

Патогенез и профилактика глюкокортикоид-индуцированного остеопороза

И.Г. Красивина[✉], e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Л.Н. Долгова, e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Н.В. Долгов, e-mail: dolgov64942@yandex.ru

А.А. Ларина, e-mail: apple950@mail.ru

Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

Остеопороз (ОП) занимает ведущее место в структуре общей заболеваемости и смертности населения наряду с инфарктом миокарда, онкологическими заболеваниями, внезапной смертью. Показатели первичной и общей заболеваемости ОП значительно отличаются по областям России как по данным Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, так и по данным проведенных эпидемиологических исследований. Остеопороз классифицируют как первичный, если он развивается у женщин в постменопаузе или у пожилых мужчин при отсутствии какого-либо основного predisposing заболевания, и как вторичный, если имеется патогенетическая связь с болезнью или приемом лекарственных препаратов. Наиболее распространенной формой вторичного остеопороза является глюкокортикоид-индуцированный, выделяемый в Международной классификации болезней и причин смерти (X пересмотр) под шифром М 81.4 – лекарственный остеопороз. Тема глюкокортикоид-индуцированного ОП затрагивает профессиональные сферы значительного количества медицинских специальностей в связи с широким использованием глюкокортикоидов в медицине. В настоящей статье представлены вопросы эпидемиологии, патогенеза, осложнений глюкокортикоид-индуцированного ОП. Особое внимание уделяется профилактике данного заболевания, включающей такие немедикаментозные способы, как сбалансированная диета, увеличение массы тела до рекомендуемых значений, отказ от курения, регулярные физические упражнения с нагрузкой весом и сопротивлением, меры по предупреждению падений. Медикаментозная профилактика глюкокортикоид-индуцированного ОП направлена на рациональное лечение основного заболевания до достижения цели, а также на применение комплексных лекарственных препаратов, содержащих витамин D, кальций и синергичные остеотропные микроэлементы.

Ключевые слова: остеопороз, глюкокортикоиды, глюкокортикоид-индуцированный остеопороз, модификация факторов риска, комплексные лекарственные препараты кальция и витамина D

Для цитирования: Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Долгов Н.В., Ларина А.А. Патогенез и профилактика глюкокортикоид-индуцированного остеопороза. *Медицинский совет*. 2019;(21):126-134. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-126-134.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and prevention

Irina G. Krasivina[✉], e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Lidiya N. Dolgova, e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Nikolay V. Dolgov, e-mail: dolgov64942@yandex.ru

Anna A. Larina; e-mail: apple950@mail.ru

Yaroslavl State Medical University; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Osteoporosis (OP) along with myocardial infarction, oncological diseases and expected death takes the lead in the general morbidity and mortality profile of population. The indicators of primary and general incidence of OP are markedly different in the regions of Russia according to the Healthcare Monitoring, Analysis and Strategic Development Department of the Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare of the Ministry of Health of Russia and according to the data of epidemiological studies. Osteoporosis is classified as primary, if it develops in postmenopausal women or in older men in the absence of any underlying predisposing disease, and as secondary if there is a pathogenetic relationship with the disease or drug intake. The glucocorticoid-induced osteoporosis, which is distinguished in the International Classification System of Diseases and Death Causes (X revision) under code M 81.4 - drug-induced osteoporosis is the most common form of secondary osteoporosis. The topic of glucocorticoid-induced OP affects the professional fields of a significant number of medical specialties in connection with the common use of glucocorticosteroids in medicine. This article presents the issues of epidemiology, pathogenesis, complications of glucocorticoid-induced OP. Particular attention is paid to the prevention of this disease, including such non-pharmacological methods as a balanced diet, body weight gain to the recommended values, smoking cessation, regular exercise against weightlifting and resistance, protection against falls. Drug prophylaxis of glucocorticoid-induced OP is focused on the rational treatment to target of the underlying disease and the use of complex drugs containing vitamin D, calcium and synergistic osteotropic micronutrients.

Keywords: osteoporosis, glucocorticosteroids, glucocorticoid-induced osteoporosis, risk factor modification, calcium and vitamin D combination drugs

For citation: Krasivina I.G., Dolgova L.N., Dolgov N.V., Larina A.A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and prevention. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):126-134. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-126-134.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) – системное заболевание скелета, характеризующееся выраженным снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и микроструктурными нарушениями костей, предрасполагающее к низкоэнергетическим переломам, прогрессирующее без лечения [1, 2].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в структуре общей заболеваемости и смертности населения ОП занимает ведущее место наряду с инфарктом миокарда, онкологическими заболеваниями, внезапной смертью [3, 4]. Прогнозируется удвоение числа людей с высоким риском переломов в глобальном масштабе в течение следующих трех десятилетий. Мероприятия по профилактике, выявлению и лечению ОП, проводимые под эгидой таких организаций, как Международный фонд остеопороза (International Osteoporosis Foundation – IOF), должны быть поддержаны как на международном, так и на всех национальных уровнях [5]. Рабочая группа IOF по эпидемиологии и качеству жизни относит Россию в мировом масштабе к странам со средним риском переломов шейки бедра, соответствующим диапазону заболеваемости 150–250/100000 в год¹.

Социальная, медицинская и экономическая проблемы ОП решаются на национальном уровне. В Российской Федерации при реализации национальных проектов «Демография» (федеральный проект «Старшее поколение») и «Здравоохранение» («Развитие первичной медико-санитарной помощи») особое внимание уделяется здоровью граждан старшего трудоспособного возраста, а также профилактическим мерам в отношении лиц старше 65 лет, проживающих в сельской местности. С января 2020 г. данной категории граждан будет проводиться специальное дополнительное обследование, направленное на выявление возраст-ассоциированных заболеваний и состояний, таких как старческая астения, остеопороз (и высокий риск переломов костей), катаракта, различные нутритивные, когнитивные и психоэмоциональные нарушения, а также характерные для старших возрастов эндокринные, сосудистые и онкологические заболевания [6]. Распространенность ОП в случайной популяционной выборке жителей одного из районов Москвы в возрасте 50 лет и старше, оцененная по данным рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, составила 26,9% у мужчин и 33,8% у женщин, остеопении, соответственно, 44,1 и 43,3%. Экстраполируя данные показатели на все население России, можно предположить, что ОП страдают почти 10% населения (около 14 млн человек), остеопенией – еще порядка 20 млн [7].

