

# **Глюкокортикоидный остеопороз.**

**К.м.н. Дыдыкина И. С.**

**Остеопороз** – прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости и нарушением структуры (микроархитектоники) костной ткани, приводящее к увеличению хрупкости кости и риску возникновения переломов [1].

**Глюкокортикоидный остеопороз** – самая частая форма вторичного остеопороза, связанного с приемом лекарственных средств, а именно, глюкокортикоидов [2,3].

## **Коды по МКБ-10**

**M81.4.** Лекарственный остеопороз. **M80.4.** Лекарственный остеопороз с патологическим переломом.

## **Эпидемиология.**

Глюкокортикоиды широко используются в трансплантологии, ревматологии, онкологии, а также при лечении больных бронхо-легочными, эндокринными и кожными заболеваниями.

Метаанализ проспективных популяционных исследований, проведенных в различных странах мира показал, что доля лиц, когда-либо в жизни принимавших глюкокортикоиды, составляет 3% в возрасте 30 лет, но 5,2% - в возрасте 80 лет [4]. При анализе баз данных врачей общей практики в Великобритании установлено, что 0,5% популяции в целом постоянно принимают глюкокортикоиды на протяжении 3 месяцев и более. В возрастной группе 55 лет и старше частота использования этих препаратов возрастает до 1,4%, а среди лиц в возрасте 70-79 лет – до 2,4% [5]. По данным последнего многоцентрового международного популяционного проспективного наблюдательного исследования, включавшего 60393 постменопаузальных женщины (Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women) оказалось, что 4,6% из них получали глюкокортикоиды. Эпидемиологические данные по частоте назначения и приему глюкокортикоидов в России не найдены. Из ежегодных статистических отчетов клиники ФГБУ «НИИР» РАМН следует, что глюкокортикоиды в низких дозах (до 15мг\сутки) принимают от 35 до 45% больных ревматоидным артритом, в то

время как 95-100% больных страдающих диффузными заболеваниями соединительной ткани и системными васкулитами длительно получают глюкокортикоиды в различных дозах (низких, средних, высоких, пульс-терапия). Глюкокортикоиды являются препаратами выбора, основой патогенетической терапии для этих больных [6,7,8,9].

Ревматоидный артрит (А) [4], системная красная волчанка (С) и анкилозирующий спондилоартрит (С) в существующих клинических рекомендациях отечественных и национальных ассоциаций по остеопорозу [10,11,12] рассматриваются как заболевания ассоциированные с высоким риском развития остеопороза и остеопоротических переломов

### **Профилактика.**

Длительный прием (более 3 месяцев) системных глюкокортикоидов вне зависимости от дозы требует проведения профилактических мероприятий, которая направлена как на предотвращение потерь минеральной плотности костной ткани (МПК), так и на снижение риска возникновения переломов [12,13,14,15,16].

### **Скрининг.**

Скринингу подлежат пациенты, которым предполагается назначение глюкокортикоидов или которые уже получают терапию глюкокортикоидами в течение 3 месяцев и более в любой дозе. Системный прием глюкокортикоидов более 3 месяцев – один из ключевых факторов риска остеопороза и переломов (А) [13,14,15,16,17].

Цель скрининга - определение основных факторов риска развития остеопороза и возникновения переломов, таких как пожилой возраст, предшествующие переломы, семейный анамнез остеопороза и переломов проксимального отдела бедренной кости, гипогонадизм, низкий индекс массы тела, курение, прием алкоголя, дефицит потребления кальция и витамина D, низкая физическая активность.

Важным является оценка и прогноз течения основного и сопутствующих заболеваний, длительности приема препарата и предполагаемой дозы, склонности к падениям, возникновению переломов. Учету подлежат прием психотропных препаратов, бета-блокаторов, определение кумулятивной дозы глюкокортикоидов.

Низкая МПК, предшествующие переломы, пожилой возраст и указание на переломы в семье, являются основанием для диагноза ОП и включения пациента в группу с высоким риском развития остеопоротических переломов [10,18].

Сочетание нескольких факторов риска остеопороза и переломов имеет кумулятивный эффект (А). Например, если у пациента низкая МПК, а в анамнезе были переломы, связанные с минимальной травмой, или пациент старше 65 лет и у него низкая МПК, то риск остеопоротических переломов значительно возрастает, и данный пациент требует первоочередного назначения соответствующей терапии [10,18].

Для оценки состояния костной ткани используются двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (*dual-energy X-ray absorbtionmetry* - DXA) с определением минеральной плотности в поясничном отделе позвоночника, в проксимальном отделе бедра и средней трети лучевой кости (А) [19], а также костная ультрасонометрия с обязательной последующей верификацией диагноза на аксиальном DXA-денситометре (С) [20].

