

Остеопороз при муковисцидозе: меры профилактики и терапевтические возможности

И.А.Баранова¹, Е.И.Кондратьева^{2,3}, С.А.Красовский^{2,4,5}

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;
- 3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»: 141011, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;
- 5 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

Информация об авторах

Баранова Ирина Александровна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: baranova@ro.ru

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр», заведующая отделением муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; врач-пульмонолог 2-го пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Резюме

В статье отражены современные методы лечения и профилактики остеопороза (ОП) при муковисцидозе (МВ). С увеличением продолжительности жизни больных МВ все большую роль в ухудшении общесоматического статуса играет возросшая частота легочных и внелегочных осложнений заболевания, одним из которых является ОП — системное заболевание, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов при минимальной травме (низкоэнергетические переломы). Значимость ОП при МВ определена последствиями остеопоротических переломов скелета — иммобилизацией, нарушением эффективного дренажа бронхиального дерева, обострением бронхолегочной инфекции, прогрессированием дыхательной недостаточности. Тем самым профилактика и лечение ОП являются актуальными проблемами МВ взрослых. Отмечено, что целями дальнейших исследований в этой области являются определение групп высокого риска развития остеопоротических переломов, совершенствование профилактики и режимов терапии доступными препаратами и поиск новых лекарственных средств для лечения ОП у больных МВ при индивидуальном подходе к каждому пациенту.

Ключевые слова: остеопороз, вторичный остеопороз, муковисцидоз, профилактика, кальций, витамин D, лечение, колекальциферол, бифосфонаты, деносумаб, терипаратид.

Для цитирования: Баранова И.А., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. Остеопороз при муковисцидозе: меры профилактики и терапевтические возможности. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 537–545. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-537-545

Osteoporosis in cystic fibrosis patients: prevention and therapeutic opportunities

Irina A. Baranova¹, Elena I. Kondrat'eva^{2,3}, Stanislav A. Krasovskiy^{2,4,5}

- 1 – N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;
- 2 – Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia;
- 3 – Moscow Regional Referral and Diagnostic Center for Children: ul. Komintern 24A, build, 1, Mytishchi of Moscow oblast', 141011, Russia;
- 4 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia;
- 5 – D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Author information

Irina A. Baranova, Doctor of Medicine, Professor at Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-45-20; e-mail: baranova@ro.ru

Elena I. Kondrat'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center; Head of Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional Referral and Diagnostic Center for Children; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; pneumologist at the 2nd Pulmonology Department, D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Abstract

As the life expectancy of patients with cystic fibrosis (CF) increases, the rate of pulmonary and extrapulmonary complications grows and greater contributes to worsening of general somatic status of the patients. One of such complications is osteoporosis. Osteoporosis is a systemic disease that is characterized by decreased bone density and increased risk of fractures in minimal trauma. The role of osteoporosis in CF patients is defined by consequences of osteoporotic fractures which are immobilization, failure of bronchial tree drainage, exacerbation of respiratory infection, and progress of respiratory failure. Therefore, prevention and treatment of osteoporosis is an important issue of adult CF patients.

Key words: osteoporosis, cystic fibrosis, prevention, calcium, vitamin D, treatment, cholecalciferol, biphosphonates, denosumab, teriparatide.

For citation: Baranova I.A., Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A. Osteoporosis in cystic fibrosis patients: prevention and therapeutic opportunities. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (4): 537–545 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-537-545

Значительное увеличение в последние 20 лет доли взрослых больных муковисцидозом (МВ) является результатом внедрения комплексной многокомпонентной терапии [1]. С увеличением продолжительности жизни все бóльшую роль в ухудшении общесоматического статуса играет возросшая частота легочных и внелегочных осложнений заболевания. Одним из таких осложнений является остеопороз (ОП) – системное заболевание, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов при минимальной травме (низкоэнергетические переломы) [2].

Актуальность диагностики и лечения ОП при МВ очевидна: возникновение остеопоротических переломов скелета может приводить к иммобилизации, нарушению эффективного дренажа бронхиального дерева, обострению бронхолегочной инфекции. Переломы ребер опасны развитием пневмоторакса и травмы легкого. Вследствие переломов и деформаций позвонков развивается выраженный грудной кифоз, снижается эффективная легочная вентиляция, формируется вторичная легочная гипертензия и недостаточность кровообращения. Известно, что тяжесть состояния, инвалидизация, качество жизни и прогноз больного МВ в большинстве случаев определяются степенью выраженности и прогрессированием дыхательной недостаточности, поэтому профилактика и лечение ОП является крайне важной частью комплексного ведения взрослых больных МВ1.

Профилактика развития остеопороза

К основным мерам профилактики относятся сбалансированное питание, физическая активность, лечение основного (в т. ч. предупреждение обострений воспалительного процесса, коррекция мальабсорбции) и сопутствующих заболеваний (сахарный диабет), по возможности минимальное использование системных глюкокортикостероидов (ГКС). Важным условием здоровья костей является нормализация индекса массы тела и индекса тощей массы. Наиболее хорошо описанными факторами питания для здоровья костей являются витамин D и кальций. Однако в метаболизме костной ткани определенную роль играют ряд других питательных веществ – белки, калий, магний, медь, железо, фтор, цинк и витамины А, С и К. Всасывание необходимых питатель-

ных элементов в кишечнике у больных МВ может быть сильно нарушено. Пациенты особенно подвержены риску дефицита витамина D из-за ограниченного пребывания на солнце и мальабсорбции.