По данным Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ

«Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России в 2018 г. диагноз «остеопороз» официально поставлен 165 026 пациентам, показатель общей заболеваемости составляет 141,2 на 100 000 населения (в 2017 г. – 134,8). Показатель общей заболеваемости превышает среднероссийский в таких областях, как Ярославская (в 2018 г. – 459,2, в 2017-м – 207,2), Владимирская (в 2018-м – 314,9, в 2017-м – 308,5), а также Республике Тыва (в 2018-м – 342,9, в 2017-м – 661,1). Ежегодно диагноз «остеопороз» в РФ впервые в жизни устанавливается в среднем 23,5 тыс. человек (в 2017 г. – 23472 пациентам, в 2018-м – 23456, что составляет 20,1 на 100 000 населения). Самая высокая первичная заболеваемость остеопорозом в 2017–2018 гг. отмечалась в Новгородской (109,9/107,0), Омской (61,3/79,0), Владимирской (72,5/60,9) областях, низкая – в Курской (2,1/1,9), Смоленской (2,0/1,5), Тамбовской (2,0/2,1) областях, Республике Калмыкия (2,4/0,5 соответственно). В Чукотском автономном округе диагноз «ОП» впервые зарегистрирован в 2017 г. у 6 пациентов, в 2018 г. – у 1 больного, что скорее свидетельствует не столько о низкой заболеваемости, сколько о сложностях скринингового и верифицирующего обследования.

ВТОРИЧНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз классифицируют как первичный, если он развивается у женщин в постменопаузе или у пожилых мужчин при отсутствии какого-либо основного предрасполагающего к нему заболевания, и как вторичный, если имеется патогенетическая связь с болезнью или приемом лекарственных препаратов [1, 8].

В общей структуре заболеваемости вторичный ОП составляет около 5% у женщин и 20% у мужчин [1]. Несмотря на более низкую встречаемость, при обследовании пациента настоятельно рекомендуется исключение возможных патогенетических факторов вторичного ОП [9]. Среди всех причин вторичного ОП наиболее разнообразными и широко представленными в популяции являются эндокринные заболевания [2, 8].

Эндокринные причины развития ОП:

1. Глюкокортикоид-индуцированный (экзогенный гиперкортицизм, АКГГ-зависимый и АКГГ-независимый синдром Кушинга).
2. Тиреотоксикоз.
3. Гипотиреоз.
4. Гиперпаратиреоз.
5. Гипогонадизм.
6. Дефицит соматотропного гормона (СТГ).
7. Акромегалия.

Наиболее распространенной формой вторичного эндокринного ОП является его глюкокортикоид-индуцированный (ГИО) вариант. В Международной классификации болезней и причин смерти (X пересмотр) он регистрируется под шифром М 81.4 – лекарственный остеопороз. В данных официальной статистики представлена информация об общей и первичной заболеваемости

¹ Программа системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения федерального проекта «Старшее поколение». 2019. Режим доступа: <https://rosmintrud.ru/ministry/programms/demography/3>.

остеопорозом без выделения его этиологии. Одной из причин этого может быть порядок формулировки диагноза практическими врачами – на первом месте формулируется основное заболевание (например, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, бронхиальная астма и другие в соответствии с классификацией), а затем уже отражается применение ГКС и связанные с ними нежелательные явления.

На сегодняшний день порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «ревматология» предусматривает наблюдение больных первичным остеопорозом врачом-терапевтом с учетом рекомендаций ревматолога (Приказ МЗ РФ от 12.11.12 №900н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «ревматология»). Маршрутизация ведения больных с вторичным, в т. ч. глюкокортикоид-индуцированным, ОП нормативно не закреплена. Следует отметить, что ГКС часто назначаются при воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, которые сами по себе могут быть причиной вторичного ОП. В частности, наибольшее внимание исследователей вторичного ОП приковано к назначению ГКС больным ревматоидным артритом как модели сочетания двух серьезных патогенетических факторов [10–14].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА

Несмотря на то что эндогенный гиперкортицизм (ЭндГ) встречается в популяции относительно редко (распространенность 39,1 случая на миллион, заболеваемость 1,2–2,4 случая на миллион), низкотравматичные переломы при данной патологии регистрируются у 43% больных. Данный симптом стоит на первом месте в клинических рекомендациях по необходимости проведения скринингового обследования на ЭндГ [15, 16]. Более того, снижение содержания маркеров костеобразования, остеокальцина и N-концевого пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) обсуждается в настоящее время как дополнительный фактор выявления болезни Иценко – Кушинга [17, 18].

Значительно чаще, чем с ЭндГ, практические врачи сталкиваются с экзогенным гиперкортицизмом (ЭкзГ), частота вторичного ОП при котором возрастает в связи с наличием дополнительных патогенетических факторов, обусловленных курируемым ГКС заболеванием. Данные по частоте назначения и приему ГКС колеблются. В Великобритании около 1% взрослого населения принимает ГКС, причем с возрастом (70–79 лет) этот показатель возрастает до 2,4% [19–22]. В России статистические данные по частоте назначения и приему ГКС в целом отсутствуют [23].

По данным эпидемиологического исследования RAISER, системное и локальное применение ГКС зафиксировано, соответственно, у 65,9 и 66,4% пациентов с ревматоидным артритом [24, 25].

Повышенный риск переломов шейки бедра отмечается у пожилых женщин с высокой воспалительной

нагрузкой. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ) связаны с потерей костной массы вследствие системного высвобождения воспалительных цитокинов, оказывающих значительное влияние на ремоделирование костной ткани [26]. Введение ГКС при этих заболеваниях также связано с нежелательными явлениями, в т. ч. ОП, и их применение характеризуется значительным увеличением числа переломов. Кумулятивная доза и продолжительность воздействия ГКС являются определяющими факторами риска переломов [20]. Длительное систематическое применение преднизолона даже в дозе 2,5 мг в день связано с повышенным риском переломов бедер и позвонков, частота которых увеличивается пропорционально уровню дозирования ГКС. Риск переломов после непостоянного приема ГКС является умеренным и плавно снижается после полного прекращения оральной стероидной терапии [27, 28]. Ингаляционные ГКС оказывали статистически значимое, дозозависимое снижение МПКТ бедра в целом и большого вертела (потери на 0,00044 г/см² на одну ингаляцию в год лечения; $p = 0,01$ и $p = 0,005$ соответственно), но не влияли на снижение показателей шейки бедра и тел позвонков [29].

