

Состояние минеральной плотности кости у больных хронической обструктивной болезнью легких

ММА им. И.М.Сеченова; ГКБ № 23, г. Москва

L.I.Dvoretsky, E.M.Chistyakova, M.P.Rubin

Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Osteoporosis is one of extrapulmonary features of COPD. This study was aimed to evaluate bone mineral density (BMD) and its correlation to risk factors in patients with COPD. Forty six patients (28 postmenopausal females, 18 males, the average age, 64.3 ± 7.8 yrs) with different COPD stages participated in the study. Fifteen patients have received inhaled corticosteroids (ICS) 500 to 2000 μg of beclomethasone equivalent daily for 5 to 8 yrs. The controls were 38 non-COPD patients (35 postmenopausal females, 3 males) comparable to age, smoking history, and co-morbidity. BMD was measured in lumbar vertebrae and proximal parts of right and left hips using X-ray dual energy absorptiometry. Osteopenia was found in 20 COPD patients (43.48 %) and osteoporosis was in 11 (23.91 %) ones. The mean T-criterion in lumbar vertebrae and both femoral necks of COPD patients was significantly lower compared to controls ($p = 0.0010-0.0024$). BMD in lumbar vertebrae ($p = 0.0005-0.006$) and femoral necks ($p = 0-0.007$) was also lower in COPD patients. Lumbar vertebra height did not differ in COPD patients and the controls. We also analyzed subgroups of severe ($\text{FEV}_1 < 50\%_{\text{pred}}$) and mild-to-moderate COPD patients separately. Those with severe COPD had osteopenia and osteoporosis more often (52.6 % vs 37 % and 36.8 % vs 14.8 %, respectively) and T-criterion and BMD in both sites reliably lower. These results suppose a role of hypoxia in development of osteoporosis. Both T-criterion and BMD in all sites correlated with body mass index ($r = 0.453-0.743$, $p = 0$; and $r = 0.425-0.663$; $p = 0$, respectively). There was no correlation between cumulative dose of ICS and BMD. No gender differences of BMD in COPD patients indicated that the loss of BMD in COPD could be relevant to chronic pulmonary disease but not to hormonal disorders. We conclude that loss of BMD is one of the systemic effects of COPD.

Резюме

Одним из внелегочных проявлений ХОБЛ является остеопороз. Целью настоящего исследования явилась оценка состояния минеральной плотности кости (МПК) у больных ХОБЛ и выявление связи с различными факторами риска. В исследовании участвовали 46 больных с различными стадиями ХОБЛ, средний возраст $64,3 \pm 7,8$ года (28 женщин в менопаузе, 18 мужчин). 15 больных получали ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК) 500–2 000 мкг/сут в пересчете на беклометазон в течение 5–8 лет. Контрольную группу составили 38 пациентов: 35 женщин в постменопаузальном периоде и 3 мужчины, сравнимых по возрасту, стажу курения, наличию и характеру сопутствующих заболеваний, но без ХОБЛ. МПК поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов обеих бедренных костей определяли методом рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии. Остеопения выявлена у 20 (43,48 %) больных, остеопороз — у 11 (23,91 %) больных ХОБЛ. Среднее значение Т-критерия в поясничных позвонках и шейках правой и левой бедренных костей у больных ХОБЛ было достоверно ниже, чем в группе контроля ($p = 0,0010 - 0,0024$). МПК поясничных позвонков ($p = 0,0005 - 0,006$) и шеек обеих бедренных костей ($p = 0-0,007$) была ниже у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой. Высота поясничных позвонков у больных ХОБЛ и в контрольной группе достоверно не отличалась. При выделении группы больных тяжелой ХОБЛ ($\text{ОФВ}_1, \%_{\text{долж.}} < 50$) получено, что у них остеопения и остеопороз встречались чаще (52,6 % против 37 % и 36,8 % против 14,8 % соответственно), показатели Т-критерия и МПК в поясничных позвонках и шейке бедренной кости были достоверно ниже, чем при легкой и среднетяжелой ХОБЛ. Это позволяет предположить роль гипоксии в развитии остеопороза. Показана корреляция между индексом массы тела (ИМТ) и показателями Т-критерия в поясничных позвонках и шейке бедренной кости ($r = 0,453-0,743$, $p = 0$), МПК поясничных позвонков и шейки бедренной кости и ИМТ ($r = 0,425-0,663$; $p = 0$). Не выявлена связь между кумулятивной дозой ИГК и показателями МПК. Отсутствие половых различий в показателях МПК свидетельствует, что потеря МПК у больных ХОБЛ связана именно с хронической легочной патологией, а не с дисгормональными нарушениями. Таким образом, потеря МПК является одним из системных проявлений ХОБЛ.

Клиническая практика и данные ряда исследований свидетельствуют о наличии у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) различной внелегочной патологии, трактовка которой не всегда бывает однозначной с точки зрения ее патогенетической связи с ХОБЛ, поскольку многим больным, особенно в пожилом и старческом возрасте, свойственна коморбидность. Своевременное распознавание внелегочной патологии и выбор адекватных лечебных программ приобретают в подобных клинических ситуациях особое значение. Одним из внеле-

гочных проявлений ХОБЛ является остеопороз (ОП). По современным представлениям ОП характеризуется снижением костной массы, нарушением костной микроархитектоники и повышенным риском переломов, что и определяет медико-социальное значение данной патологии. Различают ОП первичный (постменопаузальный и сенильный) и вторичный (на фоне различных заболеваний и лечения некоторыми медикаментами). Для широкого круга практических врачей реальность ОП у больных ХОБЛ, его клиническое значение, возможные меха-

низмы формирования и тактика ведения больных с подобным сочетанием остаются малоизвестными.