В 2008 г. ВОЗ был одобрен FRAX (Fracture risk assessment tool) – метод индивидуальной оценки 10-летнего риска переломов с последующим принятием решения о дальнейшей тактике ведения больного (профилактика, обследование, лечение). Алгоритм расчета, базируется на результатах серии мета-анализов [21], использовавших первичные данные 9 популяционных когортных исследований из центров Северной Америки, Азии, Европы и Австралии. Метод прошел валидацию в 11 независимых когортах со схожим географическим расположением [22]. При оценке риска переломов с использованием FRAX учитываются антропометрические и клинические параметры: пол, возраст, переломы в анамнезе, курение в настоящее время, переломы проксимального отдела бедра у родителей, диагностированный РА, прием ГК, вторичный

остеопороз, прием более 3 единиц алкоголя в сутки. Могут быть учтены данные рентгеновской денситометрии шейки бедренной кости, однако, применение FRAX возможно и без проведения этого исследования. Ограничениями при применении FRAX являются возраст моложе 40 и старше 90 лет, проводимая противоостеопоротическая терапия. Доступна электронная версия <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>.

## **Диагностика**

### **Общая характеристика**

Точные механизмы влияния глюкокортикоидов на костную ткань не известны. Установлено, что глюкокортикоиды снижают абсорбцию кальция в кишечнике, увеличивают экскрецию кальция с мочой, повышают секрецию или активность паратгормона, уменьшают продукцию гонадотропинов и половых гормонов, вызывают снижение мышечной массы, деградацию коллагена. Глюкокортикоиды оказывают влияние на внутриклеточные регуляторные системы моделирования и ремоделирования костной ткани, в том числе Wnt-сигнальный путь, систему RANKL/OPG (лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора  $\kappa$ B/остеопротегерин). Выше перечисленные механизмы стимулируют активность остеокластов и увеличивают резорбцию кости, нарушают микроархитектонику. Не менее значимым является эффект, оказываемый на остеобласты: снижение активности остеобластов, усиление апоптоза, подавление репликации или нарушение дифференцировки преостеобластов в зрелые клетки [2,3,23].

Пациенты любого возраста и пола, длительно (более 3 мес) принимающие глюкокортикоиды, относятся к группе высокого риска остеопороза и переломов (A), относительный риск переломов выше, чем в популяции (A) [24,25,26,27,28].

Терапия СГК приводит к быстрой потере костной массы (A). Наиболее выраженное снижение МПК наблюдается в первый год терапии. В поясничном отделе позвоночника костная масса может уменьшиться на 30% за первые 6 месяцев лечения. Более высокая, по сравнению с физиологической, скорость снижения МПК отмечается в течение всего периода лечения [29,30]. В процесс

вовлекается как трабекулярная, так и кортикальная костная ткань [31,32]. После прекращения приема СГК потеря костной массы частично обратима (B) [33,34,35].

Переломы костей скелета имеют различную локализацию (позвонки, проксимальный отдел бедра, кости таза, предплечья, ребра, трубчатые кости). Переломы позвонков, как правило, протекают бессимптомно.

При глюкокортикоидном остеопорозе переломы возникают при более высоких значениях МПК, чем при первичном остеопорозе или сенильном остеопорозе (B) и наблюдаются у 30-50% больных, принимающих высокие дозы глюкокортикоидов [36,37,38,44]. Увеличение риска переломов при глюкокортикоидном остеопорозе в меньшей степени зависит от снижения МПК, чем при постменопаузном остеопорозе (B) [27,39,40,41,42,43]. При одинаковых показателях МПК риск развития переломов у больных глюкокортикоидным остеопорозом выше, чем постменопаузальным остеопорозом (B) [34,35].

Отмечено увеличение риска переломов при терапии глюкокортикоидами у больных с нормальной или незначительно сниженной МПК, что может быть следствием влияния глюкокортикоидов на качество кости [44,45,46,47,48,49]. Обращает на себя внимание тот факт, что у больных на фоне терапии глюкокортикоидами частота возникновения переломов выше, несмотря на более молодой возраст и более высокие показатели МПК по сравнению с женщинами с постменопаузальным ОП [50,51,52].

Риск развития переломов резко увеличивается после начала терапии СГК и также резко снижается после ее прекращения [26,27], оставаясь выше популяционного (A) [4].

Предикторами риска переломов является (B) [39]: снижение МПК (при снижении МПК на 1 стандартное отклонение относительный риск переломов увеличивается на 85%), суточная доза глюкокортикоидов (при увеличении дозы на каждые 10 мг относительный риск увеличивается на 62%).

Риск развития переломов определяется как суточной дозой, так и длительностью постоянного приема глюкокортикоидов (A) [27,28] Установлено,

что постоянный прием глюкокортикоидов в течение 3 месяцев может привести к повышению риска переломов (B) [27,32,39,53-56].

