

ГЛАВА 11. ПРОБЛЕМА ОСТЕОПОРОЗА В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

И.А. Баранова

CHAPTER 11. OSTEOPOROSIS-ASSOCIATED CHALLENGES IN PULMONOLOGY

Irina A. Baranova

Остеопороз – распространенное коморбидное заболевание и осложнение у пациентов с респираторной патологией, влияющее на тактику ведения и ухудшающее прогноз. Последствиями остеопорозных переломов позвонков и ребер являются боль, нарушение экскурсии грудной клетки, эвакуации мокроты. Возрастает риск развития пневмонии. Деформация грудной клетки и выраженный грудной кифоз способствуют нарушению эффективной вентиляции, снижению легочных функциональных показателей и прогрессированию дыхательной недостаточности. У больных снижается уровень физической активности. Переломы проксимального отдела бедра приводят к иммобилизации, что также влияет на функцию легких, необходимости постороннего ухода, летальным исходам.

Остеопороз – это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящими к хрупкости костей и развитию переломов. Остеопорозные переломы возникают при минимальной травме или спонтанно, имеют различную локализацию, но наиболее типичными являются переломы тел позвонков, проксимальных отделов бедренной и плевой костей, дистального отдела лучевой кости.

В физиологических условиях костная ткань постоянно обновляется: процесс резорбции старой кости остеокластами сменяется образованием остеобластами новой ткани с последующей ее минерализацией. При остеопорозе динамическое равновесие этих процессов нарушается: резорбция костной ткани не компенсируется процессом ее формирования. Процесс костного ремоделирования находится под контролем множества факторов, таких как гормоны, факторы роста, цитокины и пр.

Остеопороз имеет много причин: первичный связан с возрастными нарушениями, вторичный развивается вследствие тяжелых заболеваний и применения лекарственной терапии.

Этиология и патогенез

К основным причинами развития остеопороза и остеопорозных переломов у пациентов с бронхолегочными заболеваниями относят гипоксию, вос-

палительный процесс, терапию глюкокортикостероидами (ГКС). Другими факторами риска являются табакокурение, нарушение физической активности, дефицит витамина D. И, наконец, известными и распространенными факторами риска остеопороза любой этиологии считаются женский пол, пожилой возраст, низкая масса тела, ранняя менопауза, нарушения питания и генетическая предрасположенность (рис. 1).

Воспалительный процесс

Наиболее изучена роль воспалительного процесса в патогенезе развития остеопороза при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и муковисцидозе (МВ). Клетки воспаления (нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты и др.) продуцируют цитокины: интерлейкин (IL)-1 β , фактор некроза опухоли (TNF)- α , IL-6, IL-17 и др. При тяжелом течении заболевании и в период обострения повышение уровня медиаторов, цитокинов происходит не только локально, но и системно.

Воспалительные цитокины воздействуют на один из основных механизмов регуляции метаболизма костной ткани – лиганд-рецепторную систему OPG/RANK/RANKL. Лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B (*receptor-activator of nuclear factor kappa-B ligand* – RANKL) секретируется остеоцитами и остеобластами и специфически связывается с рецептором-активатором ядерного каппа-B (RANK) на предшественниках остеокластов. Взаимодействие RANKL-RANK увеличивает остеокластогенез, способствуя дифференцировке предшественников остеокластов в зрелые остеокласты. Остеопротегерин (OPG) вырабатывается в остеобластах и костных стромальных клетках и имеет структуру, сходную с RANK-рецептором. OPG действует как рецептор-приманка, связывая и нейтрализуя RANKL, тем самым подавляет остеокластогенез. Цитокины смещают баланс оси OPG/RANK/RANKL в сторону RANKL, что приводит к дифференцировке остеокластов, усилению их функции, увеличению резорбции кости и снижению прочности кости [1].

Под действием воспаления изменяется также соотношение матриксных металлопротеиназ (ММП),

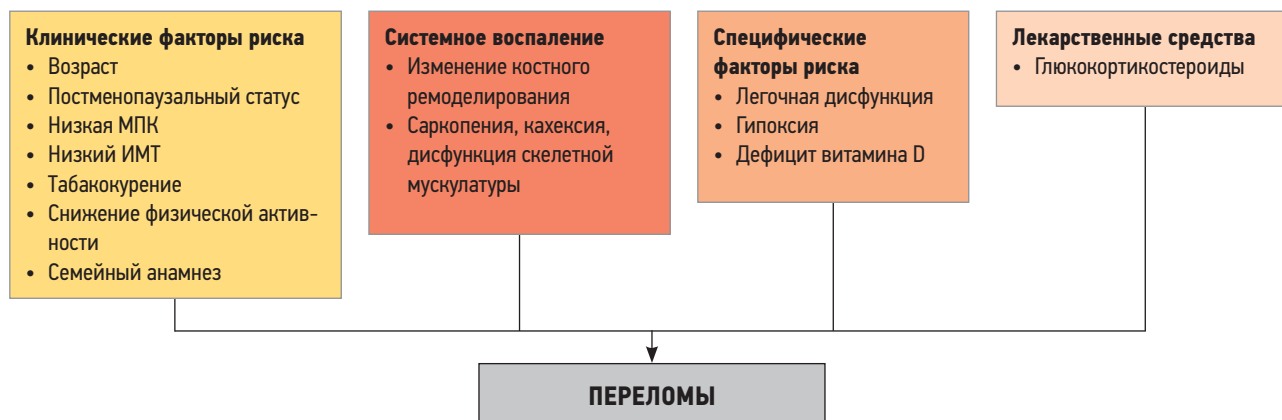


Рис. 1. Основные факторы риска остеопороза у пациентов с бронхолегочными заболеваниями
Примечание: МПК – минеральная плотность кости; ИМТ – индекс массы тела.

прежде всего ММП-9, и их тканевых ингибиторов (ТИМП). ММП представляют собой протеолитические ферменты. Они участвуют в воспалительном процессе и разрушении внеклеточного матрикса. Известно, что соотношение ММП-9/ТИМП-1 определяет баланс между деструкцией и репарацией легочной ткани [2]. ММП, включая ММП-9, также участвуют в деградации костного коллагена при резорбции костной ткани остеокластами, а ТИМП-1 предотвращает этот процесс [3]. У пациентов с ХОБЛ и остеопорозом определены повышение концентрации ММП-9 и соотношения ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке крови, а также положительная корреляция между ММП-9 и TNF- α , RANKL/OPG [4].

Гипоксия

В условиях гипоксии происходит увеличение количества остеокластов и снижения числа остеобластов. Нарушение костного метаболизма обусловлено многими факторами, в частности снижением антиоксидантной активности и накоплением активных форм кислорода (АФК). Под действием АФК нарушаются дифференцировка и активность остеобластов, и, напротив, снижается апоптоз остеокластов, изменяется минерализация кости [5, 6]. Увеличивается экспрессия катепсина К и тартрат-резистентной щелочной фосфатазы, что также спо-

собствует остеокластогенезу. Гипоксия усиливает эффект воспаления. Переход на анаэробное дыхание и накопление лактата оказывает негативное влияние на формирование костной ткани [6].

Важную роль в развитии остеопороза при гипоксии играет индуцированный гипоксией фактор-1 α (*hypoxia-inducible factor-1 α* – HIF-1 α), оказывающий двойственный эффект на костный метаболизм. С одной стороны, он предотвращает апоптоз остеобластов, вызванный АФК [7]. С другой стороны, чрезмерная гипоксия приводит к резорбции кости, и HIF-1 α может повышать экспрессию RANKL и усиливать дифференцировку остеокластов [8].

Терапия глюкокортикостероидами

В низкой физиологической концентрации ГКС являются важными регуляторами дифференцировки мезенхимальных стромальных клеток и развития кости, а также транспорта кальция в почках и кишечнике. В супрафизиологической (например, фармакологической) концентрации они, напротив, оказывают прямое негативное воздействие на костные клетки и имеют опосредованные эффекты для метаболизма костной ткани (табл. 1). Значительная гетерогенность в индивидуальной чувствительности к благоприятным и неблагоприятным эффектам лечения может быть связана с полиморфизмами

Таблица 1. Патофизиология глюкокортикоид-индуцированного остеопороза

Прямое воздействие на костные клетки:			Непрямое воздействие на кости	Воздействие на мышцы
остеобласты	остеоциты	остеокласты		
<ul style="list-style-type: none"> ↓ остеобластогенеза; ↑ апоптоза; ↓ активности; ↓ синтеза протеинов костного матрикса 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ апоптоза; ↓ функций 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ остеокластогенеза; ↑ активности 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ гормонов роста, IGF-1, IGF-1-связывающего белка; ↑ синтеза интерстициальной коллагеназы в остеобластах; ↓ абсорбции кальция в кишечнике; ↓ реабсорбции кальция в почках; изменение секреции ПТГ; ↓ половых гормонов 	<ul style="list-style-type: none"> Снижение массы и функции

Примечание: IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; ПТГ – паратиреоидный гормон.

глюкокортикоидных рецепторов [9] и активностью 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа [10].

Основным действием ГК является нарушение костного формирования, ключевым механизмом которого является подавление канонического Wnt-сигнального пути, что обуславливает нарушение дифференцировки остеобластов и их апоптоз [11]. Помимо этого, происходит апоптоз остеоцитов, в результате чего ухудшаются биомеханические свойства кости, ее васкуляризация, гидратация, снижаются качественные характеристики [12]. Влияние на остеокласты менее изучено: как считается, в первые месяцы терапии ГКС увеличивается резорбция костной ткани, что быстро приводит к снижению минеральной плотности кости (МПК) и развитию переломов. Этот процесс обусловлен увеличением продукцией RANKL и снижением выработки OPG остеобластами и остеоцитами, а также увеличением экспрессии макрофагального колониестимулирующего фактора остеобластами. Со временем воздействие ГКС на остеокласты ослабевает в результате уменьшения количества остеобластов и остеоцитов [13, 14].

Помимо прямого влияния на костные клетки ГКС оказывают не прямое воздействие. Снижается выработка гормона роста, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), IGF-1-связывающего белка. В остеобластах увеличивается синтез фермента, разрушающего коллаген I типа. Изменяется гомеостаз кальция: уменьшается всасывание кальция в кишечнике и реабсорбция кальция в почечных канальцах. На ранних сроках терапии ГКС может развиваться вторичный гиперпаратиреоз. Снижается секреция гонадотропинов, что приводит к снижению уровня эстрогена и тестостерона и усилению резорбции костной ткани [14].

Помимо воздействия на кость, избыток ГКС негативно влияет на силу и массу мышц, способствуя увеличению риска падений. Хотя механизмы развития атрофии мышц, вызванные воздействием ГКС, еще недостаточно изучены, предполагаются повышение регуляции генов, связанных с атрофией мышц (*Atrogin1*, *MuRF1* и *MUSAI*), и увеличение экспрессии компонентов сигнального пути *Notch* в мышцах [15]. Избыток ГКС приводит к повышению деградации протеинов миофибрилл [16]. Повышение риска падений также связано с другими нежелательными эффектами ГКС, например снижением зрения и нейропсихологическими нарушениями.