Адекватный прием кальция с пищей необходим для потребностей растущего скелета и достижения оптимальной пиковой костной массы, поддержания достаточной минеральной плотности кости (МПК), что является неотъемлемой частью лечения и профилактики ОП. Однако прием кальция не снижает риск развития переломов [3]. Наиболее приемлемым источником кальция являются пищевые продукты. К ним относятся молоко, молочные и молочнокислые продукты. Оценка потребления кальция с продуктами питания может быть проведена с помощью диетических таблиц и калькуляторов (www.osteoporoz.ru). При недостаточном потреблении кальция с пищей и / или нарушении всасывания следует принимать фармакологические добавки, содержащие соли кальция. Они обладают теми же эффектами, что и пищевые источники кальция. Рекомендуемые суточные дозы кальция (из продуктов питания и синтетических добавок) для лиц разного возраста и пола представлены в табл. 1. Европейские рекомендации при МВ сводятся к ежедневному потреблению кальция согласно рекомендациям Европейского органа по безопасности пищевых продуктов (EFSA) (табл. 2). Однако дозы кальция в раннем

Таблица 1
Суточные нормы потребления кальция² [4]
Table 1
Daily amount of calcium² [4]

Категория пациентов	Возраст	Суточные нормы потребления кальция, мг
Дети	0–6 мес.	400–500
	7 мес. – 1 год	600
	1–3 года	800
	4–7 лет	900
	8–11 лет	1 100
	11–18 лет	1 200
Взрослые	19–50 лет	1 000
	51–60 лет	1 000 (мужчины) 1 200 (женщины)
	61 год и старше	1 200 (мужчины) 1 200 (женщины)
	–	1 300
Беременные	–	1 300
Кормящие	–	1 400

¹ Красовский С.А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2012.

² Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации от 18.12.08 МР 2.3.1.2432-08.

Таблица 2
Рекомендации Европейского органа по безопасности
пищевых продуктов по потреблению кальция [5]
Table 2
European Food Safety Agency (EFSA) recommendations
on calcium uptake [5]

Возраст	Потребление кальция, мг в сутки
0–6 мес.	200
7–11 мес.	280
1–3 года	450
4–10 лет	800
11–17 лет	1 150
18–25 лет	1 000
25 лет и старше	950

возрасте отличаются от рекомендуемых российскими специалистами.

Количество элементарного кальция в его солях указано в табл. 3. Эффективность всех солей кальция одинакова. Карбонат, трифосфат и цитрат характеризуются наиболее высоким процентным содержанием элементарного кальция, поэтому их прием предпочтителен. Соли кальция имеют хороший профиль безопасности. Самые распространенные нежелательные эффекты — метеоризм и запор — чаще встречаются при приеме карбоната, реже — цитрата. Соли кальция рекомендуется принимать во время или сразу после еды. Монотерапия кальцием менее эффективна, чем комбинация кальция с витамином D, поэтому для потенцирования клинического эффекта и улучшения всасывания соли кальция следует сочетать с витамином D [4]. Следует учесть, что в большинстве комбинированных фармакологических добавок, содержащих кальций и витамин D, доза витамина D недостаточна.

Низкий уровень витамина D у пациентов с МВ подтвержден в большом количестве исследований, выполненных в разных странах и географических зонах. Как и у людей, не страдающих этим заболеванием, о недостатке витамина D свидетельствует уровень 25(ОН)D сыворотки крови < 30 нг / мл (< 75 нмоль / л) [4, 6]. Причинами низкого содержания витамина D в организме считаются уменьшение абсорбции витамина D в кишечнике вследствие панкреатической экзокринной недостаточности, нарушение гидроксилирования витамина D в печени, снижение уровня витамин D-связывающего белка, недостаточное пребывание на солнце из-за фотосенсибилизации при приеме некоторых антибиотиков, недостаток жировой ткани, накапливающей витамин D.

Таблица 3
Количество элементарного кальция в его солях [5]
Table 3
Calcium content in calcium salts [5]

Соль кальция, 1 г	Элементарный кальций, мг
Карбонат кальция	400
Трифосфат кальция	399
Цитрат кальция	211
Глюконат кальция	89

Для профилактики дефицита и недостаточности витамина D рекомендуются добавки нативного витамина D — D₂ (эргокальциферол) или D₃ (колекальциферол) [4, 6]. Назначение витамина D₃, возможно, более предпочтительно, чем витамина D₂, поскольку D₃ имеет биохимические преимущества — лучше связывается с D-связывающим белком в сыворотке крови, при этом выведение D₃ из организма происходит медленнее. При сравнительном назначении эквивалентных доз D₃ и D₂ у больных МВ уровень 25(ОН)D повышался в сыворотке крови быстрее при использовании колекальциферола [6]. Кроме того, колекальциферол использовался в большинстве исследований по лечению ОП, он является эндогенно синтезируемой формой витамина D, поэтому его прием предпочтительнее.

