

Патогенетичні аспекти розвитку остеопорозу у пацієнтів із ревматологічними хворобами як основа концепції лікування.

Частина 1. Системний вторинний остеопороз. Роль глюкокортикоїдів. Інші чинники розвитку

В.М. Коваленко¹, Н.М. Шуба², О.П. Борткевич¹

¹Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

²Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Коваленко Володимир Миколайович — академік НАМН України, професор, доктор медичних наук, директор ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, президент Асоціації ревматологів України

Шуба Неоніла Михайлівна — професор, доктор медичних наук, кафедра терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, віце-президент Асоціації ревматологів України

Борткевич Олег Петрович — доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

Резюме. Розглянуто питання щодо значення вторинного системного остеопорозу в клініці внутрішніх хвороб, аспекти патогенезу; ролі глюкокортикоїдів у його розвитку та активних сполук вітаміну D як факторів, що впливають на патогенез вторинного остеопорозу. Наведено дані доказової медицини та питання, що постають перед лікарем загальної/сімейної практики при спілкуванні з пацієнтом із вторинним, в тому числі глюкокортикоїд-індукованим, остеопорозом.

Ключові слова: системний остеопороз, глюкокортикоїди, вітамін D, патогенез.

Вступ

Остеопороз (ОП) — прогресуюче системне захворювання скелета, що характеризується зменшенням маси кістки і порушенням структури (мікроархітекtonіки) кісткової тканини, які призводять до підвищення крихкості кістки та ризику виникнення переломів.

ОП після 50 років — найбільш розповсюджене захворювання і, за даними E. Dennison та співавторів (2006), становить >50%, а первинний постменопаузальний ОП — 85%, а серед вторинного ОП найбільш розповсюдженим є глюкокортикоїд (ГК)-індукований ОП (ГКі-ОП).

Великий інтерес до ОП викликаний високою поширеністю серед населення як самого захворювання, так і його наслідків (переломів периферичних кісток і хребта), які стають причиною тимчасової непрацездатності, інвалідності, а також підвищеної смертності. Згідно з прогнозами, серед осіб європеїдної раси зумовлені ламкістю переломи кісток виникнуть за роки життя у >30% жінок і >15% чоловіків віком старше 50 років. Установлено, що у жінок європеїдної раси ризик перелому шийки стегна протягом життя становить 1:6, що перевищує ризик розвитку раку молочної залози (1:9).

Одним із найпоширеніших типів переломів при ОП є переломи хребців, з яких ¾ безсимптомні. У віці 50 років і старше одна з 4 жінок у США та одна з 8 жінок у Європі мають рентгенологічні ознаки перелому, принаймні одного хребця. Частота переломів хребців у жінок підвищується з віком, сягаючи максимальних значень у групі осіб 75 років і старше. Переломи найчастіше

локалізуються у середньо-грудному відділі хребта на рівні T_{VI}-T_{VIII}, нижньогрудному — на рівні T_{XI}-T_{XII} та у поперековому відділі — на рівні L_I (так званих перехідних зонах, що несуть найбільше навантаження).

У пацієнтів із будь-яким типом переломів через підвищену ламкість кісток зростає ризик переломів іншого типу. Так, переломи тіл хребців підвищують ризик їх повторних переломів у 10 разів, а переломи стегна й передпліччя призводять до подібного ризику переломів у тих же місцях.

Несприятливі наслідки остеопоротичних переломів можна підрозділити на три великі категорії: смертність, захворюваність і фінансові витрати. Вплив переломів на виживаність залежить від їхнього типу. Переломи стегна найчастіше призводять до підвищення смертності (10–20% протягом 1-го року після перелому, найвищий ризик смерті — у перші 6 міс, потім він поступово знижується). Зниження виживаності важко пояснити прямим впливом перелому, а підвищення смертності пов'язане з наявністю та розвитком супутніх захворювань.

ОП сьогодні розглядають з точки зору мультидисциплінарної патології внаслідок того, що вторинний ОП може виникати при різних захворюваннях, що потребують довготривалого прийому деяких медикаментів, перш за все ГК (так званий ГКі-ОП): ревматичних, онкологічних захворюваннях, бронхіальній астмі та обструктивних захворюваннях легень, захворюваннях нирок, органів травлення; також при іммобілізації. Це є медичною та медико-соціальною проблемою, яка потребує прискіпливої уваги лікарів різного фаху.

Широке поширення ОП, у тому числі в осіб середнього працездатного віку, зумовлює велике соціально-економічне значення цієї проблеми. Тому до числа пріоритетних напрямів, що рекомендує Всесвітня організація охорони здоров'я для детального вивчення у рамках «Декади кісток і суглобів» (The Bone and Joint Decade 2000–2010), віднесений ОП поряд із ревматоїдним артритом, остеоартрозом, болем у нижній ділянці спини і травмами.

Епідеміологія ГКі-ОП

З моменту відкриття у 1948 р. Ф. Хенчем (P.S. Hench) і Е. Кендаллом (E.C. Kendall) лікувального ефекту ГК почалося їх широке застосування у клінічній практиці. І на сьогодні ми не уявляємо собі лікування хворих без застосування ГК, особливо при ревматичних хворобах. ГК широко використовуються для лікування пацієнтів із ревматичними, бронхолегеневими, ендокринними та шкірними захворюваннями, при трансплантації тощо.

Але побічні ефекти, що виникають внаслідок прийому ГК, змусили переглянути показання до їх призначення та потребують більш ретельного вивчення побічних ефектів. Як видно з табл. 1, переломи є найчастішими побічними ефектами від застосування ГК.

Частота прийому ГК як перорально, так і парентерально, не розрізняється у чоловіків і жінок, але підвищується з віком. Результати метааналізу проспективних популяційних досліджень, проведених у різних країнах світу, свідчать, що частка осіб, які приймали ГК у віці до 30 років, становить 3%, а у віці 80 років — 5,2%. У США ГК приймають 1–3% чоловіків та жінок віком

Таблиця 1 Побічні ефекти ГК, n (%)

Побічні ефекти	Лікування ГК (n=112)	Без лікування ГК (n=112)
Переломи кісток	21 (18,8)	8 (7,1)
Катаракта	17 (15,2)	5 (4,5)
Інфекції	14 (12,5)	4 (3,6)
Кровотечі з шлунково-кишкового тракту (ШКТ), виразки	11 (9,8)	4 (3,6)
Цукровий діабет	8 (7,1)	3 (2,7)
Оперізувальний лишай	8 (7,1)	1 (0,9)
Інфаркт міокарда	4 (3,6)	4 (3,6)
Інсульт	6 (5,4)	1 (0,9)
Глаукома	1 (0,9)	1 (0,9)
Летальний кінець	2 (1,8)	2 (1,8)

близько 50 років. За даними В. Ettinger та співавторів (2001) біля 1% дорослого населення Великобританії приймають ГК (віком старше 70 років — 2,4%).

Номенклатура ГКі-ОП за МКХ-10:

- M81.4 Медикаментозний ОП;
- M80.4 Медикаментозний ОП з патологічним переломом.