Низкий уровень витамина D

У пациентов с бронхолегочными заболеваниями часто наблюдается недостаток и дефицит витамина D. Это связано с неправильным питанием, снижением синтеза витамина D из-за старения кожи, сокращением времени пребывания на солнце из-за ограниченной активности, с почечной дисфункцией и повышенным метаболизмом витамина D в связи с использованием ГКС [17]. Витамин D — один из основных гормонов, участвующих в метаболизме

кальция в организме человека, поэтому его низкий уровень приводит к костно-мышечным нарушениям. Описано также множество некальциемических эффектов дигидроксивитамина D — 1,25(OH)₂D, включая воздействие на иммунный статус, защиту от вирусных и бактериальных инфекций, регуляцию воспалительного ответа, ремоделирование дыхательных путей [18]. По некоторым данным, дефицит витамина D повышает риск развития ХОБЛ в 1,77 раза, а ее тяжелого течения — в 2,83 раза [19]. Напротив, при добавлении витамина D улучшались показатели функции внешнего дыхания (ФВД): объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ); также уменьшались выраженность симптомов ХОБЛ и частота обострений, повышалась переносимость физических нагрузок по результатам 6-минутного шагового теста [20, 21].

Табакокурение

Описано прямое токсическое влияние компонентов табачного дыма на костную ткань, снижение абсорбции кальция в кишечнике, повышение уровня эндогенного кортизола. Табакокурение является независимым от МПК фактором риска развития переломов. У курящих по сравнению с некурящими риск остеопоротических переломов увеличивается в 1,29 раза, переломов бедра — в 1,84 раза [22].

Особенности течения остеопороза при различных заболеваниях

Хроническая обструктивная болезнь легких

Остеопороз и остеопорозные переломы развиваются как у принимающих, так и не принимающих ГКС пациентов. Метаанализ 58 исследований показал, что риск остеопороза при ХОБЛ повышается в 2,83 раза вне зависимости от наличия других факторов [23]. Частота выявления низких показателей МПК при остеоденситометрии довольно высокая: остеопения — 39,9%, остеопороз — 37,6% [24]. Остеопороз может развиваться у больных при любой тяжести ХОБЛ, однако его вероятность увеличивается у пациентов с выраженными симптомами, низкими показателями ФВД, частыми обострениями [25, 26]. Умеренная и тяжелая эмфизема оказалась независимым предиктором снижения МПК в динамике [27]. По мнению некоторых авторов, ХОБЛ является одной из основных причин развития остеопороза у мужчин, наряду с пожилым возрастом, приемом ГКС, андроген-депривационной терапией по поводу рака предстательной железы [28].

Переломы костей при ХОБЛ могут наблюдаться при показателях МПК, соответствующих не только остеопорозу, но и остеопении, и даже в норме [29]. Наиболее часты переломы тел позвонков, проксимального отдела бедренной кости, нередко переломы ребер. После первого перелома риск последующих значительно возрастает. По данным одного из ис-

следований, в течение 2 лет после первого перелома повторные переломы наблюдались у $> 1/2$ пациентов, через год риск новых переломов возрастал в 5,1 раза, через 3 года — в 3,6 [30]. Пациенты с ХОБЛ и переломами позвонков чаще обращаются за медицинской помощью, более длительно находятся на стационарном лечении по поводу основного заболевания, чем больные ХОБЛ без переломов [31].

Несмотря на значительное улучшение качества оказания хирургической помощи прогноз у больных ХОБЛ с переломами позвонков и шейки бедра остается плохим. В целом ряде исследований продемонстрирована высокая ранняя и поздняя послеоперационная летальность. В послеоперационный период чаще наблюдались сердечно-легочные, инфекционные осложнения, прогрессировала почечная недостаточность, наблюдалось расхождение краев ран и т. д. [32–34].

В идеале диагностика остеопороза, включая проведение остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (*dual energy X-ray absorptiometry* — DXA), должно проводиться всем больным ХОБЛ. При ограниченных возможностях следует выполнить DXA у пациентов с выраженными симптомами и частыми обострениями, с $ОФВ_1 < 50\%$ ^{долж.} тяжелой эмфиземой, низким индексом массы тела (ИМТ), при длительном приеме ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в высоких дозах или пероральных ГКС в любой дозировке.

Муковисцидоз

Прогресс в диагностике, в т. ч. неонатальной, и лечении привел к значительным изменениям продолжительности жизни при МВ. В 1938 г., в год описания болезни, 70 % заболевших погибали в течение первого года жизни. По текущим прогнозам, $1/2$ больных МВ, родившихся в период 2018–2022 гг., проживет ≥ 56 лет [35]. С увеличением продолжительности жизни появилась необходимость ранней диагностики различных коморбидных заболеваний, в т. ч. остеопороза.

Снижение МПК у больных МВ было впервые описано в 1979 г. [36], к настоящему времени выполнено большое число исследований среди детей, подростков и взрослых. Распространенность низких показателей МПК варьируется от 20 до 35% [37]. Изменения костной ткани не ограничиваются низкой костной массой. У больных в терминальной стадии заболевания выявлены изменения архитектоники костной ткани, дисбаланс ее ремоделирования, увеличение микроповреждений [38]. При гистоморфометрическом анализе посмертных биоптатов тел позвонков определена тяжелая кортикальная и трабекулярная остеопения с уменьшением количества остеобластов и увеличением числа остеокластов [39].

Наиболее часто встречаются переломы позвонков и ребер [38]. По данным метаанализа 2010 г.,

совокупная распространенность рентгенологически подтвержденных переломов позвонков и периферических переломов составила 14,0 и 19,7% соответственно [40]. У тяжелых больных МВ, нуждающихся в трансплантации легких, частота переломов позвонков и периферических переломов была в 2 раза выше по сравнению с популяционными данными у лиц того же возраста и пола (женщины 16–34 лет и мужчины 25–45 лет). Патологический угол грудного кифоза вследствие деформаций позвонков был определен у $> 60\%$ пациентов с МВ. Степень его выраженности превышала обычно наблюдаемую у людей на 30 старше (в возрасте > 60 лет) [41]. Как уже упоминалось, деформация грудной клетки сопровождается снижением легочных функциональных показателей и прогрессированием дыхательной недостаточности.

Предполагается, что в развитии остеопороза у больных МВ участвуют много факторов. Некоторые из них широко известны: мальабсорбция и связанный с ней дефицит витамина D, низкий ИМТ, снижение физической активности, терапия ГКС, задержка пубертата и гипогонадизм, сахарный диабет (СД). В молодом возрасте не происходит достижения пика костной массы, что, безусловно, способствует низким показателям МПК у взрослых [37]. Другие факторы более специфичны для МВ. К ним относятся тяжесть легочной инфекции и системного воспалительного процесса, а также влияние мутации трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) на костный метаболизм [42].

У больных МВ в период обострения легочной инфекции отмечено повышение числа потенциальных предшественников остеокластов в периферической крови, которое снижалось после курса антибактериальной терапии [43]. Выявлена положительная корреляция между количеством и активностью остеокластов и уровнем TNF- α и IL-6 сыворотки крови [44].

Экспрессия CFTR происходит в остеокластах, остеобластах, остеоцитах и их предшественниках [45], поэтому изменение функции CFTR может приводить к нарушению развития остеобластов, остеокластов и ухудшению ремоделирования кости. Остеобласты с F508del-мутацией CFTR продуцируют меньше проостеобластных факторов, простагландин E2 (PGE2) и OPG, но большее количество RANKL по сравнению с остеобластами с нормальной функцией CFTR. Эти данные свидетельствуют о возможном дефекте активации сигнального пути Wnt/ β -катенин, который является основным для созревания остеобластов [37]. Синтез провоспалительных цитокинов, приводящий к активации сигнального пути NF- κ B (нуклеарный фактор каппа-B), продукция макрофагального колониестимулирующего фактора моноцитами приводят к усилению дифференцировки и активности остеокластов [37]. Таким образом, при МВ нарушаются процессы как костного формирования, так и костной резорбции.

Взаимосвязь генетической составляющей с МПК удалось выявить не во всех клинических исследованиях, в некоторых из них определена нормальная костная масса у пациентов с хорошим статусом питания и неизменной легочной функцией, прежде всего в детском возрасте, снижение МПК и появление переломов наблюдалось по мере прогрессирования заболевания. По данным исследования, проведенного на крупной российской выборке взрослых больных МФ, отсутствовала взаимосвязь МПК и уровней костных биохимических маркеров с мутациями гена *CFTR*, в т. ч. F508del, CFTRdele2,3(21kb), а также с «мягким» или «тяжелым» генотипами [46]. О связи костных нарушений с генетической составляющей свидетельствуют исследования на животных. Разработка моделей мышей с делецией *CFTR* или с мутацией F508del позволила определить роль *CFTR* в биологии кости без влияния искажающих факторов, таких как хроническая инфекция легких и/или мальабсорбция. Изменения МПК и архитектоники были обнаружены у мышей и крыс с дефицитом *CFTR* при отсутствии других явных симптомов заболевания [47, 48].

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ [49], исследование МПК методом DXA должно проводиться детям старше 8 лет. Более ранняя диагностика назначается при наличии таких факторов риска, как низкий ИМТ (< 90% идеального ИМТ), активность легочного заболевания ($ОФВ_1 < 50\%_{\text{долж.}}$), длительная (≥ 3 мес.) терапия пероральными ГКС, задержка полового созревания, гипогонадизм, наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе.

Повторные исследования рекомендовано проводить детям, подросткам и взрослым до 50 лет:

- через ~ 5 лет, если Z-критерий выше –1 стандартного отклонения (SD) и пациент клинически стабилен;
- каждые 2 года, если Z-критерий находится между –1 и –2 SD;

- каждый год, если Z-критерий –2 SD и ниже или есть низкоэнергетические переломы в анамнезе или имеются значимые факторы риска остеопороза [49].

Тактика обследования мужчин в возрасте ≥ 50 лет и женщин в период постменопаузы не отличается от общепринятых рекомендаций. Пациентам с высоким риском переломов следует назначить лечение. Определение групп высокого риска зависит от анамнеза переломов, клинических факторов риска и показателей МПК [50] (табл. 2).

К основной группе лекарственных средств, используемых в лечении больных МВ, относят бисфосфонаты. Следует принять во внимание, что контроль за воспалительным процессом, без сомнения, позволяет улучшить состояние костной ткани. Новые интересные данные были получены в отношении влияния патогенетической терапии МВ на костную ткань. У взрослых, получавших ивакафтор, наблюдалось улучшение архитектоники кортикальной ткани по данным периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) [50] и увеличение МПК [51]. В пилотном исследовании пациентов, принимавших Трикафту®, продемонстрировано повышение МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости, а также улучшение параметров состава тела [52]. Фармакологическая модуляция *CFTR* снижала соотношение RANKL/OPG в остеобластах с мутацией delF508 *CFTR* [53].