ПАТОГЕНЕЗ ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА

С точки зрения патогенеза ГИО следует отметить, что биологическими эффектами кортизола в костной ткани являются уменьшение созревания, продолжительности жизни остеобластов и торможение их функциональной активности. Помимо прямого, существует и косвенное воздействие ГКС на костный метаболизм. Блокируя всасывание кальция, стимулированное витамином D, ГКС могут вызывать преходящее снижение уровня кальция и умеренное повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови. Однако вторичный гиперпаратиреоз не объясняет потерю костной массы после лечения ГКС, а уровень ПТГ в сыворотке крови не находится в гиперпаратиреоидном диапазоне. В период первичного воздействия ГКС происходит увеличение резорбции костной ткани, что, скорее всего, ответственно за быстрое снижение МПКТ и увеличение риска переломов [2, 30].

По мере того как воздействие на скелет ГКС продолжается, костеобразование подавлено, начинается ремоделирование костной ткани. Механизм включает прямое воздействие ГКС на популяцию остеобластов: число клеток уменьшается из-за ингибирования репликации и дифференцировки клеток – предшественников остеобластов, а также увеличения апоптоза остеобластов. В присутствии ГКС мезенхимальные клетки направляются к популяции адипоцитарных клеток, а не к остеобластам [31].

ГКС не только истощают популяцию остеобластов, но и сдерживают функцию зрелых остеобластов и непосредственно, и косвенно, подавляя экспрессию инсулинопод-

добного фактора роста 1 (ИФР-1) остеócитами [32–34]. Кортизол и экзогенные ГКС уменьшают секрецию гормона роста (ГР) и могут изменять ось ГР/ИФР-1, а также ингибировать высвобождение гонадотропинов, снижая в результате выработку эстрогенов и тестостерона, провоцируя вторичный гипогонадизм и дополнительную потерю костной массы [33, 35, 36].

ПРОФИЛАКТИКА ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА

Анализ медицинской помощи больным с ГИО и риском его развития проведен в первом крупном исследовании в Российской Федерации, организованном Российской ассоциацией по ОП (РАОП) в 2012–2013 г. (ГЛЮКОСТ). Проанкетировано 1129 пациентов (235 мужчин и 894 женщины) в возрасте от 19 до 88 лет (средний возраст 53,3 года), принимавших пероральные ГКС когда-либо в течение 3 мес. и более (медиана 4 года) в суточной дозировке 1,25–90 мг (в пересчете на преднизолон). 77% (872 человека) анкетированных страдали системными заболеваниями соединительной ткани (ревматоидный артрит, СКВ, спондилоартропатия, склеродермия, системный васкулит, болезнь Шегрена, дерматополимиозит), 14% (157 пациентов) – заболеваниями бронхолегочной системы (бронхиальная астма, ХОБЛ и др.), 9% – хроническим гломерулонефритом (60 человек), саркоидозом (21 человек), НЯК (12 человек), аутоиммунным гепатитом (4 человека), болезнью Крона (3 человека). Результаты проведенного исследования следующие: 1) 61,8% опрошенных знали, что прием ГКС приводит к развитию ОП; 2) о проведении им рентгеновской остеоденситометрии указали 48,1% опрошенных, 46,5% отрицали, а 5,4% не знали о проведении данного исследования; 3) назначение препаратов кальция и витамина D отметили 74,5% респондентов, затруднились ответить 3,8%, отрицали 18,1%; 4) только 43,4% подтвердили регулярный, 31,1% – курсовой прием препаратов кальция и витамина D; 5) лекарственные препараты для лечения ОП принимали только 29,1% больных; 6) в группе высокого риска переломов только 50,8% пациентам назначалось лечение ОП и только 40,2% получали его; 7) среди пациентов с переломами в анамнезе лечение было назначено 59%, реально получали его 43%; 8) больным в возрасте 65 лет без переломов лечение назначено в 33,6% случаев, получали его 26,1% опрошенных. Частота приема добавок кальция и витамина D, противоостеопоротических препаратов напрямую зависела от информированности пациентов о риске развития ОП при приеме ГКС, вероятность регулярного приема кальция и витамина D повышалась в 2,7 раза (при 95% ДИ от 2,1 до 3,5; $p = 0,001$), препаратов для лечения ОП – в 3,5 раза (при 95% ДИ от 2,3 до 5,3; $p = 0,001$) [37, 38].

Отмена ГКС может приводить к увеличению минеральной плотности костной ткани и снижению риска переломов [21, 39–41].

Профилактика ГИО связана в первую очередь с рациональным лечением основного заболевания до достижения цели [42, 43]. В частности, риск переломов

выше у пациентов с активным ревматоидным артритом, чем у пациентов, у которых ревматоидный артрит находится в стадии ремиссии [44].

У 553 пациентов с ревматоидным артритом, ревматической полимиалгией, заболеваниями соединительной ткани до лечения ГКС распространенные переломы, в основном позвонков, были зарегистрированы у 17, 37 и 12% соответственно, на фоне терапии – у 23, 10 и 10% пациентов соответственно. У более 30% пациентов отмечался рецидив перелома. 80% наблюдавшихся получали препараты кальция и витамин D [45].

Корейские национальные рекомендации по ведению глюкокортикоид-индуцированного остеопороза у взрослых предписывают всем пациентам, получающим ГКС в дозе от 2,5 мг преднизолона (или ей эквивалентной другого ГКС) на протяжении 3 месяцев и более, назначать профилактический прием препаратов кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D (800 МЕ/сут) [46].