ГКі-ОП — друга (після первинного постменопаузального ОП) найчастіша і найпоширеніша форма вторинного ОП.

Тривала терапія ГК — основна причина вторинного ОП, що пов'язано зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) і підвищенням ризиком перелому у всьому скелеті. Відомо, що особливого впливу зазнають місця зі значною кількістю губчастих кісток, а саме хребет і ребра.

Про ризик розвитку ОП при терапії ГК відомо, що він виникає майже у 50% пацієнтів, у яких проводилась довготривала терапія. У великому когортному дослідженні, проведеному в Великобританії T.P. van Staa та співавторами (2000), виявлено, що відносна частота клінічного вертебрального перелому в пацієнтів, які отримували ГК у високих дозах, становила 5,18. Відносна частота

клінічного вертебрального перелому в пацієнтів, які отримували ГК у середніх дозах, становила 2,6 з відносною частотою перелому кісток кульшового суглоба та невертебрального перелому в 1,6 та 1,3 відповідно.

Згідно з Рекомендаціями Американської ревматологічної колегії (American College of Rheumatology — ACR) 2010 р. стрімке зниження МЩКТ спостерігається вже через 3 міс від початку прийому ГК і досягає свого піку через 6 міс, після чого відбувається повільний постійний прогрес ГКі-ОП.

Результати аналізу баз даних лікарів загальної практики Великобританії свідчать, що 0,5% популяції в цілому постійно приймають ГК >3 міс, а у віковій категорії 55 років і старше частка осіб, які застосовують ГК, більша — 1,4%. У зв'язку з широким використанням цих препаратів ГКі-ОП виступає основною формою вторинного ОП. Таким чином, тривалий прийом ГК і збільшення застосування цих препаратів з віком відіграють значну роль у підвищенні ризику ОП.

Системний прийом ГК тривалістю >3 міс є одним із ключових чинників ризику ОП. Кісткова маса в поперековому відділі хребта може зменшитися на 30% за перші 6 міс лікування.

Враховуючи рекомендації ACR 2010 р., Клінічні рекомендації Російської асоціації щодо остеопорозу, а також дані великої кількості метааналізів, можна зробити висновок про те, що не існує «безпечних доз» ГК, і ризик розвитку ОП залишається високим при системному прийомі ГК у будь-яких дозах.

У зв'язку з цим на перше місце виходить не доза ГК, а тривалість застосування (>3 міс), що викликає необхідність проведення лікувально-профілактичних заходів у тих хворих, які приймають ГК у будь-якій дозі, одночасно з їх призначенням на термін >3 міс.

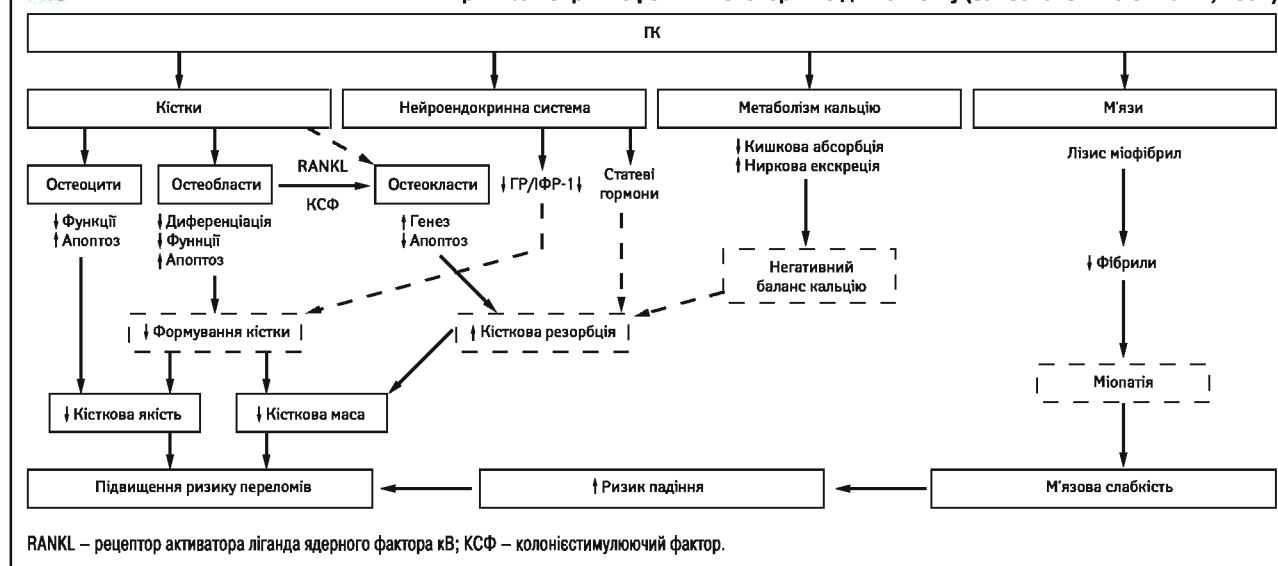
Механізми, залучені до розвитку ГКі-ОП, наведені на рис. 1:

- ГК викликають зниження функції остеоцитів та підвищення їх апоптозу, зниження диференціації та функції остеобластів і підвищення їх апоптозу,

а також, з іншого боку, підвищують активацію остеокластів та зменшують їх апоптоз, що призводить до підвищення резорбції кісток, зниження формування кістки, її якості та зменшення кісткової маси, що спричиняє ризик переломів;

- крім того ГК (як опосередковано — через пригнічення синтезу та активності D-гормону, так і прямо) впливають на нейроендокринну систему і знижують синтез гормону росту (ГР), інсуліноподібного фактора росту (ІФР)-1 і трансформуючого фактора росту (ТФР)- β , що призводить також до погіршення формування кістки і підвищення ризику переломів;
- крім того, спостерігається зниження продукції статевих гормонів, що зумовлює підвищення кісткової резорбції, зниження кісткової маси та підвищення ризику переломів;
- ГК також безпосередньо впливають на метаболізм кальцію, а саме: зменшують його кишкову абсорбцію та підвищують ниркову екскрецію, внаслідок чого виникає негативний баланс кальцію, що також збільшує кісткову резорбцію;
- одним із важливих патогенетичних ланок розвитку ГКі-ОП є порушення синтезу D-гормону (кальцитріолу) на рівні нирок внаслідок прямого пригнічення ГК ключового ферменту цього синтезу — ниркової 1 α -гідроксилази. Крім того, ГК знижують експресію транскрипційних рецепторів VDR (vitamin D receptor) — рецепторів D-гормону (кальцитріолу). Таке двобічне пригнічення (синтезу й чутливості до гормону) вносить суттєвий внесок у вищезазначені негативні ефекти (зниження абсорбції кальцію, пригнічення кісткоутворення та зниження перешкоди кісткової резорбції, а також зниження м'язової сили), а також послаблюють синтез паратиреоїдного гормону (ПТГ). Крім того, ГК знижують синтез простагландину E₂ і тим самим

Рис. 1 Прямі та непрямі ефекти глюкокортикоїдів на кістку (за: Canalis E. та співавт., 2007)



негативно впливають на репарацію кісткової тканини;

- встановлено, що ГК безпосередньо впливають на м'язи, викликають лізис міофібрил, внаслідок чого виникає міопатія, м'язова слабкість, що приводить до ризику падіння та підвищує ризик переломів.

