

ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: ПОЗАЛЕГЕНЕВІ ПРОЯВИ*Н.В. Чаплинська, В.Т. Рудник, Х.С. Симчич*

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна

Ключові

слова: хронічне
обструктивне
захворювання
легень, остеопороз,
остеопенія.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 4 (84). С. 154-159

DOI:

10.24061/2413-0737.
XXI.4.84.2017.136

E-mail: chaplynska@ua.fm

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

Мета роботи — дослідити особливості порушень кісткового метаболізму у хворих на ХОЗЛ.

Матеріал і методи. Обстежено 26 чоловіків, хворих на ХОЗЛ III-IV стадії, груп C і D, віком 65,3±3,15 р. Проводили спірографію, дослідження мінеральної щільності кісткової тканини, оцінювали десятилітній ризик остеопоротичних переломів за допомогою FRAX, визначали вміст кальцію, фосфору, лужної фосфатази в сироватці крові.

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

Висновок. Тяжкі функціональні порушення при ХОЗЛ, тривалий анамнез даного захворювання сприяють зниженню мінеральної щільності кісткової тканини та зростанню ризику остеопоротичних переломів.

Ключевые слова:

хроническое
обструктивное
заболевание
легких, остеопороз,
остеопения.

ХРОНИЧЕСКОЕ ОБСТРУКТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ: ВНЕЛЕГОЧНЫЕ ПРИЗНАКИ*Н.В. Чаплинская, В.Т. Рудник, Х.С. Симчич*

Резюме. Остеопороз у пациентов с патологией бронхолегочной системы связан с тем, что воспалительный процесс имеет непосредственное влияние на костный метаболитизм. Большое количество провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в патогенезе обструктивных заболеваний легких, участвует в регуляции костной резорбции. Кроме этого, больные хроническим

Буковинський медичний-
ський вестник. Т.21,
№ 4 (84). С. 154-159

обструктивным заболеванием лёгких (ХОБЛ) тяжелой и крайне тяжелой степени согласно рекомендациям GOLD получают ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), а при неэффективности ингаляционной ГКС-терапии больным ХОБЛ назначают системные стероиды, имеющие нежелательное воздействие на состояние костной ткани.

Цель работы — исследовать особенности нарушений костного метаболизма у больных ХОБЛ.

Материал и методы. Обследовано 26 мужчин, больных ХОБЛ III-IV стадии, групп C и D, в возрасте $65,3 \pm 3,15$ г. Проводили спирографию, исследования минеральной плотности костной ткани, оценивали десятилетний риск остеопоротических переломов с помощью FRAX, определяли содержание кальция, фосфора, щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Результаты. По результатам лабораторных исследований и денситометрии, в 84,6% пациентов диагностировано наличие остеопении. Средние показатели T-критерия находились в пределах $(-1,83 \pm 0,17)$ SD и были значительно ниже, чем у здоровых $(-0,56 \pm 0,10)$ SD, ($p < 0,001$). Степень снижения минеральной плотности костной ткани зависел от степени снижения ОФВ1 и стадии ХОБЛ ($r = 0,65$; $p < 0,01$), а также от продолжительности заболевания ($r = -0,43$; $p < 0,01$). Десятилетний риск остеопоротических переломов у больных ХОБЛ оказался высоким и составил $5,65\% \pm 1,63\%$, в отличие от $2,13\% \pm 0,61\%$ ($p < 0,001$) у практически здоровых лиц.

Вывод. Тяжелые функциональные нарушения при ХОБЛ, длительный анамнез данного заболевания способствуют снижению минеральной плотности костной ткани и росту риска остеопоротических переломов.

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

Bukovinian Medical Herald. V.21, № 4 (84). P. 154-159

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES: EXTRAPULMONARY MANIFESTATIONS

N.V.Chaplynska, V.T.Rudnyk, K.S.Symchych

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

Objective of the study was to investigate the peculiarities of bone metabolism disorders in patients with COPD.

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

Оригінальні дослідження

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

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

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

Серед факторів ризику остеопорозу можна виділити немодифіковані (генетичні), модифіковані фактори та медикаментозний вплив. З одного боку, незаперечною є роль спадкової схильності до даного захворювання, з іншого – достовірно доказано значення таких «екзогенних» факторів ризику, як дефіцит білка, кальцію, вітаміну Д, куріння, зловживання алкоголем, гіподинамія, низька маса тіла, рання менопауза у жінок [2, 3]. Серед захворювань, які сприяють розвитку остеопорозу, особливе місце належить хронічному обструктивному захворюванню легень (ХОЗЛ). Це пов'язано зі спільністю багатьох екзогенних факторів ризику розвитку остеопорозу і ХОЗЛ, механізмів патогенезу, впливом лікарських середників, які застосовуються в лікуванні ХОЗЛ [4, 5].