В отношении суточной дозы установлена дозозависимость, т.е. чем выше доза глюкокортикоидов, тем больше риск развития переломов. Наиболее высокий риск имеют больные, принимающие глюкокортикоиды в дозе 7,5 мг/сут и более в эквиваленте к преднизолону (A). Прием глюкокортикоидов в дозе >7.5 мг/сут в течение года увеличивает риск переломов костей скелета примерно в 2 раза (A) [27,35,39]. Прием суточных доз менее 7,5мг в эквиваленте к преднизолону также сопровождается увеличением риска развития переломов [27].

Относительный риск перелома шейки бедра по сравнению с контролем при дозе менее 2,5 мг\сутки составил 0,99 (95% ДИ 0,82-1,2), 2,5-7,5 г\сутки - 1,77 (95% ДИ 1,55-2,02), 7,5 мг/сутки и более - 2,27 (95% ДИ 1,94-2,66). Для переломов позвонков риск составил 1,55 (95% ДИ 1,2-2,01), 2,59 (95% ДИ 2,16-3,10), 5,18 (95% ДИ 4,25-6,31) соответственно [35].

Увеличение риска переломов даже при дозе 2,5-7,5 мг/сут показывает, что не существует «безопасной» дозы глюкокортикоидов [35] и указывает на необходимость проведения лечебно-профилактических мероприятий у всех больных, принимающих глюкокортикоиды более 3 месяцев (A).

Риск переломов увеличивается при частых коротких курсах терапии глюкокортикоидами (B). При использовании четырех и более коротких курсов (средняя продолжительность курса 6,4 дня (медиана 5 дней)) риск переломов различной локализации у детей 7-14 лет увеличивается на 32%, а риск переломов шейки бедра - в 2 раза [57].

При интермиттирующем приеме глюкокортикоидов риск развития остеопоротических переломов возрастает с увеличением кумулятивной дозы (дозы, полученной за весь период лечения) [58]. При одинаковых суточных дозах глюкокортикоидов (15 мг и более) риск остеопоротических переломов увеличивался в 1,32 (95% ДИ 1,10-1,58), 1,85 (95% ДИ 1,45-2,37), 3,00 (95% ДИ 2,3-3,91) раза при кумулятивных дозах  $\leq 1$ , 1-5, > 5г соответственно.

Нет единого мнения в отношении порогового значения МПК, при котором необходимо назначение лечебных мероприятий. Так, по мнению экспертов Royal

College of Physicians of London рекомендуется использовать значение T-критерия - 1,5 [59], тогда как Американская коллегия ревматологов рекомендует значение -1 [60]. Необходима также оценка других факторов риска развития переломов.

### **Рекомендуемое обследование (59-61)**

#### **Клиническое обследование.**

Следует обратить внимание на снижение роста (более чем на 2,5см в год или на 4 см и более за всю жизнь, которое может быть связано с компрессионными переломами позвонков), грудной кифоз, жалобы на боль в спине, появление чувства «усталости» в спине в положении сидя или стоя.

#### **Инструментальное обследование.**

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (*dual-energy X-ray absorbtometry* - DXA) с определением минеральной плотности в поясничном отделе позвоночника, в проксимальном отделе бедра и средней трети лучевой кости (А) [19].

Рентгенологическое исследование грудного и поясничного отдела позвоночника в двух проекциях, рентгеноморфометрия позволяют определить снижение высоты тел позвонков, наличие деформаций, в т.ч. по типу, «клиновидной», «рыбьих позвонков», а также переломов тел позвонков [62,63].

#### **Лабораторное обследование**

Лабораторное обследование включает:

Общий анализ крови: при наличии выраженного ускорения СОЭ необходимо исключить миеломную болезнь, онкологическую патологию.

Определение содержания кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, альбумина в биохимическом анализе к крови: необходимо исключить гиперпаратиреоз и остеопороз.

Йодсодержащие гормоны щитовидной железы: исключить гипертиреоз

Содержание общего тестостерона (у мужчин): исключить гипогонадизм

## Определение концентрации витамина D

Содержание фоллитропина, лютропина и эстрадиола (у женщин в пременопаузе) при наличии аменореи: выявление сопутствующей патологии.

### **Постановка диагноза**

Для диагностики остеопороза применяют метод DXA, с помощью которого определяют МПК поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и средней трети лучевой кости (А) [1,59,61]. Значение МПК (Т-индекс) менее -2,5 стандартных отклонений от пика костной массы свидетельствует об остеопорозе и высоком риске переломов. При отклонении МПК более, чем на -2,5 стандартных отклонения, но менее, чем на -1 стандартное отклонение говорят об остеопении.

### **Критерии диагноза ОП у женщин:**

#### **в постменопаузе или перименопаузе:**

МПК (по Т-критерию любой локализации) -2,5 и меньше без переломов

МПК (по Т-критерию любой локализации) от -1,5 до -2,5 при наличии факторов риска (переломы после 50 лет при низком уровне травмы, прием ГК)

#### **до наступления менопаузы**

МПК (по Z-критерию любой локализации) -2,5 и меньше

### **Критерии диагноза ОП у мужчин:**

#### **Мужчины старше 50 лет:**

МПК (по Т-критерию любой локализации) -2,5 и меньше без переломов

МПК (по Т-критерию любой локализации) от -1,5 до -2,5 при наличии факторов риска (переломы после 50 лет при низком уровне травмы, прием ГК, гипогонадизм)

#### **Мужчины моложе 50 лет**

МПК (по Z-критерию любой локализации) -2,5 и меньше при наличии факторов риска, прием ГК, гипогонадизм

Для ранней диагностики глюкокортикоидного остеопороза и оценки эффективности терапии предпочтительно определение МПК позвоночника. В



ранний период постменопаузы или на фоне антиостеопоротической терапии изменение МПК в позвоночнике более заметно, чем в бедренной кости или в предплечье.

Для оценки риска переломов предпочтительней измерять МПК проксимального отдела бедра [59]. Наличие остеомалации, дегенеративных поражений позвоночника и тазобедренного сустава (остеофиты, энтезопатии) может затруднять корректное определение МПК.

Рентгенологическое исследование грудного и поясничного отделов позвоночника в прямой и боковой проекциях [64,65] показано для выявления перенесенных переломов позвоночника, в т.ч. клинически бессимптомных. Наличие переломов и деформаций позвоночника ассоциируется с риском развития «новых» переломов позвоночника.

#### **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.**

Дифференциальный диагноз глюкокортикоидного остеопороза проводят с остеомалацией, множественной миеломой, метастатическими поражениями костной ткани при онкологических заболеваниях, для которых характерны переломы, напоминающие остеопоротические.

#### **Профилактика**

Вопрос о проведении профилактических или лечебных мероприятий должен быть рассмотрен одновременно с назначением длительной (более 3-х месяцев) терапии глюкокортикоидами (А)[59,60,61,66].

Профилактика ОП, индуцированного приемом глюкокортикоидов, направлена, в первую очередь, на рациональное лечение основного заболевания, на предотвращение потери костной массы у пациентов с остеопенией или нормальной МПК, начинающих терапию глюкокортикоидами (первичная профилактика). Предотвращение дальнейшей костной потери и переломов у пациентов с низкой МПК и/или наличием переломов в анамнезе на фоне проводимой терапии глюкокортикоидами следует рассматривать как вторичную профилактику ОП или лечение.

Основной задачей профилактики является – улучшение качества жизни пациентов, предотвращение риска переломов костей скелета. Применение минимальных терапевтически эффективных доз глюкокортикоидов и при возможности снижение их вплоть до полной отмены.

Рекомендации по профилактике включают адекватное потребление кальция и витамина D, регулярные физические упражнения, профилактику падений, ограничение потребления алкоголя, отказ от курения (D).

Устранение факторов риска случайных потерь равновесия, падений: при возможности исключение приёма снотворных и седативных препаратов, коррекция зрения, лечение артериальной гипертензии и аритмии, удобные условия проживания (гладкий пол, наличие поручней), устойчивость при ходьбе (C) [10].

Массаж и мануальная терапия противопоказаны (C).

Комбинация кальция и витамина D должна назначаться всем больным, получающим ГК. Доза витамина D для взрослых составляет 800 МЕ/сут, а элементного кальция 1000–1500 мг/сутки (A) [2,3,67].

Бисфосфонаты (алендронат и ризендронат) используются для профилактики глюкокортикоидного остеопороза. При их применении доказано снижение риска переломов (B) [2,3,68].

#### **ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ.**

Рекомендации по образу жизни и характеру питания, который предполагает достаточное потребление кальция и витамина D.

#### **Лечение**

##### **Показания**

- Больные, начавшие прием глюкокортикоидов в возрасте 65 лет и старше и/или имеющие переломы от минимальной травмы в анамнезе, и/или склонные к частым падениям. Проведение денситометрии не требуется.
- Мужчины и женщины любого возраста, принимающие ГК более трех месяцев со значением МПК в поясничном отделе позвоночника или

проксимальном отделе бедра «-1,5 и меньше» стандартных отклонения от пика костной массы по T-критерию.

**Цель лечения:** предупреждение снижения МПК и риска возникновения переломов костей скелета.

**Показания к госпитализации:**

травматологическое или нейрохирургическое отделение — перелом шейки бедренной кости, деформация позвонков (смещения позвонков, сдавления дурального мешка, выраженный корешковый синдром и др.).

**Медикаментозное лечение:**

**Симптоматическая терапия** направлена на уменьшение боли, связанной с остеопоротическими переломами.

Ненаркотические анальгетики (парацетамол), НПВП, опиоидные анальгетики (трамадол), кальцитонин.