Одной из первых работ, посвященных изучению возможной связи ОП с хроническими легочными заболеваниями, было, по-видимому, исследование у больных хроническим бронхитом минеральной плотности кости (МПК) поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедер, оказавшейся ниже по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту [1]. В более поздних исследованиях установлена высокая частота остеопений (ОПН) и ОП у больных ХОБЛ, достигающая 60 % [2] и нарастающая по мере прогрессирования заболевания.

Поскольку одним из косвенных признаков ОП являются вертебральные и другие переломы, то в ряде исследований изучалась частота переломов различной локализации у больных ХОБЛ. Проблема, однако, заключалась в том, что многие больные ХОБЛ получали системные или топические глюкокортикоиды (ГК), в связи с чем возникали трудности в трактовке причин выявляемых переломов.

В одном из исследований было обращено внимание на более низкие показатели МПК, а также повышенный риск вертебральных переломов у больных ХОБЛ, получавших ГК внутрь [3]. Полученные результаты дали основание приписывать ГК основную роль в развитии ОП у больных ХОБЛ, тем более что у больных ХОБЛ, не получавших ГК, не удалось выявить увеличение риска переломов по сравнению с контрольной группой [4].

Между тем последующие исследования не подтверждали приоритетную роль ГК в развитии ОП при ХОБЛ, поскольку снижение показателей МПК выявлялось у больных ХОБЛ независимо от назначения ГК, хотя последние способствовали более выраженному снижению МПК.

Среди больных заболеваниями легких (главным образом ХОБЛ с объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) ниже 80 %_{долж.}), никогда не получавших ГК, ОП (показатели МПК поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедер по Т-критерию ниже -2,5 стандартного отклонения) регистрировался в 4 раза чаще, чем в контроле [5]. По другим данным, показатели МПК поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедер у мужчин, страдающих ХОБЛ и не леченных ГК, были значительно ниже по сравнению с контрольной группой того же возраста [6]. Примечательно, что в указанных исследованиях речь шла о мужчинах, что само по себе является интересным фактом, поскольку данные об эпидемиологии и факторах риска ОП у мужчин малочисленны и противоречивы.

В то же время в одном из исследований [7] авторам не удалось выявить повышенную по сравнению с контролем частоту ОП у больных ХОБЛ. Проводилось исследование МПК у амбулаторных больных ХОБЛ, получающих постоянное лечение: 28 мужчин со стабильным течением ХОБЛ (средний возраст

63 ± 9 лет) и 20 лиц контрольной группы без нарушения легочных функций (средний возраст 63 ± 5 лет). У всех больных ХОБЛ отмечались умеренно выраженная бронхиальная обструкция, умеренная гипоксемия и нормальные показатели рН крови. МПК оценивали с помощью двухэнергетической абсорбциометрии. ОПН поясничного отдела позвоночника и шеек бедер была обнаружена в 42 и 67 % случаев у больных ХОБЛ, а в контроле — 40 и 50 % соответственно. ОП у больных ХОБЛ выявлен у 35 и 10 %, а в контроле 40 и 15 % соответственно (различия недостоверны). Средние показатели МПК в поясничном отделе у больных ХОБЛ и в контроле составляли 0,871 и 0,853 г/см, а в бедре — 0,790 и 0,795 г/см соответственно (различия недостоверны). Показатели МПК коррелировали со степенью бронхиальной обструкции и показателями рН артериальной крови. Авторы заключают, что у больных с умеренно выраженной ХОБЛ и адекватно леченных, риск развития ОП отсутствует, в связи с чем нет необходимости проводить скрининговые исследования МПК у данной категории пациентов.

Целью настоящего исследования явилась оценка состояния МПК у больных ХОБЛ и выявление связи с различными факторами риска.

Материалы и методы

В исследование были включены 46 больных ХОБЛ различными стадиями заболевания в возрасте от 41 до 75,3 года (средний возраст 64,3 ± 7,8). Среди исследованных было 28 женщин (средний возраст 63,6 ± 7,8 года) и 18 мужчин (средний возраст 65,4 ± 7,4 года). У всех женщин наблюдалась менопауза. Диагноз ХОБЛ ставился на основании клинической картины заболевания, показателей функции внешнего дыхания (ФВД), наличия необратимой или малообратимой бронхиальной обструкции после ингаляционной пробы с β₂-агонистами. Длительность заболевания (по данным анамнеза) у 8 пациентов (17,4 %) составляла менее 5 лет, у 13 пациентов (28,3 %) — от 5 до 10 лет и у 25 пациентов (54,3 %) — более 10 лет. Среди 46 пациентов 25 являлись хроническими курильщиками со средним значением индекса курящего человека 33,26 пачко-лет. Из пациентов, включенных в исследование, у 16 (34,8 %) человек отмечалась I (легкая) стадия заболевания (ОФВ₁ ≥ 80 %_{долж.}), у 12 (26,1 %) — II (средняя) стадия (ОФВ₁ от 50 % до 80 %_{долж.}), у 18 (39,1 %) — III (тяжелая) стадия развития ХОБЛ (ОФВ₁ < 50 %_{долж.}). Клинические признаки хронической дыхательной недостаточности различной степени выраженности имелись у 29 больных (63,04 %). 15 больных получали ингаляционные глюкокортикоиды (иГК) в дозах от 500 до 2 000 мкг в пересчете на беклометазон. Длительность лечения иГК колебалась от 5 до 8 лет, составляя в среднем 6,5 лет.