Рекомендации по диагностике и лечению дефицита витамина D представлены Фондом муковисцидоза (*The Cystic Fibrosis Foundation*, 2012) [6]. Всем пациентам с МВ следует провести исследование 25(ОН)D сыворотки крови. Колекальциферол рекомендован всем больным МВ. Его можно принимать перорально 1 раз в день или 1 раз в неделю (в эквивалентных дозах), чтобы поддерживать концентрацию 25(ОН)D в сыворотке крови ≥ 30 нг / мл (75 нмоль / л). Перед повышением дозы следует убедиться в приверженности пациента терапии. Повторное исследование уровня 25(ОН)D после повышения дозы витамина D₃ проводится через 3 мес. При переводе дозы витамина D используется формула 1 / 40 (1 мкг — 40 МЕ). Активные метаболиты витамина D могут быть назначены при трудностях лечения дефицита витамина D только после консультации со специалистом.

Рекомендации по лечению дефицита витамина D у детей и взрослых с МВ в разных возрастных группах приведены в табл. 4 [6].

У детей до 12 мес. начальная доза витамина D₃ составляет 400–500 МЕ в сутки (обычно содержится в 1 мл стандартных детских витаминов).

При уровне 25(ОН)D в сыворотке крови рекомендуется:

Таблица 4
Начальные дозы витамина D₃ (МЕ в сутки)
и рекомендации по лечению дефицита витамина D
у детей и взрослых с муковисцидозом
(адаптировано из [6])

Table 4
Initial daily doses of vitamin D₃ (ME)
and recommendations on treatment of vitamin D
deficiency in children and adults with CF (ad. from [6])

Возраст	Начальная доза	Увеличенная доза	Максимальная доза*
0–12 мес.	400–500	800–1 000	2 000
12 мес. – 10 лет	800–1 000	1 600–3 000	4 000
10–18 лет	800–2 000	1 600–6 000	10 000
18 лет и старше	800–2 000	1 600–6 000	10 000

Примечание: * — при отсутствии эффекта необходима консультация со специалистом, имеющим опыт терапии витамином D или эндокринологом.

Notes. *, in the case of treatment failure, referral to a specialist with experience of vitamin D administration or with an endocrinologist.

- < 10 нг / мл (25 нмоль / л) и высоком риске развития рахита — неотложное назначение витамина D₃ после консультации со специалистом с опытом терапии витамином D;
- от ≥ 20 нг / мл (≥ 50 нмоль / л) до < 30 нг / мл (< 75 нмоль / л) — повышение дозы витамина D₃ до 800–1 000 МЕ в сутки;
- < 20 нг / мл (< 50 нмоль / л) или при постоянном уровне от ≥ 20 нг / мл (≥ 50 нмоль / л) до < 30 нг / мл (< 75 нмоль / л), несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D₃, — увеличение дозы до максимальной (2 000 МЕ в сутки). Если и на этой дозе не удается достичь уровня 25(ОН)D ≥ 30 нг / мл (75 нмоль / л), рекомендуется консультация специалиста, имеющего опыт терапии витамином D.

Необходимо добавлять только витамин D, а не увеличивать дозу мультивитаминов!

У детей в возрасте от 1 года до 10 лет начальная доза витамина D₃ составляет 800–1 000 МЕ в сутки.

При уровне 25(ОН)D в сыворотке крови рекомендуется:

- от ≥ 20 нг / мл (≥ 50 нмоль / л) до < 30 нг / мл (< 75 нмоль / л), несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D₃ — повышение дозы до 1 600–3 000 МЕ в сутки;
- < 20 нг / мл (< 50 нмоль / л) или при постоянном уровне от ≥ 20 нг / мл (≥ 50 нмоль / л) до < 30 нг / мл (< 75 нмоль / л), несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D₃ — увеличение дозы до максимальной (4 000 МЕ в сутки). Если и на этой дозе не удается достичь уровня 25(ОН)D ≥ 30 нг / мл (75 нмоль / л), рекомендуется консультация специалиста, имеющего опыт терапии витамином D.

У детей в возрасте от 10 лет и взрослых начальная доза витамина D₃ составляет 800–2 000 МЕ в сутки.

При уровне 25(ОН)D в сыворотке крови рекомендуется:

- от ≥ 20 нг / мл (≥ 50 нмоль / л) до < 30 нг / мл (< 75 нмоль / л), несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D₃, — повышение дозы до 1 600–6 000 МЕ в сутки;
- < 20 нг / мл (< 50 нмоль / л) или при постоянном уровне от ≥ 20 нг / мл (≥ 50 нмоль / л) до < 30 нг / мл (< 75 нмоль / л), несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D₃, — увеличение дозы до максимальной (10 000 МЕ в сутки). Если и на этой дозе не удается достичь уровня 25(ОН)D ≥ 30 нг / мл (75 нмоль / л), рекомендуется консультация специалиста, имеющего опыт терапии витамином D.

Существует несколько исследований по эффективности кальция и витамина D у детей с МВ, но они кратковременны [6]; доказательства как в пользу, так и против приема витамина D отсутствуют. Будущие исследования должны включать изучение влияния витамина D на МПК, смертность у людей с МВ, легочные обострения и внелегочные осложнения. Ответы на эти вопросы будут даны только по завершении тщательно подобранных и хорошо спланиро-

ванных исследований, посвященных применению витамина D при МВ.

