

# ВТОРИЧНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛЕГКИХ

**Остеопороз (ОП) – это прогрессирующее многофакторное системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости и нарушением структуры (микроархитектоники) костной ткани. Среди заболеваний, способствующих развитию остеопороза, особое место отводится хроническим обструктивным заболеваниям легких: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме (БА).**

*Ключевые слова: остеопороз, обструктивные заболевания легких, препараты кальция и витамина D, антиостеопоретические средства*

**О**стеопороз (ОП) – это прогрессирующее многофакторное системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости и нарушением структуры (микроархитектоники) костной ткани.

Среди факторов риска развития остеопороза можно выделить немодифицируемые (генетические), модифицируемые факторы и лекарственные воздействия. С одной стороны, несомненна роль наследственной предрасположенности к этому заболеванию, с другой стороны, достоверно доказано значение таких «экзогенных» факторов риска, как дефицит потребления белка, кальция и витамина D, курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия, низкая масса тела, ранняя менопауза у женщин. Среди заболеваний, способствующих развитию остеопороза, особое место отводится хроническим обструктивным заболеваниям легких: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме (БА). Это связано с общностью многих экзогенных факторов риска развития остеопороза и хронической обструктивной патологии легких, общностью механизмов патогенеза, а также влиянием лекарственной терапии, применяемой для лечения ХОБЛ и БА. Необходимо подчеркнуть, что у больных ХОБЛ и БА развитие ОП имеет место и в отсутствие ГК-терапии. Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ), выполненное Praet J.P. и соавт. в 1992 г., выявило более низкую величину МПКТ у больных хроническим бронхитом по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту. В более поздних исследованиях также была установлена высокая частота (достигающая 60%) выявления остеопений и остеопороза у больных ХОБЛ (Incalzi R.A. et al., 2000), причем по мере прогрессирования ХОБЛ она нарастала. Среди больных заболеваниями легких (главным образом ХОБЛ с ОФВ<sub>1</sub> ниже 80% от должной), никогда не получавших ГК, остеопороз (по Т-критерию) регистрировался в 4 раза чаще, чем в контроле. Переломы позвонков наблюдались у 12,4% больных ХОБЛ с умеренно выраженными функциональными нарушениями (ОФВ<sub>1</sub> 70% к должной), не получавших ГК. Снижение МПКТ было также выявлено у 42,8% больных бронхиальной астмой 20–49 лет, ранее не получавших гормональную терапию.

Остеопороз у больных ХОБЛ относится к категории вторичного остеопороза. Стероидный ОП – вторая (после постменопаузального) наиболее частая форма ОП и самая частая форма вторичного ОП, связанного с приемом лекарственных препаратов. По данным Национального центра статистики здоровья США, у 20% больных, страдающих ОП, причиной поражения костей является применение кортикостероидов.

## ПАТОГЕНЕЗ ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНОГО ХОБЛ

Остеопороз у пациентов с бронхолегочной патологией связан с тем, что воспалительный процесс может оказывать непосредственное влияние на костный метаболизм. Большое количество провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в патогенезе обструктивных заболеваний легких, принимает участие в регуляции костной резорбции. TNF- $\alpha$  способствует повышению числа и созреванию предшественников остеокластов. ИЛ-1 и ИЛ-6 являются мощными медиаторами остеокластогенеза (по данным *in vitro* ИЛ-1 – в 4 раза более сильный фактор костной резорбции, чем паратиреоидный гормон). Таким образом, эти и другие цитокины (включая ИЛ-11 и моноцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор) могут обеспечивать связь между воспалительным процессом в бронхолегочной системе и костным ремоделированием и способствовать потере костной ткани.