Експериментально встановлено зниження рівня синтезу остеобластами RANKL/OPG (остеопротегерину) (в бік зменшення остеопротегерину) під дією дексаметазону.

Експериментально також виявлено пригнічення апоптозу остеокластів ГК.

Дані щодо впливу на кістку та інші системи і тканини є підґрунтям для вибору антирезорбтивної терапії та терапії для формування кістки.

Результати метааналізу, що об'єднав 66 досліджень МЩКТ у 2891 хворого з ГКі-ОП, свідчать, що втрата кісткової маси перевищує очікувану за віком/статтю в поперековому відділі хребта і стегні на 11%, а в дистальному відділі передпліччя — на 12%, причому після припинення прийому ГК втрата кісткової маси є частково зворотною.

У першому дослідженні популяції у хворих на ревматоїдний артрит, які приймали ГК, ризик переломів стегна, дистального відділу передпліччя і проксимального відділу плечової кістки був майже в 2 рази вищим, ніж у хворих, які не застосовували системних ГК.

Найбільш детальний аналіз виконано в ретроспективному когортному дослідженні, проведеному у Великобританії Т.Р. van Staa та співавторами (2000), яке включало 244 235 хворих, які приймали ГК, і таку ж кількість осіб контрольної групи, зіставних за віком і статтю. Отримані дані порівняли (2002) з результатами метааналізу 23 досліджень, що оцінювали як клінічні результати переломів у хворих, які отримували ГК в дозі ≥ 5 мг/добу в преднізолоновому еквіваленті. Відносний ризик переломів будь-якої локалізації становив 1,91 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,68–2,15), перелому стегна — 2,01 (95% ДІ 1,74–2,29), хребців — 2,86 (95% ДІ 2,56–3,16), кісток передпліччя — 1,13 (95% ДІ 0,66–1,59) порівняно з особами того ж віку і статі, які не приймають ГК.

Ризик розвитку переломів різко підвищується відразу після початку терапії ГК і різко знижується після її припинення, проте залишаючись вище популяційного рівня. Існує взаємозв'язок між МЩКТ і ризиком переломів. Встановлено тісний взаємозв'язок між зниженням МЩКТ і підвищенням ризику переломів при прийомі ГК. У ряді досліджень, виконаних на різних популяціях, відзначено підвищення ризику переломів при терапії ГК у хворих з нормальною чи трохи пониженою МЩКТ, що може бути спричинене дією ГК на якість кістки. У метааналізі, що об'єднав 7 великих популяційних досліджень і включив 5704 чоловіки і 12 253 жінки, терапія ГК асоціювалася зі значним підвищенням ризику переломів незалежно від МЩКТ.

ГК-індуковані переломи виникають при вищих показниках МЩКТ, ніж пере-

ломи у пацієнтів із постменопаузою чи сенильним ОП.

Немає єдиної думки щодо порогового значення МЩКТ, при якому необхідне призначення лікувальних заходів при ГКі-ОП. Так, як вважають експерти Королівського коледжу лікарів (Royal College of Physicians, Великобританія), рекомендується використовувати значення Т-критерію $-1,5$, тоді як АCR рекомендує значення -1 . Необхідна також оцінка інших чинників ризику розвитку переломів.

Ризик розвитку переломів визначається тривалістю постійного прийому ГК.

За даними великої кількості досліджень встановлено, що постійний прийом ГК вже протягом 3 міс може привести до підвищення ризику переломів. Результати метааналізу 66 робіт щодо вивчення МЩКТ і 23 робіт з дослідження ризику виникнення переломів підтвердили факт зниження МЩКТ і підвищення ризику розвитку переломів у пацієнтів, що тривало (>3 міс) приймають ГК у дозі >5 мг/кг в еквіваленті до преднізолону. За даними великого ретроспективного когортного дослідження, проведеного Т.Р. van Staa та співавторами (2000) у Великобританії (244 235 пацієнтів, які отримували ГК, і 244 235 осіб контрольної групи того ж віку, статі й типу роботи), відносний ризик перелому шийки стегна порівняно з контролем при дозі $<2,5$ мг/добу становив 0,99 (95% ДІ 0,82–1,2), 2,5–7,5 мг/добу — 1,77 (95% ДІ 1,55–2,02), $\geq 7,5$ мг/добу — 2,27 (95% ДІ 1,94–2,66). Для переломів хребців ризик становив 1,55 (95% ДІ 1,2–2,01), 2,59 (95% ДІ 2,16–3,10), 5,18 (95% ДІ 4,25–6,31) відповідно.

Важливим для лікаря-практика є те, що ризик переломів підвищується при частих коротких курсах ГК.

Так, за даними великого ретроспективного когортного дослідження (191 752 пацієнти), проведеного F. De Vries та співавторами (2007), ризик розвитку остеопоротичних переломів при інтермітуючому прийомі зростає з підвищенням сумарної дози (дози, отриманої за весь період лікування). При однакових добових дозах ГК ≥ 15 мг ризик остеопоротичних переломів підвищувався в 1,32 (95% ДІ 1,10–1,58), 1,85 (95% ДІ 1,45–2,37), 3,00 (95% ДІ 2,3–3,91) рази при сумарних дозах <1 ; 1–5; >5 г у преднізолоновому еквіваленті відповідно. Значаще підвищення ризику визначене у хворих, яким проведено >4 коротких курсів ГК (1,51; 95% ДІ 1,19–1,92).

Інгаляційні ГК (ІГК) менш імовірно викликають системні ефекти порівняно з пероральними ГК, однак можуть спричиняти адреналову супресію і зменшувати МЩКТ при застосуванні у високих дозах.

При лікуванні ІГК у високих дозах відмічена зміна рівня кісткових маркерів, зниження МЩКТ і помірне підвищення ризику переломів, проте неясно, чи пов'язане це із застосуванням ІГК, чи зумовлене тяжким перебігом хронічної бронхообструктивної хвороби: бронхіальної астми, хронічної обструктивної хвороби легень (ХОХЛ), що потребують призначення ІГК у високих дозах. Не доведено також, що ризик ОП мають хворі, які приймають ІГК у низьких і середніх дозах. За даними систематичного огляду

Кокранівської електронної бібліотеки, у пацієнтів із бронхіальною астмою та ХОХЛ з легким перебігом інгаляційний прийом до 2200 мкг беклометазону чи будезоніду, 1100 мкг флутиказону протягом 2–3 років не призводить до зниження МЩКТ і підвищення ризику переломів, але при прийомі у високих дозах відзначають підвищення показників маркерів кісткового обміну, але не зміну МЩКТ і появу переломів.

Таким чином, необхідні триваліші проспективні дослідження з метою оцінки ефекту застосування ІГК у звичайних і високих дозах. Більшість даних про негативну дію ІГК на МЩКТ і переломи отримані з одномоментних досліджень і досліджень типу випадок — контроль.