Саркоидоз

Остеопороз при саркоидозе следует отличать от саркоидоза костей. Последний встречается редко (3–12% случаев) и, как правило, у пациентов с тяжелым течением заболевания и мультиорганными поражениями [54]. Литические очаги локализуются в позвонках, длинных трубчатых костях, костях таза и лопатке. В их диагностике информативны рентгенография, КТ, магнитно-резонансная томо-

Таблица 2. Группы высокого риска переломов переломов

Дети и подростки	Молодые взрослые (мужчины до 50 лет, женщины до менопаузы)	Мужчины в возрасте ≥ 50 лет, женщины в постменопаузе
Компрессионный перелом позвонка (независимо от показателей МПК) <i>или</i> МПК по Z-критерию ≤ -2 SD*, <i>и</i> переломы костей конечностей, <i>и/или</i> ожидание трансплантации легких или состояние после трансплантации легких, <i>и/или</i> текущая терапия сГКС ≥ 3 мес.	Анамнез низкотравматичного перелома <i>или</i> МПК по Z-критерию $\leq -1,5$ SD, <i>и</i> ожидание трансплантации легких либо состояние после трансплантации легких, <i>и/или</i> текущая терапия сГКС ≥ 3 мес., МПК по Z-критерию ≤ 2 SD, <i>и</i> снижение МПК на $\geq 4\%$ за год	Анамнез низкотравматичного перелома, <i>или</i> МПК по T-критерию $\leq -2,5$ SD, <i>или</i> МПК по T-критерию от –1 SD до –2,4 SD <i>и</i> высокий риск переломов по FRAX, превышающий порог вмешательства, <i>и/или</i> ожидание трансплантации легких или состояние после трансплантации легких

Примечание: * – у детей Z-критерий минеральной плотности кости, измеренной методом DXA, должен быть скорректирован с учетом Z-критерия роста, чтобы учесть низкий рост; DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; МПК – минеральная плотность кости; сГКС – системные глюкокортикостероиды; FRAX – алгоритм расчета вероятности перелома в течение 10 лет (*fracture risk assessment tool*).

графия (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), радиоизотопное сканирование, однако только биопсия костной ткани позволяет уверенно говорить о наличии гранулематоза [55].

Изменения метаболизма кальция характерно для саркоидоза и проявляются гиперкальциемией и гиперкальциурией. Частота гиперкальциемии по данным различных исследований варьирует от 3% до 18%, тогда как гиперкальциурия может наблюдаться в 20–40% случаев [56]. Эти нарушения связывают с изменениями синтеза витамина D. Следует учитывать, что у большинства больных отмечается низкое содержание неактивной формы витамина D – 25(ОН)D. По данным некоторых исследований, выраженный дефицит 25(ОН)D (< 10 нг/мл) выявлен у 49% пациентов [57]. Причиной повышения концентрации кальция в крови и в моче является рост уровня кальцитриола (1,25(ОН)₂D₃ – активного метаболита витамина D) в результате неконтролируемой продукции α₁-гидроксилазы активированными альвеолярными макрофагами и клетками саркоидной гранулемы (в норме этот фермент вырабатывается в почках). Под влиянием кальцитриола увеличивается всасывание кальция в кишечнике и его реабсорбция в почках. Нераспознанная постоянная гиперкальциемия и гиперкальциурия могут привести к развитию нефрокальциноза, нефролитиаза, почечной недостаточности.

Немногочисленны исследования остеопороза у больных саркоидозом. У пациентов, даже не принимавших ГКС, были выявлены нарушения костного обмена: определено повышение маркеров формирования и костной резорбции кости [58]. Установлена взаимосвязь между МПК и диффузионной способностью легких по монооксиду углерода (DL_{CO}). Частота переломов позвонков у пациентов с саркоидозом, получающих и не получающих системные глюкокортикостероиды (сГКС), была значительно выше, чем у лиц без этого заболевания [56].

Нарушения метаболизма кальция при саркоидозе влияют на тактику проведения профилактики и лечения остеопороза. Обычно назначение любого антиостеопоротического лекарственного средства сопровождается добавками кальция и нативного витамина D. Однако при саркоидозе, как и при других гранулематозных заболеваниях (туберкулезе, хронической грибковой инфекции и некоторых лимфомах), прием этих добавок может усугубить гиперкальциемию и гиперкальциурию. В тех случаях, когда врач все же назначает кальций и нативный витамин D, рекомендован тщательный мониторинг кальция в сыворотке крови и суточной моче. По мнению экспертов Эндокринного общества (*Endocrine Society*), 25(ОН)D в сыворотке крови у пациентов с гранулематозными заболеваниями, в т. ч. саркоидозом, следует поддерживать на уровне недостатка, не доводя до нормальных значений [59]. Не рекомендовано применять активные метаболиты витамина D (кальцитриол и альфакальцидол) в лечении остеопороза при саркоидозе [59].

Бронхиальная астма

Роль воспаления в развитии остеопороза у больных бронхиальной астмой (БА) не столь выражена, как при ХОБЛ и МВ. В нескольких поперечных исследованиях показано, что низкий уровень витамина D нарушает легочную функцию, увеличивает частоту обострений и снижает ответ на терапию ГКС. Однако до сих пор не ясен вопрос, позволяет ли добавление витамина D улучшить контроль за течением заболевания и снизить число обострений [60].

Благодаря успехам в лечении БА доля лиц, длительно принимающих пероральные ГКС, значительно сократилась. Основное внимание исследователей и врачей обращено на возможный риск развития остеопороза при длительном применении иГКС – наиболее распространенных противовоспалительных средств для лечения пациентов с БА. У большинства больных клинически эффективны низкие дозы иГКС. Однако ответ на эти препараты может варьироваться, и у части пациентов, несмотря на приверженность лечению и правильной технике ингаляции низких доз иГКС (с длительно действующими β₂-симпатомиметиками или без них), БА не контролируется, возникают обострения, что требует назначения средних доз иГКС. Высокие дозы применяются у очень небольшого числа больных, и длительное их использование может повышать риск развития местных и системных нежелательных эффектов [60].

Результаты исследований о влиянии иГКС на развитие остеопороза и переломов весьма противоречивы. По данным метаанализа *Cochrane Library*, основанного на 7 рандомизированных клинических исследованиях, у больных БА и легким течением ХОБЛ прием иГКС в течение 2–3 лет не привел к снижению МПК и повышению частоты переломов. Оценивалось действие беклометазона дипропионата и будесонида в дозах до 2 200 мкг в сутки, флутиказона пропионата – до 1 100 мкг в сутки. В своем заключении авторы метаанализа указали на необходимость длительных проспективных исследований для оценки эффекта средних и высоких доз иГКС [61].

Данные о негативном влиянии иГКС получены в наблюдательных исследованиях, уровень доказательности которых намного ниже, чем крупных рандомизированных клинических. Они не учитывают тяжесть основного заболевания, применение коротких курсов сГКС при обострении заболевания. Тем не менее по данным сравнительно недавнего метаанализа, включившего не только 6 рандомизированных контролируемых исследований, но и двадцать два наблюдательных (поперечных, случай-контроль и когортных) исследований у взрослых лиц с БА, не было выявлено влияния иГКС на МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости [62]. Лишь в отдельных исследованиях было показано, что применение высоких доз иГКС (> 120 мг в год) у пациентов с БА повышает риск остеопороза в 1,63 раза [63], а переломов –

в 1,19 раза [63, 64] по сравнению с лицами, не принимающими иГКС.

Таким образом, по безопасности иГКС значительно превышают сГКС. При оценке абсолютного 10-летнего риска переломов с помощью алгоритма FRAX (*fracture risk assessment tool*) прием иГКС не учитывают, во внимание принимают только терапию пероральными ГКС в течение ≥ 3 мес. Боязнь применения иГКС снижает приверженность лечению, а следовательно, приводит к плохому контролю заболевания. Увеличивается число обращений за неотложной помощью и госпитализаций, повышаются затраты здравоохранения. Обострения БА требуют назначения коротких курсов сГКС: по некоторым данным, 4–5 курсов этих препаратов на протяжении жизни достаточно, чтобы значительно повысился риск остеопороза, СД, катаракты, сердечной недостаточности и других нежелательных явлений [65].

Постоянное применение пероральных ГКС – вынужденная мера при тяжелой БА, которой можно избежать у большинства больных с помощью биологической терапии.

Интерстициальные заболевания легких

Развитие остеопороза при интерстициальных заболеваниях легких связано прежде всего с приемом сГКС. По данным большого числа исследований, постоянный прием пероральных ГКС в течение 3 мес. приводит к повышению риска переломов. В настоящее время принято делить суточные дозы пероральных ГКС на малые ($< 2,5$ мг в сутки), средние (2,5–7,5 мг в сутки) и высокие ($\geq 7,5$ мг). Крупное исследование, основанное на базах врачей общей практики в Великобритании, продемонстрировало взаимосвязь между суточной дозой пероральных ГКС и риском переломов. Так, относительный риск переломов позвонков по сравнению с контролем при дозе $< 2,5$ мг в сутки составил 1,55; при дозе 2,5–7,5 мг в сутки – 2,59; при дозе $\geq 7,5$ мг в сутки – 5,18; для перелома проксимального отдела бедра – 0,99; 1,77 и 2,27 соответственно [66]. У пациентов, принимающих суточные дозы 20 мг в сутки в эквиваленте к преднизолону, риск периферических переломов возрастал в 3 раза по сравнению с больными, получающими ≤ 5 мг в сутки [67]. Таким образом, увеличение риска переломов наблюдается уже при применении низких суточных доз, а с увеличением суточной дозы риск возрастает.

Трансплантация легких

Тяжелый остеопороз, часто развивающийся на фоне тяжелого течения заболевания и применения сГКС, является фактором риска неблагоприятных исходов после трансплантации легких, особенно если он ограничивает подвижность и реабилитацию пациентов [68]. По некоторым данным, его частота достигает 60% [69]. Потеря костной массы происходит наиболее быстро в первые 3–6 мес. после трансплантации, в эти же сроки наблюдается наибольшая

частота переломов. Риск переломов выше у пациентов с низкой костной массой до трансплантации, однако переломы могут возникать и у больных с нормальной МПК до операции; таким образом, изменение МПК не всегда предсказывают риск переломов.