Лечение остеопороза

Задачами лечения ОП, в т. ч. при МВ, являются предотвращение переломов костей, повышение качества жизни, замедление или прекращение потери костной массы. У детей дополнительной задачей является обеспечение нормального роста.

К немедикаментозным методам относятся общие рекомендации — образовательные программы, ходьба и выполнение физических упражнений, ношение жестких и полужестких корсетов для снижения выраженности болевого синдрома при переломах позвонков, аппаратная физиотерапия [7].

Фармакологическое лечение

На сегодняшний день исследования фармакологических вмешательств у детей, подростков и взрослых с МВ в значительной степени ограничиваются немногочисленными рандомизированными контролируемые исследованиями с большой клинической гетерогенностью [8], описанием серий случаев, наблюдательными или исследованиями случай—контроль с малой выборкой. Отсутствие исследований, ориентированных на профилактику развития первого перелома, обуславливает довольно консервативный подход, когда лекарственная терапия назначается пациентам с явной хрупкостью костей (низкоэнергетическими переломами тел позвонков), повторными переломами длинных трубчатых костей.

В Европейских рекомендациях (2011) [9] подробно освещаются профилактика и лечение больных МВ с низкой МПК и ОП. По справедливому замечанию авторов этого документа, доказательная база большинства рекомендаций имеет уровень доказательности D (отдельные случаи / серии случаев или мнение экспертов) в связи с низким качеством и количеством опубликованных исследований у больных МВ, а основные положения основаны на опыте лечения пациентов с первичным ОП, прежде всего постменопаузальным и другими формами вторичного ОП (включая детей). Поскольку лечение ОП у больных МВ не может рассматриваться в отрыве от общих современных тенденций лечения ОП, а после публикации этих рекомендаций прошло много времени, некоторые положения нуждаются в комментариях с учетом новых действующих международных, европейских и национальных согласительных документов.

Так, в европейских рекомендациях для больных МВ выделена группа пациентов, принимающих системные ГКС. Лечение бифосфонатами рекомендовано взрослым больным, постоянно принимающим системные пероральные ГКС в течение ≥ 3 мес. при МПК по Z / T-критерию ≤ −1,5, а также с низкоэнергетическими переломами на фоне приема системных ГКС. Вопрос о лечении бифосфонатами с учетом проведенных исследований предложено

рассмотреть у детей без МВ (в сотрудничестве с детским экспертом по ОП), у детей с МВ, постоянно принимающих системные ГКС в течение ≥ 3 мес. и анамнезом низкоэнергетических переломов и / или МПК по Z-критерию $\leq -2 SD$ [9].

Другим взрослым больным МВ лечение бифосфонатами рекомендовано в следующих случаях:

- при низкоэнергетических переломах
и / или
- МПК поясничного отдела позвоночника или общего показателя проксимального отдела бедра, или шейки бедра по Z / T-критерию $\leq -2 SD$ и доказанному снижению МПК ($> 4\%$ в год) при повторных измерениях МПК методом DXA, несмотря на оптимальное клиническое ведение пациентов
и / или
- ожидающейся или уже проведенной трансплантации одного органа, если МПК по Z / T-критерию составляет $\leq -1,5 SD$
и / или
- планируемой длительной (≥ 3 мес.) терапии пероральными ГКС, если МПК по Z / T-критерию составляет $\leq -1,5 SD$ [9].

Уже после публикации рекомендаций для больных МВ Рабочей группой Международного фонда остеопороза (*International Osteoporosis Foundation*) и Европейского общества кальцифицированной ткани (*European Calcified Tissue Society*) в декабре 2011 г. (опубликовано в 2012 г.) сформулированы ключевые положения клинических рекомендаций по ведению пациентов с ОП, обусловленном приемом ГКС (ГКС-ОП) 18 лет и старше [10], которые легли в основу многих национальных клинических рекомендаций, в т. ч. российских [11]. Согласно этим ключевым положениям, ориентироваться на МПК (только по T-критерию $\leq -1,5 SD$, Z-критерий не используется) для назначения лечения можно лишь у мужчин старше 50 лет и женщин после наступления менопаузы, которым планируется или проводится длительная (≤ 3 мес.) терапия ГКС. В этой возрастной категории лечение также назначается при наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе и высоком риске переломов по компьютерному алгоритму FRAX. Что же касается молодых взрослых пациентов (мужчины до 50 лет и женщины детородного возраста), которым проводится или планируется постоянная терапия пероральными ГКС ≤ 3 мес., то в этом случае лечение рекомендовано при наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе. При отсутствии переломов предлагается решать вопрос о лечении индивидуально, принимая во внимание не только показатели МПК (пороговый уровень четко не определен), но и другие факторы риска переломов. Это связано прежде всего с тем, что у молодых пациентов отмечается меньший риск остеопоротических переломов по сравнению с людьми более старшего возраста и доказательства эффективности фармакологического лечения для этой возрастной группы ограничены, особенно по снижению риска переломов.