В качестве сочетанной патологии у больных ХОБЛ диагностировались следующие заболевания:

ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения — у 22 человек (47,8 %), гипертоническая болезнь — у 29 (63 %), постоянная форма мерцательной аритмии — у 4 (8,7 %), хронический гастрит — у 13 (28,3 %), язвенная болезнь вне обострения — у 8 (17,4 %), хронический холецистит — у 7 (15,2 %), хронический панкреатит — у 5 (10,9 %), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — у 3 (6,5 %), хронический колит — у 2 (4,3 %), хронический пиелонефрит вне обострения — у 3 (6,5 %), железодефицитная анемия — у 1 больной (2,2 %).

Контрольную группу составили 38 пациентов: 35 женщин в постменопаузальном периоде (средний возраст $58,8 \pm 8,9$ года) и 3 мужчин (средний возраст $58,8 \pm 8,9$ года), сравнимых по возрасту, стажу курения, наличию и характеру сопутствующих заболеваний, но с отсутствием ХОБЛ. В исследование не включались лица, страдающие тиреотоксикозом и другими эндокринопатиями, диффузными заболеваниями соединительной ткани, различными артропатиями, выраженными нарушениями функции печени и почек, онкологическими заболеваниями.

Определение МПК поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов обеих бедренных костей в прямой проекции выполнено методом рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии на аппарате *Lunar Prodyg*. Учитывались значения следующих показателей: МПК ($\text{г}/\text{см}^2$), высоты позвонков (см), Т-критерия (величина стандартного отклонения — SD), индекса массы тела (ИМТ). Указанные величины определялись для тел поясничных позвонков L1, L2, L3, L4, в смежных зонах L1-2, L1-3, L1-4, L2-3, L2-4, L3-4, а также для шейки бедренной кости справа и слева.

Согласно рекомендациям ВОЗ диагностика ОП и ОПН проводилась с учетом Т-критерия: норма — Т-критерий от 0 до -1 SD, ОПН — Т-критерий от -1 до $-2,5$ SD, ОП — Т-критерий ниже $-2,5$ SD. Заключение о наличии ОП или ОПН базировалось не только на отклонении показателей МПК в L1–L4, а также в двух смежных поясничных позвонках (L1-L2, L2-L3, L3-L4) и в шейках правой и / или левой бедренных костей.

Статистическая обработка данных исследования производилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6.0*.

Результаты и обсуждение

Анализ состояния костной ткани путем количественного сравнения индивидуальной МПК (L1, L2, L3, L4 и L2-L4, шейка бедренной кости) с референсной базой данных позволил установить наличие ОПН у 20 (43,48 %) и ОП у 11 (23,91 %) больных ХОБЛ. У 15 (32,61 %) пациентов ХОБЛ были зарегистрированы нормальные показатели МПК.

Среднее значение Т-критерия в позвонках L1, L2, L3, L4, в смежных зонах L2-L4, а также в шейках правой и левой бедренных костей у больных ХОБЛ

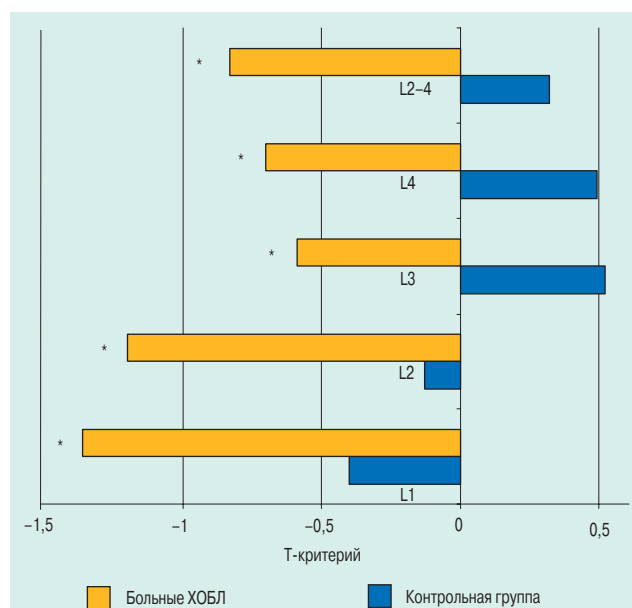


Рис. 1. Значения Т-критерия поясничных позвонков у больных ХОБЛ и в контрольной группе
Примечание: * — достоверность различия.

было достоверно ниже по сравнению с группой контроля ($p = 0,0024$ для L1, $p = 0,0013$ для L2, $p = 0,0017$ для L3, $p = 0,0021$ для L4, $p = 0,0010$ для L2–L4; рис. 1).

Достоверно более низкое среднее значение Т-критерия для правой и левой шейки бедра отмечено у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$ для правой шейки бедренной кости и $p < 0,001$ для левой).

При сравнении показателей МПК поясничных позвонков среди больных ХОБЛ и в контрольной группе были получены сходные результаты с высокой степенью достоверности различий (для L1 $p = 0,006$, для L2 $p = 0,003$, для L3 $p = 0,0005$, для L4 $p = 0,005$ и для L2-L4 $p = 0,002$; рис. 2).