Остеопороз у пацієнтів із патологією бронхолегеневої системи належить до категорії вторинних. Він пов'язаний із тим, що запальний процес має безпосередній вплив на кістковий метаболізм. Велика кількість прозапальних цитокінів, які виконують важливу роль у патогенезі обструктивних захворювань легень, бере участь у регуляції кісткової резорбції. TNF- α сприяє підвищенню кількості і дозрівання остеобластів [6]. ІЛ-1 та ІЛ-6 є потужними медіаторами остеокластогенезу (за даними *in vitro* ІЛ-1 є в 4 рази сильнішим фактором кісткової резорбції, ніж паратиреоїдний гормон). Таким чином, впливом цих та інших цитокінів, включаючи ІЛ-11 і моноцитарно-макрофагальний колоніестимулювальний фактор, пояснюється зв'язок між запальним процесом у бронхолегеневій системі, кістковим ремоделюванням та втратою кісткової маси [3,4].

Окрім цього, хворі на ХОЗЛ тяжкого і вкрай тяжкого ступеня, згідно з рекомендаціями GOLD, отримують інгаляційні глюкокортикостероїди (ГКС) у складі базисної терапії. До доведених системних ефектів, які розвиваються у відповідь на застосування високих доз інгаляційних ГКС (понад 1000 мкг на добу для беклометазону дипропіонату і понад 750 мкг на добу для флутиказону), відносять остеопороз у дорослих і вплив на лінійний ріст у дітей [7, 8, 9].

За неефективності інгаляційної глюкокортикостероїдної терапії хворим на ХОЗЛ іноді призначають системні ГКС, що також має небажаний вплив на метаболізм кісткової тканини. Метааналіз результатів контрольованих досліджень показав, що призначення навіть мінімальних (2,5 мг/добу) доз ГКС може чинити несприятливий вплив на стан кісток. Найбільш висока втрата кісткової тканини розвивається протягом перших 6-12 місяців ГКС-терапії [4]. Основна особливість стероїдного остеопорозу – це вплив ГКС на обидва процеси, що лежать в основі ремоделювання кісткової тканини: зменшення остеобласт-опосередкованого формування і збільшення остеокласт-опосередкованої резорбції кістки. Додатковими факторами в цьому процесі є зниження синтезу колагену і неколагенових білків, а також локальних факторів росту кісткової тканини (інсуліноподібний фактор росту-1, трансформуючий фактор росту тощо) [5, 10].

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

отримували ГКС [2, 10].

Мета дослідження. Дослідити особливості порушень кісткового метаболізму у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

Матеріал і методи. Обстежено 26 чоловіків, хворих на ХОЗЛ III-IV стадії, груп C і D та 12 практично здорових осіб. Середній вік пацієнтів становив $65,3 \pm 3,15$ р. Серед обстежених хворих у 18 (69,2%) чоловіків мало місце ХОЗЛ III ст., у 8 (30,8%) – IV ст. У 14 (53,8%) пацієнтів встановлено групу C, у 12 (46,2%) – групу D даного захворювання. Для підтвердження діагнозу ХОЗЛ пацієнтам проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження згідно з наказом МОЗ України №555 від 27.06.2013 року та міжнародними рекомендаціями GOLD-2017. У схеми лікування були включені інгаляційні ГКС як базисні препарати, а 12 (46,2%) пацієнтів отримували системні ГКС [1, 8]. Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) проводили на рентгеноденситометрі «CHALLENGER» з оцінкою результатів за Т-критерієм у стандартних

відхиленнях від кісткової маси (SD). Розрахунок десятилітнього ризику остеопоротичних переломів проводили з використанням комп'ютерної програми FRAX. Вивчали вміст кальцію, фосфору, лужної фосфатази у сироватці крові. Статистична обробка показників проводилася із використанням прикладного пакета комп'ютерних програм Statistica 7.