НПВП необходимо использовать с осторожностью, т.к. их сочетание с глюкокортикоидами и бисфосфонатами увеличивает вероятность гастроуденальных осложнений (в т.ч. язвенных кровотечений), особенно у пациентов пожилого возраста.

**Бисфосфонаты.**

Ингибиторы резорбции кости. Для профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин зарегистрированы алендроновая, ризедроновая, золедроновая кислоты. Рекомендуемая продолжительность непрерывного лечения бисфосфонатами не более 5 лет.

**Алендронат** является препаратом первой линии профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза.

**Назначение алендроната** в дозе 5 и 10 мг/сутки (эквивалентно 70мг\неделю) по сравнению с плацебо позволяет увеличить минеральную плотность позвоночника, большого вертела и шейки бедра (А) [69,70,71] Препарат эффективен при назначении женщинам как до, так и после наступления менопаузы, а также мужчинам. Алендронат оказался эффективен при

профилактике и лечении глюкокортикоидного остеопороза, позволил снизить риск возникновения переломов позвонков (B) [71,72,74], в т.ч. в комбинации с другими антиостеопоротическими препаратами [73,75,76]. Комбинированный прием алендроната и холекальциферола в одной таблетке не снижает антирезорбтивную эффективность алендроната и позволяет поддерживать достаточный уровень витамина D в сыворотке крови (A)[77].

**Назначение золедроната** в дозе 5мг внутривенно 1 раз в год по сравнению с ризедронатом позволяет увеличить минеральную плотность позвоночника и шейки бедра (C) [77]. Золедронат эффективен при профилактике и лечении глюкокортикоидного остеопороза, позволил снизить риск возникновения переломов позвонков (C) [77].

**Назначение ризедроната** в дозе 5мг/сутки по сравнению с плацебо позволяет увеличить минеральную плотность позвоночника и проксимального отдела бедра (B) [79]. Препарат эффективен при профилактике и лечении глюкокортикоидного остеопороза у женщин и мужчин, снижает риск возникновения переломов позвонков (B) [79].

**Назначение парентеральной (100МЕ) и интраназальной формы (200МЕ) кальцитонина лосося** эффективно в отношении увеличения МПК в поясничном отделе позвоночника при первичной (A) [80-82], вторичной профилактике и лечении глюкокортикоидного остеопороза (A) [83-87]. В шейке бедра значительных изменений МПК не было выявлено. Значимого снижения частоты переломов позвонков и периферических отделов скелета не отмечено. Оказывает анальгетический эффект, что позволяет рекомендовать его при болях, связанных с остеопоротическими переломами (B)[88-90]. Рекомендуется интермиттирующий или постоянный режим приема. Длительность лечения не ограничена.

### **Кальций.**

В качестве монотерапии не оказывает положительного влияния на МПК(A) [91,92]

### **Кальций и витамин D**

Комбинация соли кальция (преимущественно карбонат или цитрат кальция) и витамина D рекомендуется в качестве первичной профилактики всем больным,

начавшим прием глюкокортикоидов, а также в комплексной терапии глюкокортикоидного остеопороза в качестве обязательного компонента любой схемы лечения (бисфосфонатами, кальцитонином, др. антиостеопоротическими препаратами) (А) [2,3,15,59,60,61]. Доказано стабилизирующее влияние на костную ткань, замедляют скорость снижения МПК позвоночника [90,91,92,93]. Рекомендуемая суточная доза витамина D составляет 800 МЕ, а элементного кальция 1000–1500 мг; длительность лечения не ограничена.

### **Альфакальцидол**

Альфакальцидол предотвращает потерю МПК в поясничном отделе позвоночника (А), шейке бедра и в предплечье у больных, принимающих глюкокортикоиды (В), снижает риск переломов позвонков (В) [94-101]. Рекомендуется для первичной и вторичной профилактики, лечения глюкокортикоидного остеопороза. Длительность приема не ограничена. Во время лечения должен проводиться мониторинг уровня кальция в сыворотке крови и в моче, контроль функции почек, в связи с риском развития гиперкальциемии и гиперкальцеемии, ухудшения функции почек. Рекомендуемая суточная доза 1,0мкг.

### **Кальцитриол**

Кальцитриол предотвращает снижение МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра (А) [102-108]. Снижение риска переломов позвонков и периферических переломов не доказано.

### **Заместительная гормональная терапия**

Увеличивает МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра (А) [109-110]. Снижение риска переломов позвонков и периферических переломов не доказано. Тестостерон в профилактике и лечении глюкокортикоидного остеопороза у мужчин повышает МПК позвонков (В) [110]. Рутинное назначение при отсутствии других показаний (например, гипогонадизм у мужчин) не рекомендуется.