Потере костной массы и переломам после трансплантации способствует иммуносупрессирующая терапия, особенно применение ГКС. Сначала вводят сГКС в высоких дозах, затем их постепенно уменьшают; однако нередким является увеличение суточной дозы при эпизодах отторжения или реакции «трансплантат против хозяина» [68]. Тем не менее суточные дозы и длительность приема ГКС в современной трансплантологии намного ниже, чем в прошлом [70]. Однако ингибиторы кальциневрина (циклоsporин и такролимус) также могут способствовать посттрансплантационной потере костной массы [68]. Частота переломов снижается через 6–24 мес. после трансплантации по мере снижения доз ГКС [68].

Критерии для назначения лечения остеопороза до трансплантации схожи с общепринятыми. Что касается периода после трансплантации, то единого мнения пока нет. Некоторые эксперты рекомендуют профилактическую медикаментозную терапию всем лицам, перенесшим трансплантацию легких, сердца, печени или стволовых клеток, для предотвращения потери костной массы и возникновения переломов [68]. Это связано с тем, что переломы могут произойти в первые месяцы после трансплантации, и МПК, как уже упоминалось, не является надежным показателем риска их развития. Кроме того, большинство пациентов после трансплантации получают ГКС в высоких дозах, т. е. $> 7,5$ мг в сутки в пересчете на преднизолон, в течение 3–6 мес. Другой подход к отбору пациентов, нуждающихся в антиостеопорозной терапии, более консервативный. Он основан на имеющихся рекомендациях по глюкокортикоидному остеопорозу: лечение назначают при наличии клинических факторов риска (возраст ≥ 65 лет, остеопорозные переломы в анамнезе) или МПК по Т-критерию $\leq -1,5$ SD. Продолжительность профилактической терапии для реципиентов трансплантата может составлять всего 1 год, что снижает опасения по поводу побочных эффектов и стоимости долгосрочной терапии бисфосфонатами [68].

Диагностика остеопороза

К основным исследованиям при остеопорозе относятся: клинический осмотр, остеоденситометрия, оценка риска основных остеопорозных переломов и переломов бедра по FRAX, рентгенография для подтверждения переломов, лабораторные исследования.

Клинический осмотр

Больные с переломами тел позвонков могут предъявлять жалобы на боли, ощущение «усталости» в спине при положении сидя или стоя. Однако

отсутствие таких жалоб не исключает переломы позвонков. Например, у больных, длительно принимающих ГКС, большинство переломов позвонков протекает бессимптомно и являются «случайной» находкой при рентгенографии, КТ или МРТ.

При сборе анамнеза следует обратить внимание на тяжесть основного заболевания, наличие сопутствующей патологии, проводимое лечение (например, суточную дозу и длительность приема пероральных ГКС), переломы в анамнезе (локализация, уровень травмы, давность), семейный анамнез остеопороза и остеопорозных переломов, вредные привычки (табакокурение, злоупотребление алкоголем), потребление содержащих кальций продуктов питания, падения.

Проводят полный осмотр, в т. ч. измеряют рост, массу тела, оценивают форму грудной клетки и осанку. О наличии переломов тел позвонков могут свидетельствовать некоторые клинические признаки: снижение роста, кифотическая деформация грудной клетки, относительное выпячивание живота в объеме и удлинение конечностей, появление складок кожи на спине и боках, уменьшение расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей меньше ширины 2 пальцев, невозможность выпрямиться до конца при измерении роста (появляется расстояние между ростомером и затылком).

При наличии в анамнезе патологических переломов крупных костей скелета (бедренной кости, тел(а) позвонков(а), множественных переломов) рекомендовано устанавливать диагноз остеопороза и назначать лечение независимо от результатов остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости или FRAX (при условии исключения других заболеваний скелета) [71].

У тяжелых больных нередко снижается масса и функция мышц, что может приводить к падениям и развитию переломов. Поэтому при клиническом осмотре необходимо оценить риск падений. Повышенный риск определяется:

- при выполнении теста «Встань и иди» (встать со стула, пройти 3 м и вернуться обратно) > 10 с;
- при стоянии на одной ноге с открытыми глазами < 10 с.

При выполнении тестов необходимо страховать пациента от падений. Кроме того, о высоком риске свидетельствуют невозможность пройти без остановки 100 м, невозможность подняться со стула без опоры на руки и частые падения в анамнезе.

Измерение плотности костной ткани

DXA поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра является основным методом исследования МПК. Исследование проводят для диагностики остеопороза и оценки эффекта терапии (не чаще 1 раза в 12 мес.). МПК оценивают в 3 основных областях: поясничном отделе позвоночника (L1–L4 или L2–L4), шейке (*Neck*) и во всем про-

ксимальном отделе (*Total*) бедренной кости. Диагноз остеопороза может быть поставлен на основании исследования дистального отдела предплечья ($1/3$ лучевой кости) методом DXA, если МПК ни поясничного отдела позвоночника, ни бедренной кости не могут быть надежно измерены или интерпретированы или если вес пациента превышает предельный вес для денситометра. Отчет по результатам исследования включает изображение области интереса, таблицу с цифровыми данными (исследуемая площадь (см²), содержание костного минерала (г), МПК (г/см²), T- и Z-критерии), график с референсными значениями и точкой, соответствующей МПК пациента.

В современной клинической практике индивидуальная МПК сравнивается с референсной базой данных. Для диагностики снижения МПК в зависимости от возраста используются T- или Z-критерии. T-критерий показывает, на сколько SD МПК у исследуемого выше или ниже среднего показателя пика костной массы молодых женщин в возрасте 20–29 лет. Z-критерий показывает, на какое число SD МПК исследуемого выше или ниже аналогичного среднего показателя у здоровых женщин и мужчин аналогичного возраста.

Оценка показателей у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше проводится по T-критерию в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1994 г.:

- норма: T-критерий ≥ -1 SD;
- остеопения: T-критерий от -1 SD до $-2,5$ SD;
- остеопороз: T-критерий $\leq -2,5$ SD;
- тяжелый остеопороз: T-критерий $\leq -2,5$ SD с наличием ≥ 1 остеопорозного перелома.

У пациентов, принимающих ГКС длительно, переломы возникают при более высоких показателях, чем у пациенток с постменопаузальным остеопорозом [72]. В ряде исследований, выполненных на различных популяциях, было отмечено увеличение риска переломов на фоне терапии ГКС у больных с нормальной или незначительно сниженной МПК, что обусловлено воздействием этих лекарственных препаратов на качество костной ткани. В связи с этим показанием для назначения лечения остеопороза у женщин в постменопаузе и у мужчин 50 лет и старше, начавшим или продолжающим длительную (≥ 3 мес.) терапию пероральными ГКС, является МПК по T-критерию $\leq -1,5$ SD, а не $\leq -2,5$ SD [71, 73]

У детей и подростков, женщин до менопаузы и мужчин до 50 лет МПК оценивается по Z-критерию. При МПК по Z-критерию $\leq -2,0$ SD дают заключение «низкая МПК для хронологического возраста» или «ниже ожидаемых по возрасту значений», а $> -2,0$ SD – «в пределах ожидаемых по возрасту значений». T-критерий не используется, и постановка диагноза остеопороза у этой возрастной категории при проведении остеоденситометрии неправомерна. При выявлении низкой МПК, не сопровождающейся низкоэнергетическими переломами, решение

о назначении лечения принимается только при учете всех факторов риска и на основе тщательного рассмотрения всей клинической ситуации [71].

Дополнительные остеоденситометрические технологии менее распространены. Количественная КТ позвоночника позволяет прогнозировать риск переломов позвонков у женщин в постменопаузе. Т-критерии шейки бедренной кости и всего проксимального отдела бедренной кости, рассчитанные на основе 2D-проеccionных данных количественной КТ, эквивалентны соответствующим Т-критериям DXA и могут быть использованы для диагностики остеопороза. Кроме того, Т-критерий шейки бедренной кости может быть введен в расчет FRAX.

Другие методы исследования МПК интенсивно развиваются, но в настоящее время пока не могут быть использованы для диагностики остеопороза и мониторинга лечения.

Трабекулярный костный индекс

Дополнительная программа для костного денситометра позволяет определить трабекулярный костный индекс (*trabecular bone score* – TBS) в ходе стандартной рентгенденситометрии поясничного отдела позвоночника. Это непрямой показатель трабекулярной архитектоники, позволяющий оценить риск остеопорозных переломов, особенно тел позвонков, качественнее, чем при обычном исследовании МПК. Особое значение TBS имеет для пациентов, принимающих ГКС. TBS можно ввести в алгоритм FRAX для более корректного подсчета риска переломов.

Оценка факторов риска и определение 10-летнего абсолютного риска переломов

Низкая МПК является значимым, но не единственным фактором риска переломов. По данным многих исследований, остеопорозные переломы происходят не только у лиц с остеопорозом, диагностированным на основании остеоденситометрии, но и у людей с более высокими показателями МПК. Это связано с тем, что остеопороз – мультифакторное заболевание, и в его развитии играют роль и другие факторы риска, которые повышают вероятность развития переломов, независимо от МПК. Все это послужило поводом для тщательного анализа и валидации с целью поиска клинических факторов риска, которые могли бы использоваться вместе с МПК или без нее для обеспечения более точного прогнозирования. По заказу ВОЗ такой анализ был проведен в Шеффилдском университете группой исследователей под руководством *J.A. Kanis* при поддержке ряда международных научных организаций, таких как Международный фонд остеопороза (*International Osteoporosis Foundation* – IOF), Национальный фонд остеопороза США (*National Osteoporosis Foundation* – NOF), Международное общество клинической денситометрии (*International Society for Clinical Densitometry* – ISCD) и Американ-

ское общество исследования костного и минерального обмена (*American Society of Bone and Mineral Research* – ASBMR). В результате многолетней работы, которая продолжается и в настоящее время, был разработан компьютеризированный алгоритм оценки риска переломов FRAX, которым может пользоваться любой врач.

FRAX позволяет подсчитать 2 показателя, отражающие 10-летнюю вероятность основных остеопорозных переломов (клинически манифестного перелома позвонка, переломов дистального отдела предплечья, проксимального отдела бедра или плечевой кости) и отдельно – перелома проксимального отдела бедра. Существует российская модель FRAX. Абсолютный риск переломов в течение 10 лет определяют на основе возраста, пола, ИМТ и клинических факторов риска (предшествующего остеопорозного перелома; перелома проксимального отдела бедра у родителей; курения в настоящее время; приема пероральных ГКС; ревматоидного артрита; заболеваний, которые могут привести к вторичному остеопорозу (в т. ч. ХОБЛ); приема алкоголя ≥ 3 единиц в день). Относительно приема ГКС следует заметить, что в расчет FRAX не включают пероральное применение в качестве заместительной терапии при надпочечниковой недостаточности, в интермиттирующем режиме, а также использование топических кортикостероидов и иГКС, даже в высоких дозах [74]. FRAX можно определить как без учета данных остеоденситометрии (например, при отсутствии доступа к денситометрическому оборудованию), так и введя в соответствующую графу результаты МПК шейки бедра (г/см² или Т-критерий).

