

Остеопороз, вызванный длительным приемом глюкокортикоидов, у больных акантолитической пузырчаткой

М.А. Уфимцева, Ю.М. Бочкарев, Е.П. Гурковская, П.С. Пухтинская, К.И. Николаева, О.Д. Лесная

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Цель. Изучение распространенности глюкокортикоидного остеопороза у больных акантолитической пузырчаткой, риска остеопоротических переломов.

Материал и методы. Обследовано 26 больных буллезными дерматозами, из них 12 пациентов с акантолитической пузырчаткой. Пациентам проводилась двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-energy X-ray Absorptiometry — DXA) с определением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), T- или Z-критериев. Для оценки 10-летней вероятности (абсолютного риска) переломов использовалась модель FRAX.

Основные результаты. Глюкокортикоидный остеопороз диагностирован у 33,3% больных АП, получающих глюкокортикостероидную терапию, остеопения еще у 33,3% таких пациентов, при этом повышенный риск развития остеопоротических переломов наблюдался у всех больных АП старше 40 лет, что требует ранней диагностики патологических изменений костной ткани и профилактики таких осложнений, как остеопоротические переломы.

Заключение. Высокий удельный вес осложнений (83,3%) от приема системных ГКС обуславливает необходимость повышения взаимодействия дерматологов со смежными специалистами.

Ключевые слова: **акантолитическая пузырчатка, глюкокортикоидный остеопороз.**

Контактная информация: mail-m@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (3): 56—61.

Osteoporosis as a result of the long-term administration of glucocorticoids in patients suffering from acantholytic pemphigus

M.A. Ufimtseva, Yu.M. Bochkarev, E.P. Gurkovskaya, P.S. Puhtinskaya, K.I. Nikolaeva, O.D. Lesnaya

State budget educational institution of higher professional education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Repina str., 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

Goal. To study the prevalence of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients suffering from acantholytic pemphigus and risk of osteoporosis-related fractures.

Materials and methods. The study involved 26 patients including 12 patients suffering from acantholytic pemphigus. The patients underwent dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for calculating bone mineral density (BMD) as well as T and Z scores. To assess the ten-year probability (absolute risk) of fractures, the FRAX model was applied.

Major results. Glucocorticoid-induced osteoporosis was diagnosed in 33.3% of the AP patients receiving a glucocorticoid therapy, and osteopenia was also diagnosed in 33.3% of them; an increased risk of osteoporosis-related fractures was observed in all of the patients over 40, which entails the need in early diagnostics of pathologic bone changes and prevention of complications such as osteoporosis-related fractures.

Conclusion. A high share of complications (83.3%) related to systemic GCS stipulates the need in increased cooperation between dermatologists and allied specialists.

Key words: **acantholytic pemphigus, glucocorticoid-induced osteoporosis.**

Corresponding author: mail-m@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 3: 56—61.

■ Акантолитическая пузырчатка — АП (*pemphigus acantholyticus*) — редкий тяжелый дерматоз из группы аутоиммунных интраэпидермальных буллезных дерматозов, характеризующийся прогрессирующим течением, образованием на коже и/или слизистых оболочках внутриэпидермальных пузырей, формированием длительно незаживающих эрозий, склонных к периферическому росту, развитием тяжелых осложнений.

Дебют заболевания АП приходится на возраст 50—60 лет, в последние годы увеличилось число больных молодого возраста.

По данным исследователей, в процессе заболевания инициируются распознавание антигенпрезентирующими клетками собственных молекул, входящих в состав десмосом, отмена толерантности Т- и В-клеток к собственным аутоантигенам, в результате чего происходит выработка аутоантител. Аутоиммунные процессы приводят к разрушению связи между клетками эпидермиса (акантолизу) за счет образования IgG-аутоантител к пемфигусным антигенам и связывания их с гликопротеидами клеточных мембран. Сформировавшиеся иммунные комплексы в дальнейшем вызывают разрушение десмосом и появление внутриэпидермальных пузырей [1—4].

