

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ С ОСТЕОПОРОЗОМ, РЕЗИСТЕНТНЫМ К ТЕРАПИИ

Е. С. ПАНИНА, Е. А. БЕЛЯЕВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

Системный остеопороз — прогрессирующее мультифакториальное метаболическое заболевание скелета, требующее активной терапии для предотвращения низкоэнергетических переломов. При обращении пациентов с коморбидностью за медицинской помощью в стадии развития осложнений, подбор терапии может представлять сложности. В случае неэффективности и/или противопоказаний к приему лекарственных средств определенных фармакологических групп может быть назначено лечение с использованием не только антирезорбтивных и костнометаболических препаратов в монотерапии, но и их комбинации.

Ключевые слова: остеопороз, компрессионные переломы, деносуаб, терипаратид.

Остеопороз представляет собой системное заболевание скелета, характеризующееся нарушением микроархитектоники костной ткани и повышением риска низкоэнергетических переломов [1, 5, 6]. К низкоэнергетическим относятся те варианты переломов, которые происходят при минимальной травме или в отсутствие травм. Минимальной травмой считается падение с высоты собственного роста [5, 6].

Значимость проблемы остеопороза сложно переоценить, поскольку он распространен среди представителей всех рас на всех континентах и затрагивает наиболее уязвимую группу — лиц пожилого и старческого возраста. Последствия перенесенных переломов негативно влияют на качество жизни, могут приводить к инвалидизации и преждевременной смерти [2, 3].

Каждую минуту на территории РФ происходит 7 переломов позвонков и каждые 5 минут — перелом проксимального отдела бедра, ассоциированные с остеопорозом. Летальность в первый год после перелома бедра по данным эпидемиологических исследований составляет от 45 до 54%. Ожидается, что к 2030 году число остеопоротических переломов бедра достигнет 144 тыс. случаев в год [1, 6, 14].

Терапия остеопороза осложняется поздним обращением и низкой комплаентностью пациентов.

При установленном диагнозе терапия остеопороза проводится на протяжении длительного периода — это годы и десятилетия [1, 4, 5].

Традиционно для лечения применяются несколько групп препаратов: к препаратам первой линии относятся бисфосфонаты, деносуаб и терипаратид. Препаратами второй линии являются стронция ранелат и альфакальцидол [5, 6, 7, 9].

Бисфосфонаты относятся к аналогам пирофосфата. Их фармакологический эффект направлен на ускорение апоптоза остеокластов и замедление костной резорбции. Наибольшим антирезорбтивным действием обладает золендроновая кислота [6, 7, 9].

Деносуаб — человеческое рекомбинантное моноклональное антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа-би (RANKL). Его эффект схож с действием эндогенного остеопротегерина. Под действием деносуаба подавляется образование, функционирование и выживание остеокластов. Это и обуславливает его мощное антирезорбтивное действие. Прирост минеральной плотности кости под влиянием деносуаба выражен в большей степени по сравнению с бисфосфонатами [8, 9, 10, 12].

Препаратом костно-анаболической терапии является терипаратид, который представляет собой фрагмент молекулы паратиреоидного гормона 1–34. Препарат влияет на дифференцировку, пролиферацию, активность остеобластов и увеличение продолжительности их жизни. Абсолютными противопоказаниями к назначению терипаратида являются: гиперкальцемия, болезнь Педжета, злокачественные новообразования печени, поджелудочной железы, костной системы, метастазы в кости, беременность и кормление грудью [6, 13, 14].

Перед назначением терипаратида исследуется содержание кальция в сыворотке крови, 25 (ОН) D, щелочной фосфатазы (должны быть в пределах референсных значений, клиренса креатинина (скорость клубочковой фильтрации должна быть не менее 40 мл/мин), паратгормона. Подбор тера-

пии может стать сложной проблемой у пациентов с быстрым прогрессирующим остеопорозом, осложненным переломами, в условиях мультиморбидности [9, 10, 12, 13, 14].

Рассмотрим клинический случай остеопороза у коморбидной пациентки.

Пациентка С. 1955 года рождения (64 года), поступила в ревматологическое отделение ТОКБ 05.09.2019 г. с жалобами на: боли в грудном отделе позвоночника, усиливающиеся при движении и поворотах тела.

