

И.А.Баранова¹, С.А.Красовский², Е.Л.Амелина²

Остеопороз у больных муковисцидозом: новая проблема и нерешенные вопросы

1 – кафедра госпитальной терапии педиатрического факультета ГОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И.Пирогова" Росздрава: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
2 – лаборатория муковисцидоза ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

I.A. Baranova, S.A. Krasovsky, E.L. Amelina

Osteoporosis in cystic fibrosis patients: a new problem and unresolved issues

Key words: cystic fibrosis, osteoporosis, bone mineral density, fractures.

Ключевые слова: муковисцидоз, остеопороз, минеральная плотность кости, переломы.

Муковисцидоз (МВ) является самым частым моногенным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования. В среднем каждый 25-й представитель европейской расы является носителем гена муковисцидоза – гена трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза (CFTR). Частота заболевания в разных популяциях, нациях и этнических группах существенно варьирует, составляя в среднем 1 : 2 000–5 000 новорожденных у представителей белой расы [1]. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота МВ в России – 1 случай на 4 900 новорожденных [1]. По данным *Н.И.Капранова и др.*, полученным в результате неонатального скрининга, МВ встречается в 1 случае среди 10 000 новорожденных [2]. Несмотря на то, что МВ – заболевание мультисистемное, в основном оно клинически проявляется прогрессирующей инфекцией и обструкцией дыхательных путей, нарушением процессов пищеварения и всасывания в кишечнике.

Прогресс в диагностике и лечении МВ привел к значительным изменениям продолжительности жизни при этом заболевании. В 1938 г., в год описания болезни *Дороти Андерсен*, 70 % заболевших погибали в течение 1-го года жизни. В настоящее время продолжительность жизни пациентов с МВ достигает 30–40 лет [3]. С ее увеличением приобрели значимость другие проявления МВ, такие как остеопороз, заболевания печени, сахарный диабет.

Остеопороз – это системное заболевание, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов при минимальной травме. К настоящему времени большинство исследований оценивают состояние минеральной плотности кости (МПК) у больных МВ, в то время как сообщения о переломах немногочисленны. Однако именно переломы при низком уровне травмы, а не МПК, являются основным маркером и клиническим проявлением остеопороза и определяют прогноз развития заболевания.

Переломы

Локализация переломов у больных МВ может быть любой, но наиболее типичны переломы позвонков и ребер. Они могут привести к развитию пневмоторакса и нарушению мукоцилиарного клиренса вследствие болевого синдрома. Деформация грудной клетки и выраженный грудной кифоз приводят к нарушению эффективной вентиляции и прогрессированию дыхательной недостаточности. У таких пациентов снижается уровень физической активности. Центры трансплантации рассматривают анамнез остеопоротических переломов как относительное противопоказание к трансплантации легких.

Распространенность переломов позвонков, по данным литературных источников, варьируется от 5 до 31 % [4, 5]. Чаще всего встречаются переломы позвонков в грудном отделе. В исследованиях *S.L.Elkin et al.* [6] 21 перелом из 23 случаев был локализован в грудном отделе позвоночника, в работе *E.H.Stephenson et al.* [7] – 18 из 19 (из них 74 % – между Т9 и Т12).

Оценка частоты переломов позвонков и периферических переломов у тяжелых больных МВ, нуждающихся в трансплантации легких, показала ее увеличение почти в 2 раза у женщин 16–34 лет и мужчин 25–45 лет, по сравнению с общепопуляционными данными. Деформация позвонков у этих больных наблюдалась в 100 раз, а переломы ребер – в 10 раз чаще, чем в общей популяции. Патологический угол грудного кифоза вследствие деформаций позвонков определялся у > 60 % пациентов с МВ. Степень его выраженности была выше, чем у людей в возрасте > 60 лет [8].

По данным метаанализа [9], распространенность рентгенологически подтвержденных переломов позвонков при обобщении данных 6 исследований (683 пациента) составила 14 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 7,8–21,7), а периферических переломов (при обобщении 4 исследований

с участием 533 пациентов) – 19,7 % (95%-ный ДИ – 6,0–38,3).

После трансплантации легких риск переломов возрастает, что связано не только с приемом иммуносупрессантов, но и большей активностью пациентов. Статистика переломов позвонков у больных МВ после операции не представлена, но опубликованы обобщенные данные по пациентам с различной патологией, перенесшим в трансплантацию легких. В исследовании *M.Aringer et al.* переломы позвонков были выявлены у 14 из 33 больных (42 %), причем у 9 пациентов они были диагностированы через 2 года после трансплантации [10]. *E.Shane et al.* описывают низкотравматичные переломы у 37 % больных [11].