До внедрения в лечебную практику глюкокортикоидов (ГКС) больные АП погибали в течение 1—2 лет. Применение ГКС, а затем и иммунодепрессантов улучшило прогноз заболевания, однако и в настоящее время смертность сохраняется на уровне примерно 10%, что также связано с развитием осложнений и побочных эффектов гормональной терапии. В настоящее время системные ГКС по-прежнему являются основным методом лечения больных АП.

Длительный прием ГКС сопровождается развитием тяжелых осложнений, таких как стероидный сахарный диабет, синдром Иценко — Кушинга, артериальная гипертензия, стероидные язвы желудочно-кишечного тракта, глюкокортикоидный остеопороз.

Стероидный остеопороз является основной формой вторичного остеопороза и характеризуется быстрой потерей костной массы и повышением риска развития переломов уже в ранние сроки после начала терапии ГКС. Механизмы действия ГКС на костную ткань многогранны: подавление репликации и дифференцировки стромальных клеток мезенхимы в зрелые остеобласты, усиление их апоптоза, а также ингибирование функции зрелых нормальных остеобластов. Кроме того, ГКС усиливают резорбцию костной ткани за счет опосредованного влияния на обмен кальция в организме, снижая абсорбцию кальция в кишечнике и увеличивая экскрецию кальция с мочой. Уменьшение концентрации кальция в сыворотке крови вызывает вторичную гиперфункцию паращитовидных желез с повышением секреции и активности паратгормона, что приводит одновременно к стимуляции остеокластов и ингибиро-

ванию остеобластов и, как следствие, к повышению резорбции костной ткани и нарушению микроархитектоники. ГКС снижают продукцию гонадотропинов и половых гормонов, вызывают деградацию коллагена, а уменьшение количества белковых компонентов в результате катаболизма белков может также приводить к изменению прочности костной ткани. Вызываемое ГКС снижение мышечной массы способствует повышению риска падений. Снижение костной массы максимально выражено в первые 3—6 мес. лечения. При этом установлено, что при повышении дозы системных ГКС риск развития переломов также увеличивается. ГКС больным АП назначаются по жизненным показаниям, терапия максимальными дозами системных ГКС составляет 80—100 мг в сутки, при тяжелом состоянии больного — до 200 мг в сутки и выше. Лечение проводится пожизненно, и лишь в редких случаях от применения ГКС удается отказаться [5—11].

Больные АП относятся к группе риска возникновения глюкокортикоидного остеопороза, однако аспекты распространенности данного осложнения у больных АП освещены недостаточно.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 26 больных буллезными дерматозами, из них 12 пациентов с АП. Диагноз АП устанавливали в соответствии со стандартом оказания специализированной медицинской помощи больным пузырчаткой, утвержденным приказом МЗСР РФ № 856 от 15.12.2006, и клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов (2013 г.) на основании клинической картины заболевания (рис. 1, 2), положительных симптомов Никольского (рис. 3, 4), обнаружения клеток Тцанка цитологическим



Рис. 1. Больная акантолитической пузырчаткой: болезненные эрозии на слизистой оболочке щек и зева



Рис. 2. Больной акантолитической пузырьчаткой: пузыри с дряблой, вялой покрывкой, заполненные мутным содержимым, ярко-красные эрозии, окаймленные обрывками эпителия, серозно-геморрагические корочки



Рис. 3. Прямой симптом Никольского — при интенсивном, скользящем, трущем движении визуально неизменной кожи отмечается легкая отслойка эпидермиса



Рис. 4. Косвенный симптом Никольского — при потягивании пинцетом за края покрывки пузыря наблюдается отслоение эпидермиса более 0,5 см

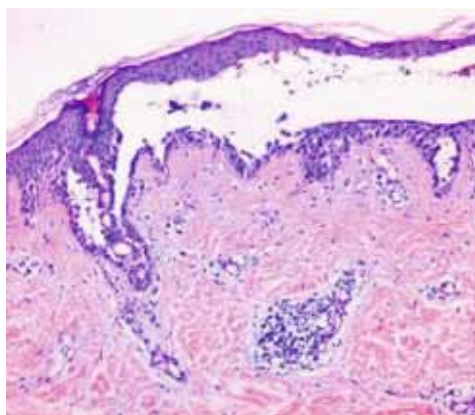


Рис. 5. Акантолиз, внутриэпидермальный пузырь

методом. Диагноз подтверждали гистологическим исследованием, при этом в биопсийном материале учитывали обнаружение внутриэпидермального пузыря, акантолиза (рис. 5) и акантолитических клеток. Пациенты консультированы терапевтом и ревматологом.