Алгоритм FRAX применяется у женщин после наступления менопаузы и мужчин в возрасте ≥ 50 лет, ранее не получавших лечения по поводу остеопороза. К нелеченым следует относить больных: ранее никогда не принимавших антиостеопоротические препараты; не принимавших бисфосфонаты в течение последних 2 лет (кроме тех пациентов, кто принимал пероральные бисфосфонаты < 2 мес.); не принимавших менопаузальную гормональную терапию, ралоксифен, кальцитонин, деносумаб, паратиреоидный гормон (ПТГ) в течение последнего года [75].

FRAX – быстрый и удобный алгоритм, однако имеет некоторые ограничения. Он неприменим к детям, женщинам в возрасте до менопаузы и мужчинам до 50 лет. Большинство показателей вводятся дихотомически («да / нет»), поэтому не учитываются локализация, давность и количество перенесенных остеопорозных переломов, длительность и интенсивность табакокурения, злоупотребления алкоголем, суточная доза и длительность терапии пероральными ГКС (за исключением того, что прием препаратов < 3 мес. вообще не рассматривается), тяжесть заболеваний, приводящая к развитию вторичного остеопороза.

В связи с этим были рассмотрены некоторые поправки для более точного расчета риска переломов.

Например, для пероральных ГКС по FRAX можно рассчитать риск только при приеме средних доз ГКС (2,5–7,5 мг в сутки в эквиваленте к преднизолону). Это означает, что при использовании более высоких доз ($\geq 7,5$ мг в сутки) риск будет занижен, а при меньших дозах ($< 2,5$ мг) – завышен [76, 77]. Поэтому были введены поправочные коэффициенты, которые могут быть использованы в расчете 10-летней вероятности остеопоротических переломов в зависимости от суточной дозы ГКС [78] (табл. 3). При приеме суточных доз $\geq 7,5$ мг в пересчете на преднизолон риск перелома проксимального отдела бедра увеличивается на 20%, основных остеопорозных переломов – на 15%.

В 2023 г. была опубликована версия FRAXplus [79], которая позволяет автоматически модифицировать результат расчета риска по FRAX. При этом учитываются определенные показатели.

- *Давность и локализация перенесенного перелома* для оценки ближайшего риска повторного перелома: наиболее высок риск последующих переломов в ближайшие 2 года; $> 1/3$ переломов происходит в течение 1-го года. Через 2 года риск снижается, но остается выше, чем в общей популяции. Помимо давности переломов учитывается локализация предшествующего перелома: перелом позвонка увеличивает ближайший риск до 22%, проксимального отдела бедренной кости – до 19%, плечевой кости – до 18%, дистального отдела предплечья – до 14% [80, 81].
- *Высокая доза ГКС ($\geq 7,5$ мг в сутки)*: FRAXplus дает более точный расчет по сравнению с ручным подсчетом, описанным выше.
- *TBS*: низкое значение связано с повышенным риском перелома, независимо от FRAX и МПК шейки бедра [82]. Поправка доступна, только если для расчета Т-показателя были выбраны приборы *Ge-Lunar (General Electric, США)* или *Hologic (Hologic, США)*.
- *Сахарный диабет*: хотя риск переломов при СД 1-го типа выше, чем по данным FRAX, пока отсутствуют эмпирические данные, на основании

которых можно было бы рекомендовать корректировку результатов. Однако FRAX явно недооценивает риск переломов у пациентов с СД 2-го типа, не зависящий от МПК. В связи с этим было предложено несколько методов коррекции результатов подсчета, самый простой из которых – ввести «да» в пункт по ревматоидному артриту. FRAXplus включает дополнительную поправку на продолжительность (< 5 лет, 5–10 лет, > 10 лет) СД 2-го типа, что также влияет на риск переломов.

- *Количество падений в течение последнего года* (0, 1, 2, 3 и более). Падения в анамнезе связаны с повышенным риском переломов бедра и основных остеопорозных переломов.
- *Явная разница в показателях МПК* по Т-критерию поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости при расчете риска основных остеопорозных переломов (при условии, если МПК включена в расчет FRAX). В калькулятор FRAX можно внести только значение МПК шейки бедренной кости. Однако у многих больных наиболее выраженные изменения наблюдаются в поясничном отделе позвоночника, что довольно часто происходит на фоне терапии пероральными ГКС.
- *Длина шейки бедренной кости* – независимый фактор риска ее перелома. Длина шейки больше средней величины увеличивает риск перелома бедра. И наоборот, при укорочении шейки бедренной кости риск снижается. FRAXplus позволяет корректировать вероятность перелома бедра по шкале FRAX для измеренного значения длины шейки бедренной кости. Этот показатель можно ввести, если МПК включена в расчет FRAX.

Результаты FRAX позволяют определить дальнейшую тактику ведения пациента. На рис. 2 и 3 показан порог вмешательства, с которым сравнивают полученный абсолютный риск основных видов остеопорозного перелома в течение 10 лет [83]. Сначала показатель FRAX с необходимыми поправками рассчитывают без учета данных остеоденситометрии. Если пересечение параметров

Таблица 3. Поправочные коэффициенты при расчете 10-летней вероятности перелома проксимального отдела бедра и основных остеопорозных переломов у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет в зависимости от дозы глюкокортикостероидов

Доза	В эквиваленте к преднизолону, мг в сутки	Усредненная поправка для всех возрастов
Перелом проксимального отдела бедра		
Низкая	$< 2,5$	0,65
Средняя	$\geq 2,5 - < 7,5$	Без поправки
Высокая	$\geq 7,5$	1,20
Основные остеопорозные переломы		
Низкая	$< 2,5$	0,8
Средняя	$\geq 2,5 - < 7,5$	Без поправки
Высокая	$\geq 7,5$	1,15

Примечание: например, риск основных остеопорозных переломов при расчете FRAX составляет 18%, но пациент принимает пероральные ГКС в суточной дозе 7,5 мг. С поправкой на высокую суточную дозу риск основных остеопорозных переломов составит $18\% \times 1,15 = 20,7\%$.

возраста и 10-летнего абсолютного риска приходится на красную зону графика (рис. 2), больному показано лечение без дополнительного исследования МПК. Если 10-летний риск находится в зеленой зоне графика, проводить дальнейшее обследование не нужно: пациент не нуждается в лечении. В таком случае с больным обсуждают меры профилактики развития остеопороза, а оценку риска перелома повторяют через 5 лет. Если 10-летний риск попадает на среднюю, оранжевую, зону (зону неопределенно-

сти), пациента следует направить на остеоденситометрию. Если полученные значения МПК соответствуют остеопении (Т-критерий от $-1,0$ и $-2,5$ SD) или даже норме, но имеются другие факторы риска, следует пересчитать по FRAX абсолютный риск с учетом данных МПК проксимального отдела бедра. Результат оценивают по графику с рис. 3. Если остеоденситометрия недоступна, результат расчета 10-летнего риска сразу оценивают по графику, показанному на рис. 3.

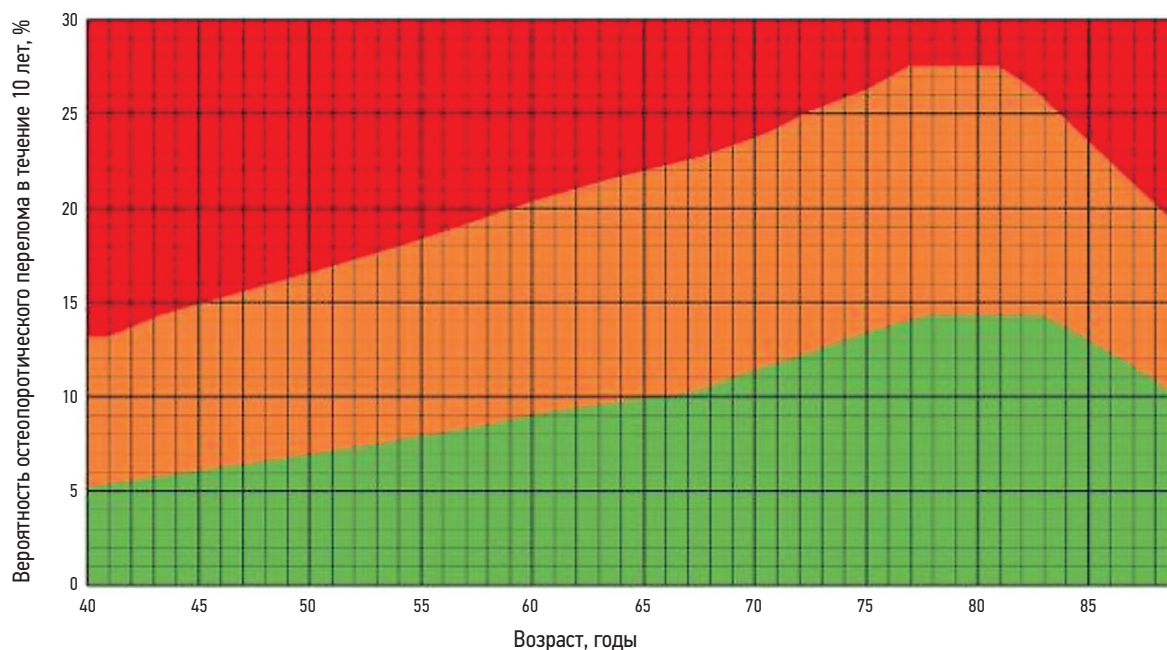


Рис. 2. Порог вмешательства при определении абсолютного риска основных видов остеопоротического перелома в течение 10 лет до исследования минеральной плотности кости