### **Оценка эффективности терапии [59-61,66]**

У пациентов, не получающих антиостеопоротическую терапию, определение МПК с помощью метода DXA следует повторять через каждые 6 месяцев. У

пациентов, получающих антиостеопоротическую терапию, определение МПК с помощью DXA следует проводить не реже одного раза в год. При отсутствии снижения МПК более чем на 3% продолжают терапию. При снижении МПК более чем на 3% необходимо корректировать план лечения. Алгоритм ведения пациентов представлен на рис. 1

## **Прогноз**

Без лечения остеопоротические переломы позвоночника развиваются у 20% женщин в постменопаузе и пожилых мужчин в течение первого года глюкокортикоидной терапии [38,39], а также более чем у 30% пациентов принимающих глюкокортикоиды >5 лет [57,58].

## Список литературы

1. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843. Geneva: WHO, 1994.
2. Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2012, 23:2257–2276.
3. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK et al. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care & Research* Vol. 62, No. 11, November 2010, pp 1515–1526.
4. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D. *J Bone Miner Res*. 2004 Jun;19(6):893-899.
5. Walsh LJ, Wong C, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral glucocorticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996;313:344–6
6. Hoes J.N., Jacobs J.W.G., Boers M. et al. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1560 - 67.
7. Современные аспекты глюкокортикоидной терапии ревматических заболеваний. Пособие для врачей под ред. акад. РАМН, проф. Насоновой В.А. – М.: 2009; 40.
8. Насонов Е.Л. Ревматология. Национальное руководство. Изд. ГЭОТАР-Медиа, 2008г.
9. Raashid Luqmani et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology* 2009; 1-23.
10. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
11. Клинические рекомендации. Ревматология. 2-е издание, исправленное, дополненное. Под ред. Акад. РАМН Е.Л.Насонова -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
12. Bijlsma JWJ, Burmester GR, da Silva JAP, Faarvang KL, Hachulla E, Mariette X. *Eular Compendium on Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group and European League Against Rheumatism, 2009.
13. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Guidelines for prevention and treatment. Bone and Tooth Society of Great Britain, National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians, 2002.
14. Recommendation for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. 2001 Update. American College of Rheumatology ad hoc

- committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496–1503
15. Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for the prevention and treatment Bone and Tooth Society. National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians. London. 2003
  16. Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for the prevention and treatment Bone and Tooth Society. National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians. London. 2003
  17. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // *CMAJ*.-2002.-167(10 suppl).-P.S1-S34.
  18. Kanis J.A., Johanson H., Oden A., Johnell O., De Laet C., Melton III L.J., et al. A meta – analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2000; 19: 893-899.
  19. WHO Study Group “Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis”, Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1994.
  20. Durosier C, Hans D, Krieg MA et al. Combining clinical factors and quantitative ultrasound improves the detection of women both at low and high risk for hip fracture // *Osteoporosis Int*.-2007.-№18(12).-P.1651-1659.
  21. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. Development and use of FRAX® in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21(2):S407-S413
  22. Kanis JA, Oden A, Johnell O et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007;18:1033–1046
  23. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Глюкокортикоиды в ревматологии (системная и локальная терапия). – М.: 1998; 160.
  24. Hooyman JR, Melton LJ, Melson AM, O’Fallon WM, Riggs BL. Fractures after rheumatoid arthritis – a population based study. *Arthritis Rheum* 1984;27:1353–61.
  25. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995;54:49–52
  26. van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Begaud B et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med* 2000;93:105-111
  27. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13:777–87.
  28. Steinbuch M, Youket T, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:323–8
  29. Gennari C, Imbimbo B. Effects of prednisone and deflazacort on vertebral bone mass. *Calcif Tissue Int* 1985;37:592-3.
  30. Lukert BP, Johnson BE, Robinson RG. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 1992;7:1063-9.
  31. Rizzato G, Tosi G, Schiraldi G, Montemurro L, Sisti DS. Bone protection with salmon calcitonin (sCT) in the long-term steroid therapy of chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1988;5:99-103.