В европейских рекомендациях по лечению больных МВ выделен пункт о коррекции эндокринных нарушений. При предполагаемом дефиците половых гормонов предлагается оценить уровень общего и свободного тестостерона у мужчин, эстрадиола и связывающего половые гормоны глобулина — у женщин. Терапия половыми стероидными гормонами рекомендуется у больных МВ с лабораторно подтвержденным дефицитом половых стероидных гормонов. Лечение гормоном роста предлагается рассмотреть (в сотрудничестве с эндокринологом) у детей с тяжелой задержкой роста, но перед назначением такой терапии должны быть исключены недоедание, мальабсорбция, связанный с МВ сахарный диабет и другие причины отставания роста.

В отношении этих рекомендации следует сразу отметить, что при назначении стероидных половых гормонов требуются консультации опытных врачей различных специальностей (не только эндокринолога, но гинеколога-эндокринолога, андролога и других специалистов) и пристальное наблюдение, что связано с развитием большого числа нежелательных побочных явлений. При предполагаемом дефиците половых гормонов у молодых мужчин рекомендовано обследование на содержание не только тестостерона, но и гонадотропина [12]. Если рассматривать вопрос сугубо в рамках ОП, то ввиду отсутствия в настоящее время достаточного количества клинических исследований по эффективности половых гормонов при ОП у мужчин рекомендации по использованию тестостерона не имеют высокой степени доказательности [7, 13].

Основной группой противоостеопоротических средств для лечения больных МВ считаются бифосфонаты [9]. Тем не менее, учитывая увеличение продолжительности жизни пациентов, нельзя не упомянуть об общих рекомендациях по ведению пациентов с ОП, которые имеют высокий уровень доказательности.

Для лечения **женщин в постменопаузе** препаратами 1-й линии являются бифосфонаты (алендроновая, ризедроновая, ибандроновая, золедроновая кислоты), деносумаб и терипаратид. Терипаратид рекомендован в качестве терапии 1-й линии у пациенток с тяжелым ОП (≥ 1 перелома тел позвонков или перелом проксимального отдела бедра, многочисленные повторные переломы костей скелета), при неэффективности предшествующей антиостеопоротической терапии (новые переломы, возникшие на фоне лечения и / или продолжающееся снижение МПК), с непереносимостью других препаратов для лечения ОП или при наличии противопоказаний для их назначения [3].

При ОП у **мужчин** назначаются бифосфонаты (алендроновая, ризедроновая, золедроновая кислоты), терипаратид (показания те же, что и при постменопаузальном ОП), деносумаб (в РФ зарегистрирован только для лечения сенильного остеопороза и лекарственного остеопороза, вызванного гормондепривационной терапией) [3].

Пациентам с ГКС-ОП 18 лет и старше рекомендованы бифосфонаты (алендроновая, золедроновая

кислоты), а для лечения тяжелого ОП — терипаратид, к препаратам 2-й линии относятся активные метаболиты витамина D [10, 11].

При лечении бифосфонатами, деносумабом и терипаратидом пациенты должны принимать кальций и витамин D₃ [3, 9]. Терапия активными метаболитами витамина D не должна сочетаться с приемом нативного витамина D (D₃).

В настоящее время лечение ОП в детском возрасте находится в стадии разработки и определяется характером основного заболевания, возрастом ребенка, наличием переломов, состоянием органов детоксикации, желудочно-кишечного тракта.

Бифосфонаты

Бифосфонаты являются сильными ингибиторами остеокластической костной резорбции, их действие направлено на снижение ремоделирования кости (резорбцию и формирование костной ткани). В России бифосфонаты представлены алендроновой, золедроновой, ибандроновой и ризедроновой кислотами. Памидроновая, этидроновая и клондроновая кислоты в РФ не зарегистрированы для лечения первичного и вторичного ОП. Ни в одной из инструкций по применению различных бифосфонатов нет показания к их использованию у больных МВ. Тем не менее эта группа антиостеопоротических средств считается основной для лечения ОП у больных МВ. Учитываются доказательства высокого уровня (Кокрановский систематический анализ [8]) эффекта пероральных и парентеральных бифосфонатов на МПК поясничного отдела и проксимального отдела бедренной кости через 12 и 24 мес. наблюдения в рандомизированных клинических исследованиях у больных МВ. Малое число наблюдений не позволило выявить снижение риска переломов при длительности лечения 2 года.

Бифосфонаты не следует назначать пациентам с дефицитом витамина D или при нарушенной функции почек (у взрослых больных используется расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта—Голта). Бифосфонаты имеют длительный период полувыведения из кости и способны проникать в плаценту. Женщину детородного возраста следует предупредить о возможном нежелательном эффекте на плод и информировать о необходимости длительного приема контрацептивных препаратов [9–11]. При назначении бифосфонатов, обладающих гипокальциемическим эффектом, следует оптимизировать прием кальция.

Пероральные формы (алендроновая, ризедроновая, ибандроновая кислоты) принимаются согласно определенному алгоритму (утром, строго натощак за 30–60 мин до еды, запивая 1 стаканом воды, в положении сидя или стоя; после приема препарата нельзя ложиться в течение 30–60 мин). Перед назначением следует оценить состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациента. Среди противопоказаний к приему пероральных бифосфонатов — мальабсорбция кальция, тяжелый рефлюкс-эзофагит, варикозное расширение вен, стриктуры

или ахалазия пищевода и другие состояния, приводящие к затруднению продвижения пищи по пищеводу.