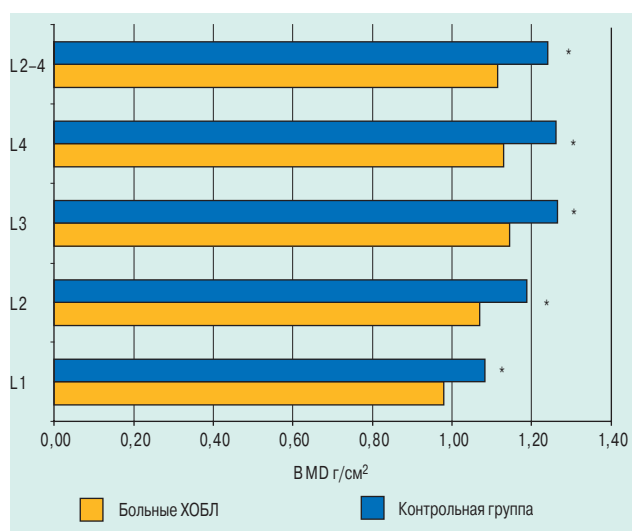


Рис. 2. Показатели МПК поясничных позвонков у больных ХОБЛ и в контрольной группе
Примечание: * — достоверность различия.

Показатели МПК в правой и левой шейках бедра среди больных ХОБЛ также отличались от таковых в контрольной группе исследованных с высокой степенью достоверности (для правой шейки бедренной кости $p = 0,007$, для левой $p < 0,001$).

Достоверного различия в показателях высоты позвонков L1, L2, L3, L4, а также в смежных зонах L2-L4 между больными ХОБЛ и исследуемыми контрольной группы выявить не удалось ($p = 0,925$ для L1, $p = 0,243$ для L2, $p = 0,678$ для L3 и $p = 0,439$ для L4, $p = 0,823$ для L2-L4).

При сравнении показателей МПК (МПК и Т-критерий) поясничных позвонков и шейки бедра у женщин и мужчин, страдающих ХОБЛ, достоверное различие выявить не удалось. Отсутствие полового различия в показателях МПК может свидетельствовать о том, что в развитии ОП у больных ХОБЛ приобретает значение именно наличие хронической легочной патологии, а не дисгормональные нарушения у постменопаузальных женщин, у которых ОП развивается чаще по сравнению с мужчинами того же возраста [8].

С целью выявления возможной связи между показателями МПК и стадией ХОБЛ было выделено 2 группы больных в зависимости от выраженности бронхиальной обструкции. У 27 больных показатели $ОФВ_1$ составляли более 50 %_{долж.}, что соответствовало легкой и средней стадиям ХОБЛ (по рекомендациям GOLD). У 19 пациентов отмечалась тяжелая стадия развития заболевания (показатели $ОФВ_1$ были ниже 50 %_{долж.}).

При сравнении показателей МПК в указанных 2 группах пациентов отмечалась большая частота встречаемости ОПН и ОП среди больных с тяжелой степенью обструкции (для ОПН — 52,6 % против 37 %, для ОП — 36,8 % против 14,8 % соответственно). В группе больных с тяжелой стадией развития ХОБЛ выявлены достоверно более низкие показатели Т-критерия и МПК в поясничных позвонках и

шейке бедренной кости по сравнению с группой легкого и среднетяжелого течения ХОБЛ (по Т-критерию $p = 0,009$ для L1, $p = 0,013$ для L2, $p = 0,024$ для L3 и $p = 0,015$ для L4, $p = 0,012$ для L2-L4, $p = 0,002$ для правой шейки бедренной кости и $p = 0,004$ для левой; по МПК $p = 0,013$ для L1, $p = 0,016$ для L2, $p = 0,034$ для L3 и $p = 0,02$ для L4, $p = 0,017$ для L2-L4, $p = 0,019$ для правой шейки бедренной кости и $p = 0,007$ для левой; рис. 3 и 4).

В отношении связи между состоянием МПК и выраженностью бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ имеются разноречивые результаты. Возможно, это обусловлено тем, что исследовались больные не только с различной выраженностью бронхиальной обструкции, но и в различные фазы течения ХОБЛ (обострения или ремиссия), определяющей выраженность нарушений бронхиальной проходимости. В нашем исследовании больные ХОБЛ находились в фазе затихающего обострения или ремиссии. Выявленная нами зависимость между стадией развития ХОБЛ и состоянием МПК позволяет обсуждать вопрос о роли выраженности функциональных нарушений (т. е. степени гипоксии в конечном итоге) у больных ХОБЛ в развитии ОП у данной категории пациентов. Гипотетически такой механизм вполне возможен, тем более что в некоторых исследованиях [9] выявлена связь между показателями МПК и выраженностью бронхиальной обструкции, которая в конечном счете ведет к формированию альвеолярной гипоксии, а в последующем и артериальной гипоксемии. В пользу подтверждения возможной роли гипоксии в нарушении костного метаболизма при эмфиземе легких могут свидетельствовать результаты экспериментальных исследований. Так, у хомячков через 3 нед. после экспериментальной эмфиземы, вызванной эластазой, МПК бедренной кости, стойкость к переломам, кортикальная площадь и скорость периостальной минерализации оказались ниже, чем в контрольной

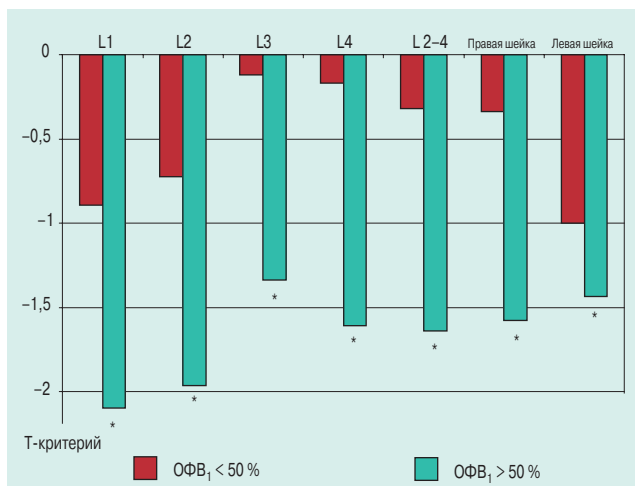


Рис. 3. Средние показатели величины Т-критерия поясничных позвонков и шейки бедренной кости у больных ХОБЛ с различной выраженностью бронхиальной обструкции
Примечание: * — достоверность различия.

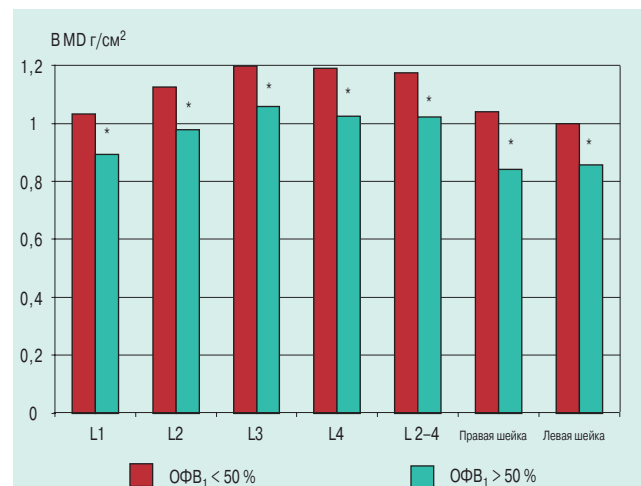


Рис. 4. Средние показатели МПК поясничных позвонков и шейки бедренной кости у больных ХОБЛ с различной выраженностью бронхиальной обструкции
Примечание: * — достоверность различия.

группе животных на 8, 6, 8,4 и 27 % соответственно. Кроме того, отмечался параллелизм между индексами костеобразования и резорбции с одной стороны и изменением структуры и прочности кости с другой [10]. Можно предполагать, что деструкция альвеол при экспериментальной эмфиземе ведет к редукции капиллярного ложа с развитием гипоксии, в результате которой происходят нарушения костного метаболизма. Аналогичная ситуация возникает у больных выраженной эмфиземой легких (эмфизематозный вариант ХОБЛ). В пользу патогенетического значения гипоксии в развитии ОП при ХОБЛ может свидетельствовать также увеличение показателей МПК параллельно улучшению функциональных показателей у больных ХОБЛ с выраженной эмфиземой после резекции эмфизематозных булл [11].

Хотя не только сам факт, но и механизм влияния хронической гипоксии у больных ХОБЛ на костный метаболизм и МПК остаются во многом неясными, может обсуждаться роль гиповитаминоза D. В пользу такого предположения могут свидетельствовать данные о снижении уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке у больных ХОБЛ [12], а к тому же о корреляции между уровнем витамина D и выраженностью бронхиальной обструкции, по данным ОФВ₁ [13].

В нашем исследовании удалось выявить высокую степень корреляции между ИМТ и показателями Т-критерия в поясничных позвонках и шейке бедренной кости. Коэффициент корреляции составил соответственно 0,504 ($p < 0,001$) для L1; 0,506 ($p < 0,001$) для L2; 0,513 ($p < 0,001$) для L3; 0,453 ($p < 0,001$) для L4; 0,697 ($p < 0,001$) для правой шейки бедренной кости и 0,743 ($p < 0,001$) для левой (рис. 5).

Аналогичная прямая корреляционная зависимость выявлена между показателями МПК поясничных позвонков и ИМТ (рис. 6). При этом коэффициент корреляции составил 0,479 ($p < 0,001$) для L1; 0,483 ($p < 0,001$) для L2; 0,479 ($p < 0,001$) для L3; 0,425 ($p < 0,001$) для L4; 0,547 ($p < 0,001$) для правой шейки бедренной кости и 0,663 ($p < 0,001$) для левой.

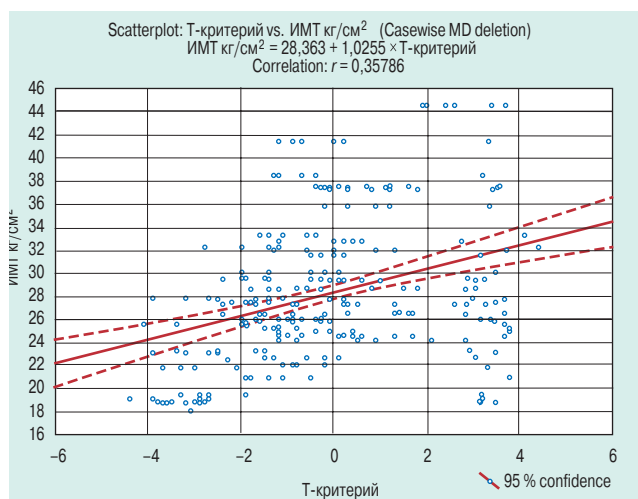


Рис. 5. Корреляция значений Т-критерия в позвонках L1, L2, L3, L4, правой и левой шейках бедренной кости и ИМТ

Выявленная нами корреляция между показателями МПК (по Т-критерию и МПК) и ИМТ может иметь большое значение с точки зрения развития таких системных проявлений ХОБЛ, как ОП и снижение массы тела.

