$ мг преднизолона в день; • Взрослые без предшествующего перелома, младше 70 лет принимающие <7,5 мг преднизолона ежедневно с риском перелома по FRAX или МПК по Т-критерию выше порога лечения (варьируется в зависимости от региона)	• Взрослые с предыдущим остеопоротическим переломом или получающие $\geq 7,5$ мг преднизолона ежедневно; • Женщины и мужчины ≥ 70 лет

	- Взрослые с потерей МПК > 10% / год в бедре или позвоночнике, - Взрослые ≥ 30 лет, получающие ГКС ≥ 30 мг в день или высокую суммарную дозу (> 5 г в течение 1 года)	Взрослые, принимающие <7,5 мг преднизолона ежедневно с факторами высокого риска (Т-критерий не указан)		
Фармакологические вмешательства¶	- Терапия первой линии: пероральные бисфосфонаты; - Терапия второй линии (в порядке предпочтения): внутривенно бисфосфонаты, терипаратид, деносумаб, ралоксифен (только у женщин в постменопаузе, когда другие перечисленные препараты второй линии не подходят)	Бисфосфонаты в соответствии с пороговыми значениями и факторами риска (снижение МПК, женский пол, возраст ≥ 70 лет, постменопаузальный статус, ИМТ ниже нормального диапазона, предыдущий перелом)	Терапия первой линии: бисфосфонаты или терипаратид	- Терапия первой линии: пероральные бисфосфонаты; - Терапия второй линии: внутривенные бисфосфонаты или терипаратид
Продолжительность фармакологического вмешательства	- При приёме ГКС > 5 лет, лечение продолжить, при наличии среднего или высокого риска; - При приеме ГКС до 5 лет, продолжить лечение остеопороза в течение 5 лет, если риск умеренный или высокий; - Прекратить лечение остеопороза, при окончании терапии ГКС, если низкий риск	Не указано.	В течение продолжительности терапии глюкокортикоидами	В течение продолжительности терапии глюкокортикоидами

Список литературы

1. Overman R.A. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective / R.A. Overman, J.Y. Yeh, C.L. Deal // Arthritis Care Res. (Hoboken) – 2013. – № 65. – P. 294–8.
2. Fractures after rheumatoid arthritis. A population-based study / J.R. Hooyman, L.J. [et al.] // Arthr. Rheum. – 1984. – № 12. – P. 1353–1361.
3. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis / J.N. Hoes[et al.] // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. P. 1833–8.
4. Cooper C. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture / C. Cooper, C. Coupland, M. Mitchell // Ann. Rheum. Dis. – 1995. – Vol 54. – P. 49–52.
5. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy / De Vries[et al.] // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56. – P. 208–14.
6. American College of Rheumatology. Task force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis / C. Braegger, [et al.] // Arthr. Rheum. – 1996. – Vol 39. – P 1791–1801.
7. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Royal College of Physicians of London, 2002, // [Электронный ресурс]. URL: www.rcplondon.ac.uk. (дата обращения: 10.02.2019).
8. Weinstein R.S. Glucocorticoid-induced bone disease // N. Engl J Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 62–70.
9. Weinstein R.S. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2012. – Vol. 41. – P. 595–611.
10. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial / S.T. Harris [et al.] // JAMA. – 1999. – Vol. 282. – P. 1344–1352.
11. Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women / M.R. McClung[et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 333–340.
12. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз / И.С. Дыдыкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 1. – С 69–75.

13. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses / T.P. van Staa, [et al.] // *Rheumatology*. – 2000. – Vol. 39, 12. – P. 1383–9.
14. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease / A. Jones [et al.] // *The Cochrane Library*. Issue I. – 2004. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cochrane.org/CD003537/AIRWAYS> (дата обращения: 10.02.2019).
15. Long-term use of inhaled corticosteroids in COPD and the risk of fracture / A.V. Gonzalez, [et al.] // *Chest*. – 2018. – Vol. 153. – P. 321–8.
16. Inhaled corticosteroids and hip fracture / R.B. Hubbard [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care Med*. – 2002. – Vol. 166. – P. 1563–66.
17. Health Care Guideline: diagnosis and treatment of osteoporosis / S. Allen [et al.] // *Institute for Clinical System Improvement*. – 2004. [Электронный ресурс]. URL: www.icsi.org (дата обращения: 10.02.2019).
18. Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз у неврологических больных: мероприятия по профилактике и лечению / К.В. Антонова [и др.] // *Нервно-мышечные болезни*. – 2018. – Том 7. – С 10–20.
19. The disconnect between better quality of glucocorticoid-induced osteoporosis preventive care and better outcomes: a population-based cohort study / S.R. Majumdar [et al.] // *J. Rheumatol*. – 2013. – Vol. 40, 10. – P. 1736–1741.
20. Osteoporosis prevention among chronic glucocorticoid users: results from a public health insurance database / S. Trijau [et al.] // *RMD* – 2016. – Open 2, e000249.
21. Effectiveness of oral bisphosphonates in reducing fracture risk among oral glucocorticoid users: three matched cohort analyses / M.A. Amiche [et al.] // *J. Bone Miner. Res*. – 2017. – Vol. 33. – P. 419–429.
22. Comparison of trabecular bone architecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis / L. Dalle Carbonare, [et al.] // *J. Bone Miner. Res*. – 2001. – Vol.16. – P. 97–103.
23. Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts / K. Ohnaka [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. – 2005. – Vol. 329. – P. 177–181.

24. Protection from glucocorticoid-induced osteoporosis by anti-catabolic signaling in the absence of SOST/sclerostin / A.Y. Sato [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2016. – Vol. 31. – P. 1791–1802.
25. Sclerostin-antibody treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis maintained bone mass and strength / W. Yao [et al.] // Osteoporos. Int. – 2016. – Vol. 27,1. – P. 283–294.
26. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update // Endocrine. – 2018. – Vol. 61. – P.7–16.
27. Panday K. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies / K. Panday, A. Gona, M.B. Humphrey // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.– 2014. – Vol. 6. – P. 185–202.
28. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological role of GH/IGF-I and PTH/VITAMIN D axes, treatment options and guidelines / G. Mazziotti [et al.] // Endocrine. – 2016. – Vol. 54,3. – P. 603–611.
29. Glucocorticoids induce bone and muscle atrophy by tissue-specific mechanisms upstream of E3 ubiquitin ligases / A.Y. Sato [et al.] // Endocrinology. – 2017. – Vol. 158,3. – P. 664–677.
30. Баранова И.А. Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз: патогенез, профилактика, лечение // Современная ревматология. – 2008. – № 1 – С. 31–39.
31. American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis / L. Buckley [et al.] // Arthritis Care & Research. – 2017. – Vol. 69. – P. 1095–1110.
32. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, controlled study / R.F. Laan [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1993. – Vol. 119. – P. 963–8.
33. Influence of recency and duration of glucocorticoid use on bone mineral density and risk of fractures: population-based cohort study / S.R. Majumdar [et al.] // Osteoporos Int. – 2013. – Vol. 24. – P. 2493–8.
34. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Российская ассоциация по остеопорозу. / Л.И. Алексеева [и др.]. Ярославль: ИПК «Литера», 2016. – 24 с.

35. Лесняк О.М. Новая парадигма в диагностике и лечении остеопороза: прогнозирование 10-летнего абсолютного риска перелома (калькулятор FRAX) // Остеопороз и Osteопатии. – 2012. – №1. – С 23–28.
36. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy / E. Canalis [et al.] // Osteoporosis International. – 2007. – Vol. 18. – P. 1319–1328.
37. For the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis / J. Compston [et al.] // Archives of Osteoporosis. – 2017. – Vol. 12. – P. 43.
38. Incidence of symptomatic vertebral fractures in women of childbearing age newly treated with high-dose glucocorticoid / T. Sugiyama [et al.] // Gender Medicine. – 2010. – Vol. 7. – P. 218–229.
39. For the Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis / S. Lekamwasam [et al.] // Osteoporosis International. – 2012. – Vol. 23. – P. 2257–2276.
40. American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis / L. Buckley [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2017. – Vol. 69. – P. 1521– 37.
41. Национальное руководство Эндокринология под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко М.: GEOTAR-Медиа, 2016. – 1112 с.
42. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J. Kanis [et al.] // Osteoporos Int. – 2013. – Vol. 24,1. – P. 23–57.
43. The prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with immune thrombocytopenia receiving steroids: a British Society for Haematology Good Practice Paper / A. Quentin [et al.] // B.J.H. – 2019. – Vol. 1. – P. 1–8.
44. 1 National Osteoporosis Guideline Group: clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.sheffield.ac.uk/NOGG/> (2017). (дата обращения: 10.02.2019).
45. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women / T.E. Howe [et al.] // Cochrane Database Systematic Review. – 2011. CD000333.

46. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis / J. Homik [et al.] // Cochrane Database Systematic Review. – 2000. CD000952.
47. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / L.M. Buckley [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1996. – Vol. 125. – P. 961–8.
48. Vitamin D and calcium in the prevention glucocorticoid-induced osteoporosis: A3-year follow-up / J.D. Adachi [et al.] // J. Rheumatol. – 1996. – Vol. 23. – P.995–1000.
49. Салухов В.В. Костные и внекостные эффекты витамина D а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита / В.В. Салухов, Е.А. Ковалевская, В.В. Курбанова // Медицинский совет. – 2018. – № 4 – С. 90–98.
50. Ringe J.D. Кальций, витамин D и его метаболиты в лечении остеопороза, связанного с длительным приёмом глюкокортикоидов // РМЖ. Остеопороз и остеопатии. – 2002. – № 1. – С 1022.
51. Comparative studies on effect of risedronate and alfacalcidol against glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatoid arthritic patients / S. Yamada [et al.] // Yakugaku Zasshi. – 2007. – Vol. 127. – P. 1491–6.
52. Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. Hakala [et al.] // Scand. J. Rheumatol. – 2012. – Vol. 41. – P. 260–6.
53. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update // Endocrine. – 2018. – Vol. 61. – P.7–16. [Электронный ресурс]. URL:<https://doi.org/10.1007/s12020-018-1588-2> (дата обращения: 10.02.2019).
54. Epidemiology and postoperative outcomes of atypical femoral fractures in older adults: a systematic review / K.S. Khaw [et al.] // J. Nutr. Health Aging. – 2017. – Vol. 21. – P. 83–91.
55. For the Joint IOF–ECTS GIO Guidelines Working Group. (2012) A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis / S. Lekamwasam [et al.] // Osteoporosis International. – 2012. – Vol. 23. – P. 2257–2276.

56. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial / P.D. Miller [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 316. – P. 722–33.

57. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial / C.C. Glüer [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2013. – Vol. 28. – P. 1355–68.

58. Effect of denosumab compared with risedronate on percentage change in lumbar spine BMD at 12 months in subgroups of glucocorticoid-treated individuals / K. Saag [et al.] // American Society of Bone and Mineral Research Annual Meeting Abstracts. – 2017. FR0301 S109. [Электронный ресурс]. URL: <https://acrabstracts.org/abstract/subgroup-analysis-of-the-effect-of-denosumab-compared-with-risedronate-on-percentage-change-in-lumbar-spine-bone-mineral-density-at-24-months-in-glucocorticoid-treated-individuals>. (дата обращения: 10.02.2019).

59. Raloxifene for prevention of glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomised double-blinded placebo-controlled trial / C.C. Mok [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 70. – P. 778–84.

60. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women / E. Barrett-Connor [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 125–37.

61. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis / A. Cranney [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2000. – Vol. 2: CD001983.

62. РЛС. [Электронный ресурс]. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_2097.htm#protivopokazaniya. (дата обращения: 10.02.2019).

63. Green S.B. Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes / S.B. Green, A.L. Pappas // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2014. – Vol. 71. – P. 2029–36.

64. Effect of risedronate on bone in renal transplant recipients / M. Coco [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2012. – Vol. 23. – P. 1426–37.

65. Comment on 2017 American college of rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis / M. Maricic [et al.] // Arthritis Care Res. – 2017. [Электронный ресурс]. URL: <https://doi.org/10.1002/acr.23424/> (дата обращения: 10.02.2019).

66. Buckley L. Glucocorticoid–Induced Osteoporosi / L. Buckley, B. Mary, M.D. Humphrey // The new England journal of medicine. – 2018. – Vol. 5. – P 2574–2556.

67. Phillip C. Witcher. Sclerostin neutralization unleashes the osteoanabolic effects of Dkk1 inhibition / C. Witcher Phillip, G. Gabriela Loots, G. Robling Alexander // JCI Insight. – 2018. – Vol. 3, 11. :e98673. [Электронный ресурс]. URL:<https://doi.org/10.1172/jci.insight.98673>. (дата обращения: 12.02.2019).