Диагностика остеопороза

Диагностика остеопороза включает в себя остеоденситометрию, рентгенографию позвоночника, лабораторные исследования. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (*dual-energy X-ray absorptiometry* – DXA) является методом "золотого стандарта" для измерения МПК. Ее преимущества заключаются в точности и низкой лучевой нагрузке, что дает возможность проводить повторные измерения. В современной клинической практике МПК пациента сравнивается с референсной базой данных. Используются T- и Z-критерии:

- T-критерий представляет собой количество стандартных отклонений (СО) выше и ниже среднего показателя пика костной массы в молодом возрасте (20–29 лет);
- Z-критерий представляет собой количество СО выше и ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста.

T-критерий и денситометрическая классификация остеопороза ВОЗ могут применяться только среди женщин в постменопаузальном периоде и у мужчин в возрасте ≥ 50 лет. При этом диагноз остеопороза устанавливается, если показатель T-критерия в поясничных позвонках (L1–L4), общий показатель для проксимального отдела бедра или в области шейки бедра составляет $\leq -2,5$ СО.

В других возрастных категориях (женщины до наступления менопаузы, мужчины моложе 50 лет, дети, подростки), к которым и относятся больные МВ, Международное общество по клинической денситометрии в 2007 г. предложило использовать Z-критерий [12]. Заключение о "снижении костной массы по сравнению с возрастной нормой" может быть сделано только на основании Z-критерия < -2 СО. При Z-критерии > -2 СО можно говорить о "минеральной плотности костной ткани в пределах возрастной нормы". В этих возрастных категориях термин "остеопороз" не должен появляться в заключениях без данных анамнеза о случаях низкотравматических переломов костей.

Измерение МПК у лиц 20 лет и старше проводят в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра. МПК у детей и подростков оценивают в поясничном отделе позвоночника в прямой проекции и по программе "все тело". У детей с задерж-

кой линейного роста и развития результаты должны анализироваться с учетом абсолютного роста или ростового возраста или сравниваться с соответствующими педиатрическими базами данных, включающих специфические для возраста, пола и роста Z-критерии.

Согласно протоколу *UK Cystic Fibrosis Trust Bone Mineralisation Working Group* [13], DXA рекомендована больным начиная с возраста 8–10 лет. Повторное исследование назначают:

- приблизительно через 5 лет, если Z-критерий > -1 СО и пациент клинически стабилен;
- каждые 2 года, если Z-критерий < -1 и > -2 СО;
- каждый год, если Z-критерий < -2 СО.

The Cystic Fibrosis Foundation Bone Health Consensus Committee рекомендует определение исходной МПК у детей старше 8 лет при наличии следующих факторов риска: низкий индекс массы тела – ИМТ (< 90 % от идеального ИМТ); активность легочного заболевания (объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) – < 50 %_{долж.}); прием системных глюкокортикостероидов (СГКС) в суточной дозе ≥ 5 мг в течение > 3 мес.; нарушение пубертата; наличие перелома. DXA рекомендуется всем пациентам старше 18 лет вследствие высокого риска переломов [14].

Больным с низкой МПК, уменьшением роста и/или болями в спине необходима рентгенография грудной и поясничного отдела позвоночника в боковой проекции для диагностики переломов позвонков.

Лабораторное исследование обычно включает в себя определение уровня кальция в сыворотке крови и моче, фосфора, щелочной фосфатазы и креатинина, паратгормона и 25-гидроксивитамина D (25ОНD) сыворотки. Оценка костных биохимических маркеров не входит в рутинную диагностику. Изменения этих показателей свидетельствуют о снижении костного формирования и повышении костной резорбции, что соответствует данным гистоморфометрии [15, 16]. Однако результаты гистоморфометрических исследований следует трактовать с осторожностью, поскольку они были выполнены у больных, принимающих СГКС и другие иммуносупрессирующие препараты, которые могли повлиять на результаты анализа.

Исследования МПК у больных МВ

Снижение МПК у больных МВ было впервые описано в 1979 г. в 2 независимых исследованиях [17, 18]. К настоящему времени выполнено большое число исследований у детей, подростков и взрослых больных МВ. По данным Фонда по борьбе с муковисцидозом США, из ~ 25 000 пациентов, зарегистрированных в 2008 г., около 21 % больных старше 18 лет имеют низкую МПК, и количество выявленных больных с этой проблемой будет увеличиваться благодаря хорошему скринингу и распознаванию заболевания [3].

