

DOI: 10.21802/gmj.2019.1.6

УДК 616.71 – 007.234 +616.24

Чаплинська Н.В., Рудник В.Т.

Вторинний остеопороз у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Кафедра терапії і сімейної медицини післядипломної освіти

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Остеопороз у пацієнтів із патологією бронхолегеневої системи пов'язаний з тим, що запальний процес має безпосередній вплив на кістковий метаболізм. Велика кількість прозапальних цитокінів, які виконують важливу роль у патогенезі обструктивних захворювань легень, бере участь у регуляції кісткової резорбції. Окрім цього, хворі на хронічне обструктивне захворювання (ХОЗЛ) важкого і вкрай важкого ступеня згідно з рекомендаціями GOLD отримують інгаляційні глюкокортикостероїди (ГКС), а при неефективності інгаляційної ГКС-терапії хворим на ХОЗЛ призначають системні стероїди, що має небажаний вплив на стан кісткової тканини.

Метою роботи було дослідити особливості порушень кісткового метаболізму у хворих на ХОЗЛ. Обстежено 26 чоловіків, хворих на ХОЗЛ III-IV стадії, груп C і D у віці 65,3±3,15 р. Проводили спірографію, дослідження мінеральної щільності кісткової тканини, оцінювали десятилітній ризик остеопоротичних переломів за допомогою FRAX, визначали вміст кальцію, фосфору, лужної фосфатази в сироватці крові.

За результатами лабораторних досліджень та денситометрії у 84,6% пацієнтів діагностовано наявність остеопенії. Середні показники Т-критерію знаходилися в межах (-1,83±0,17) SD і були значно нижчими, ніж у здорових (-0,56±0,10) SD, (p<0,001). Ступінь зниження мінеральної щільності кісткової тканини залежав від ступеня зниження ОФВ1 та стадії ХОЗЛ (r=0,65; p<0,01), а також від тривалості захворювання (r=-0,43; p<0,01). Десятилітній ризик остеопоротичних переломів у хворих на ХОЗЛ виявився високим і становив 5,65%±1,63%, на відміну від 2,13%±0,61% (p<0,001) у практично здорових осіб.

Таким чином, тяжкі функціональні порушення при ХОЗЛ, тривалий анамнез цього захворювання сприяють зниженню мінеральної щільності кісткової тканини та зростанню ризику остеопоротичних переломів.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, остеопороз, остеопенія.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Остеопороз – це системне захворювання скелета, яке характеризується зменшенням кісткової маси, порушенням мікроархітектури кісткової тканини, що призводить до підвищення ламкості кісток і ризику переломів [1].

Серед факторів ризику остеопорозу можна виділити немодифіковані (генетичні), модифіковані фактори та медикаментозний вплив. З одного боку, незаперечною є роль спадкової схильності до цього захворювання, з іншого – достовірно доведено значення таких «екзогенних» факторів ризику, як дефіцит білка, кальцію, вітаміну Д, куріння, зловживання алкоголем, гіподинамія, низька маса тіла, рання менопауза в жінок [7, 10]. Серед захворювань, які сприяють розвитку остеопорозу, особливе місце належить хронічному обструктивному захворюванню легень. Це пов'язано зі спільністю багатьох екзогенних факторів ризику розвитку остеопорозу і ХОЗЛ, механізмів патогенезу, впливом лікарських середників, які застосовуються в лікуванні ХОЗЛ [2, 4].

Остеопороз у пацієнтів із патологією бронхолегеневої системи належить до категорії вторинних. Він пов'язаний із тим, що запальний процес має безпосередній вплив на кістковий метаболізм. Велика кількість прозапальних цитокінів, які виконують важливу роль у патогенезі обструк-

тивних захворювань легень, бере участь у регуляції кісткової резорбції. Фактор некрозу пухлин-α сприяє підвищенню кількості і дозрівання остеобластів [8]. Інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6) є потужними медіаторами остеокластогенезу (за даними *in vitro* ІЛ-1 є в 4 рази сильнішим фактором кісткової резорбції, ніж паратиреоїдний гормон). Таким чином, впливом цих та інших цитокінів, включаючи ІЛ-1 і моноцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор, пояснюється зв'язок між запальним процесом у бронхолегеневій системі, кістковим ремоделюванням та втратою кісткової маси [2, 10].

Окрім цього, хворі на ХОЗЛ важкого і вкрай важкого ступеня згідно з рекомендаціями GOLD отримують інгаляційні ГКС у складі базисної терапії. До доведених системних ефектів, які розвиваються у відповідь на застосування високих доз інгаляційних ГКС (понад 1000 мкг на добу для бекламетазону дипропіонату і понад 750 мкг на добу для флутиказону), відносять остеопороз у дорослих і вплив на лінійний ріст у дітей [3, 5, 9].

При неефективності інгаляційної глюкокортикоїдної терапії хворим на ХОЗЛ іноді призначають системні ГКС, що також має небажаний вплив на метаболізм кісткової тканини. Метааналіз результатів контрольованих досліджень засвідчив, що призначення навіть мінімальних (2,5 мг/добу) доз ГКС може чинити несприятливий вплив на стан кісток. Найбільш висока втрата кісткової тканини розвивається протягом перших 6-12 місяців ГКС-терапії [2]. Основна особливість стероїдного остеопорозу – це вплив ГКС на обидва процеси, що лежать в основі ремоделювання кісткової тканини: зменшення остеобласт-опосередкованого формування і збільшення остеокласт-опосередкованого резорбції кістки. Додатковими факторами в цьому процесі є зниження синтезу колагену і неколагенових білків, а також локальних факторів росту кісткової тканини (інсуліноподібний фактор росту-1, трансформуючий фактор росту тощо) [4, 6].

Варто підкреслити, що у хворих на ХОЗЛ остеопороз розвивається і за відсутності ГКС-терапії. Серед хворих на ХОЗЛ з ОФВ1 нижче 80% від належного, які ніколи не отримували ГКС, остеопороз (по Т-критерію) реєструвався в 4 рази частіше, ніж у контрольній групі. Переломи хребців спостерігали в 12,4% хворих на ХОЗЛ із помірно вираженими функціональними порушеннями (ОФВ1 70% від належного), які не отримували ГКС [6, 7].

Метою роботи було дослідити особливості порушень кісткового метаболізму у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 26 чоловіків, хворих на ХОЗЛ III-IV стадії, груп C і D та 12 практично здорових осіб. Середній вік пацієнтів становив 65,3±3,15 р. Серед обстежених хворих у 18 (69,2%) чоловіків мало місце ХОЗЛ III ст., у 8 (30,8%) – IV ст. У 14 (53,8%) пацієнтів встановлено групу C, у 12 (46,2%) – групу D цього захворювання. Для підтвердження діагнозу ХОЗЛ пацієнтам проведено клінічне,

лабораторне та інструментальне обстеження згідно з наказом МОЗ України №555 від 27.06.2013 року та міжнародними рекомендаціями GOLD-2017. У схеми лікування були включені інгаляційні ГКС як базисні препарати, а 12 (46,2%) пацієнтів отримували системні ГКС [1, 5]. Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) проводили на рентгеноденситометрі «CHAL-LINGER» з оцінкою результатів за Т-критерієм в стандартних відхиленнях від кісткової маси (SD). Розрахунок десятилітнього ризику остеопоротичних переломів проводили з використанням комп'ютерної програми FRAX. Вивчали вміст кальцію, фосфору, лужної фосфатази в сироватці крові. Пацієнтами надані інформовані згоди щодо участі в клінічному дослідженні. Статистична обробка показників проводилась із використанням прикладного пакета комп'ютерних програм Statistica 7.

Результати дослідження та їх обговорення

У процесі дослідження встановлено, що більшість пацієнтів із ХОЗЛ скаржилися на кашель із виділенням гнійного харкотиння, задишку. 21 (80,8%) хворий при зборі анамнезу вказував на куріння, а 4 (15,4%) – на наявність даних про вплив професійних шкідливостей. У більшості хворих виявляли класичні об'єктивні ознаки ХОЗЛ, у 18 (69,2%) діагностовано ознаки декомпенсованого легеневого серця. Спірографічні показники відповідали ступеню бронхообструкції і стадії ХОЗЛ. Лабораторні показники обміну кальцію і фосфору достовірно не відрізнялися від показників у здорових осіб (див. рис. 1).

Результати денситометрії поперекового відділу хребта L2-L4 представлені на рис. 2. Середні показники Т-критерію знаходилися в межах $(-1,83 \pm 0,17)$ SD і були значно нижчими, ніж у здорових $(-0,56 \pm 0,10)$ SD, $(p < 0,001)$. Як відомо, при ХОЗЛ лікування ГКС чинить негативний вплив не лише на «кількість» (мінеральна щільність кісткової тканини), але і на «якість» кістки. Це призводить до того, що «поріг переломів» у пацієнтів, які отримують ГКС, є нижчим, ніж в осіб, які не приймають цих препаратів. Саме тому здебільшого стероїдний остеопороз діагностують за Т-критерієм остеоденситометрії не при 2,5, а при 1,5 стандартних відхиленнях (SD) від пікової кісткової маси осіб відповідної статі [2]. Особливістю стероїдного остеопорозу є більш виражене ураження трабекулярної (хребет, великий вертлуг), ніж кортикальної (довгі кістки) кісткової тканини [6].

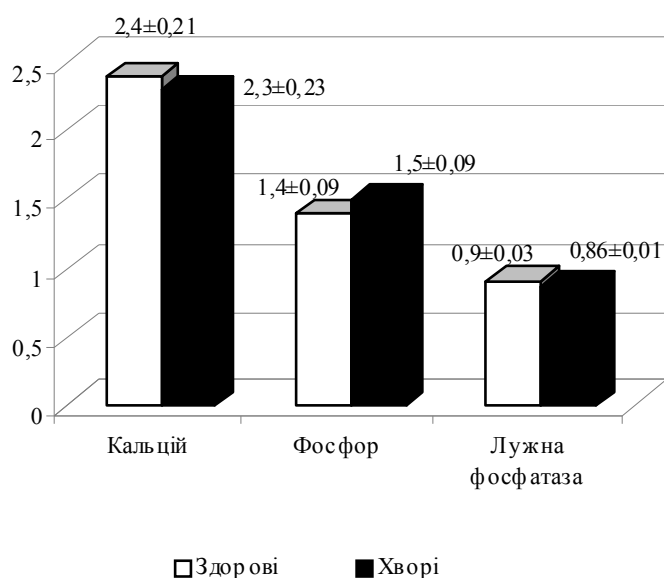


Рис. 1. Лабораторні показники обміну кальцію в обстежених пацієнтів

У 22 (84,6%) пацієнтів діагностовано наявність остеопенії. Ступінь зниження мінеральної щільності кісткової тканини залежав від ступеня зниження ОФВ1 та стадії ХОЗЛ ($r = 0,65$; $p < 0,01$). Зворотній кореляційний зв'язок виявлено між показником мінеральної щільності кісткової тканини і тривалістю захворювання ($r = -0,43$; $p < 0,01$).

Десятилітній ризик остеопоротичних переломів у хворих на ХОЗЛ виявився високим і становив $5,65\% \pm 1,63\%$, на відміну від $2,13\% \pm 0,61\%$ ($p < 0,001$) у практично здорових осіб. Як відомо, відносний ризик переломів кісток скелета (хребет, стегнова кістка) збільшується залежним від дози ГКС чином [6, 9].

Висновки

1. На основі проведених досліджень встановлено, що більше ніж у 80% хворих на ХОЗЛ III-IV ст., груп C і D має місце остеопенія.
2. Тяжкі функціональні порушення при ХОЗЛ, тривалий анамнез цього захворювання сприяють зниженню мінеральної щільності кісткової тканини та зростанню ризику остеопоротичних переломів.

Перспективи подальших досліджень

Результати дослідження є вагомим аргументом на користь проведення своєчасного остеопоротичного скринінгу у хворих на ХОЗЛ. До комплексу лікувальних заходів у таких пацієнтів слід включити препарати кальцію у поєднанні з вітаміном D. Ця комбінація повинна бути призначена в найбільш ранні терміни від моменту діагностики остеопенії. Курси застосування зазначених препаратів варто повторювати 2-3 раз на рік. Велике значення має правильне лікування основного захворювання (ХОЗЛ), оскільки зменшення активності запального процесу неминуче спричинить за собою нормалізацію процесів ремоделювання кістки.

Література

1. Наказ МОЗ України №676 від 12.10.2006 Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеопорозом.
2. Шапорова Н.Л., Трофимов В.И. Вторичный остеопороз у пациентов с хронической обструктивной патологией легких / Н.Л. Шапорова, В.И. Трофимов // Медицинский совет. – 2013.

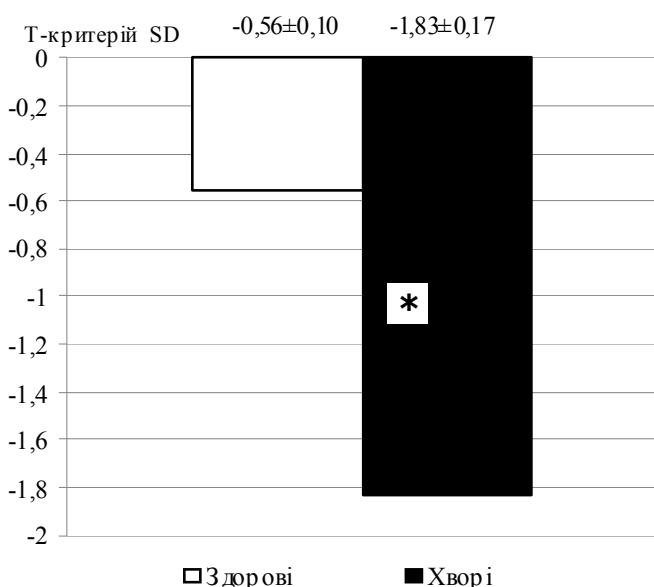


Рис. 2. Результати денситометрії в обстежених пацієнтів
Примітка: достовірність відмінності від здорових * $p < 0,001$

- №11. – С. 54-57.

3. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis and Rheumatology. 2017;8, Vol 69: 1521–1537.

4. Daisuke Inoue, Reiko Watanabe, and Ryo Okazaki. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2016; 11: 637–648.

5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017. Available from: <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>

6. Graat-Verboom L, van den Borne BE, Smeenk FW, Spruit MA, Wouters EF. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. J Bone Miner Res. 2011;26(3):561–568.

7. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DJ, et al. Reduced bone density and vertebral fractures in smokers: men and COPD patients at increased risk. Ann Am Thorac Soc. 2015;12(5):648–656.

8. Lehouck A, Boonen S, Decramer M, Janssens W. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. Chest journal. 2011; 139(3): P. 648-657.

9. Mathioudakis AG, Amanetopoulou SG, Gialmanidis IP, et al. Impact of long-term treatment with low-dose inhaled corticosteroids on the bone mineral density of chronic obstructive pulmonary disease patients: aggravating or beneficial? Respiriology. 2013;18(1):147–153.

10. Romme EA, Rutten EP, Smeenk FW, et al. Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Ann Med. 2013;45(1):91–96.

N.V.Chaplynska, V.T. Rudnyk

Secondary Osteoporosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

N.V.Chaplynska, MD, PhD, Assoc. professor of Internal and Family Medicine Department

V.T.Rudnyk, MD, PhD, Assoc. professor of Internal and Family Medicine Department, Ivano-Frankivsk National Medical University

Abstract. Osteoporosis in patients with broncho-pulmonary

pathology is associated with the fact that the inflammatory process has a direct effect on bone metabolism. A large number of pro-inflammatory cytokines, which play an important role in the pathogenesis of obstructive pulmonary diseases, is involved in the regulation of bone resorption. In addition, patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of severe and extremely severe degrees, according to GOLD recommendations, receive inhaled glucocorticosteroids (GCS), and in ineffective inhaled GCS-therapy COPD patients are prescribed systemic steroids; that has an undesirable effect on bone marrow state.

The purpose of the work was to investigate the peculiarities of bone metabolism disorders in patients with COPD. There were examined 26 patients with COPD of the III-IV degrees, groups C and D aged 65.3 ± 3.15 years. Spirography, bone mineral density study were performed; ten-year risk of osteoporotic fractures was evaluated using FRAX; content of calcium, phosphorus, alkaline phosphatase in blood serum were determined.

As a result of laboratory studies and densitometry, 84.6% of patients were diagnosed osteopenia. The average T-criterion was within (-1.83 ± 0.17) SD (standard deviation) and was significantly lower than in healthy persons (-0.56 ± 0.10) SD, ($p < 0.001$). The degree of reduction of bone mineral density depended on the degree of reduction of FEV1 and COPD degree ($r = 0.65$; $p < 0.01$), as well as on the duration of the disease ($r = -0.43$; $p < 0.01$). The ten-year risk of osteoporotic fractures in patients with COPD was high and was $5.65\% \pm 1.63\%$, as opposed to $2.13\% \pm 0.61\%$ ($p < 0.001$) in practically healthy individuals.

Thus, severe functional disorders in COPD, a durable anamnesis of the disease contribute to a decrease in bone mineral density and to an increase in the risk of osteoporotic fractures.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, osteoporosis, osteopenia.*

Надійшла: 29.01.2019

Завершено рецензування: 14.03.2019

Прийнята до друку: 16.03.2019