Алендроновая кислота 70 мг 1 раз в неделю. Зарегистрирована в РФ для профилактики и лечения постменопаузального ОП, лечения ГКС-ОП, ОП у мужчин.

Ризедроновая кислота 35 мг 1 раз в неделю. Зарегистрирована в РФ для лечения постменопаузального ОП, ОП у мужчин при высоком риске переломов. Рекомендована *Consensus Statement (Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis, 2005)* [14].

Ибандроновая кислота 150 мг 1 раз в месяц. Зарегистрирована в РФ для лечения постменопаузального ОП.

К парентеральным формам бифосфонатов относятся золедроновая и ибандроновая кислоты. Применяемая в зарубежной практике [15] (в т. ч. для лечения ОП у детей) памидроновая кислота для лечения ОП в РФ не зарегистрирована.

Ибандроновая кислота 3 мг вводится внутривенно болюсно (в течение 15–30 с) 1 раз в 3 мес. Зарегистрирована в РФ для лечения постменопаузального ОП.

Золедроновая кислота 5 мг применяется 1 раз в год внутривенно капельно в течение ≥ 15 мин. Наиболее активный азотсодержащий бифосфонат. Зарегистрирована в РФ для профилактики и лечения постменопаузального ОП, ГКС-ОП, ОП у мужчин. В зарубежной практике у детей золедроновая кислота применяется при МВ в дозе 0,05 мг / кг каждые 6 мес. в возрасте ≥ 2 лет и 0,025 мг / кг каждые 3 мес. — в возрасте моложе 2 лет [15].

Особенности назначения бифосфонатов в детской практике

Использование бифосфонатов у детей с МВ дискутируется из-за потенциальных долгосрочных проблем безопасности, включая подавление костного ремоделирования [9, 16–18]. Однако бифосфонаты в настоящее время регулярно назначаются детям с несовершенным остеогенезом, церебральным параличом, при сахарном диабете, терапии ГКС и других заболеваниях и состояниях, сопровождающихся ОП [9, 16–18]. Все это дает основание для применения при МВ при определении соотношения «польза — безопасность» [9].

В детской практике бифосфонаты назначаются решением консилиума врачей и / или при разрешении Этического комитета и подписании информированного добровольного согласия родителями ребенка.

Алендронат, ризедроновая, ибандроновая и золедроновая кислоты не разрешены для использования в детской практике и информация об эффективности и безопасности применения препаратов данной группы находится в стадии накопления. Однако в ситуации, когда польза превышает побочные действия, препараты данной группы могут быть использованы у детей с МВ. Показана эффективность и безопасность применения у детей с МВ перорального алендроната [17].

Показаниями для назначения у детей с МВ являются низкоэнергетические переломы тел позвонков, повторные переломы длинных трубчатых костей.

У других больных решение о назначении лечения принимается индивидуально с учетом МПК и факторов риска ОП (частые обострения заболевания, терапия, способствующая снижению МПК и т. п.). Следует учесть, что у больных, длительно принимающих системные ГКС, низкоэнергетические переломы могут развиваться при нормальной МПК. Необходимо рассмотреть необходимость назначения терапии бифосфонатами у детей с МВ, ожидающих или перенесших трансплантацию одного органа и имеющих Z-критерий $-2\ SD$ или ниже, при непрерывном курсе ГКС [9, 17, 19]. При назначении алендроната оценивается состояние верхних отделов пищеварительного тракта (эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь); портальная гипертензия является противопоказанием.

Длительность лечения бифосфонатами

У детей с МВ длительность лечения не определена, рассматривается необходимость продолжения терапии до прекращения роста [15].

Строгих рекомендаций по длительности лечения женщин детородного возраста и мужчин моложе 50 лет со вторичным ОП нет.

Взрослым пациентам бифосфонаты назначаются длительно. Так, у взрослых с первичным ОП рекомендован прием бифосфонатов в течение 3 лет для золедроновой кислоты, 5 лет — для других бифосфонатов. После этого лечение может быть продолжено при хорошей переносимости и эффективности лечения у пациентов с высоким риском переломов [7].

Нежелательные явления при терапии бифосфонатами

Кратковременные нежелательные явления. Применение бифосфонатов (чаще парентеральных, чем пероральных) у больных МВ может сопровождаться появлением «реакции острой фазы» в виде недомогания, костно-мышечных болей, лихорадки, тошноты и рвоты. Эти явления обычно проявляются через 24–72 ч после приема 1-й дозы, сохраняются в течение нескольких дней, не наблюдаются при повторных пероральных приемах или инфузиях. Перед 1-м введением (пероральным, внутривенным) для предупреждения костных болей и гриппоподобного синдрома могут быть назначены парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты и даже преднизолон. Снижение дозы бифосфонатов обычно не приводит к уменьшению выраженности «реакции острой фазы».

Бессимптомная гипокальциемия обычно наблюдается на 1–3-й день, поэтому пациенты должны обязательно принимать кальций в виде добавки и витамин D. Нелеченая гипокальциемия, гипофосфатемия, дефицит витамина D, рахит и остеомалация являются противопоказаниями к терапии бифосфонатами [15].