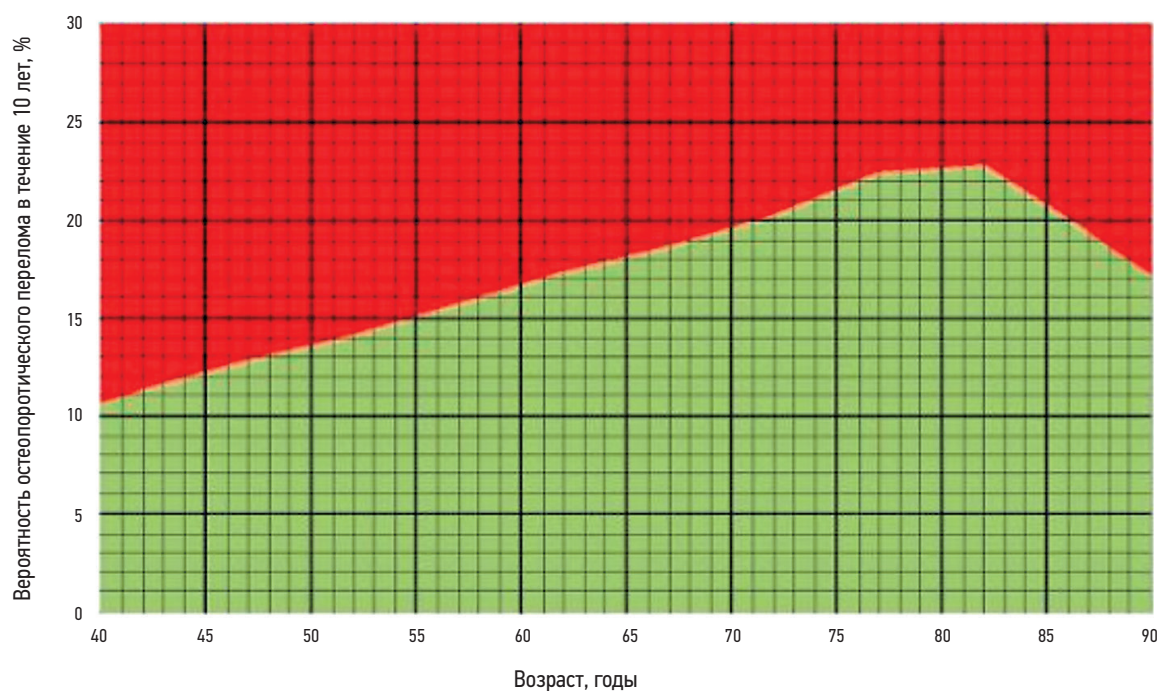


Рис. 3. Порог вмешательства при определении риска основных видов остеопоротического перелома в течение 10 лет после измерения минеральной плотности кости или при невозможности проведения остеоденситометрии

Следует обратить внимание, что исследования, оценивающие возможность выявлять мужчин с высоким риском переломов на основании рекомендованного в РФ порога вмешательства по FRAX, свидетельствуют о низкой доле мужчин, нуждающихся в терапии остеопороза. Среди мужчин с ХОБЛ подсчет FRAX с последующим сравнением результата с порогом вмешательства позволил обнаружить высокий риск только у 1,1% обследованных (но у 22,7% женщин) [84]. В связи с этим в консенсусе Российской ассоциации по остеопорозу предлагается назначать лечение остеопороза у мужчин при 10-летней вероятности основных остеопорозных переломов по FRAX $\geq 9\%$ [85].

В последние годы были четко определены категории риска, которые влияют на выбор лечебной тактики ведения пациентов (рис. 4). К категории очень высокого риска переломов относятся пациенты, у которых 10-летний риск переломов находится в красной зоне графика на рис. 2 и 4. Высокий риск переломов определяют, если 10-летний риск после перерасчета FRAX с учетом МПК находится в зоне от порога вмешательства до верхней границы оранжевой зоны. Низкий риск – это зона ниже порога вмешательства.

Рентгенологическое исследование

Стандартная рентгенография позвоночника грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции проводится исключительно для выявления деформаций позвонков. Основными показаниями к исследованию являются: кифоз, снижение роста на ≥ 2 см за 1–3 года или ≥ 4 см по сравнению с молодым возрастом, боли в спине, прием высоких

доз пероральных ГКС ($\geq 7,5$ мг в сутки в пересчете на преднизолон), длительно некомпенсированный СД или инсулинотерапия, диагностированные переломы другой локализации. Повторное рентгенологическое исследование позвоночника проводят при возникновении новых болей, изменении осанки, а также в конце медикаментозного лечения, чтобы убедиться в отсутствии новых переломов. КТ, МРТ и сцинтиграфия скелета могут рассматриваться в качестве дополнительных методов дифференциальной диагностики – например, для исключения метастатического поражения позвонков [71]. В отсутствие переломов диагноз остеопороза при рентгенографии не правомочен, поскольку основной рентгенологический признак остеопороза – повышение рентгенопрозрачности костной ткани – неспецифичен и в значительной степени зависит от технических условий съемки и качества проявления рентгенограмм [71].

Лабораторное исследование

Лабораторное исследование (в т. ч. общий анализ крови, определение уровня креатинина с подсчетом клиренса креатинина, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, общего белка, $25(\text{OH})\text{D}_3$, ПТГ в сыворотке крови, печеночные пробы) проводится для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, вызывающими хрупкость костей. Кроме того, исследование кальция крови, щелочной фосфатазы и креатинина необходимо для определения тактики лечения пациента с остеопорозом. При гипокальциемии нельзя назначать антирезорбтивные препараты, при гиперкальциемии и повышении щелочной фосфатазы – терипаратид. Низкий клиренс

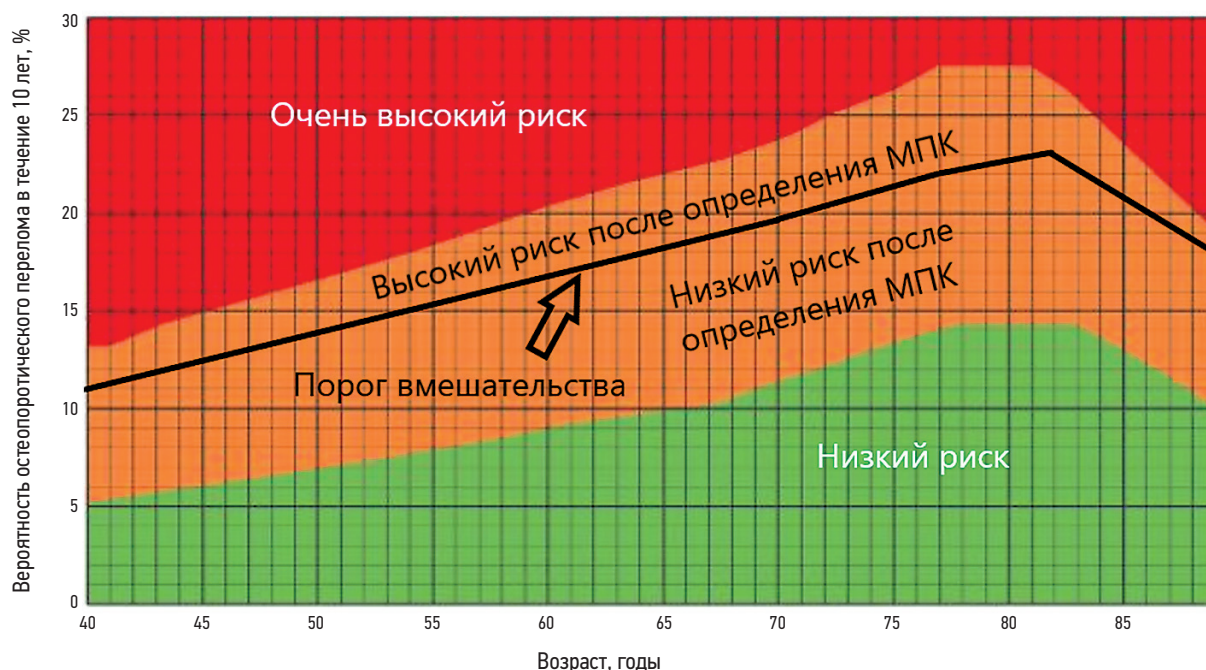


Рис. 4. Категории риска остеопоротического перелома, определяемые по графику порога вмешательства
Примечание: МПК – минеральная плотность кости.

креатинина ограничивает применение бисфосфонатов и терипаратида.

Маркеры образования и резорбции костной ткани в настоящее время используются для оценки скорости костного обмена. Среди них основными являются N-терминальный пропептид проколлагена I-го типа (P1NP) – маркер формирования костной ткани, C-концевые телопептиды коллагена I типа (CTX) – маркер резорбции. Пока не определено, насколько их уровень позволяет предсказывать риск переломов. Однако известно, что по динамике этих маркеров через 3 мес. после начала лечения остеопороза возможно оценить эффективность терапии и приверженность пациента к лечению.

Показания к назначению лечения остеопороза

Женщины в период постменопаузы и мужчины 50 лет и старше

В настоящее время показанием к лечению остеопороза у женщин в постменопаузе и мужчин в возрасте ≥ 50 лет являются:

- перенесенный перелом при минимальной травме или спонтанный перелом (за исключением переломов костей пальцев или черепа, нехарактерных для остеопороза) при исключении других причин перелома;
- низкие показатели МПК методом DXA (T критерий $\leq -2,5$ SD);
- риск (вероятность) основных остеопорозных переломов по FRAX (при необходимости – с поправками FRAXplus), превышающий порог вмешательства [71].

Показаниями к назначению антиостеопоротических лекарственных средств для женщин в период постменопаузы и мужчин в возрасте ≥ 50 лет, которым проводится или планируется длительная (≥ 3 мес.) терапия пероральными ГКС, является любой из следующих критериев:

- возраст ≥ 70 лет;
- низкотравматичные переломы в анамнезе или на фоне приема ГКС;
- высокие дозы пероральных ГКС, т. е. $\geq 7,5$ мг в сутки в пересчете на преднизолон ≥ 3 мес. (эквивалентно ≥ 30 мг в сутки продолжительностью 4 нед. в течение 3 мес.);
- МПК по T-критерию $\leq -1,5$ SD;
- высокий 10-летний риск переломов по FRAX с поправкой на суточную дозу пероральных ГКС (или с учетом FRAXplus), превышающий порог вмешательства [71, 80].

Пациенты, начинающие терапию пероральными ГКС в средних или низких дозах, у которых вероятность переломов по FRAX близка к порогу вмешательства, но ниже его, должны пройти повторную оценку FRAX с МПК через 12–18 мес. после начала терапии ГКС [80].

Женщины до наступления менопаузы и мужчины моложе 50 лет

Диагноз остеопороза устанавливается только на основании низкоэнергетического перелома в анамнезе. При отсутствии низкоэнергетических переломов, но при наличии низкой МПК (Z-критерий ≤ -2 SD) решение о назначении лечения остеопороза принимается с учетом других факторов риска.

В клинических рекомендациях Американского колледжа ревматологов по глюкокортикоид-индуцированному остеопорозу (2022) проведена стратификация риска переломов у взрослых моложе 40 лет [86].

- Высокий риск переломов: остеопорозный(ые) перелом(ы) в анамнезе, или суточная доза ГКС ≥ 30 мг, или кумулятивная доза ГКС ≥ 5 г в год.
- Умеренный риск переломов: продолжение терапии ГКС $\geq 7,5$ мг в сутки в течение ≥ 6 мес. и МПК по Z-критерию в поясничном отделе позвоночника либо бедре < -3 SD или быстрое снижение МПК $\geq 10\%$ в этих областях за 1–2 года.
- Низкий риск: ни один из представленных выше факторов риска помимо приема ГКС.

Рекомендуется назначить лечение пациентам со средним и высоким риском переломов [86].

Дети и подростки

По рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии (2019) выявление одного или нескольких компрессионных переломов позвонков при отсутствии локальной патологии или высокоэнергетической травмы свидетельствует об остеопорозе [87]. У таких детей и подростков измерение МПК дополняет общую оценку здоровья костей.