Из анамнеза известно: Менопауза в 2005 г. (в возрасте 50 лет). В 2015 г. (60 лет) поставлен диагноз «Миастенический синдром Ламберта-Итона», проводилась терапия метипредом 100 мг ежедневно около 3х месяцев, далее с постепенным медленным снижением дозы, в настоящее время принимает метипред 16 мг через день.

По результатам денситометрии в 2016 г. (МПКТ: поясничный отдел Т — 3,2) поставлен диагноз «Системный остеопороз без патологических переломов», рекомендована терапия препаратами кальция, холекальциферолом, деносумабом 60 мг 1 раз в 6 месяцев. На фоне приема препаратов кальция, витамина Д — гиперемия голеней, выраженный кожный зуд.

Терапия деносумабом 60 мг п/к 1 раз в 6 месяцев регулярно в 2016–2017 гг.

С февраля 2019г беспокоят боли в грудном отделе позвоночника, за медицинской помощью обратилась в апреле 2019 г., на РКТ грудного отдела позвоночника выявлены признаки компрессионных переломов Th6, Th9. Денситометрия от апреля 2019 г.: МПКТ поясничный отдел Ткр — 3,1. Консультирована ревматологом КДЦ. Госпитализирована в ревматологическое отделение ТОКБ для продолжения терапии Деносумабом.

AN.VITAE: росла и развивалась нормально.

Из перенесенных заболеваний помнит: Аутоиммунный миастенический синдром Ламберта-Итона в настоящее время терапия метипредом 16мг через день), СД 2 типа с 2018 г.(терапия Глюкофаж 500мг в день приема Медрола) Артериальная гипертензия длительно, с максимальным АД 160/100мм.рт.ст., адаптирована к 120/80мм.рт.ст., принимает Торасемид 5 мг утром.

Гемморагический цистит с исходом в микроцистис, облитерацией тазовых отделов мочеточников., двусторонняя нефростомия в 2017 г. 01.11.2018 в условиях Рязанской областной клинической больницы выполнена верхняя гемирезекция мочевого пузыря, пластика мочевого пузыря и тазовых отделов мочеточников сегментом подвздошной кишки. На 1-е сутки п/о периода — форникальное кровотечение из левой почки. 02.11.2018 релапаротомия, ревизия

органов брюшной полости, данных за продолжающееся кровотечение не получено. Нефростомы справа и слева удалены. Иссечены нефростомические ходы слева и справа под местной анестезией, слева сформировался наружный мочевого свищ — наложен накожный уроприемник. 05.11.18г несостоятельность швов апоневроза прямой мышцы живота. подкожная эвентрация — ушита. 28.11.2018 обострение обструктивного пиелонефрита, усиление тонкокишечного отделяемого по наружному тонкокишечному свищу. 02.12.2018 релапаротомия с иссечением свищенесущей петли подвздошной кишки, илеоанастомозом конец-в-конец, ревизия забрюшинного пространства слева, резекция и реконструкция на однопетлевом стенке левого уретроилеоанастомоза, ликвидация нефростомы слева.

ЯБ, туберкулез, вирусные гепатиты отрицает. Наследственность не отягощена.

Аллергоанамнез: препараты кальция, витамин Д — покраснение, зуд голеней.

При поступлении общее состояние средней степени тяжести, обусловлено болевым синдромом. Сознание ясное, очаговой неврологической симптоматики нет. Питание повышенное, рост 152см, вес 69 кг, ИМТ 29,9 кг/м². Кожные покровы чистые, бледноваты, периферические л/узлы не увеличены. Отеки: нет. Щитовидная железа не увеличена. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД — 16 в мин. Тоны сердца приглушены. Ритм правильный. Шумов нет. ЧСС — 72 в мин. АД — 140/80 мм.рт.ст. Язык влажный, чистый. Живот увеличен в объеме за счет жировой клетчатки, п/о рубец по срединной линии — келлоидный, при пальпации мягкий б/болезненный, печень не увеличена, селезенка б/о. Стул регулярный, кал оформленный. Поколачивание поясничной области безболезненно, дизурических расстройств нет.

ЛОКАЛЬНО: Физиологические изгибы позвоночника — усилен грудной кифоз, пальпация паравертебральных точек болезненна в грудном отделе.

Плечевой пояс: Артритов нет.