Более серьезные острые побочные эффекты, связанные с терапией (например, увеит), наблюдаются редко.

Нежелательные явления при длительной терапии. Опасения по поводу воздействия бифосфонатов на

линейный рост у детей не подтвердились, имеются даже сообщения об улучшении темпов роста при долгосрочной терапии бифосфонатами.

У взрослых пациентов в общей практике хроническое подавление костного обмена имеет 2 редких, но серьезных осложнения — остеонекроз челюсти и атипичные переломы. У взрослых при длительном лечении бифосфонатами с этим связано введение «лекарственных каникул». У детей эти нежелательные явления не описаны. Тем не менее до назначения лечения бифосфонатами детям, как и взрослым, рекомендуется консультация стоматолога, завершение необходимых инвазивных стоматологических процедур, регулярное обследование у стоматолога во время терапии, а также ежедневная гигиена полости рта [7, 9, 15].

К атипичным переломам, которые на сегодняшний день не описаны у больных МВ, относятся переломы, возникающие в подвертельной области и до 5 см ниже края малого вертела, иногда — в средней трети бедренной кости. Они возникают у пациентов, лечившихся бифосфонатами обычно > 3 лет (в среднем 7 лет), хотя встречаются лица с атипичными переломами, которые никогда не принимали бифосфонаты, что свидетельствует о том, что у больных ОП фоновый уровень атипичных переломов (до лечения) не равен нулю. В большинстве исследований обнаружена значимая ассоциация с приемом ГКС и его продолжительностью. Абсолютный риск очень низкий, составляет 3,2–50 случаев на 100 тыс. пациентов-лет [7].

Активные метаболиты витамина D

Активные метаболиты витамина D в качестве средства монотерапии включены в европейские [10] и национальные [11] клинические рекомендации по ведению взрослых больных с ГКС-ОП. Эти препараты могут сочетаться с бифосфонатами [7]. Терапию необходимо проводить под постоянным контролем концентрации кальция и фосфатов в крови, а также активности щелочной фосфатазы.

Другие потенциальные возможности антиостеопоротической терапии при муковисцидозе

Деносумаб — полностью человеческое рекомбинантное IgG2-антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа-бета (RANKL). Деносумаб с очень высокой специфичностью и афинностью связывается с RANKL. Его физиологический эффект на RANKL схож с действием эндогенного остеопротегерина (препятствует контакту RANKL с RANK). Таким образом подавляется образование, функционирование и выживание остеокластов, при этом снижается интенсивность резорбции кости. Препарат (60 мг / 1 мл) вводится подкожно 1 раз в 6 мес.

Препарат зарегистрирован для лечения постменопаузального ОП и ОП у мужчин. Исследования у больных МВ не проводились. Поскольку RANK и RANKL экспрессируются клетками не только костной ткани, но и иммунной системы, включая

активированные Т-лимфоциты, В-клетки и дендритные клетки, при терапии деносумабом следует уделять внимание анализу частоты различных инфекций. При лечении женщин в постменопаузе по результатам детального клинического анализа всех случаев инфекции показаны их гетерогенная этиология и отсутствие четкой связи с моментом введения препарата или продолжительностью его приема [7].

Терипаратид — препарат для костно-анаболической терапии у взрослых с тяжелым первичным и ГКС-ОП. Лечение 20 мкг 1 раз в день подкожно проводится в течение ≤ 2 лет. Описаны случаи эффективного назначения терипаратида (повышение МПК) у взрослых больных МВ [20]. Препарат не рекомендован для лечения детей вследствие риска развития остеосаркомы [15].

Заключение

Рекомендации по диагностике, профилактике и лечению ОП у больных МВ основаны на ограниченном числе исследований с небольшими выборками. Большинство заключений по ведению больных являются мнением экспертов. Целями дальнейших исследований в этой области являются определение групп высокого риска развития остеопоротических переломов, совершенствование профилактики и режимов терапии доступными препаратами и поиск новых лекарственных средств для лечения ОП у больных МВ. Безусловно, большое значение имеет индивидуальный подход к каждому пациенту.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В. и др. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (4): 503–508. DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1390.
2. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. Особенности муковисцидоза взрослых, по данным национального регистра 2013 года. *Consillium Medicum*. 2015; 17 (11): 53–59.
3. Лесняк О.М., ред. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Ярославль: Литера; 2016.
4. Лесняк О.М., ред. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
5. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for calcium. *EFSA J*. 2015; 13 (5): 4101e83. DOI: 10.2903/j.efsa.2015.41015.
6. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A. et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin d deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the cystic fibrosis foundation from the Cystic Fibrosis Foundation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (4): 1082–1093. DOI: 10.1210/JC.2011-3050.

