

Л.Г. Угай, Е.А. Кочеткова, К.А. Буря, С.А. Албавичус

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЛЕГКИХ С СОСТОЯНИЕМ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ**ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Владивосток)**

Цель: оценить состояние минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при терминальной легочной патологии, установить корреляционные связи между функциональными параметрами легких и предтрансплантационной костной массой.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ 74 историй болезней пациентов с терминальной легочной патологией, ожидающих пересадку легких. МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L2–L4) и шейке бедра (FN) оценивалась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Hologic). У всех пациентов была исследована функция внешнего дыхания, проведены газометрия и тест шестиминутной ходьбы.

Результаты: остеопенический синдром в какой-либо из зон интереса зарегистрирован у 69 % обследованных пациентов. Нормальные показатели МПКТ как в L2–L4, так и в FN были только у 11 % пациентов. По нашим данным, показатели T-критерия (как в L2–L4, так и в FN) имели прямую зависимость от индекса массы тела (ИМТ) и общей жировой массы. Установлена прямая корреляционная зависимость между МПКТ, объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) ($r = 0,49$, $p < 0,05$ в L2–L4 и $r = 0,52$, $p < 0,05$ в FN) и обратная корреляция с общей емкостью легких (TLC) ($r = -0,53$, $p < 0,01$) и остаточным объемом легких (RV) ($r = -0,48$, $p < 0,05$) только в FN. Мы обнаружили достоверную негативную взаимосвязь МПКТ только с pCO₂ артериальной крови ($r = -0,54$, $p < 0,01$ в L2–L4 и $r = -0,48$, $p < 0,05$ в FN). Не было обнаружено достоверной корреляционной зависимости между DLCO, тестом 6-минутной ходьбы и МПКТ как L2–L4, так и в FN. Атравматические переломы различной локализации имели 11 % больных.

Выводы: таким образом, ОП является достаточно частым тяжелым системным проявлением у пациентов с различной терминальной легочной патологией в дотрансплантационном периоде. Ухудшение функциональных параметров легких, низкий ИМТ и снижение общей жировой массы могут являться сильными предикторами ОП при тяжелой респираторной патологии.

Ключевые слова: остеопороз, терминальная легочная патология, легочная трансплантация

INTERRELATION BETWEEN LUNGS FUNCTIONAL PARAMETERS AND CONDITION OF BONE TISSUE AT THE TERMINAL PULMONARY PATHOLOGY

L.G. Ugay, E.A. Kochetkova, K.A. Burya, S.A. Albavichus

Vladivostok State Medical University, Vladivostok

The aim of this study was to evaluate the condition of mineral density of bone tissue at the terminal pulmonary pathology, to determine correlations between lungs functional parameters and pre-transplantation bone mass.

Materials and methods: we realized retrospective analysis of 74 case histories of patients with terminal pulmonary pathology, waiting for lung transplantation. MDBT in lumbar segment of spine (L2–L4) and femoral neck (FN) was evaluated with help of double-energy X-ray absorptiometry (Hologic). Function of external respiration was researched, gasometry and 6-minutes walking test were realized in all the patients.

Results: osteopenic syndrome in any zone of interest was registered in 69 % of patients. Normal indices of MDBT both in L2–L4 and in FN were registered only in 11 % of patients. On our data the indices of T-criterion (both in L2–L4 and in FN) had direct relation with body weight index (BWI) and total fatty mass. Direct correlation between MDBT, volume of forced expiration for 1 second (FEV₁) ($r = 0,49$, $p < 0,05$ in L2–L4 and $r = 0,52$, $p < 0,05$ in FN) and indirect correlation with total lungs capacity (TLC) ($r = -0,53$, $p < 0,01$) with residual lungs volume (RV) ($r = -0,48$, $p < 0,05$) only in FN. We revealed reliable negative interrelation of MDBT only with pCO₂ of arterial blood ($r = -0,54$, $p < 0,01$ in L2–L4 and $r = -0,48$, $p < 0,05$ in FN). There were no reliable correlation between DLCO, 6-minutes walking test and MDBT both in L2–L4 and in FN. 11 % of patients had atraumatic fractures of different localization.

Conclusion: thus, osteoporosis is sufficiently frequent system manifestation in patients with different terminal pulmonary pathology in pre-transplantation period. Worsening of lungs functional parameters, low BWI and decrease of total fatty mass can be strong predictors of osteoporosis at the serious respiratory pathology.

Ключевые слова: osteoporosis, terminal lung pathology, lung transplantation

Трансплантация органов, повышающая как выживаемость пациентов, так и их качество жизни, в свою очередь может провоцировать снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [5]. Поэтому остеопороз (ОП) и атравматические переломы являются серьезными осложнениями в первый год после органной трансплантации (в частности, почек, печени, сердца), оказывающими

негативное влияние на качество жизни пациентов. В последние годы все более быстрые темпы набирает и легочная трансплантология. Так, согласно Регистру международного общества сердечной и легочной трансплантации в 2008 г. общее количество проведенных в мире трансплантаций легких составило 2769 [14]. Однако уже в первые 6–12 месяцев после легочной трансплантации

отмечается достоверное снижение МПКТ как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости (на 4,6 % и 5,3 % соответственно) [12], и в 18 % случаев зарегистрировано возникновение компрессионных переломов позвоночника [7]. Несомненно, что посттрансплантационный ОП является одним из неблагоприятных последствий иммуносупрессивной терапии (приема глюкокортикоидов и цитостатиков). Необходимо отметить, что пациенты с терминальной стадией легочных заболеваний, ожидающих трансплантацию, уже имеют большое количество факторов риска развития остеопенического синдрома: гипогонадизм, ограниченная физическая активность, бедный нутритивный статус, приводящий к дефициту витамина Д и абсорбции кальция у больных муковисцидозом, курение, длительная терапия кортикостероидами, гипоксемия, а также патофизиологические последствия системного воспаления. Так, согласно литературным данным, остеопенический синдром диагностирован у 29–50 % больных перед легочной трансплантацией [1, 4, 9, 10].

К сожалению, на сегодняшний день в литературе имеются только фрагментарные данные, свидетельствующие о состоянии костной ткани до и после трансплантации легких.

Цель нашего исследования: оценить состояние костной ткани у пациентов с различной терминальной легочной патологией до трансплантации, а также установить возможные корреляционные связи между функциональными параметрами легких и предтрансплантационной костной массой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели ретроспективный анализ 74 историй болезней пациентов с терминальной легочной патологией, ожидающих пересадку легких. Пациенты находились на обследовании в отделении пульмонологии университетской больницы г. Страсбурга (Service de Pneumologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg) с 2007 по 2011 года.

Предтрансплантационные больные были в возрасте от 18 до 68 лет (средний возраст — $47,9 \pm 13,5$ лет). Из них 17 пациентов имели кислородозависимую муковисцидоза, 16 человек — хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), 16 — эмфизему легких, 15 пациентов были с фиброзом легких, с первичной легочной гипертензией — 4 человека, 3 имели дилатацию бронхов, 1 пациент был с облитерационным бронхолизом и 2 — с лимфангиолеймиоматозом. Учитывая, что выборка пациентов с первичной артериальной гипертензией, дилатацией бронхов, лимфангиолеймиоматозом и облитерационным бронхолизом была статистически малочисленная, мы объединили таких больных в группу с другой терминальной легочной патологией. Популяционное исследование составило 30 женщин, средний возраст — $48,3 \pm 11,3$ лет (от 27 до 69 лет) и 44 мужчин, средний возраст — $47,4 \pm 14,5$ лет (от 18 до 68). Все данные собирались в период от момента поступления пациента для первоначального исследования и до трансплан-

тации легких. История переломов получена при опросе пациентов и на основании дополнительного рентгенологического исследования. 51 (69 %) пациент принимал препараты, которые могут оказывать негативное влияние на костную ткань и костный метаболизм: 42 (57 %) — глюкокортикоиды (как системные, так и ингаляционные), 9 (12 %) — диуретики. До начала обследования 4 (5 %) пациента получали добавки кальция и витамина Д и 2 (3 %) — гормонозаместительную терапию. Остальные не принимали какой-либо антирезорбтивной терапии.

МПКТ измеряли в поясничном отделе позвоночника (L2–L4) и недоминантной шейке левой бедренной кости (FN) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорциометрии (Hologic). Результаты исследования оценивались в г/см² и в стандартных отклонениях (SD) (Т-критерий). Дефиниции остеопенического синдрома проводились в соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения: Т-критерий (количество SD от пиковой костной массы) в диапазоне –1 до –2,5 SD расценивался как остеопения; при Т-критерии ниже –2,5 SD — ОП. Нормальные показатели костной ткани соответствовали Т-критерию выше –1 SD.