В 2017 г. опубликованы рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза [47], разработанные для детей и взрослых, принимающих ГКС (преднизолон в дозе > 2,5 мг/сут в течение более 3 месяцев), включая пациентов, перенесших трансплантацию органов, женщин детородного возраста и людей, получающих ГКС в очень высокой дозе. Исключением являются пациенты, получающие ингаляционные ГКС, и лица с низкой клубочковой фильтрацией (<30 мл/мин). Всем пациентам, получающим ГКС в дозе от 2,5 мг/сут и более в течение более 3 месяцев, предписывается оптимизировать потребление кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D (600–800 МЕ/сут), а также модифицировать стиль жизни (сбалансированная диета, увеличение массы тела до рекомендуемых значений, отказ от курения, регулярные физические упражнения с нагрузкой весом и сопротивлением, ограничение потребления алкоголя) [41, 48].

При устранении факторов риска, выполнении физических упражнений и приеме препаратов кальция и витамина D3 наблюдается стабилизация костной плотности или некоторый ее прирост [49].

Особое внимание уделяется мерам по профилактике падений: отмена снотворных, седативных и психотропных препаратов, коррекция зрения, лечение сопутствующих заболеваний внутренних органов, а при высоком риске переломов шейки бедренной кости – ношение протекторов бедра. Профилактика остеопороза заключается также в адекватном потреблении кальция, других макро- и микроэлементов с продуктами питания [50–52].

По оценкам ВОЗ, около 2 млрд человек в мире испытывают дефицит тех или иных питательных микроэлементов. При этом доказано, что вклад нерационального питания в развитие болезней сердечно-сосудистой системы, диабета, остеопороза, ожирения, некоторых форм злокачественных новообразований составляет от 30 до 50%. Практически при всех известных заболеваниях, требующих назначения ГКС, у пациентов выявляется недостаток/дисбаланс потребления витаминов,

- **Таблица.** Состав некоторых комбинированных лекарственных препаратов кальция
- **Table.** Composition of some calcium combination drugs

Препарат Состав	Остеока Osteocare [®] , Vitabiotics (Великобритания)	Кальцецин Адванс Calcemin [®] Advance, «Байер АО», Россия	Кальций-Д ₃ Никомед, Calcium-D ₃ Nусomed [®] , «Такеда АС», Норвегия	Витрум остеомаг Vitrum [®] Osteomag, Unipharm, Inc. (США)
Кальций (мг)	400	500	1250	600
Соль кальция	Карбонат	Цитрата тетрагидрат + карбонат	Карбонат	Карбонат
Витамин D (МЕ)	100	200	200	200
Магний (мг)	150	40	6	40
Цинк (мг)	5	7,5	-	7,5
Медь (мг)	-	1,0	-	1,0
Марганец (мг)	-	1,8	-	1,8
Бор (мкг)	-	250	-	250

микроэлементов. У больных ревматоидным артритом отмечается недостаточное потребление витаминов А, В2, С, Е, β-каротина [53–55].

Фактическое среднесуточное потребление кальция больными ревматоидным артритом было на 28,7% меньше по сравнению со «здоровыми копиями» ($819,7 \pm 420,2$ и $1149,0 \pm 402,7$ мг/сут соответственно ($p < 0,001$)). Уровень ионизированного кальция в плазме крови при ревматоидном артрите составлял $1,01 \pm 0,06$ ммоль/л при норме 1,09–1,31 ммоль/л, статистически значимо ниже контрольной группы ($p < 0,001$) [56].

Исследования в соответствии с социальной программой «Остеоскрининг Россия» (2011–2013 гг.) показали, что среднее потребление кальция мужчинами составляет 635 мг, женщинами – 683 мг в день, т. е. необходимую по возрасту норму получали только 6% мужчин и 9% женщин [25, 57].

Недостаточное поступление кальция с пищей должно корректироваться приемом содержащих его препаратов, что способствует повышению МПКТ (в среднем на 0,25% в год). Особенно отчетливый эффект препаратов кальция на костную массу зарегистрирован в первый год лечения, преимущественно в участках скелета с преобладанием трабекулярной кости. Потери МПКТ у лиц, получавших адекватное количество кальция, было существенно ниже 1% в год, а у тех, кто не получал препараты кальция, эти потери превышали 1% в год [58, 59].

Оптимальной солью кальция для приема внутрь является карбонат, а также возможно его сочетание с цитратом [60, 61]. Состав некоторых представленных на российском рынке препаратов кальция с витамином D представлен в *таблице*.

Ионы магния входят в состав основного вещества соединительной ткани и участвуют в регуляции ее метаболизма, минерализации и структуры. Основным депо магния в человеческом организме является именно костная ткань. Кроме кальция и магния, также и марганец, медь, цинк и бор принято называть остеотропными

минералами, способствующими синтезу коллагена и эластина [62].

Проведенные исследования подтвердили превышение эффективности комплексных препаратов кальция и витамина D над монопрепаратом карбоната кальция, который только стабилизирует минеральную плотность костной ткани позвоночника. Назначение Витрума Остеомага и Кальция-Д₃ Никомед женщинам 50–70 лет приводило к сопоставимому повышению МПКТ в поясничном отделе позвоночника, более выраженному у женщин после 60 лет [3].

Бисфосфонаты показаны для профилактики и лечения ГИО, а терипаратид – для лечения заболевания [23]. Алендронат, ризедронат и золедроновая кислота предотвращают раннее снижение МПКТ при ГИО и повышают ее у пациентов с уже установленным ГИО. Применение ризедроната снижало количество вертебральных переломов. Бисфосфонаты имеют патогенетическую точку приложения при ГИО, т. к. существует период повышенной резорбции костной ткани после воздействия ГКС, и их введение способствует стабилизации МПКТ [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз, с одной стороны, является одной из наиболее частых причин вторичных вариантов заболевания эндокринной природы, а с другой – затрагивает профессиональные сферы значительного количества медицинских специальностей в связи с широким терапевтическим использованием глюкокортикостероидов. Знание патогенеза обеспечивает грамотную профилактику, базисом которой может служить назначение комплексных препаратов, содержащих витамин D, кальций и синергичные остеотропные микроэлементы.



Поступила / Received 15.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised 27.12.2019
Принята в печать / Accepted 27.12.2019

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Остеопороз. Клинические рекомендации*. М.: МЗ РФ; 2016. 104 с. Режим доступа: https://www.endocrin-centr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_osteoporosis_2016.pdf.
- Cannarella R., Barbagallo F., Condorelli R.A., Aversa A., La Vignera S., Calogero A.E. Osteoporosis from an Endocrine Perspective: The Role of Hormonal Changes in the Elderly. *J Clin Med*. 2019;8(10):1564. doi: 10.3390/jcm8101564.
- Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Беневоленская Л.И. Профилактика первичного остеопороза с помощью различных препаратов кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(1):36-39. doi: 10.14412/1995-4484-2005-554.
- Вербова А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А. Остеопороз: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):90-97. doi: 10.17116/terarkh201789590-97.
- Liu J., Curtis E.M., Cooper C. et al. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(11):1149-1164. doi: 10.1007/s40618-019-01041-6.
- Kanis J.A., Odén A., McCloskey E.V. et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos*. 2012;23(23):2239-2256. doi: 10.1007/s00198-012-1964-3.
- Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2011;14(2):7-10. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskijarkhiv/2017/5/downloads/ru/1004036602017051090>.
- Mirza F., Canalis E. Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):R131-R151. doi: 10.1530/EJE-15-0118.
- Доскина Е.В. Пациент с остеопорозом на приеме врача-терапевта: с чего начать и на что обратить внимание? *Терапия*. 2017;5(15):22-28. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/archive/edition/9815>.
- Haugeberg G., Orstavik R.E., Uhlig T., et al. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum*. 2002;46(7):1720-1728. doi: 10.1002/art.10408.
- Kvien T.K., Haugeberg G., Uhlig T., et al. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(5):805-11. doi: 10.1136/ard.59.10.805.
- Lodder M.C., Haugeberg G., Lems W.F., et al. Radiographic Damage Associated With Low Bone Mineral Density and Vertebral Deformities in Rheumatoid Arthritis: The Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) Collaborative Study. *Arthritis Rheum*. 2003;49(2):209-15. doi: 10.1002/art.10996.
- Oelzner P., Schwabe A., Lehmann G., et al. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2008;28(11):1143-50. doi: 10.1007/s00296-008-0576-x.
- Таскина Е.А., Алексеева Л.И. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):562-571. doi: 10.14412/1995-4484-2014-562-571.
- Болезнь Иценко – Кушинга: клинические рекомендации. 2016. Режим доступа: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr84_bolezni_icenکو-kushinga.pdf.
- Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Solodovnikov A.G., Dragunova N.V., Melnichenko G.A. *Glucocorticoid-induced osteoporosis: fractures and bone remodeling in patients with endogenous Cushing's syndrome*. Series: Endocrinology Research and Clinical Developments. Online Book, Published by Nova Science Publishers, Inc New-York; 2013. 55 p.
- Цориев Т.Т., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Никанкина Л.В. Оценка диагностических возможностей коллагенового маркера костеобразования (P1NP) в сравнении с остеокальцином при болезни Иценко – Кушинга. *Остеопороз и остеопатии*. 2019;22(1):10-17. doi: 10.14341/osteo10266.
- Цориев Т.Т., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ильин А.В., Никанкина Л.В., Дедов И.И. Новые биомаркеры регуляции костного ремоделирования при акромегалии и эндогенном гиперкортицизме. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(3):33-41. doi: 10.14341/omet9447.
- van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002;13(7):777-787. doi: 10.1007/s001980200108.
- van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenham L., Zhang B., Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000;15(6):993-1000. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.993.
- Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenham L. et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med*. 2000;93(2):105-111. doi: 10.1093/qjmed/93.2.105.
- Kanis J.A., Johansson H., Oden A., McCloskey E.V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011;22(8):809-816. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7.
- Дыдыкина И.С., Баранова И.А., Маслова К.А., Беневоленская Л.И. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз. *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(1):69-75. doi: 10.14412/1995-4484-2005-561.
- Фоломеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А. и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER). *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(1):50-60. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1406.
- Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Демин Н.В., Фекистов А.Ю., Насонов Е.Л. Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результаты программы «Остеоскрининг Россия». *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):310-315. doi: 10.14412/1995-4484-2018-310-315.
- Barbour K.E., Lui L.X., Ensrud K.E., Hillier T.A., LeBlanc E.S., Ing S.W. et al. Inflammatory markers and risk of hip fracture in older white women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 2014;29(9):2057-2064. doi: 10.1002/jbmr.2245.
- van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2000;13(10):777-787. doi: 10.1007/s001980200108.
- De Vries F., Bracke M., Leufkens H.G., Lammers J.W., Cooper C., Van Staa T.P. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):208-214. doi: 10.1002/art.22294.
- Israel E., Banerjee T.R., Fitzmaurice G.M., Kotlov T.V., LaHive K., LeBoff M.S. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med*. 2001;345(9):941-947. doi: 10.1056/NEJMoa002304.
- Canalis E., Mazziotti G., Giustina A., Bilezikian J.P. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Pathophysiology and Therapy. *Osteoporos Int*. 2007;18(13):1319-1328. doi: 10.1007/s00198-007-0394-0.
- Pereira R.C., Delany A.M., Canalis E. Effects of cortisol and bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression. *Bone*. 2002;30(5):685-691. doi: 10.1016/s8756-3282(02)00687-7.
- Delany A.M., Durant D., Canalis E. Glucocorticoid suppression of IGF I transcription in osteoblasts. *Mol Endocrinol*. 2001;15(10):1781-1789. doi: 10.1210/mend.15.10.0704.
- Giustina A., Mazziotti G., Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev*. 2008;29(5):535-559. doi: 10.1210/er.2007-0036.
- Dallas S.L., Pridoux M., Bonewald L.F. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev*. 2013;34(5):658-690. doi: 10.1210/er.2012-1026.
- Hartmann K., Koenen M., Schauer S. et al. Molecular Actions of Glucocorticoids in Cartilage and Bone During Health, Disease, and Steroid Therapy. *Physiol Rev*. 2016;96(2):409-447. doi: 10.1152/physrev.00011.2015.
- Yakar S., Canalis E., Sun H., Mejia W., Kawashima Y., Nasser P., et al. Serum IGF-1 determines skeletal strength by regulating subperiosteal expansion and trait interactions. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1481-1492. doi: 10.1359/jbmr.090226.
- Баранова И.А., Ершова О.Б., Анаев Э.Х. и др. Анализ оказания консультативной медицинской помощи пациентам с глюкокортикоидным остеопорозом или риском его развития по данным анкетирования пациентов (исследование ГЛЮКОТ). *Терапевтический архив*. 2015;87(5):58-64. doi: 10.17116/terarkh201587558-64.
- Ершова О.Б., Белова К.Ю., Барышева Ю.В. и др. Многофакторность развития остеопороза: обзор научных исследований кафедры терапии Института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):187-190. doi: 10.14412/1995-4484-2016-187-190.
- Laan R.F., van Riel P.L., van de Putte L.B., et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med*. 1993;119(10):963-968. doi: 10.7326/0003-4819-119-10-199311150-00001.
- Hall G.M., Spector T.D., Griffin A.J., et al. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum*. 1993;36(11):1510-1516. doi: 10.1002/art.1780361105.
- Торопцова Н.В. Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза. *Научно-практическая ревматология*; 56(2):144-151. doi: 10.14412/1995-4484-2018-144-151.
- Дыдыкина И.С., Алексеева Л.И. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика,

- факторы риска, переломы, лечение. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(5):13-17. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1454.
43. Buckley L.M., Leib E.S., Cartularo K.S., Vacek P.M., Cooper S.M. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;(125):961-968. doi: 10.7326/0003-4819-125-12-199612150-00004.
 44. Raterman H.G., Bultink I.E.M., Lems W.F. Current Treatments and New Developments in the Management of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Drugs*. 2019 Jul;79(10):1065-1087. doi: 10.1007/s40265-019-01145-6.
 45. Rossini M., Viapiana O., Vitiello M. et al. Prevalence and incidence of osteoporotic fractures in patients on long-term glucocorticoid treatment for rheumatic diseases: the Glucocorticoid Induced Osteoporosis Tool (GIOTTO) study. *Reumatismo*. 2017;69(1):30-39. doi: 10.4081/reumatismo.2017.922.
 46. Park S.Y., Gong H.S., Kim K.M. et al. Korean Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *J Bone Metab*. 2018;25(4):195-211. doi: 10.11005/jbm.2018.25.4.195.
 47. Buckley L., Guyatt G., Fink H.A., et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum*. 2017;69(8):1521-1537. doi: 10.1002/art.40137.
 48. Евстигнеева Л., Кожемякина Е., Негодаева Е. и др. Эффективность физических упражнений у лиц с остеопоротическими переломами позвонков. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):49-55. doi: 10.14412/1995-4484-2014-49-55.
 49. Евстигнеева Л.П., Лесняк О.М., Кузнецова Н.М. и др. Обучение пациентов с остеопорозом: результаты многоцентрового рандомизированного исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;16(1):18-24. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-meditsina/2013/1/031726> 6130201314.
 50. Pereira R.M., Carvalho J.F., Paula A.P. et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(4):580-593. Available at: <https://medblog.su/prochie-tematiki/osobennosti-pobochnyh-effektov-glyukokortikoidov-v-sravnenii-s-proyavleniyami-endogenno-giperkortitsizma-dreval-a-v-budul-n-a-komerdus-i-v-britvin-t-a-glazkov-a-a.html>.
 51. Гависова А.А., Твердилова М.А., Якушевская О.В. Остеопороз: современный взгляд на проблему. *РМЖ*. 2012;(21):1110-1113. Режим доступа: <https://lechenie-osteoporoza.ru/osteoporo-z-sovremennyy-vzglyad-na-problemu-2/>.
 52. Торопцова Н.В., Феклистов А.Ю. Риск падений у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):705-711. doi: 10.14412/1995-4484-2016-705-711.
 53. Choi H.K. Dietary risk factors for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(2):141-6. doi: 10.1097/01.cco.0000152664.87204.3c.
 54. Benito-Garcia E., Feskanich D., Hu F.B., et al. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(1):R16. doi: 10.1186/ar2123.
 55. Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Мартинчик Э.А. и др. Фактическое потребление витаминов-антиоксидантов населением России. *Вопросы питания*. 2005;74(4):9-13. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/15663413>.
 56. Ходырев В.Н., Мартинчик А.Н., Лесняк О.М. и др. Обеспеченность витаминами и кальцием при ревматоидном артрите: оценка по потреблению и концентрации в плазме крови. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):38-44. doi: 10.14412/1995-4484-2015-38-44.
 57. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии. *Фарматека*. 2012;(6):90-3. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/r/archive/article/8412>.
 58. Bolland M.J., Grey A., Avenell A. et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMI*. 2011;(342):d2040. doi: 10.1136/bmj.d2040.
 59. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of calcium. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. *EFSA Journal*. 2012;10(7):2814-2857. Available at: http://journaldatabase.info/articles/scientific_opinion_on_tolerable_upper_intake.html.
 60. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):403-408. doi: 10.14412/1995-4484-2015-403-408.
 61. Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis related fractures. *Eur J Clin Invest*. 1996;26(6):436-442. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8817154>.
 62. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Кальций и его синергисты в поддержке структуры соединительной и костной ткани. *Лечащий врач*. 2014;5(5):69-74. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/05/15435966/>.
 63. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Насонов Е.Л. Приверженность лечению остеопороза: результаты ретроспективного когортного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):415-420. doi: 10.14412/1995-4484-2019-415-420.