Несмотря на многочисленные исследования, проведение сравнительного анализа порой затруднено, т. к. имеются различия в анализе и интерпретации

данных, а при обследовании детей часто не проводится корректировка с учетом роста. В большинстве публикаций неправильно используются Т-критерий и денситометрическая классификация ВОЗ для постменопаузального остеопороза. Примером может служить недавно опубликованный систематический обзор, объединивший данные 12 из 117 проанализированных исследований (1 055 пациентов, среди них 54 % мужчин) [19]. Хотя медиана возраста равнялась 28,2 года, авторы метаанализа использовали Т-критерий. Распространенность остеопороза (Т-критерий $\leq -2,5$ СО) составила 23,5 % (95%-ный ДИ – 16,6–31,0), остеопении (Т-критерий – от -1 СО до $-2,5$ СО) – 38 % (95%-ный ДИ – 16,6–31,0).

В одномоментных исследованиях, оценивающих Z-критерий, показано, что 20–34 % взрослых больных МВ имеют Z-критерий -2 и ниже в поясничном отделе позвоночника или общем показателе по костям бедра [14, 20]. Проспективные исследования демонстрируют недостаточный прирост костной массы в детском и подростковом возрасте [21], снижение МПК у подростков и в раннем взрослом возрасте [22, 23].

Патогенез остеопороза у больных МВ

Предполагается, что в развитии остеопороза у больных МВ участвует множество факторов. Некоторые из них широко известны и не нуждаются в детальном описании: дефицит витамина D, низкий ИМТ, снижение физической активности, использование ГКС, задержка пубертата и гипогонадизм, влияние сахарного диабета. В молодом возрасте не происходит достижения пика костной массы, что, безусловно, способствует низким показателям МПК у взрослых. Другие факторы более специфичны для МВ, и от их влияния, возможно, зависит прогноз профилактики и лечения остеопороза. К ним относятся тяжесть легочной инфекции и системного воспалительного процесса и возможное влияние мутации CFTR на костный метаболизм. По мнению некоторых исследователей, взаимосвязь развития остеопороза с мутацией CFTR позволяет предполагать, что в будущем будут безуспешными меры по поддержанию питательного статуса и дыхательной функции для нормального развития костей и снижения частоты переломов. В настоящее время этот вопрос полностью не решен, имеются аргументы как за данное мнение, так и против него.

Доказательства, что такая связь существует, впервые были получены на лабораторных животных. *F.Dif et al.* показали, что кости 3-недельных мышей CFTR – / – с нормальным питательным статусом и без выраженного поражения легких характеризуются тяжелой остеопенией трабекулярной и кортикальной костной ткани вследствие снижения костного формирования и выраженного увеличения скорости костной резорбции [24]. В исследовании *C.K.Haston et al.* [25.] были выявлены остеопения и структурная патология зрелого скелета взрослых мышей с дефицитом CFTR при отсутствии угрожающих жизни поражений дыхательной системы и под-

желудочной железы. Тем самым авторы подтвердили, что отсутствие функции CFTR напрямую приводит к нарушению костного метаболизма.

В 2005 г. были опубликованы данные одномоментного исследования *S.L.King et al.* [26] с участием 88 взрослых больных МВ, в котором впервые была установлена взаимосвязь низкой МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра с F508del – наиболее частой для белой расы мутацией гена CFTR. Несмотря на то, что ранее подобные исследования уже проводились, они не смогли установить эту корреляцию [8, 10, 27]. Эта публикация вызвала значительный интерес к генетической взаимосвязи МВ и костного заболевания. В качестве возможных механизмов предполагались прямое воздействие на функцию хлорных каналов или взаимодействие с другими ионными каналами в клетках, участвующих в костном метаболизме (в кишечнике, почках, парашитовидных железах и костях) [28].

В 2007 г. *E.F.Shead et al.* [29] опубликовали доказательства экспрессии CFTR в человеческих остеобластах, остеоцитах и остеокластах, однако в то время функциональная значимость этого исследования осталась неясной. Совсем недавно *L.Le Heron et al.* [30] продемонстрировали, что ингибирование функции CFTR хлорных каналов приводит к значительному снижению продукции остеопротегерина (эндогенного ингибитора мембрано-связанного фактора некроза опухоли) и увеличению секреции простатина E2 в культуре первичных человеческих остеобластов. Эти данные позволяют предположить, что утрата активности CFTR может привести к увеличению костной резорбции через снижение уровня остеопротегерина и увеличение продукции простагландина E2.