У многих больных ХОБЛ по мере прогрессирования заболевания наблюдается потеря массы тела, особенно среди больных с так называемым эмфизематозным типом ХОБЛ. В свое время был введен такой термин, как легочная кахексия. О потере массы тела говорят в случаях, когда ИМТ, характеризующий отношение веса к поверхности тела, составляет менее 20 кг/м². Относительно механизмов, лежащих в основе потери массы тела при ХОБЛ, высказываются немало гипотез, включая недостаточное потребление пищи, повышенный расход энергии, системное воспаление, тканевую гипоксию, медикаментозную терапию [14].

В одном из исследований [5] наиболее низкие показатели МПК отмечались у больных ХОБЛ с ИМТ ниже средней нормы, причем выявлена положительная корреляция между МПК и ИМТ. По другим данным [2], ИМТ оказался предиктором ОП у больных ХОБЛ. У больных ХОБЛ с наличием ОП выявлялись более низкий ИМТ и жировой ткани, более низкие показатели ОФВ₁ и жизненной емкости легких (ЖЕЛ) по сравнению с больными, у которых диагностировалась ОПН [9].

Наличие ОП у больных ХОБЛ коррелировало с потерей безжировой массы тела, которая была выявлена у больных, несмотря на нормальные показатели ИМТ [15].

В настоящее время принято считать, что потеря массы тела при ХОБЛ является одним из внелегочных системных проявлений заболевания, реализуемых повышенной продукцией фактора некроза опухоли альфа (ФНО) и IL-6 [16].

По-видимому, сходный патогенетический механизм имеет место при формировании ОП у больных

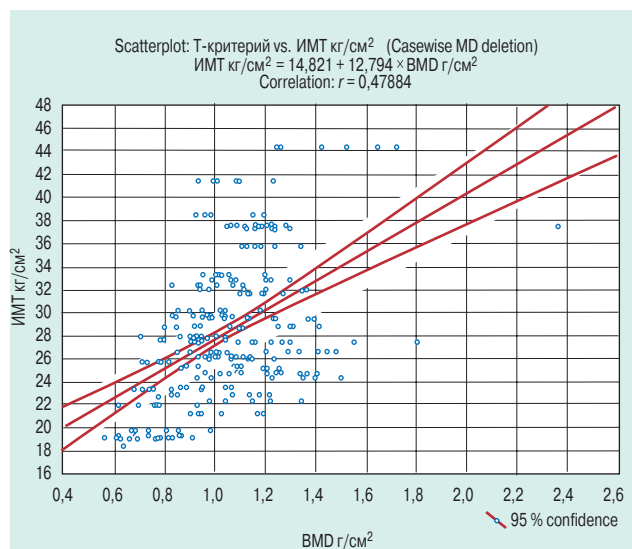


Рис. 6. Корреляция значений показателей МПК в позвонках L1, L2, L3, L4, правой и левой шейках бедренной кости и ИМТ

ХОБЛ, при которой, в отличие от бронхиальной астмы (БА), отмечается повышенная концентрация ФНО и ИЛ-6 [17]. В связи с этим заслуживает внимания исследование МПК у 20 больных ХОБЛ и 24 больных БА, не получавших ГК [18]. Все больные были женского пола, средний возраст 74 года. Средние показатели МПК всего скелета и позвоночника в частности у больных ХОБЛ оказались значительно ниже по сравнению с таковыми у пациенток с БА. Частота ОП у больных ХОБЛ и БА составляла 50 и 21 % соответственно, что, возможно, подтверждает наличие системных эффектов при ХОБЛ в отличие от БА.

В нашем исследовании не была выявлена корреляция между состоянием МПК (Т-критерий и МПК) позвонков и проксимальных отделов бедра и длительностью заболевания (годы), стажем курения (количество пачко-лет), лечением иГК.

Особое значение может представлять вопрос о роли иГК в развитии ОП у больных ХОБЛ. При сравнении групп пациентов, получавших и не получавших базисной терапии иГК, достоверное различие средних значений Т-критерия и МПК в позвонках поясничного отдела позвоночника и в шейке бедренной кости не выявлено.

При сравнении показателей Т-критерия для L1 $p = 0,333$; для L2 $p = 0,595$; для L3 $p = 0,724$; для L4

$p = 0,542$ и для L2-L4 $p = 0,584$; для правой шейки бедренной кости $p = 0,673$ и для левой $p = 0,379$. При сравнении показателей МПК L1 $p = 0,361$; для L2 $p = 0,621$; для L3 $p = 0,758$; для L4 $p = 0,552$ и для L2-L4 $p = 0,623$; для правой шейки бедренной кости $p = 0,355$ и для левой $p = 0,355$.