Пациентам проводилось двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-energy X-ray Absorbtiometry — DXA) аппаратом фирмы HOLOGIC с определением МПКТ, Т- или Z-критерия. С целью интерпретации результатов измерения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у женщин в пост-

менопаузе и у мужчин старше 50 лет использовали Т-критерий, а для женщин до наступления менопаузы и мужчин моложе 50 лет — Z-критерий (рис. 6). Нормальными величинами МПКТ считали показатели Т-критерия от +2,5 до -1 стандартного отклонения от пиковой костной массы, остеопению регистрировали при значениях от -1 до -2,5 стандартного отклонения, остеопороз — при показателе Т-критерия -2,5 стандартного отклонения и ниже, тяжелый остеопороз — при -2,5 стандартного отклонения и ниже, с указанием на один перелом и более в анамнезе. Для

оценки риска развития остеопоротических переломов согласно рекомендациям ВОЗ использовалась модель FRAX. Данная модель представляет компьютеризированный алгоритм, позволяющий прогнозировать абсолютный риск переломов у мужчин 50 лет и старше и у женщин в постменопаузе в течение ближайших 10 лет. При этом у больных АП использовались поправочные коэффициенты: для перелома бедра 1,2 и для основных переломов — 1,15 (рис. 7).

Обработка результатов осуществлена с помощью стандартных программ Microsoft Excel, Attestat. Для изучения качественных признаков использовался точный метод Фишера (двусторонний вариант). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Среди 26 больных пузырьными дерматозами у 12 (46,2%) была диагностирована АП, 14 (53,8%) пациентов составили группу сравнения: 7 больных с герпетическим дерматитом Дюринга, 2 — с буллезным пемфигоидом Лавера, 2 — с семейной доброкачественной пузырчаткой Гужеро — Хейли — Хейли, 3 — с токсидермией. Больные исследуемой группы и группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболеваний ($p > 0,05$).

АП диагностирована у 8 женщин и 4 мужчин в возрасте от 23 лет до 71 года, медиана среднего возраста у женщин составила 59,5 года (межквартильный

интервал — МКИ: 54,0—66,5), у мужчин — 51,5 года (МКИ: 35,0—57,0). Из них 9 (75%) страдали вульгарной пузырчаткой, 2 (16,7%) — вегетирующей, 1 (8,3%) — себорейной. У 1 больного зарегистрирован дебют АП. В группе сравнения было 8 женщин и 6 мужчин от 35 до 72 лет, медиана среднего возраста у женщин составила 61,5 года (МКИ: 56,0—65,0), у мужчин — 55,5 года (МКИ: 38,0—61,0).

У 6 (50%) пациентов с АП наблюдалось поражение кожи и крупных складок, сочетанное поражение кожи и слизистых оболочек — у 5 (41,7%) больных, поражение только слизистых оболочек отмечено у 1 пациента с дебютом вульгарной пузырчатки, при этом эрозии локализовались на слизистой оболочке полости рта.

Длительность стероидной терапии у обследованных больных варьировала от 2 до 6 лет, максимальная суточная доза ГКС составляла от 80 до 160 мг, поддерживающая — от 10 до 35 мг. Осложнения от лечения ГКС наблюдались у 10 (83,3%) больных АП. Симптоматика синдрома Иценко — Кушинга развилась у 8 (66,7%) пациентов, у 5 (41,7%) отмечено повышение артериального давления на фоне терапии ГКС, у 2 (16,7%) диагностирован стероидный сахарный диабет. Кроме того, у 4 (33,3%) пациентов на фоне лечения системными ГКС наблюдался стероидный невроз. Среди обследованных больных с АП у 4 (33,3%) установлен глюкокортикоидный остеопороз, еще у 4 (33,3%) зарегистрирована остеопения.