Согласно международным согласительным документам (GINA, 2013), базисными противовоспалительными препаратами, применяемыми для лечения пациентов с бронхиальной астмой, являются ингаляционные глюкокортикостероиды. Больные ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения согласно GOLD (2013) также получают ингаляционные кортикостероиды в комплексной базисной терапии. К доказанным системным эффектам, развивающимся в ответ на применение высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (свыше 1 000 мкг в сутки для бекламетазона дипропионата и свыше 750 мкг в сутки для флутиказона), относят остеопороз у взрослых и влияние на линейный рост детей. При неэффективности ингаляционной глюкокортикостероидной терапии пациентам с бронхолегочными заболеваниями для стабилизации состояния может потребоваться системная (пероральная) терапия препаратами глюкокортикостероидных гормонов. В настоящее

время считается, что лечение низкими дозами (<5 мг/сут) ГК существенно не влияет на костную массу. Однако метаанализ результатов контролируемых исследований показал, что назначение даже минимальных (2,5 мг/сут) доз ГК может оказывать нежелательное действие на метаболизм костной ткани. Наиболее быстрая потеря костной ткани развивается в течение первых 6–12 мес. ГК-терапии, в последующем снижение выражено в меньшей степени, однако сохраняется в течение всего периода применения ГК.

**■ Среди больных заболеваниями легких (главным образом ХОБЛ с ОФВ1 ниже 80% от должной), никогда не получавших ГК, остеопороз (по Т-критерию) регистрируется в 4 раза чаще, чем в контроле**

Основная особенность стероидного остеопороза – воздействие кортикостероидов на оба процесса, составляющих основу ремоделирования костной ткани: ослабление остеобласт-опосредованного формирования и увеличение остеокласт-опосредованной резорбции кости. ГК способны индуцировать апоптоз (программированную гибель) и подавлять образование и активность остеобластов через уменьшение синтеза простагландина E2 (ПГЕ2). Воздействие ГК на остеобласты может быть прямым – через активацию или угнетение экспрессии генов самих остеобластов, или опосредованным – через изменение экспрессии или активности факторов роста остеобластов. ГК повышают экскрецию кальция с мочой и вызывают нарушение канальцевой реабсорбции кальция и фосфора, понижают содержание активных форм метаболитов витамина D и витамин-D-связанного белка, участвующего в процессах кишечной абсорбции кальция. При этом ГК ингибируют только активную кишечную абсорбцию кальция, в то время как пассивная диффузия через стенку кишечника несколько возрастает и становится основным механизмом поступления кальция в организм больных, леченных ГК. Вторичный гиперпаратиреоз, развивающийся в ответ на снижение абсорбции кальция в кишечнике и увеличение выведения кальция с мочой, может стимулировать остеокласт-опосредованную костную резорбцию. Одним из основных факторов в развитии остеопороза в настоящее время считают подавление ГК-секреции половых гормонов, играющих решающую роль в костном обмене. Другими важными факторами, лежащими в основе развития стероидного остеопороза, являются снижение синтеза коллагена и неколлагиновых белков, а также локальных факторов роста костной ткани (ИПФР-1, ТФР-к и др.).

ГК оказывают негативное действие не только на «количество» (минеральная плотность костной ткани – МПКТ), но и на «качество» кости. Это приводит к тому, что «порог переломов» у лиц, получающих ГК, ниже, чем у лиц, не получающих эти препараты. Именно поэтому стероидный остеопороз диагностируется по Т-критерию остеоденситометрии не при 2,5, а при 1,5 стандартных отклонениях (SD) от пиковой

костной массы лиц соответствующего пола. Особенностью стероидного остеопороза является более выраженное поражение трабекулярной (позвоночник, большой вертел), чем кортикальной (длинные кости) костной ткани. Кроме того, известно, что относительный риск переломов костей скелета (позвоночник, бедренная кость) увеличивается зависимым от дозы ГК образом.

Наиболее важными факторами, определяющими потерю костной ткани на фоне лечения ГК, являются кумулятивная доза ГК, возраст старше 50 лет и постменопаузальный период. К вероятным факторам риска развития стероидного остеопороза можно отнести длительный прием и высокую ежедневную дозу ГК, низкую массу тела, снижение физической активности, воспалительные заболевания и другие общие факторы риска развития ОП, о которых говорилось ранее.

Чрезвычайно важен тот факт, что стероидный остеопороз является обратимым, что предопределяет необходимость профилактики и раннего начала терапии этого состояния.