В то же время среди пациентов, получавших базисную терапию иГК, не удалось выявить корреляцию между кумулятивной дозой иГК (с учетом системной активности) и показателями МПК (значения Т-критерия и МПК) в поясничном отделе позвоночника и в шейке бедренной кости. При оценке корреляции кумулятивной дозы иГК и Т-критерия коэффициент корреляции составил соответственно 0,015 ($p = 0,947$) для L1; 0,071 ($p = 0,748$) для L2; 0,079 ($p = 0,720$) для L3; 0,033 ($p = 0,881$) для L4; 0,014 ($p = 0,951$) для правой шейки бедренной кости и 0,061 ($p = 0,782$) для левой; для МПК: $-0,013$ ($p = 0,952$) для L1; 0,053 ($p = 0,811$) для L2; 0,053 ($p = 0,810$) для L3; 0,010 ($p = 0,963$) для L4; 0,115 ($p = 0,602$) для правой шейки бедренной кости и $-0,020$ ($p = 0,928$) для левой.

При анализе показателей МПК (Т-критерий) среди больных ХОБЛ, леченных иГК в зависимости от дозы и длительности терапии (средняя кумулятивная доза в пересчете на беклометазон 1 000 мкг в течение 12 мес. и выше), достоверное различие в

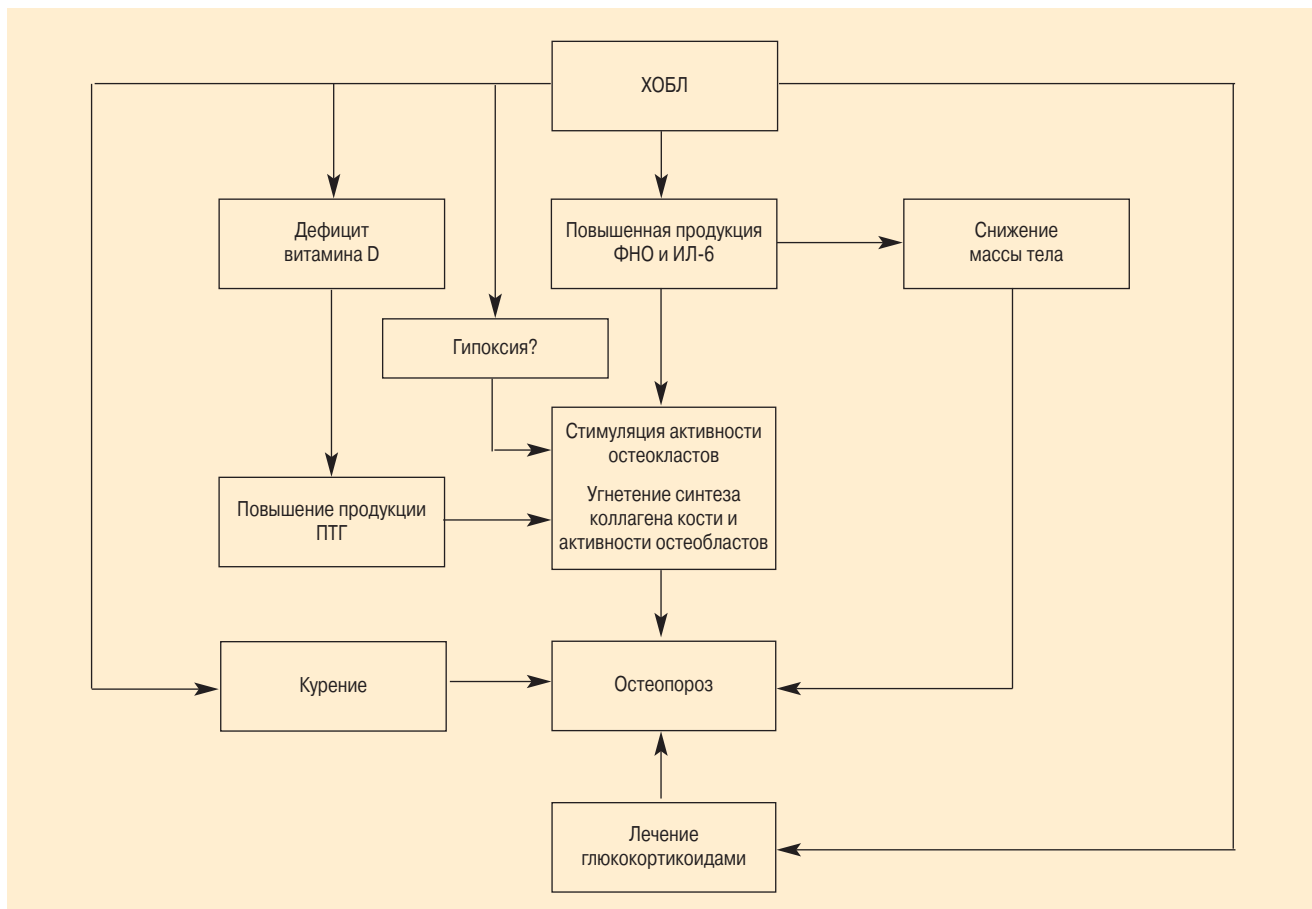


Рис. 7. Возможные механизмы развития остеопороза при ХОБЛ

показателях Т-критерия поясничных позвонков и проксимальных отделов бедер среди этих групп больных также выявить не удалось (для L1 $p = 0,439$, для L2 $p = 0,359$; для L3 $p = 0,415$; для L4 $p = 0,173$ и для L2-L4 $p = 0,245$; для правой шейки бедренной кости $p = 0,377$ и для левой $p = 0,517$).