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

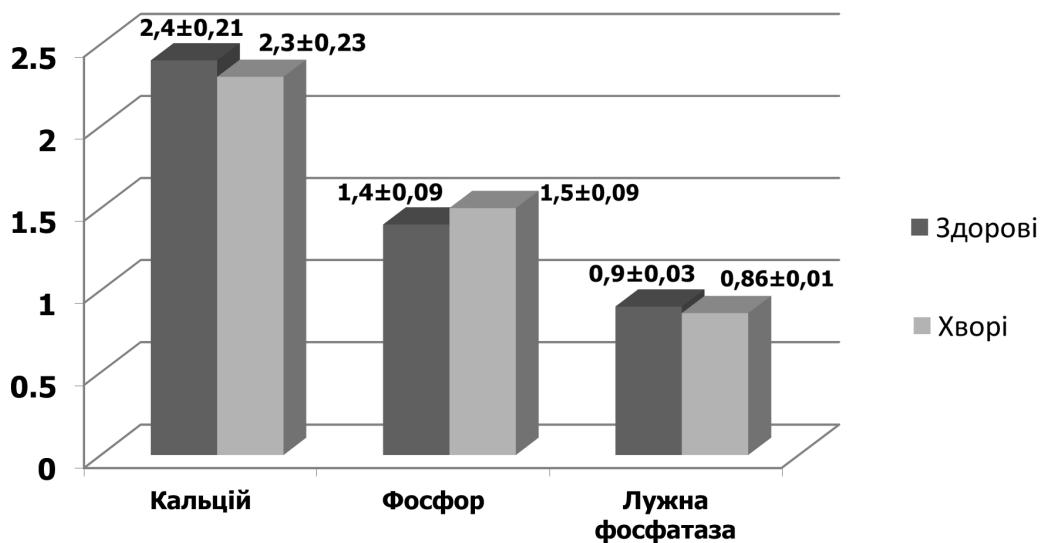


Рис. 1. Лабораторні показники обміну кальцію в обстежених пацієнтів

Результати денситометрії поперекового відділу хребта L2-L4 представлені на рис. 2. Середні показники Т-критерію знаходилися в межах $(-1,83 \pm 0,17)$ SD і були значно нижчими, ніж у здорових $(-0,56 \pm 0,10)$ SD, ($p < 0,001$). Як відомо, при ХОЗЛ лікування ГКС чинить негативний вплив не лише на «кількість» (мінеральна щільність кісткової тканини), але і на «якість» кістки. Це призводить до того, що «поріг переломів» у пацієнтів, які отримують ГКС, є нижчим, ніж в осіб, які не приймають даних препаратів. Саме тому в більшості випадків стероїдний остеопороз

діагностують за Т-критерієм остеоденситометрії не при 2,5, а при 1,5 стандартних відхиленнях (SD) від пікової кісткової маси осіб відповідної статі [4]. Особливістю стероїдного остеопорозу є більш виражене ураження трабекулярної (хребет, великий вертлюг), ніж кортикальної (довгі кістки) кісткової тканини [10].

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

Оригінальні дослідження

казником мінеральної щільності кісткової тканини і тривалістю захворювання ($r = -0,43$; $p < 0,01$).

Десятилітній ризик остеопоротичних переломів у хворих на ХОЗЛ виявився високим і становив $5,65\% \pm 1,63\%$, на відміну від $2,13\% \pm 0,61\%$

($p < 0,001$) у практично здорових осіб. Як відомо, відносний ризик переломів кісток скелета (хребет, стегнова кістка) збільшується залежно від дози ГКС [9, 10].

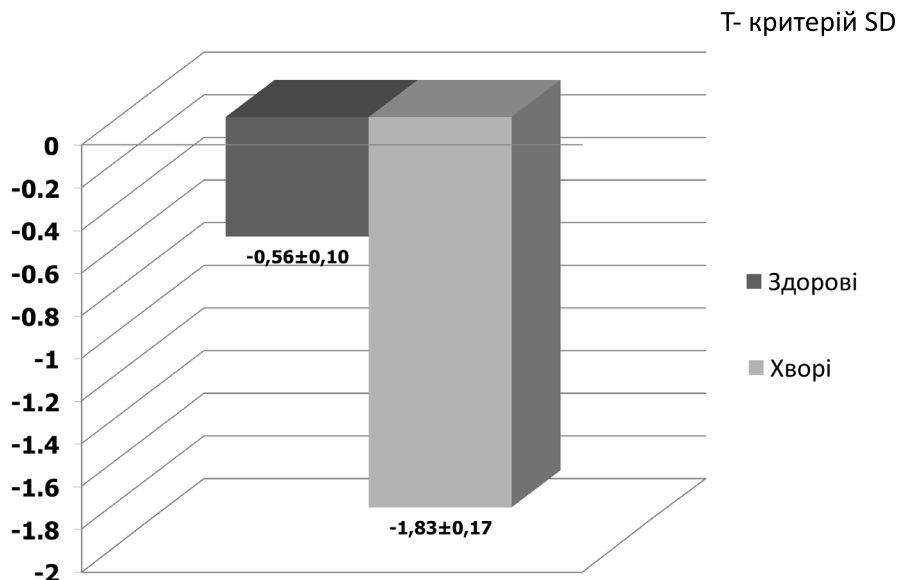


Рис. 2. Результати денситометрії в обстежених пацієнтів

Примітка: достовірність відмінності від здорових * $p < 0,001$.

Висновки

1. На основі проведених досліджень встановлено, що більше ніж у 80% хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III-IV ст., груп С і D має місце остеопенія.