При отсутствии компрессионных переломов позвонков диагноз остеопороза подтверждается, если имеется анамнез клинически значимых переломов и МПК по Z-критерию $\leq -2,0$ SD. Клинически значимый анамнез переломов предполагает: 1) ≥ 2 переломов длинных костей в возрасте 10 лет; 2) ≥ 3 переломов длинных костей в любом возрасте до 19 лет. При Z-критерии $> -2,0$ SD не исключена возможность хрупкости костей скелета и повышенного риска переломов [87].

Детям и подросткам 4–17 лет, длительно принимающим ГКС, эксперты Американского колледжа ревматологов рекомендуют назначать лечение лишь при высоком риске переломов, т. е. лицам с остеопорозным переломом в анамнезе, продолжающим лечение ГКС в дозе $\geq 0,1$ мг/кг в сутки в течение > 3 мес. [86].

Общие рекомендации по ведению пациентов

- Пациентам дают следующие рекомендации.
- Необходима здоровая, богатая питательными веществами сбалансированная диета.
- Потребление кальция должно быть адекватным. Предпочтительно получать его из продуктов пи-

тания, при недостатке можно использовать пищевые добавки.

- Следует поддерживать нормальный уровень витамина D в сыворотке крови, используя при необходимости препараты витамина D2 или D3. Желаемый уровень 25(OH)D в сыворотке крови должен быть не ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л), оптимальный – не ниже 30 нг/мл (75 нмоль/л). Для коррекции дефицита и недостаточности витамина D используют общепринятые схемы, приведенные в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ [71].
- Пациентам, нуждающимся в лечении остеопороза, недостаточно назначить только витамин D и кальций, которые следует рассматривать только как дополнительные компоненты к антиостеопоротическим препаратам.
- У пациентов с саркоидозом и другими гранулематозными заболеваниями добавки кальция нежелательны, при назначении нативного витамина D уровень 25(OH)D в сыворотке крови следует поддерживать на уровне недостатка [59].
- Регулярную физическую активность следует сочетать с силовыми упражнениями, подобранными в соответствии с индивидуальными потребностями и способностями пациента.
- Если человек курит, ему советуют прекратить табакокурение.
- Пациенту рекомендуют ограничить потребление алкоголя до ≤ 2 единиц в день.
- Необходимо оценить риск падений и принять меры для его снижения. Оценка падений должна проводиться у всех пациентов с остеопорозом и остеопорозными переломами, пациентам группы риска следует предлагать комплексы упражнений для улучшения равновесия.
- Доза пероральных ГК должна регулярно пересматриваться, следует назначать минимальные эффективные дозы и при возможности снижать их вплоть до полной отмены.

Фармакологическое лечение

Противоостеопоротические препараты условно делят на антирезорбтивные (подавляющие костную резорбцию) и анаболические (усиливающие костеоб-

разование). Ввиду сопряженности костного обмена при уменьшении костного разрушения, как правило, снижается и костеобразование, а при увеличении костеобразования постепенно повышается костная резорбция [71].

К антирезорбтивным препаратам относятся пероральные и внутривенные бисфосфонаты, а также деносуаб (полностью человеческое моноклональное антитело – иммуноглобулин (Ig) G2, обладающее высокой аффинностью и специфичностью к RANKL). Механизмы действия азотсодержащие бисфосфонатов и деносуаба на кость различаются. К анаболическим лекарственным средствам относится терипаратид (аналог ПТГ). Это препарат назначают пациентам очень высокого риска переломов.

В настоящее время во многих странах мира, но не в России зарегистрирован ромосозумаб – человеческое моноклональное антитело (IgG2), подавляющее действие склеростина. Препарат усиливает образование костной ткани и в меньшей степени снижает резорбцию костной ткани. Его также назначают пациентам с очень высоким риском переломов. Препараты, применяющиеся для лечения остеопороза, приведены в табл. 4.

Следует соблюдать осторожность при назначении медикаментозного лечения женщинам детородного возраста. В ряде рекомендаций по глюкокортикоидному остеопорозу в качестве препарата второго выбора рассматривается альфакальцидол (активный метаболит витамина D). Как уже описывалось ранее, активные метаболиты витамина D не должны назначаться при саркоидозе в виду опасности развития гиперкальциемии и гиперкальциурии.

Детям и подросткам 4–17 лет, длительно принимающим ГКС и имеющим высокий риск переломов, могут быть назначены пероральные и парентеральные бисфосфонаты [86]. В нашей стране клинические рекомендации для этой возрастной группы отсутствуют, поэтому назначения должны быть рассмотрены на врачебной комиссии. Также необходимо получить согласие родителей ребенка.

Наблюдение

Наблюдение за пациентами с остеопорозом включает ежегодное измерение МПК при доступности

Таблица 4. Группы пациентов с остеопорозом и рекомендованные им основные лекарственные средства

Группа препаратов	Женщины после менопаузы	Мужчины в возрасте ≥ 50 лет	Взрослые пациенты, длительно принимающие ГКС перорально
Пероральные азотсодержащие бисфосфонаты			
Деносуаб	Алендроновая кислота, ризедроновая кислота, ибадроновая кислота	Алендроновая кислота, ризедроновая кислота	Алендроновая кислота, ризедроновая кислота
Парентеральные азотсодержащие бисфосфонаты			
Терипаратид	Золедроновая кислота, ибадроновая кислота	Золедроновая кислота	Золедроновая кислота

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды.

остеоденситометрии, ежегодное измерение роста для контроля его снижения, проведение рентгенографии позвоночника или DXA позвоночника в боковой проекции при подозрении на переломы позвонков, оценку приверженности терапии у пациентов, получающих противоостеопоротическое лечение, контроль кальция и витамина D.

Заключение

Остеопороз является междисциплинарной проблемой. Данные многочисленных исследований демонстрируют высокую частоту остеопороза и переломов у больных хроническими бронхолегочными заболеваниями. Вторичный остеопороз следует рассматривать как многофакторное заболевание, в генезе которого необходимо учитывать роль основной патологии, ее тяжесть, проводимую терапию.

Литература

- Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK et al. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004; 15(6): 457-75. doi: 10.1016/j.cytogfr.2004.06.004.
- Tanaka H, Miyazaki N, Oashi K et al. Sputum matrix metalloproteinase-9: tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio in acute asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105(5): 900-5. doi: 10.1067/mai.2000.105316.
- Hill PA, Murphy G, Docherty AJ et al. The effects of selective inhibitors of matrix metalloproteinases (MMPs) on bone resorption and the identification of MMPs and TIMP-1 in isolated osteoclasts. *J Cell Sci.* 1994; 107 (Pt 11): 3055-64.
- Zhang PF, Pan L, Luo ZY et al. Interrelationship of circulating matrix metalloproteinase-9, TNF- α , and OPG/RANK/RANKL systems in COPD patients with osteoporosis. *COPD.* 2013; 10(6): 650-6. doi: 10.3109/15412555.2013.813928.
- Ni S, Yuan Y, Qian Z et al. Hypoxia inhibits RANKL-induced ferritinophagy and protects osteoclasts from ferroptosis. *Free Radic Biol Med.* 2021; 169: 271-282. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.04.027.
- Ma Y, Qiu S, Zhou R. Osteoporosis in patients with respiratory diseases. *Front Physiol.* 2022; 13: 939253. doi: 10.3389/fphys.2022.939253.
- Wang X, Wei L, Li Q, Lai Y. HIF-1 α protects osteoblasts from ROS-induced apoptosis. *Free Radic Res.* Feb 2022; 56(2): 143-153. doi: 10.1080/10715762.2022.2037581.
- Zhu J, Tang Y, Wu Q et al. HIF-1 α facilitates osteocyte-mediated osteoclastogenesis by activating JAK2/STAT3 pathway in vitro. *J Cell Physiol.* 2019; 234(11): 21182-21192. doi: 10.1002/jcp.28721.
- Russcher H, Smit P, van den Akker EL et al. Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(10): 5804-10. doi: 10.1210/jc.2005-0646.
- Cooper MS, Blumsohn A, Goddard PE et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity predicts the effects of glucocorticoids on bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(8): 3874-7. doi: 10.1210/jc.2003-022025.
- Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 07 2018; 61(1): 7-16. doi: 10.1007/s12020-018-1588-2.
- Weinstein RS, Wan C, Liu Q et al. Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in aged mice. *Aging Cell.* 2010; 9(2): 147-61. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00545.x.
- Piemontese M, Xiong J, Fujiwara Y et al. Cortical bone loss caused by glucocorticoid excess requires RANKL production by osteocytes and is associated with reduced OPG expression in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016; 311(3): E587-93. doi: 10.1152/ajpendo.00219.2016.
- Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2020; 16(8): 437-447. doi: 10.1038/s41574-020-0341-0.
- Sato AY, Richardson D, Cregor M et al. Glucocorticoids induce bone and muscle atrophy by tissue-specific mechanisms upstream of E3 ubiquitin ligases. *Endocrinology.* 2017; 158(3): 664-677. doi: 10.1210/en.2016-1779.
- Riso EM, Ahtikoski A, Alev K et al. Relationship between extracellular matrix, contractile apparatus, muscle mass and strength in case of glucocorticoid myopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008; 108(1-2): 117-20. doi: 10.1016/j.jsbmb.2007.06.002.
- Li Y, Gao H, Zhao L, Wang J. Osteoporosis in COPD patients: risk factors and pulmonary rehabilitation. *Clin Respir J.* 2022; 16(7): 487-496. doi: 10.1111/crj.13514.
- Solidoro P, Bellocchia M, Facchini F. The immunobiological and clinical role of vitamin D in obstructive lung diseases. *Minerva Med.* 2016; 107(3 Suppl 1): 12-19.
- Zhu M, Wang T, Wang C, Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11: 2597-2607. doi: 10.2147/COPD.S101382.
- Pfeffer PE, Lu H, Mann EH et al. Effects of vitamin D on inflammatory and oxidative stress responses of human bronchial epithelial cells exposed to particulate matter. *PLoS One.* 2018; 13(8): e0200040. doi: 10.1371/journal.pone.0200040.
- Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax.* 2019; 74(4): 337-345. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212092.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005; 16(2): 155-62. doi: 10.1007/s00198-004-1640-3.
- Chen YW, Ramsook AH, Coxson HO et al. Prevalence and risk factors for osteoporosis in individuals with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2019; 156(6): 1092-1110. doi: 10.1016/j.chest.2019.06.036.
- Bitar AN, Syed Sulaiman SA, Ali IAH et al. Osteoporosis among patients with chronic obstructive pul-