Полученные нами результаты отсутствия негативного влияния иГК на показатели МПК позвоночника и проксимальных отделов бедра не подтверждают данные ряда исследователей о снижении показателей Т-критерия в позвонках больных ХОБЛ на фоне длительной терапии иГК. В рандомизированном проспективном трехлетнем исследовании у 359 больных ХОБЛ, леченных ингаляционно триамсинолоном в дозе 1 200 мкг, отмечено снижение МПК шейки бедра на 2 %. В контрольной группе, получавшей плацебо, снижение МПК составляло 0,22 % [19].

Среди 1 116 больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести в возрасте 40–69 лет 559 больных получали ингаляционную терапию триамсинолоном в суточной дозе 1 200 мкг (1-я группа), а 557 больных — плацебо (2-я группа). Через 40 мес. среди больных 1-й группы отмечено достоверное снижение МПК позвонков и бедренной кости [19]. В то же время в другом рандомизированном проспективном плацебо-контролируемом исследовании [20] не выявлено достоверных изменений показателей МПК через 3 года ни в группе больных, получавших иГК (будесонид 800 мкг в сутки), ни в группе плацебо.

При анализе связи между лечением иГК и вертебральными переломами выявлен повышенный риск переломов позвонков у больных ХОБЛ, принимавших высокие дозы иГК (выше 700 мкг/сут беклометазона), по сравнению с контрольной группой [21]. Повышенный риск невертебральных переломов был отмечен также среди больных ХОБЛ, получавших иГК в дозах, эквивалентных 700 мкг беклометазона по сравнению с пациентами, не лечеными иГК [22]. Предполагается, что иГК в высоких дозах могут вызывать снижение МПК, хотя риск развития ОПН и ОП ниже, чем при лечении системными ГК [23].

Однако проблема системного влияния иГК, в частности на состояние МПК, требует дальнейшего изучения.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что одним из внелегочных проявлений ХОБЛ является потеря МПК с развитием ОПН и ОП, что наиболее вероятно является следствием системных эффектов ХОБЛ. На рис. 7 представлены возможные механизмы развития ОП у больных ХОБЛ.

Заключение

1. У больных ХОБЛ частота ОП и ОПН, диагностированных на основании показателей МПК позвоночника и проксимальных отделов бедра, достоверно выше, а средние показатели МПК

(Т-критерий и МПК) достоверно ниже по сравнению с контрольной группой;

2. Средние показатели Т-критерия и МПК позвоночника и проксимальных отделов бедра достоверно ниже среди больных ХОБЛ с тяжелой стадией развития заболевания. Частота наличия ОП и ОПН нарастают по мере утяжеления ХОБЛ;
3. Имеется прямая корреляционная зависимость между показателями МПК (Т-критерий и МПК) и ИТМ.
4. Не выявлено различие в показателях МПК (Т-критерий и МПК) у больных ХОБЛ, леченных иГК, по сравнению с пациентами, не получавшими иГК.

Литература

1. Praet J.P., Peretz A., Rosenberg S. et al. Risk osteoporosis in men with chronic bronchitis. *Osteoporos. Int.* 1992; 2: 257–261.
2. Incalzi R.A., Caradonna P., Ranieri P. et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2000; 94: 1079–1084.
3. McEvoy C.E., Ensrud K.E., Bender E. et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 704–709.
4. Riancho J.A., Gonzalez M.J., DelArco C. et al. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1987; 42: 962–966.
5. Iqbal F., Michaelson J., Thaler L. et al. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease. Contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest* 1999; 116: 1616–1624.
6. Del Pino-Montes J., Fernandes J.L., Gomez F. et al. Bone mineral density is related to emphysema and lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Bone Miner. Res.* 1999; 14 (suppl.): SU331.
7. Karadag F., Cildag O., Yurekli Y., Gurgey O. Should COPD patients be routinely evaluated for bone mineral density? *J. Bone Miner. Metab.* 2003; 21 (4): 242–246.
8. Slemenda C.W., Christian J.C., Reed T. et al. Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 286–291.
9. Zbranca V., Mocanu V., Descalescu I. et al. Body composition and osteoporosis in COPD patients. *Eur. Resp. J.* 2003; 22 (Suppl. 45): 538S.
10. Shea J.E., Miller S.C., Poole D.C., Mattson J.P. Cortical bone dynamics, strength, and densitometry after induction of emphysema in hamsters. *J. Appl. Physiol.* 2003, 95: 631–634.
11. Mineo T.C., Ambrogi V., Mineo D. et al. Bone mineral density improvement after lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Chest* 2005; 127: 1960–1966.
12. Riancho J.A., Gonzalez M.J., DelArco C. et al. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1987; 42: 962–966.
13. Peter Black N., Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005; 128: 3792–3798.

14. *Wouters E.F.M.* Nutrition and metabolism in COPD. *Chest* 2000; 117: 274S–280S.
15. *Bolton Ch.E., Ionescu Al.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: 1286–1293.
16. *Schols A.M., Wouters E.F.* Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2000; 21: 743–762.
17. *Ionescu A.A., Schoon E.* Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 64S–75S.
18. *Katsura H., Kida K.* A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. *Chest* 2002; 122: 1949–1955.
19. *Wise R., Connet J., Weinmann G. et al.* Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902–1909.
20. *Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al.* Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1948–1953.
21. *Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Cooper C.* Use of inhaled corticosteroids and risk of fracture. *J. Bone Miner. Res.* 2001; 16: 581–588.
22. *Lee T.A., Weiss K.B.* Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 855–859.
23. *Goldstein M.F., Fallon J.J., Harning R.* Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999; 116: 1733–1749.

Поступила 20.02.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.24-036.12-07:616.71-008.92-074