Тазовый пояс: Артритов нет.

За время госпитализации проведен ряд лабораторных и инструментальных методов обследования.

ИФА на сифилис, ВИЧ, гепатит В, гепатит С — отрицательно. Общий анализ крови — норма. Общий анализ мочи — лейкоцитурия 23 в п.зр, бактерии +. В биохимическом анализе крови: снижен общий белок 59 г/л, кальций общий 2,01ммоль/л (при норме 2,15–2,81), в остальном — без особенностей.

Денситометрия от апреля 2019 г.: МПКТ поясничный отдел Т — 3,1. Флюорография: патологии не выявлено. ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС 95 в мин. Полугоризонтальная ЭОС.

РКТ грудного отдела позвоночника: КТ-картина давних компрессионных переломов тел Th6, Th9.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных осмотра, лабораторных и инструментальных методов поставлен диагноз:

Основной: M80.0 Тяжелый системный остеопороз смешанного генеза (постменопауза, терапия ГКС, СД 2 типа, ХБП) с патологическими переломами осевого скелета (компрессионные переломы тел Th6, Th9), с максимальной потерей МПКТ в области позвоночника (Ткр. —3,1 по данным денситометрии от 2019 г.), леченный деносуабом. Гипокальцемия.

Фоновый: G70.8 Аутоимунный миастенический синдром Ламберта-Итона. Медикаментозный гиперкортицизм. СД 2 типа без инсулинопотребности.

Сопутствующий: I11.9 Артериальная гипертензия 2ст., 2 ст, риск 3.

N30.8 Гемморагический цистит с исходом в микроцистит, облитерацией тазовых отделов мочеточников, верхняя гемирезекция мочевого пузыря, пластика мочевого пузыря и тазовых отделов мочеточников сегментом подвздошной кишки от 01.11.2018 г. Хронический пиелонефрит, ХБП 2.

Проведено лечение: «Пролиа» (Деносуаб) 60мг п/к, метипред 16мг/сутки через день, омега-3, торасемид, лозартран, глюкофаж, канефрон.

За время госпитализации выполнена плановая инъекция деносуаба, перенесла удовлетворительно. С учетом компрессионных переломов, отсутствия положительной динамики на фоне приема деносуаба, рекомендована коррекция терапии. На 2020 г. включена в списки обеспечения терипаратидом.

С учетом подозрений на вторичный аутоимунный генез миастенического синдрома, рекомендовано дообследование: анализ крови на АНФ НЕР-2, при положительном результате (более 1:320), развернутый АНА иммуноблот.

Требуется динамическое наблюдение невролога, эндокринолога, уролога, ревматолога.

Рекомендации:

— Наблюдение ревматолога (терапевта), эндокринолога, невролога, уролога по месту жительства.

— Ежедневно ЛФК.

— Ношение полужесткого грудно-поясничного корсета при физической нагрузке, ортопедической обуви. Избегание падений.

— Местно на позвоночник мази с НПВП: Долгит, Дип-релиф, Вольтарен, Найз-гель.

— При болях в позвоночнике: Целебрекс 200мг по 1 капс 1–2 раза в день или Мовалис (Мелоксикам) 7,5–15мг/сут. после еды или Аэртал 100мг

по 1 таб. 2 раза после еды + Омепразол 20мг 2 раза за 30 минут до еды.

— При выраженном болевом синдроме в позвоночнике — Трамадол 50мг 1–4 раза в день.

— Употребление в пищу продуктов, богатых кальцием: кисломолочные продукты, сыры, рыба. Кальция карбонат порошок 5 г — 1 раз в день после еды.

— Лориста 25мг — по 1 таб. 1–2 раза в день, Торасемид 2,5 мг утром. Ежедневный контроль АД, ЧСС (целевое АД <140/90 мм.рт.ст., целевая ЧСС в покое 60–70 уд. в мин).

— Кардиомагнил 75мг — вечером после еды.

— Канефрон — по 2 драже 3 раза в день 3 недели, курс 4 раза в год. Контроль общего анализа мочи через 10 дней.

— Денситометрия в КДЦ 1 раз в год плано.

— Контроль общего анализа крови, общего анализа мочи, СРБ, общего белка, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ, мочевой кислоты через 3 месяца.

— Контроль уровня общего кальция, кальция ионизированного через 3 месяца.