У всех пациентов была исследована функция внешнего дыхания с помощью спирографии, проведены газометрия и тест шестиминутной ходьбы, определялись остаточный объем легких (RV) и диффузная способность легких (DLCO). Спирография выполнялась на спирографе Master Screen PFT Jaeger GmbH (Вюрцбург, Германия). Газометрия артериальной крови проводилась с помощью аппарата ABL 725 radiometer (Дания) в положении сидя в условиях комнатного воздуха.

Расчет индекса массы тела проводился по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$$

Объем общей жировой массы определяли всем пациентам с помощью специальной программы «Total Body» на двухэнергетическом рентгеновском денситометре.

Статистическая обработка данных была выполнена с помощью компьютерной программы Statistica 6. Применялся метод вариационной статистики с вычислением средних величин (M), ошибки средней величины (m). Достоверность различий определялась с помощью критерия Стьюдента. Для выявления связи между отдельными показателями применялся метод корреляционного анализа, при котором прямую или обратную связь оценивали по коэффициенту корреляции. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день в литературе широко обсуждается вопрос о проблеме как предтрансплантационного, так и посттрансплантационного ОП при терминальной легочной патологии. Так, в группе пациентов с терминальной стадией легочной патологией (ХОБЛ, муковисцидоз, интерстициальные болезни легких) в 50 % случаев зарегистрирован ОП

в L2–L4, в 61 % – в FN. Только у 9 % кандидатов для легочной трансплантации были нормальные показатели МПКТ [8]. Аналогичные данные представлены и в ряде других исследований [1, 9, 10]. В результате анализа показателей МПКТ у больных тяжелой респираторной патологией, ожидающих трансплантацию, в нашем исследовании выявлены следующие изменения в структуре остеопенического синдрома: у 51 (69 %) больного в какой-либо из зон интереса был зарегистрирован ОП, у 15 (20 %) – остеопения. И только 8 (11 %) пациентов имели нормальные показатели МПКТ как в L2–L4, так и в FN. В целом по группе предтрансплантационная МПКТ была снижена как в L2–L4, так и в FN – у 37 (50 %) пациентов до степени ОП, у 11 (15 %) – до уровня остеопении. Данные МПКТ при различной терминальной легочной патологии представлены в рисунке 1.

Как известно, возраст и женский пол являются факторами риска ОП в общей популяции. В противоположность этим данным мы, как и ряд других исследователей [4, 8], не нашли каких-либо корреляционных связей между возрастом, полом и МПКТ у пациентов, ожидающих легочную трансплантацию.

В нашем исследовании мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту. Показатели МПКТ в группе женщин в L2–L4 в среднем составили $-2,1 \pm 1,4$ SD, у мужчин $-2,4 \pm 1,3$ SD; в FN у женщин в среднем Т-критерий составил $-1,8 \pm 1,3$ SD, у мужчин $-2,8 \pm 0,9$ SD. При этом не было выявлено статистически достоверной разницы в снижении Т-критерия ни в одной зоне между женщинами и мужчинами. Однако наибольшая тенденция к снижению МПКТ была зарегистрирована у мужчин в FN. Интересно отметить, что в обеих зонах показатели МПКТ до уровня ОП преимущественно были снижены у мужчин, в то время

как только у 6 (8 %) женщин был диагностирован ОП как в L2–L4, так и в FN.

Снижение веса и низкий ИМТ являются неоспоримыми предикторами костной потери и независимыми факторами повышения риска атравматических переломов при легочной патологии [2, 11]. Из 74 обследованных пациентов 47 (64 %) имели ИМТ $> 18,5$ кг/м² и 27 (36 %) – низкий ИМТ ($< 18,5$ кг/м²). Анализируя показатели Т-критерия и ИМТ, мы нашли прямую корреляционную зависимость между ИМТ и Т-критерием как в L2–L4 ($r = 0,56$; $p < 0,01$), так и в FN ($r = 0,71$; $p < 0,001$). Т-критерий как в L2–L4, так и в FN у пациентов с терминальной легочной патологией имел положительную корреляцию и от общей жировой массы ($r = 0,54$, $p < 0,01$ и $r = 0,63$, $p < 0,01$).