References

1. Dedov I.I., Melnichenko G.A. *Osteoporosis. Clinical guidelines*. M.: Ministry of Health of the RF; 2016. 104 p. (In Russ.) Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_osteoporosis_2016.pdf.
2. Cannarella R., Barbagallo F., Condorelli R.A., Aversa A., La Vignera S., Calogero A.E. Osteoporosis from an Endocrine Perspective: The Role of Hormonal Changes in the Elderly. *J Clin Med*. 2019;8(10):1564. doi: 10.3390/jcm8101564.
3. Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Беневоленская Л.И. Primary osteoporosis prophylaxis with different calcium preparations. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(1):36-39. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2005-554.
4. Verbovoy A.F., Pashentseva A.V., Sharonova L.A. Osteoporosis: Current state of the art. *Terapevticheskij arxiv = Therapeutic archive*. 2017;89(5):90-97. doi: 10.17116/ter-arkh201789590-97.
5. Liu J., Curtis E.M., Cooper C. et al. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(2):1149-1164. doi: 10.1007/s40618-019-01041-6.
6. Kanis J.A., Odén A., McCloskey E.V. et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos*. 2012;(23):2239-2256. doi: 10.1007/s00198-012-1964-5.
7. Lesnyak O.M. Osteoporosis: audit of problem in Russian Federation. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine*. 2011;14(2):7-10. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskijarkhiv/2017/5/downloads/ru/1004036602017051090>.
8. Mirza F., Canalis E. Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):R131-R151. doi: 10.1530/EJE-15-0118.
9. Doskina E.V. Osteoporosis patient at a GP appointment: where to start and what to look for? *Terapiya = Therapy*. 2017;5(15):22-28. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/r/archive/edition/9815>.
10. Haugeberg G., Orstavik R.E., Uhlig T., et al. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum*. 2002;46(7):1720-1728. doi: 10.1002/art.10408.
11. Kvien T.K., Haugeberg G., Uhlig T., et al. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 2000;(59):805-11. doi: 10.1136/ard.59.10.805.
12. Lodder M.C., Haugeberg G., Lems W.F., et al. Radiographic Damage Associated With Low Bone Mineral Density and Vertebral Deformities in Rheumatoid Arthritis: The Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) Collaborative Study. *Arthritis Rheum*. 2003;49(2):209-15. doi: 10.1002/art.10996.
13. Oelzner P., Schwabe A., Lehmann G., et al. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2008;28(11):1143-50. doi: 10.1007/s00296-008-0576-x.
14. Taskina E.A., Alekseeva L.I. Risk factors for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):562-571. doi: 10.14412/1995-4484-2014-562-571.
15. *Cushing's basophilism: clinical guidelines*. 2016. (In Russ.) Available at: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr84_bolezn_ikenko-kushinga.pdf.
16. Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Solodovnikov A.G., Dragunova N.V., Melnichenko G.A. *Glucocorticoid-induced osteoporosis: fractures and bone remodeling in patients with endogenous Cushing's syndrome*. Series: Endocrinology Research and Clinical Developments. Online Book, Published by Nova Science Publishers, Inc New-York; 2013. 55 p.

17. Tsoviev T.T., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Y., Nikankina L.V. Evaluation of diagnostic potential of the collagen osteogenesis marker (P1NP) compared with osteocalcin in Cushing's disease. *Osteoporosis and Bone Diseases = Osteoporoz i osteopatii*. 2019;22(1):10-17. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo10266.
18. Tsoviev T.T., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Y., Mel'nichenko G.A., Ilyin A.V., Nikankina L.V., Dedov I.I. New biomarkers of bone remodeling regulation in patients with acromegaly and endogenous hypercortisolism. *Obesity and metabolism = Ozhirenie i metabolism*. 2018;15(3):33-41. doi: 10.14341/omet9447.
19. van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int*. 2002;13(7):777-787. doi: 10.1007/s001980200108.
20. van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenham L., Zhang B., Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000;15(6):993-1000. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.993.
21. Van Staa T.P., Leufkens H. G.M., Abenham L. et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med*. 2000;93(2):105-111. doi: 10.1093/qjmed/93.2.105.
22. Kanis J.A., Johansson H., Oden A., McCloskey E.V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporosis Int*. 2011;22(8):809-816. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7.
23. Dydykina I.S., Baranova I.A., Maslova K.A., Benevolenskaya L.I. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(1):69-75. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2010-561.
24. Folomeeva O.M., Nasonov E.L., Andrianova I.A., et al. Rheumatoid arthritis in rheumatological care of Russia: The severity of the disease in a Russian patient population: A cross-sectional epidemiological study (RAISER). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(1):50-60. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2010-1406.
25. Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Demin N.V., Feklistov A.Y., Nasonov E.L. The risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: results of the program «Osteo-screening Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):310-315. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-310-315.
26. Barbour K.E., Lui L.Y., Ensrud K.E., Hillier T.A., LeBlanc E.S., Ing S.W. et al. Inflammatory markers and risk of hip fracture in older white women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 2014;29(9):2057-2064. doi: 10.1002/jbmr.2245.
27. van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int*. 2000;13(10):777-787. doi: 10.1007/s001980200108.
28. De Vries F., Bracke M., Leufkens H.G., Lammers J.W., Cooper C., Van Staa T.P. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):208-214. doi: 10.1002/art.22294.
29. Israel E., Banerjee T.R., Fitzmaurice G.M., Kotlov T.V., LaHive K., LeBoff M.S. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med*. 2001;345(9):941-947. doi: 10.1056/NEJMoa002304.
30. Canalis E., Mazziotti G., Giustina A., Bilezikian J.P. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Pathophysiology and Therapy. *Osteoporosis Int*. 2007;18(13):1319-1328. doi: 10.1007/s00198-007-0394-0.
31. Pereira R.C., Delany A.M., Canalis E. Effects of cortisol and bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression. *Bone*. 2002;30(5):685-691. doi: 10.1016/s8756-3282(02)00687-7.
32. Delany A.M., Durant D., Canalis E. Glucocorticoid suppression of IGF I transcription in osteoblasts. *Mol Endocrinol*. 2001;15(10):1781-1789. doi: 10.1210/mend.15.10.0704.
33. Giustina A., Mazziotti G., Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev*. 2008;29(5):535-559. doi: 10.1210/er.2007-0036.
34. Dallas S.L., Pridoux M., Bonewald L.F. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev*. 2013;34(5):658-690. doi: 10.1210/er.2012-1026.
35. Hartmann K., Koenen M., Schauer S. et al. Molecular Actions of Glucocorticoids in Cartilage and Bone During Health, Disease, and Steroid Therapy. *Physiol Rev*. 2016;96(2):409-447. doi: 10.1152/physrev.00011.2015
36. Yakar S., Canalis E., Sun H., Mejia W., Kawashima Y., Nasser P., et al. Serum IGF-1 determines skeletal strength by regulating subperiosteal expansion and trait interactions. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1481-1492. doi: 10.1359/jbmr.090226.
37. Baranova I.A., Rrshova O.B., Anaev E.Kh. Analysis of the state-of-the-art of consulting medical care to patients with glucocorticoid-induced osteoporosis or its risk according to the data of a questionnaire survey (GLUCOST study). *Terapevticheskij arxiv = Therapeutic archive*. 2015;87(5):58-64. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201587558-64.
38. Ershova O.B., Belova K.Yu., Barysheva Yu.V., et al. The multifactorial pattern of osteoporosis: A review of the researches of the Department of Therapy, Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):187-190. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2016-187-190.
39. Laan R.F., van Riel P.L., van de Putte L.B., et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med*. 1993;119(10):963-968. doi: 10.7326/0003-4819-119-10-199311150-00001.
40. Hall G.M., Spector T.D., Griffin A.J., et al. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum*. 1993;36(11):1510-1516. doi: 10.1002/art.1780361105.
41. Toroptsova N.V. Review of American College of Rheumatology (ACR) clinical guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):144-151. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-144-151.
42. Dydykina I.S., Alekseeva L.I. Osteoporosis prior to rheumatoid arthritis: diagnosis, factory risk, perelomy, lechenie. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):13-17. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2011-1454.
43. Buckley L.M., Leib E.S., Cartularo K.S., Vacek P.M., Cooper S.M. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;125(9):961-968. doi: 10.7326/0003-4819-125-12-199612150-00004.
44. Raterman H.G., Bultink I.E.M., Lems W.F. Current Treatments and New Developments in the Management of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Drugs*. 2019 Jul;79(10):1065-1087. doi: 10.1007/s40265-019-01145-6.
45. Rossini M., Viapiana O., Vitiello M. et al. Prevalence and incidence of osteoporotic fractures in patients on long-term glucocorticoid treatment for rheumatic diseases: the Glucocorticoid Induced Osteoporosis Tool (GIOTTO) study. *Reumatismo*. 2017;69(1):30-39. doi: 10.4081/reumatismo.2017.922.
46. Park S.Y., Gong H.S., Kim K.M. et al. Korean Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *J Bone Metab*. 2018;25(4):195-211. doi: 10.11005/jbm.2018.25.4.195.
47. Buckley L., Guyatt G., Fink H.A., et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum*. 2017;69(8):1521-1537. doi: 10.1002/art.40137.
48. Evstigneeva L.P., Kozhemyakina E.V., Negodaeva E.V. et al. Efficacy of physical exercises in patients with osteoporotic vertebral fractures. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):49-55. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2014-49-55.
49. Evstigneeva L.P., Lesnyak O.M., Kuznetsova N.M. et al. Educating patients with osteoporosis: results of a multicenter randomized study. *Profylakticheskaya meditsina = Preventive Medicine*. 2013;16(1):18-24. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/profylakticheskaya-meditsina/2013/1/031726_6130201314.
50. Pereira R.M., Carvalho J.F., Paula A.P. et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(4):580-593. Available at: <https://medblog.su/prochie-tematikki/osobennosti-pobochnyh-effektiv-glyukokortikoidov-v-sravnanii-s-proyavleniyami-endogennogo-giperkortitsizma-drevla-a-v-budul-n-a-komerdus-i-v-britvin-t-a-glazkov-a-a.html>.
51. Gavisova A.A., Tverdikova M.A., Jakuchevskaja O.B. Osteoporosis: a modern view of the problem. *RMZh = RMJ*. 2012;(21):1110-1113. (In Russ.) Available at: <https://lechenie-osteoporoza.ru/osteoporoz-sovremenny-vzglyad-na-problemu-2/>.
52. Toroptsova N.V., Feklistov A.Y. The risk of falls in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):705-711. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2016-705-711.
53. Choi H.K. Dietary risk factors for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(2):141-6. doi: 10.1097/O1.cco.0000152664.87204.3c.
54. Benito-Garcia E., Feskanich D., Hu F.B., et al. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(1):R16. doi: 10.1186/ar2123.
55. Martinchik A.N., Baturin A.K., Martinchik E.A., et al. Actual consumption of antioxidant vitamins population of Russia. *Voprosy pitaniya = Voprosy pitaniya*. 2005;74(4):9-13 (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/15663413>.