2. Тяжкі функціональні порушення при хронічному обструктивному захворюванні легень, тривалий анамнез даного захворювання сприяють зниженню мінеральної щільності кісткової тканини та зростанню ризику остеопоротичних переломів.

Перспективи подальших досліджень.

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

Список літератури

1. Наказ МОЗ України № 676 від 12.10.2006. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеопорозом.
2. Daisuke Inoue, Reiko Watanabe, and Ryo Okazaki. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016; 11: 637-48.
3. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DJ, et al. Reduced bone density and vertebral fractures in smokers: men and COPD patients at increased risk. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(5): 648-56.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017. Available from: <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>.
5. Lehouck A, Boonen S, Decramer M, Janssens W. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. *Chest journal*. 2011; 139(3): 648-57.
6. Romme EA, Rutten EP, Smeenk FW, et al. Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med*. 2013; 45(1): 91-96.
7. Шапорова НЛ, Трофимов ВИ. Вторичный остеопороз у пациентов с хронической обструктивной патологией легких. *Медицинский совет*. 2013; 11: 54-57.
8. Graat-Verboom L, Van Den Borne BE, Smeenk FW, Spruit MA, Wouters EF. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(3): 561-68.
9. Mathioudakis AG, Amanetopoulou SG, Gialmanidis IP, et al. Impact of long-term treatment with low-dose inhaled corticosteroids on the bone mineral density of chronic obstructive pulmonary disease patients: aggravating or beneficial? *Respirology*. 2013; 18(1): 147-53.
10. American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced

Osteoporosis. *Arthritis and Rheumatology*. 2017; 8(69): 1521-37.

References

1. Nakaz MOZ Ukrainy № 676 vid 12.10.2006. Klinichniy protokol nadannia medychnoi dopomohy khvorym iz osteoporozom. (in Ukrainian).
2. Daisuke Inoue, Reiko Watanabe, and Ryo Okazaki. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016; 11: 637-48.
3. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DJ, et al. Reduced bone density and vertebral fractures in smokers: men and COPD patients at increased risk. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(5): 648-56.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017. Available from: <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>.
5. Lehoucq A, Boonen S, Decramer M, Janssens W. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. *Chest journal*. 2011; 139(3): 648-57.
6. Romme EA, Rutten EP, Smeenk FW, et al. Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med*. 2013; 45(1): 91-96.
7. Shapороva NL, Trofymov VY. Vtorychniy osteoporoz u patsyentov s khronycheskoi obstruktyvnoi patolohyei lehkykh [Secondary osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Medytsynskiy sovet*. 2013; 11: 54-57. (in Russian).
8. Graat-Verboom L, Van Den Borne BE, Smeenk FW, Spruit MA, Wouters EF. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(3): 561-68.
9. Mathioudakis AG, Amanetopoulou SG, Gialmanidis IP, et al. Impact of long-term treatment with low-dose inhaled corticosteroids on the bone mineral density of chronic obstructive pulmonary disease patients: aggravating or beneficial? *Respirology*. 2013; 18(1): 147-53.
10. American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis and Rheumatology*. 2017; 8(69): 1521-37.

Відомості про авторів:

Чаплинська Н.В. — к.мед.н., доцент кафедри терапії і сімейної медицини ПО ННІПО ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м.Івано-Франківськ, Україна.

Рудник В.Т. — к.мед.н., асистент кафедри терапії і сімейної медицини ПО ННІПО ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м.Івано-Франківськ, Україна.

Симчич Х.С. — к.мед.н., доцент кафедри терапії і сімейної медицини ПО ННІПО ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м.Івано-Франківськ, Україна.

Сведения об авторах:

Чаплинская Н.В. — к.мед.н., доцент кафедры терапии и семейной медицины ПО ННІПО ГВНЗ «Івано-Франковский национальный медицинский университет», г.Івано-Франковск, Украина.

Рудник В.Т. — к.мед.н., асистент кафедры терапии и семейной медицины ПО ННІПО ГВНЗ «Івано-Франковский национальный медицинский университет», г.Івано-Франковск, Украина.

Симчич Х.С. — к.мед.н., доцент кафедры терапии и семейной медицины ПО ННІПО ГВНЗ «Івано-Франковский национальный медицинский университет», г.Івано-Франковск, Украина.

Information about the authors:

N.V.Chaplynska — Ph.D., Associate Professor, Department of Therapy and Family Medicine of Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine.

V.T.Rudnyk — Ph.D., Assistant Professor, Department of Therapy and Family Medicine of Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine.

K.S.Symchych — Ph.D., Associate Professor, Department of Therapy and Family Medicine of Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Надійшла до редакції 24.10.2017

Рецензент – проф. проф. Волошин О.І.

© Н.В. Чаплинська, В.Т. Рудник, Х.С. Симчич, 2017