Безусловно, существуют и контраргументы генетической взаимосвязи. В основном к ним относятся результаты исследований, демонстрирующих нормальную МПК у пациентов с хорошим статусом питания и неизменной легочной функцией – прежде всего, в детском возрасте, а также снижение МПК и появление переломов по мере прогрессирования заболевания. В австралийском исследовании [27] определена нормальная МПК у детей, снижение МПК в некоторых местах измерения у подростков и значительный дефицит МПК у взрослых при сравнении с контрольной группой.

Взаимосвязь тяжелого течения МВ с развитием остеопороза может быть обусловлена влиянием системного воспалительного ответа на функцию остеокластов – клеток, отвечающих за резорбцию костной ткани. Этой проблеме уделяют внимание не только при МВ, но и при тяжелой форме хронической обструктивной болезни легких, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, воспалительных заболеваниях кишечника [31]. В настоящее время известно большое количество провоспалительных цитокинов: интерлейкины (IL) – IL-1, IL-6, IL-11, IL-15, IL-17; фактор некроза опухоли- α (TNF- α), лиганд рецептора-активатора ядерного фактора-В (RANKL). Все они стимулируют развитие

остеокластов и их активность, приводя к увеличению костной резорбции.

У больных МВ в период обострения легочной инфекции установлено повышение числа потенциальных предшественников остеокластов в периферической крови [32, 33], которое снижается после курса антибактериальной терапии [33]. Выявлена положительная корреляция между количеством остеокластов и уровнем TNF- α сыворотки крови и отрицательная корреляция между количеством остеокластов и остеопротегерином. Наблюдалась позитивная корреляция между активностью остеокластов и уровнем IL-6 сыворотки крови [33]. Эти данные согласуются с результатами исследований, демонстрирующих повышение уровня IL-1 β , IL-6, TNF- α и N-телопептида молекулы коллагена I типа (маркера костной резорбции) в начале обострения легочной инфекции и их снижение после курса антибактериальной терапии [34, 35]. Определенный интерес представляет проспективное исследование *S.Haworth et al.*, показавшее, что уровень IL-6 сыворотки крови является независимым предиктором изменения костной массы в течение года [36].

Выявление взаимосвязи между обострением инфекционного процесса и усилением костной резорбции имеет большое клиническое значение. Следует предположить, что проведение мероприятий по снижению риска инфекции и адекватная антибактериальная терапия обострений могут оказать положительное влияние на костный метаболизм. Эти данные также дают основания для использования антирезорбтивных препаратов в лечении остеопороза у больных МВ.

Профилактика и лечение

Основными мерами профилактики являются поддержание мышечной массы и ИМТ, контроль за легочной инфекцией и системным воспалением, оптимизация уровня витаминов D и K, физическая активность, диагностика и терапия нарушений полового созревания и гипогонадизма, минимальное использование СГКС [14].

Кальций и витамин

Адекватный прием кальция необходим для потребностей растущего скелета и достижения оптимальной пиковой костной массы. У взрослых суточная доза этого минерала, доставляемого с продуктами питания и препаратами кальция, должна составлять 1 200 мг, а при длительном (> 3 мес.) лечении СГКС – 1 500 мг.

Низкий уровень витамина D у пациентов с МВ подтвержден более чем 20 исследованиями, выполненными в разных странах мира, находящихся на разных географических широтах. Как и у людей, не страдающих этим заболеванием, о недостатке витамина D свидетельствует уровень 25-гидроксивитамина D3 (25ОНД) в сыворотке крови < 30 нг / мл (< 75 нмоль / л). По данным недавних публикаций крупных муковисцидозных центров, > 90 % пациентов испытывают недостаток витамина D [37, 38].

Причинами этого явления считаются: уменьшение абсорбции витамина D в кишечнике вследствие панкреатической экзокринной недостаточности, нарушение гидроксилирования витамина D в печени, снижение уровня витамин D-связывающего белка, избегание пребывания на солнце из-за фотосенсибилизации при приеме некоторых антибиотиков, недостаток жировой ткани, накапливающей витамин D [39].

Тяжелый дефицит витамина D приводит к развитию рахита у детей и остеомаляции у взрослых, однако эти заболевания редко описываются у пациентов с МВ. Предполагаемая взаимосвязь между МПК и уровнем витамина D не была подтверждена в метаанализе, и причиной неудачи считается многофакторность низкой МПК у больных МВ, а также сезонные колебания уровня витамина D в сыворотке [40]. Как и снижение МПК, дефицит витамина D усиливается с возрастом и тяжестью заболевания. Выявлена прямая корреляция между концентрацией 25ОНД и ОФВ₁ [41].