32. Laan RFJM, Buijs WCAM, van Erning LJTO, Lemmens JAM et al. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int* 1993;52:5-9.
33. Laan RFJM, van Riel PLCM, van de Putte LBA, van Erning LJTO et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid-arthritis- a randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993;119:963-8.
34. Van Staa T, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
35. Van Staa T, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.
36. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 1983;309:265-8.
37. Reid IR. Pathogenesis and treatment of steroid osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1989;30:83-103.
38. Kanis JA. *Textbook of osteoporosis*. Oxford: Blackwell Science; 1996.
39. Van Staa, T P, Laan, R F, Barton, IP, Cohen, S., Reid, D M .,Cooper, C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3224-9
40. Luengo M, Picado C, Delrio L, Guanabens N et al. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involuntional osteoporosis — a comparative study. *Thorax* 1991; 46:803-6
41. Peel NFA, Moore DJ, Barrington NA, et al. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treatment rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:801-806
42. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 1998; 128: 793-800
43. Johnell O, de Laet C, Johansson H, Melton LJ et al. Oral corticosteroids increase fracture risk independently of BMD. *Osteoporos Int* 2002;13 (suppl 1):S14.
44. Luengo M, Picado C, Del Rio L et al Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involuntional osteoporosis: a comparative study. *Thorax* 1991, 46:803-806
45. Butler RC, Davie MWJ, Worsfold M, Sharp CA Bone mineral content in patients with rheumatoid arthritis: relationship to low-dose steroid therapy. *Br J Rheumatol* 1991;30:86-90
46. Verstraeten A, Dequeker J Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1986;45:852-857
47. Naganathan V, Jones G, Nash P et al Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy. *Arch Intern Med* 2000 160:2917-2922
48. Dykman TR, Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, Hahn BH Evaluation of factors associated with glucocorticoidinduced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1985;28:361-368
49. Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD, Yeates MG, Pocock NA Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987, 30:721-728

50. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH, Hooper Met al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
51. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277-85.
52. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel Het al. Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
53. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. (Cochrfflie Review), In; The Cochrane Library, Issue I, 2004.
54. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, Welch V, Shea B, Wells G, Suarez-Almazor ME. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. (Cochrfflie Review), In; The Cochrane Library, Issue I, 2004.
55. Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA, Hodsman AB et al.. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2000 Feb;29(4):228-51.
56. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, Kendler DL, Lentle B, Olszynski W, Ste-Marie LG, Tenenhouse A, Chines AA. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis, *N Engl J Med* 1997 Aug 7;337(6):382
57. Van Staa T.P., Cooper C., Leufkens H.G., Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids // *J. Bone Miner. Res.* -2003. -Vol.18, № 5. -P. 913-918.
58. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):208-14.
59. Glucocorticoid-induced osteoporosis. 2002 Royal College of Physicians of London//[www.rcplondon.ac.uk](http://www.rcplondon.ac.uk)
60. American College of Rheumatology Taskforce on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1791-801.
61. Recommendation for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. 2001 Update. American College of Rheumatology ad hoc committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496–1503
62. Руководство по остеопорозу. Под редакцией Л.И. Беневоленской. М. Бином. Лаборатория знаний. 2003.с.152-164
63. Мылов Н.М. Рентгенологическая диагностика остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*,1998, № 3:с.7-8.
64. Kanis JA, Gluer C-C. An update on the diagnosis and assessment of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Jnt.* 2001; 12: 989–95
65. Black DM, Arden NK, Palermo L, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Mineral Res* 1999; 14: 821–828

66. Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for the prevention and treatment Bone and Tooth Society. National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians. London. 2003
67. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. (Cochrane Review), In; The Cochrane Library, Issue I, 2004.
68. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001 ;44:202-11
69. Gonnelli S, Rottoli P, Cepollaro C, Pondrelli C, Cappiello V, Vagliasindi M, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients, *Calcif Tissue Int* 1997;61:3 82-5.
70. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:292-9.
71. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001 ;44:202-11.
72. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czaehur M, Daifotis AGN. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced Osteoporosis Intervention Study Group, *Engl J Med* 1998 Jul 30;339(5):292-9.
73. Sambrook FN, Kotowicz M, Nash P, Colin B, Naganathan V, Henderson-Briffa KN, Eisman JA, Nicholson GC Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium. *J Bone Miner Res* 2003 May;18(5):919-24.
74. Lau EM, Woo J, Chan YH, Li M. Alendronate for the prevention of bone loss in patients on inhaled steroid therapy. *Bone* 2001 Dec;29(6):506-10.
75. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2006 Aug 17;355(7):675-84.
76. Tascioglu F, Colak O, Armagan O, Alatas O, Oner C The treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoids: a comparison of alendronate and intranasal salmon calcitonin. *Rheumatol Int*. 2005 Nov;26(1):21-9.
77. Recker R, Lips P, Felsenberg D et al. Alendronate with and without cholecalciferol for osteoporosis: results of a 15-week randomized controlled trial // *Cuop. Med. Res. Opin.*-2006, Sep.- №22(9).-P.1745-1755.
78. Reid DM, Devogelaer J-P, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-63
79. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss- a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309–2318.