7. Лесняк О.М., ред. Остеопороз: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
8. Conwell L.S., Chang A.B. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (3): CD002010. DOI: 10.1002/14651858.CD002010.pub4.
9. Sermet-Gaudelus I., Bianchi M.L., Garabédian M. et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (Suppl. 2): S16S23. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60004-0.
10. Lekamwasam S., Adachi J.D., Agnusdei D. et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012; 23 (9): 2257–2276. DOI: 10.1007/s00198-012-1958-1.
11. Лесняк О.М., Баранова И.А., Торопцова Н.В. Клинические рекомендации: Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше. Ярославль: Литера; 2014.
12. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25 (10): 2359–2381. DOI: 10.1007/s00198-014-2794-2.
13. Watts N.B., Adler R.A., Bilezikian J.P. et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (6): 1802–1822. DOI: 10.1210/jc.2011-3045.
14. Aris R.M., Merkel P.A., Bachrach L.K. et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (3): 1888–1896. DOI: 10.1210/jc.2004-1629.
15. Ward L.M., Konji V.N., Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int.* 2016; 27 (7): 2147–2179. DOI: 10.1007/s00198-016-3515-9.
16. Whyte M.P., McAlister W.H., Novack D.V. et al. Bisphosphonate-induced osteopetrosis: novel bone modelling defects, metaphyseal osteopenia, and osteosclerosis fractures after drug exposure ceases. *J. Bone Miner. Res.* 2008; 23 (10): 1698–1707. DOI: 10.1359/jbmr.080511.
17. Ward L., Tricco A.C., Phuong P. et al. Biphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (4): CD005324. DOI: 10.1002/14651858.CD005324.pub2.
18. Cystic Fibrosis Trust UK. Bone mineralisation in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Trust: Bromley; 2007.
19. Rosenblatt R.L. Lung transplantation in cystic fibrosis. *Respir. Care*. 2009; 54 (6): 777–787.
20. Siwamogsatham O., Stephens K., Tangpricha V. Evaluation of teriparatide for treatment of osteoporosis in four patients with cystic fibrosis: a case series. *Case Rep. Endocrinol.* 2014; 2014: 893589. DOI: 10.1155/2014/893589.

Поступила 26.12.16

References

1. Kashirskaya N.Yu., Krasovskiy S.A., Chernyak A.V. et al. Change in the life expectancy of cystic fibrosis patients in Moscow and a relationship with treatment: a retrospective analysis, 1993–2013. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015; 14 (4): 503–508. DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1390 (in Russian).
2. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu. et al. Cystic fibrosis in adults according to the National Register, 2013. *Consillium Medicum*. 2015; 17 (11): 53–59 (in Russian).
3. Lesnyak O.M., ed. Clinical Guidelines on Prevention and Treatment of Patients with Osteoporosis. Yaroslavl: Litera; 2016 (in Russian).
4. Lesnyak O.M., ed. Prevention, Diagnosis, and Treatment of Vitamin D and Calcium Deficiency in Adults and in

- Patients with Osteoporosis. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian).
5. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for calcium. *EFSA J.* 2015; 13 (5): 4101e83. DOI: 10.2903/j.efsa.2015.41015.
 6. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A. et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the cystic fibrosis foundation from the Cystic Fibrosis Foundation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (4): 1082–1093. DOI: 10.1210/JC.2011-3050.
 7. Lesnyak O.M., ed. Osteoporosis: a Practical Handbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).
 8. Conwell L.S., Chang A.B. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (3): CD002010. DOI: 10.1002/14651858.CD002010.pub4.
 9. Sermet-Gaudelus I., Bianchi M.L., Garabédian M. et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (Suppl. 2): S16S23. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60004-0.
 10. Lekamwasam S., Adachi J.D., Agnusdei D. et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012; 23 (9): 2257–2276. DOI: 10.1007/s00198-012-1958-1.
 11. Lesnyak O.M., Baranova I.A., Toroptsova N.V. Clinical Guidelines. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Steroid-induced Osteoporosis in Males and Females of ≥ 18 years old. Yaroslavl: Litera; 2014 (in Russian).
 12. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25 (10): 2359–2381. DOI: 10.1007/s00198-014-2794-2.
 13. Watts N.B., Adler R.A., Bilezikian J.P. et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (6): 1802–1822. DOI: 10.1210/jc.2011-3045.
 14. Aris R.M., Merkel P.A., Bachrach L.K. et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (3): 1888–1896. DOI: 10.1210/jc.2004-1629.
 15. Ward L.M., Konji V.N., Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int.* 2016; 27 (7): 2147–2179. DOI: 10.1007/s00198-016-3515-9.
 16. Whyte M.P., McAlister W.H., Novack D.V. et al. Bisphosphonate-induced osteopetrosis: novel bone modelling defects, metaphyseal osteopenia, and osteosclerosis fractures after drug exposure ceases. *J. Bone Miner. Res.* 2008; 23 (10): 1698–1707. DOI: 10.1359/jbmr.080511.
 17. Ward L., Tricco A.C., Phuong P. et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (4): CD005324. DOI: 10.1002/14651858.CD005324.pub2.
 18. Cystic Fibrosis Trust UK. Bone mineralisation in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Trust: Bromley; 2007.
 19. Rosenblatt R.L. Lung transplantation in cystic fibrosis. *Respir. Care.* 2009; 54 (6): 777–787.
 20. Siwamogsatham O., Stephens K., Tangpricha V. Evaluation of teriparatide for treatment of osteoporosis in four patients with cystic fibrosis: a case series. *Case Rep. Endocrinol.* 2014; 2014: 893589. DOI: 10.1155/2014/893589.

Received December 26, 2016