— анализ крови на АНФ-НЕР-2, при положительном результате АНА иммуноблот.

— Консультация Ревматолога КДЦ через 3 месяца с результатами свежих анализов, при положительном анализе крови на АНФ НЕР-2, иммуноблота.

Несмотря на то, что при постменопаузальном и стероидном остеопорозе предпочтительно назначение бисфосфонатов, у данной пациентки была выбрана верная тактика лечения с учетом ее коморбидности. Тяжелая патология почек является противопоказанием для применения бисфосфонатов, экскреция которых осуществляется почками. Препаратом выбора у подобных пациентов служит деносуаб [5, 7, 9, 14]. Отсутствие эффекта от проводимой терапии может быть связано и с нарушением метаболизма витамина D при почечной патологии. Нативные формы витамина D могут быть малоэффективны по сравнению с альфакальцидолом, который в данном случае показан пациентке [9, 10, 13, 14, 15].

Перед сменой терапии целесообразно оценить уровень 25 (ОН D) и маркеров костного метаболизма.

У представленной пациентки ввиду особенности случая может обсуждаться вопрос совместного применения терипаратида и деносуаба. Комбинация антирезорбтивного и костнометаболического препарата была изучена в исследовании DATA и продемонстрировала потенцирование положительного эффекта терапии в отношении предупреждения переломов [14, 15].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Руководство по остеопорозу/ под ред. Л. И. Беневоленской. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. — 524 с.
2. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз: практическое руководство. — Издание 2-е, перераб. и доп. — М.: Издатель Мокеев, 2000. — 196 с.
3. Проблема остеопороза в ревматологии. — Насонов Е. Л., Скрипникова И. А., Насонова В. А. -М.: СТИН, 1997. — 429 с.
4. Риггз Б.Л., Мелтон III Л. Дж. Остеопороз: Пер. с англ. — М. — СПб.: ЗАО Изд. БИНОМ, Невский диалект, 2000—560 с.
5. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей/под ред. В. И. Мазурова, О. М. Лесняк
6. Российские клинические рекомендации. Ревматология/под ред. Е.Л. Насонова. — М.; ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 464 с.
7. Ревматические заболевания. В 3 т. Т II. Заболевания костей и суставов: руководство/ под ред. Джона Х. Клиппела, Джона Х. 16. Стоуна, Лесли Дж. Кроффорд, Пейшенс Х. Уайт; пер. с англ. Под ред. Е.Л. Насонова, В. А. Насоновой, Ю. А. Олюнина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 520 с., ил.
8. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход./Кевин Пайл, Ли Кеннеди; пер. с англ. Под ред. Н. А. Шостак. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 368 с.
9. Клинические рекомендации по остеопорозу, 2017 г., Москва, 101 с.
10. Райнер Баргл. Остеопороз. Профилактика, диагностика, лечение/пер. с нем. Под ред. О. М. Лесняк. — М.; ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 288 с.
11. Общая врачебная практика по Джону Нобелю. Под ред. Дж. Нобеля. Пер. с англ. — М.; Практика, 2005. — 424 с.
12. А.Хахим, Г. Клуни, И Хак. Справочник по ревматологии./пер. с англ.; — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 560 с.: ил.
13. Секреты ревматологии/под ред. Стерлинга Дж. Уэста; пер. с англ. под ред. О. М. Лесняк. — М., ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 760 с.
14. Лесняк О. М. Остеопороз. Краткое руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 224 с.
15. Давид М. Рейд Справочник по остеопорозу/ пер. с англ. под ред. Л. Я. Рожинской. — М.: Практическая медицина, 2015. — 128 с.

CLINICAL OBSERVATION OF A PATIENT WITH THERAPY-RESISTANT OSTEOPOROSIS

E. S. PANINA, E. A. BELYAEVA

Systemic osteoporosis is a progressive multifactorial metabolic disease of the skeleton that requires active therapy to prevent low-energy fractures. When patients with comorbidity seek medical care at the stage of development of complications, the selection of therapy can be difficult. In case of ineffectiveness and / or contraindications to the use of drugs of certain pharmacological groups, treatment may be prescribed using not only antiresorptive and bone-metabolic drugs in monotherapy, but also their combination.

Keywords: osteoporosis, compression fractures, denosumab, teriparatide.