80. Adachi J.D., Bensen W.G., Bell M.J., Bianchi F.A. et al. Salmon calcitonin nasal spray in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis//Br. J. Rheumatol. 1997. – 36.- P.255 –259.
81. Yeaiey JH, Paget SA, Williams-RussoP, Szatrowski IP *et al.* A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Calcif.Tissue Int* 1996;58:73-80.
82. Kotanieemi A, Piiraainen H, Paimela L., Leinsalo-Repo *Met al.* Is continuous intranasal salmon calcitonin effective in treating axial bone loss in patients with active rheumatoid arthritis receiving low dose glucocorticoid therapy? *JEheumtol* 1996;23:1875-9.
83. Luengo M, Picado C, Del Rio L, Guanabens N et al. Treatment of steroid-induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid-dependent asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:104-7.
84. Luengo M, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Picado C. Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma a two year follow up study// *Thorax*.1994.- 49 – P. 1099 1102.
85. Ringe JD, Welzel D. Salmon calcitonin in the therapy of corticoid-induced osteoporosis.. *J Clin Pharmacol* 1987;33:35-9.
86. Healey JH, Paget SA, Williams-RussoP, SzatrowskiTP, SchneiderR, Spiera F *Let al.* A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Calcif Tissue Int* 1996;58:73-80.
87. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Homik J, Shea B, Suarez-Almazor M, Tugwell P, Wells G. Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis. (Cochrfflie Review), In; *The Cochrane Library, Issue I, 2004.*
88. Gennari C, Chirchietti SM, Piolini M et al. Analgesic activity of salmon and human calcitonin against cancer: a double blind, placebo-controlled clinical study. *Curr Ther Res*: 1985; 38:298–308
89. Pontiroli AE, Pajetta E, Scaglia L et al. Analgetic effect of intranasal and intramuscular salmon calcitonin in post-menopausal osteoporosis: a double-blind, double-placebo study. *Agnig Clin Exp Res* 1994; 6:459–463
90. Pun KK, Chan LW. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 1989; 11:205–209
91. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. (Cochrfflie Review), In; *The Cochrane Library, Issue I. 2004*
92. Buckley, LM, Leib, ES, Cartularo, KS, et al. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1996; 125:961
93. Richy F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster JY Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis *Calcif Tissue Int.* 2005 Mar;76(3):176-86.
94. Reginster J-Y, Kuntz D, Verdickt W, Wouters *Met al.* Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;9:75-81.
95. LakatosP, NagyZ, Kiss L, Horvath CS et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol. *Z Rheumatol* 2000.- 59 (suppl 1):48-52.

96. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Schacht E, Rahlfs VW. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2004 Mar;24(2):63-70
97. Dequeker J, Borghs H., Van Cleemput J, Nevens F. et al. Transplantation osteoporosis and corticosteroid-induced osteoporosis in autoimmune diseases: experience with alfacalcidol. *Z. Rheumatol* 2000,59 (suppl -7).
98. Yamada H. Long-term effect of la-hydroxyvitamin D, calcium and thiazide administration on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Folia. Endocrinol Jap* 1969,65:603-14.
99. Dykman TR, Haralson KM, Gluck OS, Murphy WA et al. Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1984,27:1336-43.
100. Chen H, Wang M. [Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with primary glomerulonephritis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2005 Aug 17;85(31):2207-10.
101. Ringe JD, Faber H, Fahramand P, Schacht E. Alfacalcidol versus plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid/inflammation-induced osteoporosis. *J Rheumatol Suppl.* 2005 Sep;76:33-40/
102. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N. Prevention of corticosteroid osteoporosis – a comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;**328**:1747–52
103. Sambrook P, Henderson NK, Keogh A, Macdonald P, Glanville A, Spratt P. Effect of calcitriol on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Bone Miner Res* 2000;**15**:1818–24.
104. Henderson K, Eisman J, Keogh A, Macdonald P, Glanville A, Spratt P, et al. Protective effect of short-term calcitriol or cyclical etidronate on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Bone Miner Res* 2001;**16**:565–71.
105. Stempfle HU, Werner C, Echtler S, Wehr U, Rambeck WA, Siebert U, et al. Prevention of osteoporosis after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. *Transplantation* 1999;**68**:523–30
106. Lambrinouadaki A, Chan DTM, Lau CS, Wong RWS, Yeung GSC, Kung AWC. Effect of calcitriol on bone mineral density in premenopausal Chinese women taking chronic steroid therapy: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2000;**27**:1759–65.
107. Diamond T, McGuigan I, Schonell M, Levy S, Rae D. A 2 year open randomised controlled trial comparing calcitriol to cyclical etidronate for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997;**12**:S311.
108. McDonald CF, Zebaze RM, Seeman E. Calcitriol does not prevent bone loss in patients with asthma receiving corticosteroid therapy: a double-blind placebo-controlled trial. *Osteoporos Int.* 2006 Oct;17(10):1546-51.
109. Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994,37:1499-505.

110. Coombes GM, Bax BE, Eastell R, Peel KFA. Treatment of corticosteroid-induced osteoporosis using Tirodone- a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2000,15 (suppl 1):S311.
111. Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uraga MV, Caples SM, Erwin PJ, Montori VM Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2011-6.

Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов на фоне терапии глюкокортикоидами 3 месяца и более