Таким образом, наиболее низкие показатели МПКТ отмечались у больных с терминальной легочной патологией с ИМТ ниже нормы и со сниженной жировой массой.

Одним из факторов, определяющих степень снижения МПКТ, является выраженность бронхиальной обструкции и вентиляционных нарушений [6, 13]. Влияние гипоксемии и гиперкапнии у пациентов с легочной патологией обсуждается и в ряде исследований [3, 13]. Так, по данным N.P. Jorgensen et al., 68 % больных ХОБЛ с ОФВ₁ в среднем 33 % от должного имеют остеопенический синдром [13]. Нами установлена прямая корреляционная зависимость между МПКТ, объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) ($r = 0,49$, $p < 0,05$ в L2–L4 и $r = 0,52$, $p < 0,05$ в FN) и обратная корреляционная связь с общей емкостью легких (TLC) ($r = -0,53$; $p < 0,01$) и RV ($r = -0,48$; $p < 0,05$) только в шейке бедренной кости. Анализируя газовый состав крови и состояние костной ткани, мы обнаружили достоверную негативную взаимосвязь МПКТ только с pCO₂ артериальной крови ($r = -0,54$, $p < 0,01$ в L2–L4 и $r = -0,48$, $p < 0,05$ в FN). Таким образом,

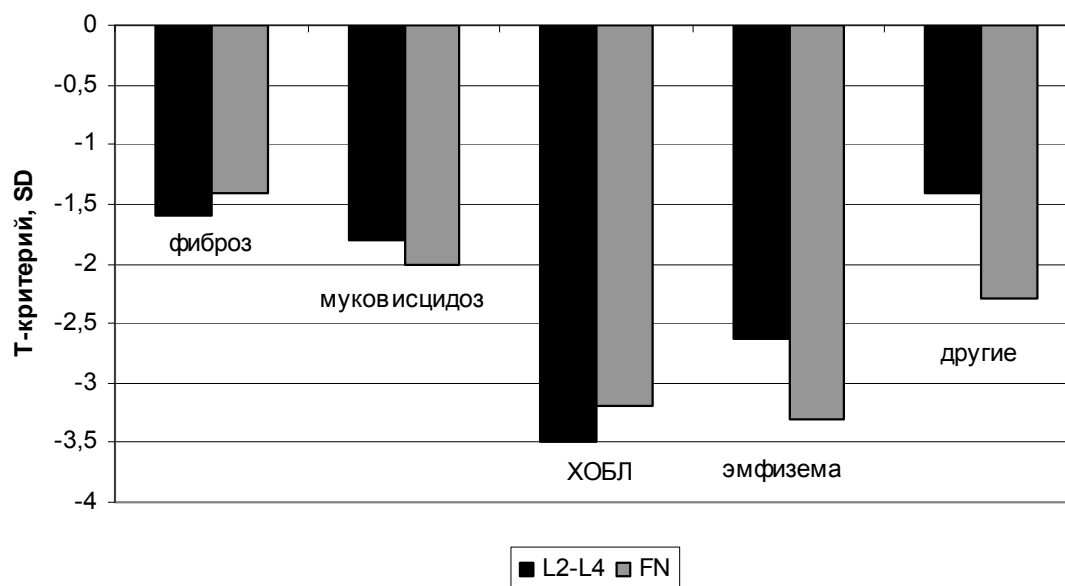


Рис. 1. Минеральная плотность ткани при различной терминальной легочной патологии.

по мере усиления гиперкапнии отмечается снижение МПКТ как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости. Мы не обнаружили достоверной корреляционной зависимости между DLCO и МПКТ как в L2–L4, так и в FN.

Снижение уровня физической активности считается одним из механизмов формирования пульмоногенного остеопенического синдрома в дотрансплантационном периоде. Мы не нашли каких-либо корреляционных связей между МПКТ и тестом 6-минутной ходьбы, что согласуется с результатами O. Tschopp et al. [8]. Вероятно, с одной стороны, данный тест не в полной мере отражает физическую активность пациентов, с другой – сниженная костная масса скорее уже является результатом влияния других факторов риска.