Оптимальный уровень 25ОНД сыворотки крови остается вопросом для обсуждения не только в профилактике остеопороза у больных МВ, но и для других популяций, например для женщин в постменопаузе. В методических рекомендациях *The North American CF Bone Health Consensus* предлагается поддерживать концентрацию 25ОНД > 30 нг / мл [14].

Лучший способ восполнения недостатка витамина D у больных МВ до сих пор не определен. В исследованиях, использующих сравнительно невысокие дозы препаратов витамина D, оптимальный уровень 25ОНД не был достигнут. Обнадеживающие результаты были получены в исследовании *E.Gronowitz et al.*: используя ультрафиолетовое облучение с препаратами витамина D3, удалось повысить 25ОНД с 22 нг / мл (55 нмоль / л) до 50 нг / мл (125 нмоль / л) через 12 нед. лечения [42]. В недавнем рандомизированном исследовании *N.B.Khazai et al.* оценивалась эффективность перорального приема 50 000 международных единиц (МЕ) холекальциферола (витамина D3) 1 раз в неделю, 50 000 МЕ эргокальциферола (витамина D2) 1 раз в неделю и ультрафиолетового облучения 5 раз в неделю для достижения уровня 25ОНД > 30 нг / мл [43]. Эффект был достигнут через 3 мес. лечения у 100 % больных, принимающих витамин D3, и у 60 %, получающих витамин D2. Таким образом, эффективность препарата D3 была выше. Применение ультрафиолетового облучения не привело к значительному повышению уровня 25ОНД из-за низкой приверженности пациентов лечению.

В опубликованном в 2010 г. обзоре *W.Hall et al.* [39] предложен следующий алгоритм добавления витамина D у больных МВ. Измерение 25ОНД сыворотки должно проводиться ежегодно. Доза витамина D у детей до 1 года составляет 8 000 МЕ / нед., у детей старше 1 года и взрослых – \geq 800 МЕ / сут. При уровне > 75 нмоль / л (30 нг / мл) пациенты продолжают прием витамина D в той же дозе. При концентрации < 75 нмоль / л рекомендуются средние дозы ви-

тамина D в течение 12 нед. Они составляют 50 000 МЕ / нед. для детей старше 5 лет и взрослых, 12 000 МЕ / нед. — для детей до 5 лет. Прием холекальциферола предпочтительнее, чем эргокальциферола. Через 12 нед. следует снова измерить 25ОНD сыворотки. При уровне > 75 нмоль / л продолжается терапия средними дозами (поддерживая концентрацию 25ОНD не выше 200 нмоль / л). При уровне < 75 нмоль / л рекомендуется переход к высоким дозам, составляющим 50 000 МЕ 2 раза в нед. для детей старше 5 лет и взрослых, 12 000 МЕ — 2 раза в нед. у детей до 5 лет. Если через 3 мес. лечения оптимальный уровень витамина D не будет достигнут, следует рассмотреть возможность применения фототерапии. На каждом этапе оценивается приверженность больных проводимому лечению. Следует заметить, что безопасность такого подхода при длительном лечении не изучалась должным образом в больших группах детей или взрослых.

Витамин К

Витамин К — первичный кофактор для γ -карбоксилирования остеокальцина, который является основным неколлагеновым протеином кости и вовлечен в костное формирование. Предполагается, что дефицит витамина К может хотя бы частично объяснять нарушение костного формирования у больных МВ, продемонстрированное в гистоморфометрических исследованиях. Витамин К является жирорастворимым, и его абсорбция в кишечнике может нарушаться при развитии панкреатической недостаточности. В нескольких исследованиях была продемонстрирована высокая распространенность недостаточности витамина К [44–46] у детей и взрослых, больных МВ, однако его не часто применяют в специализированных центрах. В некоторых публикациях описано положительное влияние витамина К на биохимические показатели костного обмена у больных МВ, однако оптимальный режим его назначения, особенно при панкреатической недостаточности, остается неясным [46–48].

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты являются сильными ингибиторами остеокластической костной резорбции. В России алендронат, ризедронат, золедроновая кислота широко применяются для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза, остеопороза у мужчин и глюкокортикоидного остеопороза, ибандронат — для лечения постменопаузального остеопороза. Препарат памидроната для лечения остеопороза не зарегистрирован. Ни у одного из имеющегося в настоящее время бисфосфонатов нет показаний для терапии больных МВ, хотя последние исследования продемонстрировали эффективность некоторых из них в увеличении МПК у взрослых пациентов с этим заболеванием.

Согласно консенсусу 2005 г., назначение пероральных или внутривенных бисфосфонатов показано больным МВ, если:

- T- или Z-критерий при остеоденситометрии, проведенной методом DXA, составляет $\leq -2,0$ СО;

- больные ожидают трансплантации легких или потеря костной массы достигает $> 3-5$ % в год [13].

Официальное сообщение the UK Cystic Fibrosis Trust Bone Mineralisation Working Group [12] рекомендует обсудить терапию бисфосфонатами у взрослых больных МВ:

- с низкотравматичными переломами;
- при Z-критерии в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра или общем показателе по бедру $\leq -2,0$ СО или при значительной потере костной массы (> 4 % в год), при повторном измерении МПК методом DXA, несмотря на выполнение основных мер по улучшению состояния костной ткани;
- начинающих длительную (> 3 мес.) терапию СГКС при МПК по Z-критерию $\leq -1,5$ СО;
- ожидающих трансплантации легких или перенесших ее при МПК по Z-критерию $\leq -1,5$ СО.

В том же сообщении рассматривается возможность применения бисфосфонатов у детей:

- с низкотравматичными переломами;
- ожидающих трансплантации легких или перенесших ее;
- с низкой МПК и потерей костной массы, продолжающейся, несмотря на проведение основных мер по оптимизации здоровья костной ткани.

Метаанализ электронной библиотеки *Cochrane* объединил 5 опубликованных к ноябрю 2008 г. рандомизированных клинических исследований по применению бисфосфонатов (алендроната, памидроната, золедроновой кислоты) при МВ (суммарно — 145 взрослых больных). В него были включены исследования *R.M.Aris et al.* 2000 г. (памидронат в дозе 30 мг каждые 3 мес. внутривенно) [49], *R.M.Aris et al.* 2004 г. (алендронат в дозе 10 мг / сут. перорально) [50], *M.P.Boyle et al.* 2005 г. (золедроновая кислота в дозе 5 мг внутривенно) [51], *I.Chapman et al.* 2008 г. (золедроновая кислота в дозе 4 мг, затем — 2 мг каждые 3 мес. внутривенно) [52], *C.S.Haworth et al.* (внутривенно памидронат по 30 мг каждые 3 мес.) [53]. Исследования имели продолжительность 1–2 года. Количество больных было недостаточным, и поэтому показать значимое снижение числа переломов не удалось. Через 6 мес. лечения суммарный прирост МПК в поясничном отделе позвоночника составил 4,61 % (95%-ный ДИ — 3,90–5,32), в бедре — 3,35 % (95%-ный ДИ — 1,63–5,07). Значимых изменений в дистальном отделе предплечья не выявлено ($-0,49$ %; 95%-ный ДИ — $-2,42-1,45$).

Эффект перорального алендроната, но уже в дозе 70 мг 1 раз в неделю, был подтвержден в годичном исследовании *A.Papaioannou et al.* [54].

Наиболее частыми нежелательными явлениями при внутривенном введении бисфосфонатов были боли в костях и гриппоподобный синдром, особенно у больных, не получавших СГКС. Применение золедроновой кислоты — более сильного бисфосфоната, чем памидронат, сопровождалось выраженными костно-мышечными болями, что привело к досрочному прекращению исследования *M.P.Boyle et al.* [51]. Для уменьшения их выраженности в последующем

исследовании *I.Chapman et al.* пациентам после 1-й инфузии золедроновой кислоты (и при необходимости – при последующих) в течение 3 дней был назначен перорально преднизолон 25 мг / сут. [52].

Использование внутривенных бисфосфонатов может быть ограничено из-за возникающих при их применении выраженных костно-мышечных болей. Однако следует заметить, что эти нежелательные эффекты могут появляться у больных МВ и при приеме пероральных бисфосфонатов. Кроме того, внутривенное введение имеет преимущества перед пероральным приемом при плохой абсорбции из желудочно-кишечного тракта и наличии патологии его верхних отделов. Внутривенные бисфосфонаты назначаются реже, поэтому они более предпочтительны у больных с низкой приверженностью к терапии из-за большого числа назначаемых препаратов.

Бисфосфонаты не следует назначать пациентам с дефицитом витамина D или пациентам с нарушенной почечной функцией. Женщины, планирующие беременность, должны быть проинформированы о риске для ребенка при назначении бисфосфонатов.

Заключение

Остеопороз и связанные с ним низкотравматичные переломы – новая проблема в ведении больных МВ. Патогенез его развития окончательно не изучен. В настоящее время нет однозначного мнения о том, является ли остеопороз проявлением МВ или осложнением сопутствующих заболеваний и проводимой терапии. Несмотря на простоту диагностики, данные по статистике переломов, особенно переломов позвонков, ограничены. Рекомендации по ведению больных основаны на мнении экспертов. Не проведены большие многоцентровые клинические исследования, позволяющие ответить на ключевые вопросы профилактики и лечения, касающиеся, например, применения витаминов D и K, бисфосфонатов. Появление новых противоостеопоротических препаратов может быть перспективным в лечении больных МВ.

Литература

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. (ред.). Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы: Метод. рекомендации. 3-е изд. М.: ООО "4TE Арт"; 2008.
2. Кусова З.А., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Особенности массового скрининга новорожденных на муковисцидоз. Рус. мед. журн. 2010; 5: 265–270.
3. Cystic Fibrosis Foundation, patient registry 2008. Annual report Cystic Fibrosis Foundation. Bethesda, Md, USA, 2009.
4. King S.J., Topliss D.J., Kotsimbos T. et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor. Eur. Respir. J. 2005; 25: 54–61.
5. Grey A.B., Ames R.W., Matthews R.D. et al. Bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis. Thorax 1993; 48: 589–593.
6. Elkin S.L., Fairney A., Burnett S. et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. Osteoporos Int 2001; 12: 366–372.
7. Stephenson A., Jamal S., Dowdell T. et al. Prevalence of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis and their relationship to bone mineral density. Chest 2006; 130: 539–544.
8. Aris R.M., Renner J.B., Winders A.D. et al. Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. Ann. Intern. Med. 1998; 128 (3): 186–193.
9. Paccou J., Zeboulon N., Combescure C. et al. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures: a systematic literature review with meta-analysis. Calcif. Tissue Int. 2010; 86: 1–7.
10. Aringer M., Kiener H.P., Koeller M.D. et al. High turnover bone disease following lung transplantation. Bone 1998; 23 (5): 485–488.
11. Shane E., Papadopoulos A., Staron R.B. et al. Bone loss and fracture after lung transplantation. Transplantation 1999; 68 (2): 220–227.
12. Official position of the International Society for Clinical Densitometry. © Copyright ISCD, October 2007, Supersedes all prior "Official Position" publications.
13. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Bone Mineralisation Working Group. Bone mineralisation in cystic fibrosis. February 2007. Cystic Fibrosis Trust.
14. Aris R.M., Merkel P.A., Bachrach L.K. et al. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. J. Clin. Endocrinol. 2005; 90 (3):1888–1896.
15. Haworth C.S., Webb A.K., Egan J.J. et al. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. Chest 2000; 118: 434–439.
16. Elkin S.L., Vedi S., Bord S. et al. Histomorphometric analysis of bone biopsies from the iliac crest of adults with cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 1470–1474.
17. Mischler E.H., Chesney P.J., Chesney R.W. et al. Demineralization in cystic fibrosis detected by direct photon absorptiometry. Am. J. Dis. Child. 1979; 133: 632–635.
18. Hahn T.J., Squires A.E., Halstead L.R. et al. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D concentration and disordered mineral metabolism in patients with cystic fibrosis. J. Pediatr. 1979; 94: 38–42.
19. Paccou J., Zeboulon N., Combescure C. et al. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures: a systematic literature review with meta-analysis. Calcif. Tissue Int. 2010; 86: 1–7.
20. Haworth C.S., Selby P.L., Webb A.K. et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. Thorax 1999; 54: 961–967.
21. Buntain H.M., Schluter P.J., Bell S.C. et al. Controlled longitudinal study of bone mass accrual in children and adolescents with cystic fibrosis. Thorax 2006; 61: 146–154.
22. Haworth C.S., Selby P.L., Horrocks A.W. et al. A prospective study of change in bone mineral density over one year in adults with cystic fibrosis. Thorax 2002; 57: 719–723.
23. Bhudhikanok G.S., Wang M.-C., Marcus R. et al. Bone acquisition and loss in children and adults with cystic fibrosis: a longitudinal study. J. Pediatr. 1998; 133: 18–27.
24. Dif F., Marty C., Baudoin C. et al. Severe osteopenia in CFTR-null mice. Bone 2004; 35: 595–603.
25. Haston C.K., Li W., Li A. et al. Persistent osteopenia in adult cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-deficient mice. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 177: 309–315.
26. King S.L., Topliss D.J., Kotsimbos T. et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: ΔF508 mutation is an independent risk factor. Eur. Respir. J. 2005; 25: 54–61.

27. Buntain H.M., Greer R.M., Schluter P.J. et al. Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax* 2004; 59: 149–155.
28. Aris R.M., Guise T.A. Cystic fibrosis and bone disease: are we missing a genetic link? *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (1): 9–11.
29. Shead E.F., Haworth C.S., Condliffe A.M. et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in human bone. *Thorax* 2007; 62: 650–651.
30. Le Heron L., Guillaume C., Velard F. et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) regulates the production of osteoprotegerin (OPG) and prostaglandin (PG) E2 in human bone. *J. Cyst. Fibros.* 2010; 9: 69–72.
31. Lacativa P.G.S., de Farias V.L.F. Osteoporosis and inflammation. *Arq. Bras. Endocrinol.* 2010; 54 (2): 123–132.
32. Shead E.F., Haworth C.S., Gunn E. et al. Osteoclastogenesis during infective exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 306–311.
33. Shead E.F., Haworth C.S., Barker H. et al. Osteoclast function, bone turnover and inflammatory cytokines during infective exacerbations of cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2010; 9: 93–98.
34. Ionescu A., Nixon L., Evans W. et al. Bone density, body composition, and inflammatory status in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (3): 789–794.
35. Aris R., Stephens A., Ontjes D. et al. Adverse alterations in bone metabolism are associated with lung infection in adults with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (5): 1674–1678.
36. Haworth C., Selby P., Webb A. et al. Inflammatory related changes in bone mineral content in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2004; 59 (7): 613–617.
37. Boyle M.P., Noschese M.L., Watts S.L. et al. Failure of high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency in adults with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (2): 212–217.
38. Rovner A.J., Stallings V.A., Schall J.A. et al. Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86 (6): 1694–1699.
39. Hall W.B., Sparks A.A., Aris R.M. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *Int. J. Endocrinol.* 2010: Article ID 218691.
40. Cranney A., Horsley T., O'Donnell S. et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evidence Report / Technology Assessment* 2007; 158: 1–235.
41. Wolfenden L.L., Judd S.E., Shah R. et al. Vitamin D and bone health in adults with cystic fibrosis. *Clin. Endocrinol.* 2008; 69: 374–381.
42. Gronowitz E., Larkö O., Gilljam M. et al. Ultraviolet B radiation improves serum levels of vitamin D in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 2005; 94 (5): 547–552.
43. Khazai N.B., Judd S.E., Jeng L. et al. Treatment and prevention of vitamin D insufficiency in cystic fibrosis patients: comparative efficacy of ergocalciferol, cholecalciferol, and UV light. *J. Clin. Endocrinol.* 2009; 94: 2037–2043.
44. Conway S.P., Wolfe S.P., Brownlee K.G. et al. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics* 2005; 115: 1325–1331.
45. Fewtrell M.S., Benden C., Williams J.E. et al. Undercarboxylated osteocalcin and bone mass in 8–12 year old children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7: 307–312.
46. Grey V., Atkinson S., Drury D. et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. *Pediatrics* 2008; 122: 1014–1020.
47. Nicolaidou P., Stavrinadis I., Loukou I. et al. The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with cystic fibrosis. *Eur. J. Pediatr.* 2006; 165: 540–545.
48. Drury D., Grey V.L., Ferland G. et al. Efficacy of high dose phyloquinone in correcting vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7: 457–459.
49. Aris R.M., Lester G.E., Renner J.B. et al. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (3, Pt 1): 941–946.
50. Aris R.M., Lester G.E., Caminiti M. et al. Efficacy of alendronate in adults with cystic fibrosis with low bone density. *Am. J. Res. Crit. Care Med.* 2004; 169 (1): 77–82.
51. Boyle M.P., Lechtzin N., Watts S. Zoledronate therapy for decreased bone density in adults with cystic fibrosis [abstract]. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 40 (S28): 353.
52. Chapman I., Greville H., Ebeling P.R. et al. Intravenous zoledronate improves bone density in adults with cystic fibrosis (CF). *Clin. Endocrinol.* 2009; 70: 838–846.
53. Haworth C.S., Selby P.L., Adams J.E. et al. Effect of intravenous pamidronate on bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56 (4): 314–316.
54. Papaioannou A., Kennedy C.C., Freitag A. et al. Alendronate once weekly for the prevention and treatment of bone loss in Canadian adult cystic fibrosis patients (CFOS Trial). *Chest* 2008; 134: 794–800.

Информация об авторах

Баранова Ирина Александровна – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: baranova@ro.ru
 Красовский Станислав Александрович – научный сотрудник НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: 8-926-273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru
 Амелина Елена Львовна – к. м. н., зав. лабораторией муковисцидоза НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: 8-926-205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru

Поступила 07.02.11
 © Коллектив авторов, 2011
 УДК 616.71-007.237-06:616.24-003.4