56. Khodyrev V.N., Martinchik A.N., Lesnyak O.M., et al. Provision of vitamins and calcium in rheumatoid arthritis: Estimation of intake and plasma concentrations. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):38–44. doi: 10.14412/1995-4484-2015-38-44.
57. Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V. The social program «Osteoskrining Russia» in action. *Farmateka = Farmateka*. 2012;(6):90–3 (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/8412>.
58. Bolland M.J., Grey A., Avenell A. et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011;(342):d2040. doi: 10.1136/bmj.d2040.
59. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of calcium. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. *EFSA Journal*. 2012;10(7):2814–2857. Available at: http://journaldatabase.info/articles/scientific_opinion_on_tolerable_upper_intake.html.
60. Lesnyak O.M., Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., et al. The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendation). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):403–408. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2015-403-408.
61. Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis related fractures. *Eur J Clin Invest*. 1996;26(6):436–442. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8817154>.
62. Gromova O.A., Torshin I.YU., Limanova O.A. Calcium and its synergists in support of connective and bone tissue structure. *Lechashchiy vrach*. 2014;(5):69–74. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/05/15435966/>.
63. Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Nasonov E.L. Osteoporosis treatment adherence: results from a retrospective cohort study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):415–420. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2019-415-420.

Информация об авторах:

Красивина Ирина Геннадьевна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с профпатологией; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Долгова Лидия Николаевна, д.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; заместитель главного врача ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ярославль», 150031, Россия, Ярославль, Суздальское ш.; 21; e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Долгов Николай Владимирович, ординатор кафедры терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: dolgov64942@yandex.ru

Ларина Анна Алексеевна, студентка 5-го курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: apple950@mail.ru

Information about the authors:

Irina G. Krasivina, Dr. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Hospital Therapy with Occupational Pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Lidiya N. Dolgova, Dr. of Sci. (Med.), Teaching Assistant of Chair for Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnosis and Medical Biochemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Deputy Chief Physician, Non-state Health Facility «Road Clinical Hospital JSC «Russian Railways» at Yaroslavl Station», 21 Suzdal'skoe Sh., Yaroslavl, 150031, Russia; e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Nikolay V. Dolgov, Resident Medical Practitioner, Professor E.N. Dormidontov Chair for Therapy; State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: dolgov64942@yandex.ru

Anna A. Larina, fifth year student, State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: apple950@mail.ru