К сожалению, снижение МПКТ происходит в большинстве случаев бессимптомно, а компрессионные переломы грудного и поясничного отделов позвоночника, ребер могут быть первым симптомом заболевания и не только приводить к ограничению физической активности, но и значительно ухудшать легочную функцию при хронической дыхательной недостаточности. Аатравматические переломы различной локализации имели 11 (15 %) пациентов с терминальной легочной патологией, что согласуется с литературными данными [10, 12]. При этом все эти пациенты были мужчины и имели ОП в обеих зонах.

Таким образом, ОП является частым тяжелым осложнением хронической легочной патологии уже в дотрансплантационном периоде. По мере ухудшения функциональных параметров легочной ткани, прогрессирования гиперкапнии наблюдается снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра. В свою очередь, прогрессирующая потеря костной ткани и переломы представляют серьезную угрозу для пациентов после легочной трансплантации, значительно снижая их качество жизни. Поэтому очевидно, что уже в дотрансплантационном периоде необходимо начинать патогенетически обоснованную антирезорбтивную терапию с целью минимизации осложнений ОП у пациентов после трансплантации легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aris R., Lester G., Ontjes D. Treatment of bone disease in cystic fibrosis // *Curr. Opin. Pulmon. Med.* – 2004. – N 10. – P. 524–530.
2. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis / C. de Laet, J.A. Kanis, A. Odén [et al.] // *Osteoporosis Int.* – 2005. – Vol. 16. – P. 1330–1338.

Сведения об авторах

Угай Людмила Григорьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (690600, г. Владивосток, пр. Острякова, 2)

Кочеткова Евгения Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (690600, г. Владивосток, пр. Острякова, 2; e-mail: zkochetkova@mail.ru)

Буря Ксения Андреевна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (690600, г. Владивосток, пр. Острякова, 2; e-mail: k_burya@mail.ru)

Албавичус Светлана Александровна – соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (690600, г. Владивосток, пр. Острякова, 2)

3. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia / H.P. Dimai, W. Domej, G. Leb [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2001. – Vol. 16. – P. 2132–2141.

4. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease who are candidates for lung transplant / J.M. Vaquero-Barrios, M.S. Arenas-de Larriva, J. Redel-Montero [et al.] // *Transplantation Proceedings.* – 2010. – Vol. 42. – P. 3020–3022.

5. Functional status and quality of life in patients surviving 10 years after lung transplantation / R.M. Rutherford, A.J. Fisher, C. Hilton [et al.] // *Amer. J. Transplant.* – 2005. – N 5. – P. 1099–1104.

6. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass / A. Vrieze, H.M. de Greef, P.J. Wykstra, J.B. Wempe // *Osteoporosis Int.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1197–1202.

7. Osteoporosis and lung transplantation: a prospective study / A. Spira, C. Gutierrez, C. Chaparro [et al.] // *Chest.* – 2000. – Vol. 117. – P. 476–481.

8. Osteoporosis before lung transplantation: association with low body mass index, but not with underlying disease / O. Tschopp, A. Boehler, R. Speich [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2002. – N 2. – P. 167–172.

9. Osteoporosis in diffuse parenchymal lung disease / C.E. Caplan-Shaw, S.M. Arcasoy, E. Shawe [et al.] // *Chest.* – 2006. – N 129. – P. 140–146.

10. Osteoporosis in lung transplant candidates compared to matched healthy controls / W.C. Lakey, S. Spratt, E.N. Vinson [et al.] // *Clin. Transplant.* – 2011. – Vol. 25. – P. 426–435.

11. Predictors of low bone mineral density in elderly males with chronic obstructive pulmonary disease: the role of body mass index / A. Coin, G. Sergi, S. Marin [et al.] // *Aging Male.* – 2010. – Vol. 13, N 2. – P. 142–147.

12. Severe osteoporosis before and after lung transplantation / R. Aris, I. Neuringer, M. Weiner, D. Ontjes // *Chest.* – 1996. – N 109. – P. 1176–1183.

13. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A cross-sectional study / N.R. Jorgensen, P. Schwarz, I. Holme [et al.] // *Respir. Med.* – 2006. – N 4. – P. 34–38.

14. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplantation report – 2010 / J.D. Christie, L.B. Edwards, A.Y. Kucheryavaya [et al.] // *J. Heart. Lung. Transplant.* – 2010. – N 29. – P. 1104–1118.