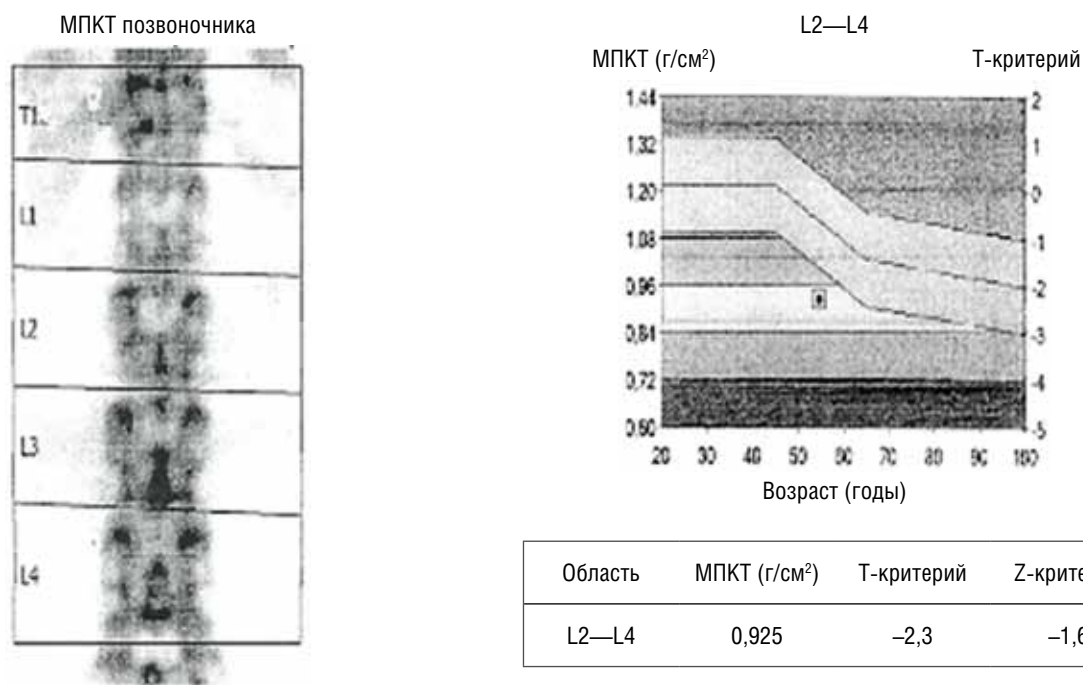


Рис. 6. Результат обследования пациентки 59 лет. BMD: 0,525; T-критерий: -2,3; Z-критерий: -1,6

страна: **Россия** Имя / ID: [О факторах риска](#)

анкета:

1. Возраст (от 40 до 90 лет) или дата рождения
 Возраст: Дата рождения: год: месяц: день:

2. Пол Мужской женский

3. Вес (кг)

4. Рост (см)

5. Предшествующий перелом нет да

6. Перелом бедра у родителей нет да

7. Курение в настоящее время нет да

8. Глюкокортикоиды нет да

9. Ревматоидный артрит нет да

10. Вторичный остеопороз нет да

11. Алкоголь от 3 единиц и более в день нет да

12. Минеральная плотность кости (МПК)
 показатель T

BMI: 25.7
 The ten year probability of fracture (%)

with BMD	
Major osteoporotic	18
Hip fracture	3.3

Рис. 7. Расчет индекса FRAX. Заключение: риск остеопоротических переломов 18%. Риск перелома шейки бедра 3,3%



Рис. 8. Компьютерная томография позвоночника больной А., 60 лет, страдает ОП в течение 4 лет. Глюкокортикоидный остеопороз: компрессионный перелом ThXII позвонка, застарелый оскольчатый перелом LI позвонка с дефектом тела, ВМК 2-й степени

Оценка риска развития остеопоротических переломов в модели FRAX проведена у мужчин 50 лет и старше и у женщин в постменопаузе начиная с 40 лет: у 9 больных АП и у 11 из группы сравнения. Обращаем внимание, что в группе больных АП у всех пациентов (у 3 мужчин и 6 женщин) наблюдался высокий (больше 10%) риск развития остеопоротических переломов, что также связано с развитием глюкокортикоидного остеопороза. Следует отметить, что у 2 больных АП с жалобами на боли в спине заподозрен, а в последующем и подтвержден компрессионный перелом позвонков поясничного отдела позвоночника (рис. 8). В группе сравнения лишь у 2 пациентов наблюдался высокий (больше 10%) риск развития остеопоротических переломов ($p \leq 0,05$).