У 2003 р. опубліковано метааналіз 11 контрольованих досліджень у пацієнтів із бронхіальною астмою та ХОХЛ. Підсумовуючи дані проспективних і ретроспективних когортних, а також одномоментних досліджень визначено зниження МЩКТ хребта і проксимального відділу стегна у хворих, які застосовують ІГК у високих дозах.

На сьогодні завершено декілька великих досліджень з метою оцінки ризику переломів у хворих, які приймають ІГК. Дослідження випадок — контроль, проведене Т.А. Lee та К.В. Weiss (2004) у пацієнтів із ХОХЛ (середній вік — 62,7 року), включало 1708 хворих із периферичними переломами, контрольну групу становили 6817 осіб. При застосуванні ІГК у високих дозах (>700 мкг/добу) виявлено підвищення ризику переломів (скориговане відношення шансів (ВШ) 1,68; 95% ДІ 1,1–2,57).

За даними дослідження випадок — контроль, проведеного S. Suissa та співавторами (2004) (9624 особи з переломами стегна і верхніх кінцівок і 191 622 особи контрольної групи), у пацієнтів (середній вік — 81 рік) ризик переломів верхніх кінцівок зростає на 12% з кожним підвищенням дози ІГК на 1000 мкг/добу. Відносний ризик переломів шийки стегна підвищувався на 61% лише при застосуванні протягом 8 років дози >2000 мкг/добу. Аналогічне дослідження (16 341 випадок переломів шийки стегна, 28 889 осіб контрольної групи того ж віку і статі, середній вік — 79 років) проведене R.В. Hubbard та співавторами (2002) у пацієнтів із бронхіальною астмою та ХОХЛ. Застосування ІГК супроводжувалося невисоким дозозалежним підвищенням ризику переломів шийки стегна на 26%, який знижувався після поправки на кількість щорічних коротких курсів ГК (ВШ 1,19; 95% ДІ 1,10–1,28). За визнанням авторів, вони не володіли інформацією про респіраторну функцію, ступінь фізичної активності, попередню терапію ГК і не виключали, що ці чинники могли вплинути на отримані результати.

Дані попереднього дослідження підтверджені F. De Vries та співавторами (2005) у великому дослідженні типу випадок — контроль (108 754 дорослих хворих з переломами і стільки ж осіб контрольної групи). Проте після додаткової поправки на показники тяжкості основного захворювання (загострення, оксигенотерапія, бактерійні інфекції, використання ГК, низь-

кий індекс маси тіла (ІМТ), наявність супутніх захворювань тощо) ризик остеопоротичних переломів у пацієнтів, які приймали ІГК, став статистично порівнянний з ризиком у хворих, які не приймали ці препарати (скориговане ВШ 1,04; 95% ДІ 0,97–1,11). Значуще підвищення ризику відзначене лише у групі пацієнтів, які отримували ІГК у високих дозах (>1600 мкг/добу на еквівалент беклометазону) у поєднанні з пероральними ГК: для остеопоротичних переломів — 1,79 (95% ДІ 1,40–2,29), переломів бедра — 1,77 (95% ДІ 0,91–3,46), хребців — 3,78 (95% ДІ 1,97–7,97). При прийомі ІГК у високих дозах без пероральних ГК підвищення ризику не було суттєвим (1,19; 95% ДІ 0,96–1,47).

Вірогідні чинники ризику розвитку вторинного ОП

Відсутність характерної клініки ОП, окрім переломів, визначає необхідність ретельного обліку чинників ризику розвитку ОП при діагностиці, виборі тактики лікування і проведення профілактики останнього. Попередні переломи, вік і низька МЩКТ займають провідні позиції серед чинників розвитку ОП.

Малотравматичні переломи, що виникли спонтанно або при падінні з висоти власного зросту і нижче, мають більше значення в розвитку ОП порівняно з МЩКТ, як і виявлення компресійного перелому хребців незалежно від виявлення симптомів компресії. Ризик подальшого перелому у людей з переломами в анамнезі в 2,2 рази вищий, ніж без попереднього перелому.

Значне підвищення ризику розвитку ОП спостерігається в похилому віці (>65 років), що дозволяє вважати вік 65 років і старше предиктором перелому кісток.

Низька МЩКТ є одним із провідних чинників ризику розвитку ОП.

Вищий ризик розвитку ОП у жінок пов'язаний з особливостями гормонального статусу (період постменопаузи), меншими розмірами кісток і меншою загальною кістковою масою.

Генетичний чинник (сімейний анамнез ОП) підвищує ризик будь-яких переломів у пробандів, оскільки низька МЩКТ передається у найближчих родичів.

Недостатня маса тіла (<57 кг) або низький ІМТ (<20 кг/м²) сприяють підвищенню ризику розвитку ОП, особливо у жінок в період постменопаузи. Швидка втрата маси тіла на >10% у осіб віком старше 25 років також має істотне значення.

Гіпогонадізм: розвиток ОП як у чоловіків, так і у жінок пов'язаний з дефіцитом статевих гормонів.

Тютюнопаління і надмірне споживання алкоголю належать до значущих чинників ризику розвитку ОП, що пов'язане з підвищенням активності кісткової резорбції і зниженням всмоктування кальцію в кишечнику, прямим антипроліферативним ефектом на остеобласти, зміною рівня ПТГ, кальцитоніну і вітаміну D на тлі прийому алкоголю в різних дозах, при порушенні абсорбції кальцію і вітаміну D.

Низьке споживання кальцію з продуктами харчування веде до потреби медикаментозної підтримки препаратами кальцію після консультації фахівця.

Дефіцит вітаміну D і кальцитріолу (D-гормону)

Вітамін D традиційно відносять до групи жиророзчинних вітамінів. Проте на відміну від всіх інших вітамінів, вітамін D не є власне вітаміном у класичному розумінні цього поняття, оскільки він: а) біологічно неактивний; б) внаслідок двох послідовних реакцій гідроксилювання у печінці та нирках перетворюється в активну (гормональну) форму — кальцитріол і виявляє різноманітні біологічні ефекти за рахунок взаємодії зі специфічними рецепторами, локалізованими в ядрах клітин багатьох тканин і органів. У цьому відношенні активний метаболіт вітаміну D поводить себе як справжній гормон, у зв'язку з чим і отримав назву D-гормон. Тому традиційно в науковій літературі його називають вітаміном D.

Відзначимо, що у печінці гідроксилювання вихідного вітаміну D здійснюється за участю ферменту 25-гідроксилази з утворенням проміжної біологічно малоактивної транспортної форми — 25(OH)D (кальцидіол).

Рівень кальцидіолу може використовуватися як маркер статусу вітаміну D, але не D-гормона. У дослідженнях показано, що

призначення препаратів нативного вітаміну D пацієнтам із рівнем 25(OH)D у сироватці крові <10 нг/мл здатне помітно підвищити цей показник, але не рівень 1,25(OH)₂D₃, який підвищувався всього на 8%. Друга реакція 1β-гідроксилювання 25(OH)D відбувається у клітинах проксимальних відділів каналців кори нирок і в кістковій тканині за участю ферменту 1β-гідроксилази. Рівень утворення D-гормону (кальцитріолу) в організмі дорослої людини становить близько 0,3–1,0 мкг/добу.

Утворення вітаміну D, його метаболізм та основні біологічні ефекти наведено на рис. 2.

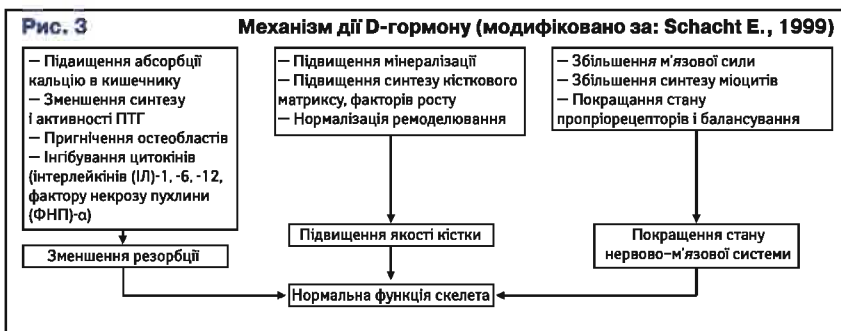
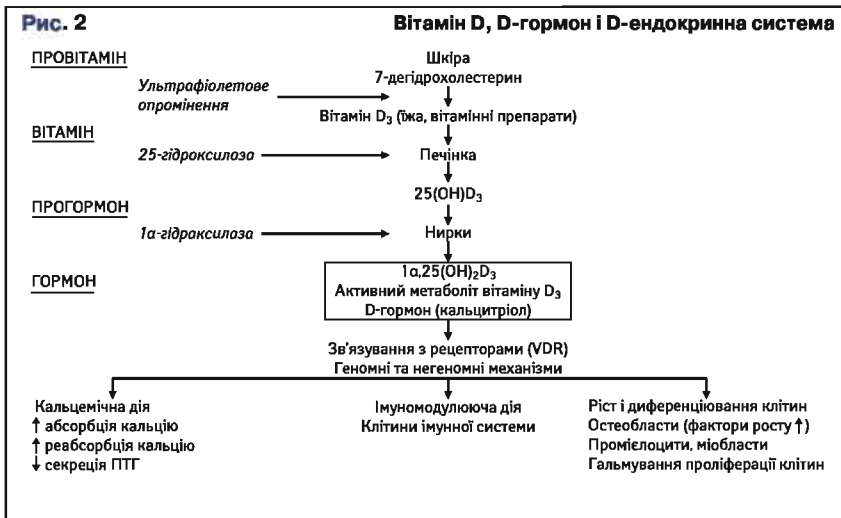
D-гормон, що утворився в результаті наведених реакцій, — 1,25-дигідроксивітамін D₃ — надходить у кров'яне русло, де його 99% утворюють комплекс із білком й активують VDR в органах-мішенях. Вітамін D самостійною метаболічною активністю не володіє. Біологічну активність вітаміну D, його похідних та інших компонентів D-ендокринної системи наведено в табл. 2.

Найважливішими реакціями, в яких 1α,25(OH)₂D₃ (1α,25-дигідроксивітамін D₃, кальцитріол) бере участь як кальцемічний гормон, є абсорбція кальцію в ШКТ (рис. 3) та його реабсорбція в нирках. D-гормон підсилює кишкову реабсорбцію кальцію в тонкому кишечнику за рахунок взаємодії зі специфічним VDR, що становить собою X-рецепторний комплекс ретиноевої кислоти (VDR — XPK), який веде до експресії в кишковому епітелії кальцієвих каналів. У кишкових ентероцитах активація VDR супроводжується анаболічним ефектом — підвищенням вмісту кальбідину 9K — кальційзв'язувального білка, який входить у просвіт кишечнику, зв'язує іони Ca²⁺ і транспортує їх через стінку кишечнику в лімфатичні судини, а потім і в судинну систему. Про ефективність цього механізму свідчить те, що без участі D-гормону (кальцитріолу) лише 10–15% харчового кальцію та 60% фосфору абсорбуються в кишечнику. Взаємодія між кальцитріолом та VDR підвищує ефективність кишкової абсорбції Ca²⁺ до 30–40%, тобто в 2–4 рази, а фосфору — до 80%. Схожі механізми дії D-гормону лежать в основі здійснюваної під його впливом реабсорбції Ca²⁺ у нирках.

Таблиця 2

Біологічна активність вітаміну D, його похідних та інших компонентів D-ендокринної системи

Компонент	Функція	Біологічна активність
7-дигідроксистерин	Провітамінна форма	Відсутня
Вітамін D	«Вітамін»	Відсутня
25-гідроксилаза (CYP 27B1, 25-гідроксивітамін D-гідроксилаза)	Перетворення вітаміну D в 25(OH)D у печінці	Гідроксилювання вітаміну D
25(OH)D (25-гідроксивітамін D)	Транспортна прегормональна форма вітаміну D	Відсутня
1α-гідроксилаза (25-гідроксивітамін D-1α-гідроксилаза, CYP 27B1)	Перетворення прегормональної форми 25(OH)D в гормональну — 1α,25(OH) ₂ D ₃	Гідроксилювання 25(OH)D
1α,25(OH) ₂ D ₃ (активний метаболіт вітаміну D, кальцитріол, D-гормон)	Гормональна форма вітаміну D, кальцемічний гормон із широким спектром плейотропних ефектів	а) кальцемічна дія: транскрипція генів, активація синтезу кальційзв'язувальних білків, які здійснюють підвищення абсорбції Ca ²⁺ у ШКТ, його реабсорбція в нирках, гальмування секреції ПТГ; б) імуномодулююча дія; в) стимуляція росту та диференціювання клітин; г) гальмування клітинної проліферації
25-гідроксивітамін D-24-гідроксилаза (CYP 24)	Метаболізм 1α,25(OH) ₂ D ₃	Гідроксилювання 1α,25(OH) ₂ D ₃
24 R,25-(OH) ₂ D ₃	Ймовірно, участь у рості хряща та загоєнні переломів	?
Кальцитросова кислота	Продукт руйнування 1α,25(OH) ₂ D ₃	Відсутня



Виділяють три типи вітаміну D-дефіциту (недостатності) (табл. 3).

Чинники, що знижують активність 1β-гідроксилази (II тип D-дефіциту):

- Вік старше 65 років (зниження активності на 40%).
 - Дефіцит статевих гормонів (естрогенів, тестостерону).
 - ГК (ендогенний і екзогенний надлишок).
 - Зниження рівня соматотропного гормону.
 - Зниження кліренсу креатиніну <65 млмоль/л (зниження активності на 90%).
 - Дефіцит інсуліну.
- III тип D-дефіциту:**
- Вік.
 - Експресія VDR ГК.

Первинна недостатність або дефіцит вітаміну D веде до дефіциту кальцитріолу, що зумовлює вторинний гіперпаратиреоз, який, у свою чергу, веде до прискорення кісткового метаболізму.

Крім того, недостатність 1,25(OH)₂D₃ приводить до інгібування продукції, диференціювання та метаболізму остеобластів і, отже, до зниження кісткоутворення.

Різні дослідницькі групи зробили висновок про те, що як у чоловіків, так і у жінок

зниження ІФР-1 і ТФР-β у кортикальній і трабекулярній кістковій тканині стегнової кістки пов'язане з підвищенням ризику переломів.

Важливим є спостереження про те, що ІФР-1, який спричиняє активуючий вплив на 1α-гідроксилазу, є важливим кофактором активації D-гормону в нирках. Крім того, ІФР-1 контролює експресію гена VDR.

Іншими словами — дефіцит ІФР-1 спричиняє до недостатності D-гормону. Дефіцит ІФР-1, білка-3, що зв'язує ІФР, і D-гормона, очевидно, також викликає зниження м'язової сили, в подальшому підвищуючи ризик падіння і, отже, також і ризик переломів.

У пацієнтів із ревматоїдним артритом, крім локалізованої остеопенії, розвивається ОП і, таким чином, вони піддаються більш високому ризику переломів. Втрата кісткової маси трапляється дуже рано і корелює безпосередньо з активністю хвороби, а пізніше також із негативними ефектами обмеженої рухливості. Недавно продемонстроване зниження рівня 1,25(OH)₂D₃ (кальцитріолу) у пацієнтів із ревматоїдним артритом у кореляції з С-реактивним білком має важливе значення в патогенезі ОП, зумовленого ревматоїдним артритом, і може в подальшому сприяти запальному процесу. Важливий дефіцит D-гормону у ВІЛ-інфікованих пацієнтів був нещодавно пояснений інгібувальним ефектом ФНП-α на синтез D-гормону (1α-гідроксилювання) в нирках. Існує загальноприйнята думка, що цитокіни (наприклад ІЛ-1, -6, -12; ФНП-α) індукують резорбцію кісткової тканини при ревматичних захворюваннях запального генезу.

ентів був нещодавно пояснений інгібувальним ефектом ФНП-α на синтез D-гормону (1α-гідроксилювання) в нирках. Існує загальноприйнята думка, що цитокіни (наприклад ІЛ-1, -6, -12; ФНП-α) індукують резорбцію кісткової тканини при ревматичних захворюваннях запального генезу.

Таким чином, враховуючи різноманітні негативні ефекти, що розвиваються внаслідок дефіциту D-гормону при різноманітних формах ОП (первинного і вторинного), дефіцит кальцитріолу (D-гормону) можна розглядати як одну з ключових ланок патогенезу. Відновлення рівня D-гормону (кальцитріолу) і нівелювання негативних ефектів, викликаних його дефіцитом, є ключовою ланкою в лікуванні пацієнтів з ОП.

Окрім вищенаведених основоположних чинників, існує ряд сприяючих чинників щодо розвитку ОП:

- Низька фізична активність: відсутність регулярних фізичних вправ/навантажень у будь-якому віці, при цьому відсутність постійного фізичного навантаження може приводити до втрати кісткової тканини.
- Імобілізація: тривала прикутість до ліжка протягом >2 міс призводить до втрати 0,3–0,4% кісткової маси щомісячно, що асоційоване із втратою м'язової маси.
- Раса: афро-карибські жінки мають вищу МЩКТ, ніж жінки європейської раси у всіх вікових групах. Ризик розвитку ОП у жінок європейської раси в 2,5 раза вищий.
- Час з моменту попереднього перелому: ризик повторного перелому підвищується, якщо з моменту попереднього пройшло <5 років (відношення ризиків — 1,8; 95% ДІ 1,3–2,7).

Вплив різних захворювань на ризик розвитку ОП

Велика кількість метааналізів, систематичних оглядів і великих проспективних когортних досліджень за оцінкою впливу різних захворювань на ризик розвитку ОП дозволили зробити такі висновки:

- Цукровий діабет 2-го типу, ревматоїдний артрит, целіакія підвищують ризик розвитку переломів як у чоловіків, так і у жінок.
- Хронічні запальні захворювання кишечника (виразковий коліт, хвороба Крона, а також трансплантація непорожнистих органів (печінка, легені, серце, нирки, кістковий мозок) сприяють прискоренню втрати кісткової тканини. Швидкість втрати кісткової тканини може досягати 10% в 1-й рік після трансплантації, особливо при трансплантації печінки/нирок.
- Ризик виникнення ОП підвищується при захворюваннях ендокринної системи (хвороба і синдром Іценко — Кушин-

Таблиця 3

Показник	I тип	II тип	Типи вітаміну D-дефіциту
Тип D-дефіциту	Первинний вітамін D-дефіцит	Вторинний D-гормон дефіцит	III тип
Причина D-дефіциту	Недостатнє надходження вітаміну D з їжею. Недостатня інсоляція. Зниження синтезу вітаміну D ₃ у шкірі	Зниження синтезу D-гормону з вітаміну D на рівні нирок, зважаючи на дефіцит і зниження активності 1β-гідроксилази	D-гормонорезистентність Зменшення кількості VDR в органах-мішенях. Зниження експресії VDR до D-гормону

га, тиреотоксикоз, гіперпаратиреоз, гіпогнадизм, інсулінозалежний цукровий діабет), ревматичних захворюваннях (системний червоний вовчак, анкілозивний спондиліт); захворюваннях органів травлення (стан після резекції шлунка, мальабсорбція, хронічні захворювання печінки); захворюваннях нирок (хронічна ниркова недостатність, нирковий каналцевий ацидоз, синдром Фанконі); захворюваннях крові (мієломна хвороба, таласемія, системний мастоцитоз, лейкоз і лімфома); генетичних порушеннях (недосконалий остеогенез, синдром Марфана, синдром Елерса — Данло (недосконалий десмогенез)); гомоцистинурії та лізинурії; ХОХЛ.

- Прийом деяких лікарських препаратів (наприклад психотропних) може спричинити ризик розвитку ОП: так, тривале застосування бензодіазепінів, антиконвульсантів, антидепресантів, небарбітурових і барбітурових антиепілептичних препаратів, антипсихотиків, гіпнотиків, опіоїдів, морфіну, неспецифічних психотропних лікарських препаратів підвищує ризик виникнення ОП. Це також стосується блокаторів β-адренорецепторів — тривале лікування блокаторами β-адренорецепторів більше 8 років асоційоване з підвищенням ризику виникнення переломів.

Висновки

Висока частота ГКІ-ОП зумовлює пошук сучасних підходів до його лікування на основі механізмів впливу ГК на кісткову тканину та інші органи і системи. На сьогодні відомо, що одним з важливих факторів розвитку ОП, в тому числі ГКІ-ОП, є дефіцит D-гормону (кальцитріолу) в організмі внаслідок порушення перетворення вітаміну D в кальцитріол. Отже, при розробці терапевтичних заходів для лікування ОП важливе значення має саме необхідність відновлення рівня кальцитріолу, а не вітаміну D, як це вважалося раніше.

Література

для ознайомлення

- Коваленко В.М., Борткевич О.П.** (2010) Остеопороз. Практична настанова. 3-тє вид., МОРІОН, Київ, 608 с.
- Коваленко В.М., Шуба Н.М., Борткевич О.П. та ін.** (2009) Сучасні підходи до лікування остеопорозу з урахуванням відкриття нових механізмів його розвитку. Методичні рекомендації. Київ, 31 с.
- Коваленко В.М., Поворознюк В.В., Борткевич О.П. та ін.** (2009) Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді. Укр. ревматол. журн., 3(37): 23–39 (<http://www.rheumatology.kiev.ua/pdf/37/23.pdf>).
- Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. (ред.)** (2009) Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. ГЕОТАР-Медиа, Москва, 272 с.
- Шуба Н.М.** (2008) Остеопороз — актуальна проблема XXI століття: сучасне уявлення про патогенез і терапію. Укр. ревматол. журн., 2(32): 5–14.
- Adachi J.D.** (1997) Corticosteroid-induced osteoporosis. *Am. J. Med. Sci.*, 313(1): 41–49.
- Adachi J.D., Olszynski W.P., Hanley D.A. et al.** (2000) Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 29(4): 228–251.

American College Of Rheumatology Ad Hoc Committee On Glucocorticoid-Induced Osteoporosis (2001) Recommendation for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. 2001 Update (<http://www.rheumatology.org/practice/clinical/guidelines/osteoupdate.asp>).

Bone and Tooth Society. National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians (2002) Glucocorticoid-induced osteoporosis. Guidelines for the prevention and treatment. Royal College of Physicians of London, London, 65 p.

Bourges O., Dorgeret S., Alberti C. et al. (2004) Low bone mineral density in children with Crohn's disease. *Arch. Pediatr.*, 11(7): 800–806.

Canalis E., Mazziotti G., Giustina A., Bilezikian J.P. (2007) Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos. Int.*, 18(10): 1319–1328.

Chapuy M.C., Meunier P.J. (1997) Vitamin D Insufficiency in Adults and in Elderly. In: D. Feldman, F.H. Glorieux, J.W. Pike (Eds) Vitamin D. Academic Press., San Diego, p. 679–694.

Criswell L.A., Saag K.G., Sems K.M. et al. (2000) Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2: CD001158.

De Vries F., Bracke M., Leufkens H.G. et al. (2007) Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.*, 56(1): 208–214.

de Vries F., van Staa T.P., Bracke M.S. et al. (2005) Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture. *Eur. Respir. J.*, 25(5): 879–884.

Dennison E., Mohamed M.A., Cooper C. (2006) Epidemiology of osteoporosis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 32(4): 617–629.

Ettinger B., Pressman A., Shah H.A. (2001) Who bears responsibility for glucocorticoid-exposed patients in a large health maintenance organisation. *J. Managed Care Pharm.*, 7: 228–232.

Gotzsche P.C., Johansen H.K. (2004) Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.*, 3: CD000189.

Grossman J.M., Gordon R., Ranganath V.K. et al. (2010) American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 62(11): 1515–1526.

Guidelines Working Group for the Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society and Royal College of Physicians (2002) Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. Royal College of Physicians, London.

Hanania N.A., Chapman K.R., Sturtridge W.C. et al. (1995) Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled glucocorticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 96(5 Pt. 1): 571–579.

Harpavat M., Keljo D.J., Regueiro M.D. (2004) Metabolic bone disease in inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, 38(3): 218–224.

Hodgson S.F., Watts N.B., Bilezikian J.P. et al.; AAACE Osteoporosis Task Force (2003) American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr. Pract.*, 9(6): 544–564.

Holick M.F. (2007) Vitamin D deficiency. *New Engl. J. Med.*, 357(3): 266–281.

Hubbard R.B., Smith C.J., Smeeth L. et al. (2002) Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 166(12 Pt. 1): 1563–1566.

ICSI (2006) Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis for Patients and Families. July 2006.

Israel E., Banerjee T.R., Fitzmaurice G.M. et al. (2001) Effects of inhaled glucocorticoids on

bone density in premenopausal women. *N. Engl. J. Med.*, 345(13): 941–947.

Jahnsson J., Falch J.A., Mowinckel P., Aaland E. (2004) Bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a population-based prospective two-year follow-up study. *Scand. J. Gastroenterol.*, 39(2): 145–153.

Janghorbani M., van Dam R.M., Willett W.C., Hu F.B. (2007) Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fractures. *Am. J. Epidemiol.*, 166(5): 495–505.

Jones A., Fay J.K., BuOP M. et al. (2002) Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: CD003537.

Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. (2004) A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*, 35(5): 1029–1037.

Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. (2005) A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos. Int.*, 16(7): 799–804.

Kanis J.A., Johansson H., Johnell O. et al. (2005) Alcohol intake as a risk factor for fractures. *Osteoporos. Int.*, 16(7): 737–742.

Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. (2005) Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos. Int.*, 16(2): 155–162.

Korpelainen R., Keinänen-Kiukkaanniemi S., Heikknen J. et al. (2006) Effect of impact exercise on bone mineral density in elderly women with low BMD: a population-based randomized controlled 30-month intervention. *Osteoporos. Int.*, 17(1): 109–118.

Lee T.A., Weiss K.B. (2004) Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 169(7): 855–859.

Loftus E.V. Jr., Achenbach S.J., Sandborn W.J. et al. (2003) Risk of fracture in ulcerative colitis: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 1(6): 465–473.

McCort J.T., van Harrison R., Nicholson J.M. et al. (2005) Guidelines for clinical care. Osteoporosis: prevention and treatment. University of Michigan Health System. July, 2005 (<http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/osteo10.pdf>).

Miheller P., Tóth M., Pregon I., Tulassay Z. (2004) Osteoporosis associated with inflammatory bowel diseases. *Orv. Hetil.*, 145(20): 1045–1051.

Pfeifer M., Begerow B., Minne H.W. (2002) Vitamin D and muscle function. *Osteoporosis Int.*, 13(3): 187–194.

Reid D.M., Devogelaer J.P., Saag K. et al. (2009) Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet*, 373(9671): 1253–1263.

Schacht E. (1999) Rationale for treatment of involutional osteoporosis in women and for prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis with alfacalcidol. *Calcif. Tissue Int.*, 65(4): 317–327.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (2003) Management of osteoporosis. A national clinical guideline. SIGN publication; no. 71 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Edinburgh (Scotland), 45 p. (<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign71.pdf>).

Siffledeen J.S., Fedorak R.N., Siminowski K. et al. (2004) Bones and Crohn's: risk factors associated with low bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.*, 10(3): 220–228.

Simonelli C., Clarke B., Cohan D. et al. (2006) Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. 5th ed., July 2006.

Suissa S., Baltzan M., Kremer R., Ernst P. (2004) Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 169(1): 83–88.

Takkouche B., Montes-Martinez A., Gill S.S., Etrinan M. (2007) Psychotropic medications and the risk of fractures: a meta-analysis. *Drug. Saf.*, 30(2): 171–184.

van Geel A.C., Geusens P.P., Nagtzaam I.F. et al. (2006) Timing and risk factors for clinical fractures among postmenopausal women: a 5-years prospective study. *BMC Med.*, 4: 24.

van Geel T.A., Geusens P.P., Nagtzaam I.F. et al. (2007) Risk factors for clinical fractures among postmenopausal women: a 10-year prospective study. *Menopause Int.*, 13(3): 110–115.

van Staa T.P., Dennison E.M., Leufkens H.E., Cooper C. (2001) Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone*, 29(6): 517–522.

van Staa T., Leufkens H.G., Cooper C. (2002) The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos. Int.*, 13(10): 777–787.

van Staa T.P., Laan R.F., Barton I.P. et al. (2003) Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy *Arthritis Rheum.*, 48(11): 3224–3229.

van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenham L. et al. (2000) Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)*, 39(12): 1383–1389.

van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. (2001) Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J. Bone Miner Res.*, 16(3): 581–588.

van Staa T.P., Leutkens H.G., Abenham L. et al. (2000) Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J. Bone Miner. Res.*, 15(6): 993–1000.

Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. (2006) Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *J. Intern. Med.*, 260(1): 76–87.

Wong C.A., Walsh L.J., Smith C.J. et al. (2000) Inhaled corticosteroid use and bone mineral density in patients with asthma. *Lancet*, 355(9213): 1399–1403.

Патогенетические аспекты развития остеопороза у пациентов ревматологического профиля как основа концепции лечения. Часть 1. Системный вторичный остеопороз. Роль глюкокортикоидов. Другие причины развития

В.Н. Коваленко, Н.М. Шуба, О.П. Борткевич

Резюме. Рассмотрены вопросы, касающиеся значения вторичного системного остеопороза в клинике внутренних болезней, аспекты патогенеза; роли глюкокортикоидов в его развитии; активных соединений витамина D как факторов, влияющих на патогенез вторичного остеопороза. Приведены данные доказательной медицины и вопросы, возникающие у врача общей/семейной практики при общении с пациентом со вторичным, в том числе глюкокортикоид-индуцированным остеопорозом.

Ключевые слова: системный остеопороз, глюкокортикоиды, витамин D, патогенез.

Pathogenetic aspects of osteoporosis in rheumatic patients as a basis for the treatment concept. Part 1. Secondary osteoporosis. The role of glucocorticoids. Other causes of the development of osteoporosis

V.M. Kovalenko, N.M. Shuba, O.P. Bortkevych

Summary. There were showed the questions, concerning values of a secondary systemic osteoporosis in clinic of internal medicine, as well as aspects of its pathogenesis; role of glucocorticoids in its development, and active connections of vitamin D as factors which influence on secondary osteoporosis' pathogenesis. There are presented the data of evidence-based medicine and questions which appear before physician of general/family practice, at dialogue with the patient having secondary osteoporosis, including glucocorticoid-induced.

Key words: systemic osteoporosis, glucocorticoids, D-hormone, pathogenesis.

Тестовые вопросы

1. Остеопороз — це:

- хвороба суглобів
- системне захворювання скелета

2. Глюкокортикоїд-індукований остеопороз належить до:

- первинного остеопорозу
- вторинного остеопорозу

3. Глюкокортикоїд-індукований остеопороз спричинений:

- цитостатичними засобами
- антибіотиками
- гормонами надниркових залоз

4. Яка організація віднесла остеопороз до числа пріоритетних напрямів у рамках «Декади кісток і суглобів»?

- Європейська антиревматична ліга (EULAR)
- МОЗ України
- ВООЗ

5. Найчастіші ускладнення глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу:

- спонтанні (патологічні) переломи
- серцево-судинні ускладнення (інфаркти, інсульты)

6. Лікувальний ефект глюкокортикоїдів відкритий:

- у 1948 р. Ф. Хенчем, Е. Кендаллом
- у 1812 р. Г. Нельсоном

7. Яка побічна дія нехарактерна для глюкокортикоїдів?

- кровотечі та виразки шлунково-кишкового тракту
- підвищення щільності кісткової тканини
- підвищення ризику переломів кісток

8. Найчастіша локалізація патологічних переломів при глюкокортикоїд-індукованому остеопорозі:

- хребці, ребра, шийка стегнової кістки, дистальний відділ передпліччя
- плечова кістка

9. Провідною причиною системного остеопорозу при застосуванні глюкокортикоїдів є те, що вони безпосередньо впливають на метаболізм:

- кальцію
- кисню
- заліза

10. Одним із важливих патогенетичних ланок глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу є:

- порушення синтезу та дефіциту кальцидіолу з вітаміну D
- порушення синтезу та дефіциту кальцитріолу з кальцидіолу

11. Транспорт Ca із просвіту кишечника здійснюється за участю:

- вітаміну D
- D-гормону кальцитріолу
- кальцидіолу

12. Для реалізації власних ефектів вітаміну D має:

- бути в достатній кількості в організмі
- обов'язково перетворитися на кальцитріол
- бути спочатку активованим

13. Активна форма вітаміну D (кальцитріол) перетворюється в організмі з вітаміну D внаслідок:

- метаболізму в шкірі
- метаболізму в печінці
- двох послідовних метаболічних реакцій у печінці та нирках

14. Причини дефіциту 1α-гідроксилази і порушення утворення кальцитріолу:

- вік старше 30 років

- прийом естрогенів
- прийом глюкокортикоїдів

15. Ключовим ферментом синтезу кальцитріолу з вітаміну D є:

- 25-гідроксилаза печінки
- 1 α -гідроксилаза нирок
- 1,25 α -гідроксилаза

16. Вплив D-гормону (кальцитріол) на кістково-м'язову систему полягає в:

- гальмуванні кісткової резорбції та підвищенні сили м'язового скорочення
- гальмуванні кісткової резорбції, підвищенні кісткоутворення, підвищенні сили м'язового скорочення
- гальмуванні кісткової резорбції, підвищенні кісткоутворення, стимуляції росту нервових волокон у м'язах

17. Застосування глюкокортикоїдів призводить до:

- пригнічення апоптозу остеокластів
- підвищення рівня синтезу остеобlastами остеопротегерину

18. Рекомендоване порогове значення мінеральної щільності кісткової тканини (за T-критерієм), при якому необхідне призначення лікувальних заходів при глюкокортикоїд-індукованому остеопорозі:

- -4,5 SD
- -1 ... -1,5 SD

19. Яка із наведених хвороб має найбільший зв'язок із розвитком системного остеопорозу?

- ожиріння
- ревматоїдний артрит
- акне

20. Підвищення ризику спонтанних (нетравматичних) переломів може спричинити:

- тривале лікування блокаторами β -адренорецепторів
- прийом препаратів кальцію з вітаміном D

21. Провідним чинником розвитку системного остеопорозу є (із нижченаведених):

- метаболічний синдром
- тривале лікування глюкокортикоїдами
- остеоартроз

22. Важливим етапом терапії глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу є:

- відновлення рівня вітаміну D в організмі
- відновлення рівня D-гормону (кальцитріолу) в організмі
- відновлення рівня кальцидіолу

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua

или

отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82 с пометкой «Дистанционное обучение on-line»

Контактные данные:

ФИО _____

Почтовый адрес: индекс _____

область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____