- monary disease: systematic review and meta-analysis of prevalence, severity, and therapeutic outcomes. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019; 11(4): 310-320. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_126_19.
25. Graumam RQ, Pinheiro MM, Nery LE, Castro CHM. Increased rate of osteoporosis, low lean mass, and fragility fractures in COPD patients: association with disease severity. *Osteoporos Int.* 2018; 29(6): 1457-1468. doi: 10.1007/s00198-018-4483-z.
26. Raheison C, Ouaalaya EH, Bernady A et al. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. *BMC Pulm Med.* 2018; 18(1): 117. doi: 10.1186/s12890-018-0684-7.
27. Bon J, Zhang Y, Leader JK et al. Radiographic emphysema, circulating bone biomarkers, and progressive bone mineral density loss in smokers. *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15(5): 615-621. doi: 10.1513/AnnalsATS.201709-743OC.
28. Adler RA. Osteoporosis in men: insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* Aug 2011; 3(4): 191-200. doi: 10.1177/1759720X11411600.
29. Adas-Okuma MG, Maeda SS, Gazzotti MR et al. COPD as an independent risk factor for osteoporosis and fractures. *Osteoporos Int.* Apr 2020; 31(4): 687-697. doi: 10.1007/s00198-019-05235-9.
30. van Dort MJ, Geusens P, Driessen JH et al. High imminent vertebral fracture risk in subjects with COPD with a prevalent or incident vertebral fracture. *J Bone Miner Res.* 2018; 33(7): 1233-1241. doi: 10.1002/jbmr.3429.
31. Pascual-Guardia S, Badenes-Bonet D, Martin-Ontiyuelo C et al. Hospital admissions and mortality in patients with COPD exacerbations and vertebral body compression fractures. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 1837-1845. doi: 10.2147/COPD.S129213.
32. Cha YH, Ha YC, Park HJ et al. Relationship of chronic obstructive pulmonary disease severity with early and late mortality in elderly patients with hip fracture. *Injury.* 2019; 50(9): 1529-1533. doi: 10.1016/j.injury.2019.05.021.
33. Regan EA, Radcliff TA, Henderson WG et al. Improving hip fractures outcomes for COPD patients. *COPD.* Feb 2013; 10(1): 11-19. doi: 10.3109/15412555.2012.723072.
34. Kim HJ, Zuckerman SL, Cerpa M et al. Incidence and risk factors for complications and mortality after vertebroplasty or kyphoplasty in the osteoporotic vertebral compression fracture-analysis of 1,932 cases from the american college of surgeons national surgical quality improvement. *Global Spine J.* 2020; 2192568220976355. doi: 10.1177/2192568220976355.
35. 2022 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Highlights Handout. URL: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>.
36. Hahn TJ, Squires AE, Halstead LR, Strominger DB. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D concentration and disordered mineral metabolism in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1979; 94(1): 38-42. doi: 10.1016/s0022-3476(79)80346-7.
37. Fonseca Ó, Gomes MS, Amorim MA, Gomes AC. Cystic fibrosis bone disease: the interplay between CFTR dysfunction and chronic inflammation. *Biomolecules.* 24 2023; 13(3)doi: 10.3390/biom13030425.
38. Mailhot G, Dion N, Farlay D et al. Impaired rib bone mass and quality in end-stage cystic fibrosis patients. *Bone.* May 2017; 98: 9-17. doi: 10.1016/j.bone.2017.02.007.
39. Haworth CS, Webb AK, Egan JJ et al. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2000; 118(2): 434-439. doi: 10.1378/chest.118.2.434.
40. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C et al. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2010; 86(1): 1-7. doi: 10.1007/s00223-009-9316-9.
41. Aris RM, Renner JB, Winders AD et al. Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. *Ann Intern Med.* 1998; 128(3): 186-93. doi: 10.7326/0003-4819-128-3-199802010-00004.
42. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J.* 2005; 25(1): 54-61. doi: 10.1183/09031936.04.00050204.
43. Shead EF, Haworth CS, Gunn E et al. Osteoclastogenesis during infective exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(3): 306-311. doi: 10.1164/rccm.200512-1943OC.
44. Shead EF, Haworth CS, Barker H et al. Osteoclast function, bone turnover and inflammatory cytokines during infective exacerbations of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010; 9(2): 93-98. doi: 10.1016/j.jcf.2009.11.007.
45. Shead EF, Haworth CS, Condliffe AM et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in human bone. *Thorax.* 2007; 62(7): 650-651. doi: 10.1136/thx.2006.075887.
46. Красовский С., Баранова И., Демин Н., Амелина Е. Минеральная плотность костной ткани, частота деформации позвонков и периферических переломов у взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология.* 2011; 5: 71-78.
47. Haston CK, Li W, Li A et al. Persistent osteopenia in adult cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-deficient mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(3): 309-315. doi: 10.1164/rccm.200705-659OC.
48. Stalvey MS, Havasi V, Tuggle KL et al. Reduced bone length, growth plate thickness, bone content, and IGF-I as a model for poor growth in the CFTR-deficient rat. *PLoS One.* 2017; 12(11): e0188497. doi: 10.1371/journal.pone.0188497.
49. Кистозный фиброз (муковисцидоз). Клинические рекомендации МЗ РФ, 2021 г.
50. Putman MS, Greenblatt LB, Bruce M et al. The effects of ivacaftor on bone density and microarchitecture in children and adults with cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(3): e1248-e1261. doi: 10.1210/clinem/dgaa890.

51. Sermet-Gaudelus I, Delion M et al. Bone demineralization is improved by ivacaftor in patients with cystic fibrosis carrying the p.Gly551Asp mutation. *J Cyst Fibros.* 2016; 15(6): e67-e69. doi: 10.1016/j.jcf.2016.09.003.
52. Gur M, Bar-Yoseph R, Hanna M et al. Effect of Trikafta on bone density, body composition and exercise capacity in CF: a pilot study. *Pediatr Pulmonol.* 2023; 58(2): 577-584. doi: 10.1002/ppul.26243.
53. Velard F, Delion M, Lemaire F et al. Cystic fibrosis bone disease: is the CFTR corrector C18 an option for therapy? *Eur Respir J.* 2015; 45(3): 845-848. doi: 10.1183/09031936.00174014.
54. Zhou Y, Lower EE, Li H, Farhey Y, Baughman RP. Clinical characteristics of patients with bone sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017; 47(1): 143-148. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.004.
55. Саркоидоз / под ред. А.А. Визеля. М.: Атмосфера, 2010. (Серия монографий Российского респираторного общества / гл. ред. серии А.Г. Чучалин).
56. Caffarelli C, Cameli P, Al Refaie A et al. Bone fragility and sarcoidosis: an underestimated relationship. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 1026028. doi: 10.3389/fmed.2022.1026028.
57. Burke RR, Rybicki BA, Rao DS. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: how to assess and manage. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010; 31(4): 474-84. doi: 10.1055/s-0030-1262215.
58. Heijckmann AC, Huijberts MS, De Vries J et al. Bone turnover and hip bone mineral density in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2007; 24(1): 51-58.
59. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7): 1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
60. 2023 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. URL: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>.
61. Jones A, Fay JK, Burr M et al. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; 1: CD003537. doi: 10.1002/14651858.CD003537.
62. Chalitsios CV, Shaw DE, McKeever TM. Corticosteroids and bone health in people with asthma: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2021; 181: 106374. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106374.
63. Chalitsios CV, Shaw DE, McKeever TM. Risk of osteoporosis and fragility fractures in asthma due to oral and inhaled corticosteroids: two population-based nested case-control studies. *Thorax.* 2021; 76(1): 21-28. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215664.
64. Johannes CB, Schneider GA, Dube TJ et al. The risk of nonvertebral fracture related to inhaled corticosteroid exposure among adults with chronic respiratory disease. *Chest.* 2005; 127(1): 89-97. doi: 10.1378/chest.127.1.89.
65. Price DB, Trudo F, Voorham J et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy.* 2018; 11: 193-204. doi: 10.2147/JAA.S176026.
66. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000; 15(6): 993-1000. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.993.
67. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39(12): 1383-89. doi: 10.1093/rheumatology/39.12.1383.
68. Shane E, Rosen HR. Prevention and treatment of osteoporosis after solid organ or stem cell transplantation. *UpToDate.* 2023.
69. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(5): 1483-90. doi: 10.1210/jc.2009-0205.
70. Ebeling PR. Transplantation osteoporosis. In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 9th ed / Bilezikian JP, Bouillon R, Clemens T et al (ed.). American Society for Bone and Mineral Research. Washington: DC, 2018.
71. Остеопороз. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021 год.
72. Luengo M, Picado C, Del Rio L et al. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involuntal osteoporosis: a comparative study. *Thorax.* 1991; 46(11): 803-806. doi: 10.1136/thx.46.11.803.
73. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012; 23(9): 2257-76. doi: 10.1007/s00198-012-1958-1.
74. Leib ES, Saag KG, Adachi JD et al. Official Positions for FRAX(®) clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX(®) of the 10 year risk of fracture from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(®). *J Clin Densitom.* 2011; 14(3): 212-219. doi: 10.1016/j.jocd.2011.05.014.
75. Торопцова Н., Баранова И., Лесняк О. Рекомендации по применению российской модели FRAX® для определения 10-летней вероятности остеопоротических переломов. *Фарматека.* 2016; s3-16: 10-14.
76. Leib ES, Saag KG, Adachi JD et al. The impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX of the 10 year risk of fracture. *J Clin Densitom.* 2011; 14(3): 212-9.
77. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004; 19(6): 893-9. doi: 10.1359/JBMR.040134.
78. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011; 22(3): 809-16. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7.

79. <https://www.fraxplus.org/>.
80. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2022; 17(1): 58. doi: 10.1007/s11657-022-01061-5.
81. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC et al. Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the recency of sentinel fractures. *Osteoporos Int.* 2020; 31(10): 1817-1828. doi: 10.1007/s00198-020-05517-7.
82. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC et al. A meta-analysis of Trabecular Bone Score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016; 31(5): 940-948. doi: 10.1002/jbmr.2734.
83. Официальный сайт Российской ассоциации по остеопорозу. <https://osteoporosis-russia.ru/frax>.
84. Баранова И., Сулейманова А., Захарова В. Диагностика остеопороза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: оценка индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX) и двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. *Пульмонология.* 2021; 31(3): 338-347.
85. Гладкова Е., Никитинская О., Скрипникова И. и др. Разработка порога вмешательства для

мужчин Российской Федерации при подсчете 10-летней вероятности переломов по FRAX: консенсус экспертов Российской ассоциации по остеопорозу. *Научно-практическая ревматология.* 2023; 61(3): 320-329.

86. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. URL: <https://assets.contentstack.io/v3/assets/bltee37abb6b278ab2c/blt8c68fa62e5f70069/giop-guideline-summary-2022.pdf>.

87. The International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Official positions 2019 – pediatric. URL: <https://iscd.org/learn/official-positions/pediatric-positions>.

Информация об авторе

Баранова Ирина Александровна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)