Выводы

Глюкокортикоидный остеопороз диагностирован у 33,3% больных АП, получавших глюкокортикостероидную терапию, остеопения — еще у 33,3% таких пациентов, при этом повышенный риск развития остеопоротических переломов наблюдался у всех больных АП старше 40 лет, что требует ранней диагностики патологических изменений костной ткани и профилактики таких осложнений, как остеопоротические переломы. Высокий (83,3%) удельный вес осложнений от приема системных ГКС обуславливает необходимость включения в план обследования пациентов с АП исследование МПТК и анализ риска остеопоротических переломов по модели FRAX, а также повышения взаимодействия дерматологов со специалистами смежных профессий. ■

Литература

1. Minchenko A.V., Chikin V.V., Mineeva A.A. Federalnyie klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bolnyih puzyrchatkoy. Moskva: 2013. [Минченко А.В., Чикин В.В., Минеева А.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных пузырчаткой. М: 2013.]
2. Ghodsi S.Z., Shahram F. Osteoporosis in patients with Pemphigus Vulgaris before steroid therapy. Acta Med Iran 2014; 52 (12): 879—883.
3. Woźniacka A., Torzecka J.D. The influence of corticosteroid treatment on the OPG/RANK/RANKL pathway and osteocalcin in patients with pemphigus. Postepy Dermatol Alergol 2014; 31 (5): 281—288.
4. Wohl Y., Dreier J., Cohen A.D. Pemphigus and osteoporosis: a case-control study. JAMA Dermatology 2010; 146 (10): 1126—1131.
5. Lesnyak O.M., Baranova I.A., Toroptsova N.V. Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika, profilaktika i lechenie glyukokortikoidnogo osteoporoza u muzhchin i zhenshin 18 let i starshe. Yaroslavl: Litera 2013; 2—27. [Лесняк О.М., Баранова И.А., Торопцова Н.В. Клинические рекомендации. Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше. Ярославль: Литера 2013; 2—27.]
6. Alcaide-Martín A.J., Gallardo-Pérez M.A., et al. Epidemiologic study of 20 cases of pemphigus at Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, Spain. Actas Dermosifiliogr 2010; 2: 524—533.
7. Prubmann W., Prubmann J., Koga H. Prevalence of pemphigus and pemphigoid autoantibodies in the general population. Orphanet J Rare Diseases 2015.
8. Sebaratnam D.F., McMillan J.R. Quality of life in patients with bullous dermatoses. Clini Dermatol 2012: 103—107.
9. Uçmak D., Harman M., Uçmak F. The frequency of osteoporosis in patients with pemphigus vulgaris on treatment. Indi J Dermatol Venereol Leprol 2013. 2: 211—215.
10. Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I. Osteoporoz: diagnostika, profilaktika i lechenie. Moskva: GOETAR-Media, 2010. [Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. М: ГОЭТАР-Медиа 2010.]
11. Shmeleva S.V. The risk of developing osteopenia and osteoporosis in older women. Palliative medicine and rehabilitation 2009. 1: 39—41. [Шмелева С.В. Риск развития остеопении и остеопороза у пожилых женщин. Паллиативная медицина и реабилитация 2009. 1: 39—41.]

об авторах:

- М.А. Уфимцева — д.м.н., доцент, и. о. зав. кафедрой кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург
- Ю.М. Бочкарев — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург
- Е.П. Гурковская — ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург
- П.С. Пухтинская — к.м.н., ассистент кафедры профилактической и семейной медицины ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург
- К.И. Николаева — аспирант кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург
- О.Д. Лесная — студент 6-го курса лечебно-профилактического факультета ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье