

ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВІ ЗВ'ЯЗКИ ОСТЕОПОРОЗУ Й ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Масік Н.П.

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця
masikoi@i.ua*

Резюме. Оскільки патогенез остеопорозу при ХОЗЛ пов'язаний, більшою мірою, з патофізіологічними особливостями захворювання, а саме з розвитком системного запалення, метаболічних порушень, довготривалої гіпоксії, яка виникає на тлі дихальної недостатності та зниження фізичної активності, вивчення причинно-наслідкових взаємозв'язків між показниками запального процесу та характеристиками структурно-функціонального стану кісткової тканини й стало **метою** роботи.

Матеріали та методи. Обстежено 696 хворих із загостренням ХОЗЛ середнього віку $55,4 \pm 14,9$ років. З них 391 чоловік та 305 жінок. Проводили дослідження метаболізму кісткової тканини, рівня прозапальних медіаторів та мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) аксіального скелета за допомогою DEXA.

Результати та обговорення. Встановлено, що зі збільшенням тяжкості захворювання хворих на ХОЗЛ наростає активність запального процесу, що супроводжується підвищенням рівня маркерів системного запалення. Встановлено достовірні зворотні зв'язки між рівнем прозапальних медіаторів і маркерами кісткового формування й прямі зв'язки – з маркерами кісткової резорбції, що засвідчує несприятливий вплив активного запального процесу на метаболічні процеси в кістці. Встановлено достовірні ($p < 0,05$) тісні негативні кореляційні зв'язки стадії ХОЗЛ з показниками МЩКТ аксіального скелета на рівні поперекового відділу хребта ($R = -0,80$), в ділянках променевої ($R = -0,73$) та стегнової кісток ($R = -0,75$), усього скелета ($R = -0,73$), тулуба ($R = -0,71$), таза ($R = -0,71$), кінцівок ($R = -0,62$).

Висновки. Встановлені достовірні кореляційні зв'язки підтверджують факт порушення метаболізму кісткової тканини у хворих на ХОЗЛ, яке відбувається на тлі пригнічення процесів формування кістки й активації її резорбції. Інтенсивність цих змін знаходиться в залежності від стадії й тяжкості ХОЗЛ та ступеня легеневої недостатності. Причому, можна стверджувати, що тяжкість захворювання справляє достовірно негативний вплив на МЩКТ пацієнтів із ХОЗЛ.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), системне запалення, метаболізм кісткової тканини, мінеральна щільність кісткової тканини, остеопороз.

Вступ

На теперішній час існує кілька точок зору щодо взаємовідносин між хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та остеопорозом. Одні автори розглядають ХОЗЛ як захворювання дихальних шляхів і легень із системними наслідками, що виникають через «побічне» системне запалення, яке є наслідком низки запальних та репаративних подій, котрі відбуваються в легенях при ХОЗЛ [7, 12, 16, 19]. До основних системних проявів ХОЗЛ належать: втрата ваги, атрофія та дисфункція скелетних м'язів, ендотеліальна дисфункція й серцево-судинні захворювання, остеопороз і депресія [9, 10]. Остеопороз при ХОЗЛ має системний характер і виникає вторинно – як наслідок системного запального процесу, метаболічних порушень, довготривалої гіпоксії, яка розвивається на тлі дихальної недостатності та зниження фізичної активності [2].

З іншого боку, остеопороз може розвиватися незалежно від ХОЗЛ, або, маючи загальні чин-

ники ризику, одне захворювання збільшує ризик розвитку іншого. Так, низька фізична активність, зниження трофіки, паління й системне запалення у хворих на ХОЗЛ розглядаються як чинники ризику розвитку остеопорозу [9, 10, 13, 14]. При цьому ризик супутніх захворювань підвищується за рахунок системних наслідків ХОЗЛ [1, 11]. У відповідності з останньою редакцією Глобальної ініціативи з боротьби із ХОЗЛ (GOLD, 2013) остеопороз є одним з основних супутніх захворювань при ХОЗЛ, часто не діагностується й асоціюється з поганим станом здоров'я й прогнозом [17].

Незважаючи на тривале вивчення проблеми остеопорозу при ХОЗЛ, багато питань патогенезу, діагностики та лікування цього стану залишаються дискусійними. Це зумовлено наявністю загальних факторів ризику та єдністю низки патогенетичних механізмів, дослідження яких набуває пріоритетного значення. Важливим напрямом у сучасній науковій медицині є вивчення патогенетичних механізмів, які обумовлюють

паралельний розвиток пульмонологічної патології та остеопорозу [16, 18].

Оскільки патогенез остеопорозу при ХОЗЛ пов'язаний, більшою мірою, з патофізіологічними особливостями захворювання, а саме з розвитком системного запалення, вивчення причинно-наслідкових взаємозв'язків між показниками запального процесу та характеристиками структурно-функціонального стану кісткової тканини й стало метою роботи.

Матеріали і методи

Для реалізації поставленої мети було обстежено 696 хворих, які були госпіталізовані до лікарні у зв'язку із загостренням ХОЗЛ. У більшості пацієнтів (78,7%) діагностували середньо-тяжке загострення, переважно інфекційного характеру (79,9% випадків). Середній вік обстежених становив $55,4 \pm 14,9$ років. Серед них був 391 чоловік, середній вік яких складав $54,1 \pm 14,0$ років та 305 жінок, середній вік яких дорівнював $56,9 \pm 15,9$ років.

Діагноз та стадію встановлено згідно наказу №128 від 19.04.2007 року «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «пульмонологія» [5] з урахуванням доповнень та рекомендацій [6].

Вивчення системного порушення метаболізму кісткової тканини включало визначення у сироватці крові рівнів: кальцію, фосфору, маркерів формування кісткової тканини (пропептиди проколагену першого типу (P1NP), остеокальцин (ОК), лужна фосфатаза) та її резорбції (бета-термінальні С-телопептиди колагену першого типу (β -СТх)); гормональної регуляції – інтактний паратиреоїдний гормон (ПТГ), вітамін D загальний (25-ОН вітамін D2 та 25-ОН вітамін D3) на аналізаторі «Eleksys 2010» за допомогою тест-системи Cobas Roche Diagnostics (Німеччина).

Проводили визначення маркерів системного запалення: фібриногену (Наказ МОЗ України від 15.11.2002 р. №417), середньо-молекулярних поліпептидів (Габриелян Н.И. и соавт., 1984), прозапальних медіаторів – інтерлейкін 1- β (ІЛ-1 β) та фактор некрозу пухлини - α (ФНП- α) методом імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів реактивів ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія) на аналізаторі «StatFax 303 Plus».

Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) аксіального скелета оцінювали за допомогою двохенергетичного рентгенівського денситометра «Prodigy» (GE Medical systems, Lunar, model 8743, 2005, США).

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на основі комп'ютерної програми «Statistica 6.1» (Stat Soft Inc., США) [4]. Аналіз взаємозв'язків двох ознак без урахування характеру їх розподілу проводили за допомогою непараметричного кореляційного аналізу за методом Спірмена (коефіцієнт кореляції, R). Результати вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення

Оскільки ХОЗЛ є хворобою переважно другої половини життя людини, нами визначено наявність достовірного зв'язку стадії з віком хворих на ХОЗЛ ($R=0,54$; $p < 0,05$) та порушеннями функції зовнішнього дихання ($R=0,78$; $p < 0,05$).

З прогресуванням хвороби й збільшенням вентиляційних порушень при ХОЗЛ наростає активність запального процесу, що проявляється підвищенням маркерів системного запалення та підтверджується встановленими кореляційними зв'язками із середніми величинами ОФВ₁: з ІЛ-1 β ($R=-0,77$; $p < 0,05$), з ФНП- α ($R=-0,51$; $p < 0,05$) і стадії ХОЗЛ: з ІЛ-1 β ($R=0,50$; $p < 0,05$), з ФНП- α ($R=0,73$; $p < 0,05$), з фібриногеном ($R=0,89$; $p < 0,05$).

У разі посилення секреції лейкоцитами прозапальних медіаторів та ІЛ [1, 7, 8] процес активації резорбції кісткової тканини чи пригнічення формування кістки можуть набувати прогресуючого характеру, утворюючи «хибне коло» як взаємозв'язків патологічних змін в організмі [15]. Ці процеси можуть поглиблюватися при палінні тютюну, гіподинамії та багатьох інших факторах, які сприяють розвитку остеопорозу. Вони впливають на всіх етапах життя людини, аж до включення інволюційних механізмів, які призводять до сумачі ефекту, прискорення демінералізації кісток [3]. Вказана інформація спонукала до вивчення зв'язків маркерів метаболізму кісткової тканини із тяжкістю захворювання. Так, виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем маркерів формування кісткової тканини – ОК ($R=-0,36$; $p < 0,05$) і вітаміну D ($R=-0,38$; $p < 0,05$) та стадією ХОЗЛ, а також вітаміном D і ступенем легеневої недостатності (ЛН) ($R=-0,44$; $p < 0,05$).

Встановлення достовірного позитивного зв'язку стадії ХОЗЛ із віком хворих мало б визначати й інші взаємозв'язки. Натомість, мали місце достовірні негативні зв'язки між віком хворих і рівнем P1NP ($R=-0,46$; $p < 0,05$) та кальцію ($R=-0,42$; $p < 0,05$). У той же час встановлено позитивний кореляційний зв'язок вмісту β -СТх і ста-

дії ХОЗЛ ($R=0,37$; $p<0,05$), ступеня ЛН ($R=0,30$; $p<0,005$) та негативні зв'язки з рівнем P1NP ($R=-0,40$; $p<0,005$) та фосфору ($R=-0,38$; $p<0,005$). Має місце позитивний кореляційний зв'язок концентрації кальцію сироватки крові й стадії ХОЗЛ ($R=0,39$; $p<0,05$), ЛН ($R=0,64$; $p<0,05$).

Відтак встановлено, що зі збільшенням тяжкості захворювання у хворих на ХОЗЛ пригнічується утворення маркерів кісткового формування, що призводить до порушення її метаболізму. Внаслідок такого дисбалансу створюються сприятливі умови для розвитку остеопорозу. З метою з'ясування такого впливу, нами проведено визначення взаємозв'язків між маркерами системного запалення й показниками метаболізму кісткової тканини та структурно-функціональними її характеристиками. Так, серед показників метаболізму кісткової тканини й системного запалення виявлено достовірні зворотні зв'язки між рівнем P1NP і МСМ ($R=-0,41$; $p<0,05$), та β -СТх ($R=-0,42$; $p<0,05$). Рівень вітаміну D достовірно корелював із β -СТх ($R=-0,34$; $p<0,05$), рівень фосфору – з МСМ ($R=-0,39$; $p<0,05$). ФНП- α знаходився у зв'язку з β -СТх ($R=0,50$; $p<0,05$), вітаміном D ($R=-0,39$; $p<0,05$) і P1NP ($R=-0,23$; $p<0,05$), а ІЛ-1 β – з ПТГ ($R=0,71$; $p<0,05$), β -СТх ($R=0,55$; $p<0,05$), вітаміном D ($R=-0,44$; $p<0,05$) та P1NP ($R=-0,28$; $p<0,05$).

Встановлені кореляційні зв'язки засвідчують несприятливий вплив запального процесу на метаболізм кісткової тканини, активуючи резорбцію та пригнічуючи її формування, та підтверджують роль запалення як проостеопоротично-го чинника.

Враховуючи отримані результати на даному етапі дослідження, в подальшому нами проведено визначення взаємозв'язку тяжкості ХОЗЛ із порушенням МЦКТ. Так, встановлені тісні негативні кореляційні зв'язки стадії ХОЗЛ з показниками МЦКТ на рівні поперекового відділу хребта ($R=-0,80$; $p<0,05$), у ділянках променевої ($R=-0,73$; $p<0,05$) та стегнової кісток ($R=-0,75$; $p<0,05$), тулуба ($R=-0,71$; $p<0,05$), таза ($R=-0,71$; $p<0,05$), всього скелета ($R=-0,73$; $p<0,05$), кінцівок ($R=-0,62$; $p<0,05$). Отримані результати дають підставу вважати зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини результатом впливу хронічного запального процесу при ХОЗЛ.

Розвиток остеопенічних станів у хворих на ХОЗЛ супроводжується порушеннями метаболічних процесів у кістці, які мають вплив один

на один, утворюючи «хибне коло» взаємної дії. Нами встановлено достовірний ($p<0,005$) прямий зв'язок рівня ОК з МЦКТ на ділянках всього скелета ($R=0,48$). Виявлена негативна кореляція між β -СТх і рівнем фосфору ($R=-0,38$; $p<0,005$). Рівень вітаміну D в сироватці крові корелював з МЦКТ тулуба ($R=0,45$; $p<0,005$), таза ($R=0,43$; $p<0,005$), показниками променевої кістки та Z-критерієм ($R=0,37$; $p<0,005$ для обох значень). Зворотний зв'язок має місце між вмістом фосфору і Z-критерієм ($R=-0,64$; $p<0,005$).

Отже, встановлені достовірні кореляційні зв'язки підтверджують факт порушення метаболізму кісткової тканини у хворих на ХОЗЛ, яке відбувається на тлі пригнічення процесів формування кістки й активації її резорбції. Інтенсивність цих змін знаходиться в залежності від стадії й тяжкості ХОЗЛ та ступеня ЛН.

Описані механізми аж ніяк не виключають участі кооперативного характеру взаємовідношення між системами центральної (ендокринна, нервова) й місцевої регуляції кісткового метаболізму. Розглянуті вище аспекти представляють лише невелику частину складної й багатогранної системи управління процесами росту та самооновлення кісткового скелета.

Висновки

1. Персистуючий перебіг хронічного запального процесу при ХОЗЛ супроводжується накопиченням метаболітів, які обумовлюють інтенсивність ендогенної інтоксикації, дисбаланс прозапальних і протизапальних цитокінів, що потенціює формування поліорганичних уражень при ХОЗЛ.

2. Встановлені достовірні ($p<0,05$) кореляційні зв'язки між показниками метаболізму кісткової тканини, системного запалення та перебігом ХОЗЛ свідчать, що зі збільшенням тяжкості ХОЗЛ порушується метаболізм кісткової тканини із пригніченням формування кістки та активацією її резорбції, що погіршує структурно-функціональні характеристики кісткової тканини та спричиняє розвиток остеопорозу.

Перспективи подальших досліджень

ХОЗЛ призводить до позалегеневих системних ефектів та супутніх захворювань, які обтяжують перебіг основного захворювання. Вивчення спільних патогенетичних механізмів у пацієнтів з коморбідною патологією є перспективним напрямком дослідження.

Література

1. Гашинова К.Ю. Системні прояви та коморбідність у амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ // Укр. пульмонологічний журнал. – 2013. – 2. – С. 41-45.
2. Гуменюк М.І., Мазур І.П., Іенат'єва В.І. та інші. Дослідження мінеральної щільності поперекових хребців і денситометричних показників щільності губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Укр. пульмонологічний журнал. – 2014. – 1. – С. 18-24.
3. Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Мальцев В.И. Остеопороз: патогенез, клініка, профілактика и лечение / 3-е изд., стереотип. – К.: МОРИОН, 2007. – 160 с.
4. Лабоцький В.В. Управление знаниями (технологии, методы, средства представления, извлечения и измерения знаний) / Мн.: Соврем. шк., 2006. – 392 с.
5. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. №128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» / К.: Міністерство Охорони Здоров'я України, 2007. – 146 с.
6. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 №555 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації, «Хронічне обструктивне захворювання легень» / К.: Міністерство Охорони Здоров'я України, 2013. – 92 с.
7. Панасюкова О.Р., Кадан Л.П. Роль медіаторів запалення у патогенезі ХОЗЛ / режим доступу: ftp1.ifp.kiev.ua/oRiginal/2009/panasiukova2009.pdf.
8. Панасюкова О.Р., Кадан Л.П., Чернушенко К.Ф. та інші. Особливості цитокинового профілю у хворих із загостренням ХОЗЛ на різних стадіях захворювання // Укр. пульмонологічний журнал. – 2011. – 1. – С. 37-39.
9. Феценко Ю.І. та інші. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія: метод. посібник / Державна установа: «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Академії медичних наук України». – К.: ДУ НІФП НАМНУ, 2013. – 52 с.
10. Феценко Ю.І. та інші. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (національна угода) // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – 3 (Додаток). – С. 7-12.
11. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease // Pharmacol. Rev. – 2004. – 56 (4). – P. 515-548.
12. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD // Eur. Respir. J. – 2009. – 33. – P. 1165-1185.
13. Bolton C.E., Cannings J.R., Edwards P.H. et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? // Respir Med. – 2008. – 102. – P. 651-657.
14. Bolton C.E., Ionescu A.A., Shiels K.M. et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease // Am J Respir Crit Care Med. – 2004. – 170. – P. 1286-1293.
15. Lehouck A. et al. COPD, bone metabolism and osteoporosis // Chest. – 2011. – 139. – P. 648-657.
16. Fabbri L.M., Rabe K.F. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? // Lancet. – 2007. – 370. – P. 797-799.
17. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease / National Institutes of Health National Heart & Lung and Blood Institute. — Updated 2013. – 80 p.
18. Ramsey S., Charlotte E., Bolton et al. Arterial Stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease // American J. of respiratory and Critical Care Med. – 2007. – 175. – P. 1259-1265.
19. Sevenoaks M.J., Stockley R.A. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and comorbidity – a common inflammatory phenotype? // Respiratory Research. – 2006. – 7. – P. 70.

ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ СВЯЗИ ОСТЕОПОРОЗА И ХРОНИЧЕСКОГО ОБ- СТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Масик Н.П.

*Винницкий национальный медицинский
университет им. Пирогова, Винница*

Резюме. Поскольку патогенез остеопороза при ХОЗЛ связан, в большей степени, с патофизиологическими особенностями заболевания, а именно с развитием системного воспаления, метаболических нарушений, длительной гипоксии, которая возникает на фоне дыхательной недостаточности и физической активности, изучение причинно-следственных взаимосвязей между показателями воспалительного процесса и характеристиками структурно-функционального состояния костной ткани и стало целью работы.

Материалы и методы. Обследовано 696 больных ХОЗЛ в период обострения заболевания, из них 391 мужчина и 305 женщин. Средний возраст больных составлял $55,4 \pm 14,9$ лет.

Проводили исследование метаболизма костной ткани, уровня провоспалительных медиаторов и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) аксиального скелета с помощью DEXA.

Результаты и обсуждение. Установлено, что с увеличением тяжести заболевания и возраста больных ХОЗЛ возрастает активность воспалительного процесса, что сопровождается повышением интенсивности системного воспаления. Установлены достоверные отрицательные корреляционные связи между маркерами системного воспаления и костного формирования, и положительные связи – с маркерами костной резорбции. Эти связи подтверждают неблагоприятное влияние активного воспалительного процесса на метаболические процессы в костной ткани.

Установлены достоверные ($p < 0,05$) тесные отрицательные корреляционные связи стадии ХОЗЛ с показателями МПКТ аксиального скелета на уровне поясничного отдела позвоночника ($R = -0,80$), лучевой ($R = -0,73$), бедренной костей ($R = -0,75$), на участках всего скелета ($R = -0,73$), туловища ($R = -0,71$), таза ($R = -0,71$), конечностей ($R = -0,62$).

Выводы. Установленные достоверные корреляционные связи подтверждают факт нарушения метаболизма костной ткани у больных ХОЗЛ, которое происходит на фоне угнетения процессов формирования кости и активации ее резорбции. Интенсивность этих изменений находится в зависимости от стадии и тяжести ХОЗЛ и степени ЛН. Причем, можно утверждать, что тяжесть заболевания оказывает достоверное негативное влияние на МПКТ пациентов с ХОЗЛ.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), системное воспаление, метаболизм костной ткани, минеральная плотность костной ткани, остеопороз.

CAUSAL RELATIONSHIPS OSTEOPOROSIS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Masik N.P.

Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical

Abstracts. The main aim of this study is to assess the relationship between the level of proinflammatory cytokines, indicators of calcium-phosphorus homeostasis and the characteristics of the structural-functional state of the bone tissue because the pathogenesis of osteoporosis in COPD is associated with pathophysiological features of the disease, exactly with the development of systemic inflammation.

Materials and methods. 696 patients in middle age 55.4 ± 14.9 with acute exacerbation of COPD patients were examined. There were 391 men and 305 women.

All patients were determined such parameters as bone metabolism, level of proinflammatory cytokines and bone mineral density (BMD) of the axial skeleton using DEXA.

Results and discussion. It was revealed that with increasing severity of disease and patient's age COPD inflammation activity increases with increasing levels of markers of systemic inflammation. It has been determined significant inverse correlations between markers of systemic inflammation and bone formation, and direct correlations between markers of bone resorption, which confirm the adverse effect of active inflammation in the metabolic processes in the bone tissue. It has been determined significant ($p < 0.05$) negative correlation between COPD stage and axial skeleton BMD of the lumbar spine ($R = -0.80$), radius ($R = -0.73$), femur ($R = -0.75$), all skeletal sites ($R = -0.73$), trunk ($R = -0.71$), pelvis ($R = -0.71$), limbs ($R = -0.62$).

Conclusion. Established significant correlations confirm the fact of impaired bone metabolism in patients with COPD, which occurs against the background of suppression processes of bone formation and of COPD stage and severity. Moreover, it can be argued that the severity of the disease has a significantly greater negative effect on BMD of COPD patients.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bone metabolism, systemic inflammation, bone metabolism, bone mineral density, osteoporosis.