#### ■ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

Процесс развития остеопороза характеризуется медленным нарастанием потери костной массы и деформации позвонков и длительное время может протекать бессимптомно. Клиническое значение ОП определяется в первую очередь риском развития переломов костей скелета. Наиболее характерными являются возникающие после минимальной травмы (нетравматические) переломы позвоночника, дистального отдела лучевой кости и проксимального отдела бедренной кости (перелом шейки бедра). Болевой синдром при ОП объясняют мелкими костными микропереломами и раздражением периоста. У больных может наблюдаться изменение походки (т. н. «утиная» походка). Острая интенсивная боль в пораженном отделе позвоночника связана с компрессией тел одного или нескольких позвонков, резко ограничивает объем движений и нередко является причиной развития тяжелой депрессии. Боль в пораженном грудном отделе позвоночника может ограничивать дыхательные экскурсии и усиливать дыхательную недостаточность у пациентов с хронической бронхолегочной патологией.

Характерным для ОП также является уменьшение роста взрослых больных, который обычно сравнивают с ростом в молодом возрасте. При этом увеличивается грудной кифоз и происходит наклон таза кпереди.

#### ■ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

Диагностический поиск при подозрении на остеопороз предполагает установление остеопении (симптома сниженной плотности костей), выявление ее осложнений (переломов костей), оценку уровня метаболизма в костной ткани (имеющую вспомогательное значение), а также выяснение причин остеопении и проведение дифференциального диагноза с другими формами метаболических остеопатий.

Основными методами диагностики ОП являются рентгенография костей и остеоденситометрия.

Стандартная рентгенография – наиболее широко распространенный и общепринятый метод диагностики ОП – позволяет надежно распознавать заболевание, однако определяет лишь выраженные стадии ОП (когда потеряно до 20–30% костной массы) и не годится для оценки динамики изменений в костной ткани.

В настоящее время для ранней диагностики ОП используются различные методы костной денситометрии (изотопные, ультразвуковые и рентгеновские, в т. ч. двухэнергетическая абсорбциометрия, являющаяся золотым стандартом диагностики остеопороза). Эти методы позволяют выявить уже 2–5% потери массы кости, оценить динамику плотности костной ткани в процессе развития заболевания или эффективность лечения.

Целесообразно подчеркнуть, что остеоденситометрия сама по себе не дает возможности поставить нозологический диагноз и не заменяет классического рентгенологического исследования.

В последние годы приоритетным направлением в диагностике пациентов с нарушением МПКТ считается не факт наличия ОП, а оценка риска развития его осложнений: переломов. Согласно рекомендациям Международной ассоциации по ОП (IOF) и ВОЗ, риск перелома, связанного с хрупкостью костей, должен выражаться в виде краткосрочного абсолютного риска (АР), т. е. вероятности события за 10-летний период времени. В настоящее время разработан метод (инструмент) оценки 10-летнего риска больших остеопоротических переломов (лучевая, плечевая кости, клинически значимые переломы тел позвонков и бедренной кости) у лиц в возрасте от 40 до 90 лет, на основании использования

показателей возраста, ИМТ и клинических ФР переломов с исследованием или без него МПКТ шейки бедренной кости у мужчин и женщин. Этот метод называется калькулятор FRAT (fracture risk assessment tool), его применение позволяет определиться с необходимостью активной лечебной тактики даже в тех случаях, когда выполнение денситометрии по каким-либо причинам затруднительно.

При определении биохимических маркеров костного метаболизма необходимо помнить, что к маркерам костеобразования относят активность общей щелочной фосфатазы в крови и ее костного изофермента, остеокальцин, пропептид человеческого коллагена 1-го типа. К маркерам резорбции костной ткани относят экскрецию оксипролина с мочой, активность кислой тартратрезистентной фосфатазы и определение продуктов распада коллагена: пиридинолина, дезоксипиридинолина, N-концевого телопептида в моче натошак, С-телопептида в крови. Наиболее информативными маркерами костной резорбции являются дезоксипиридинолин и телопептиды.

## ■ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА

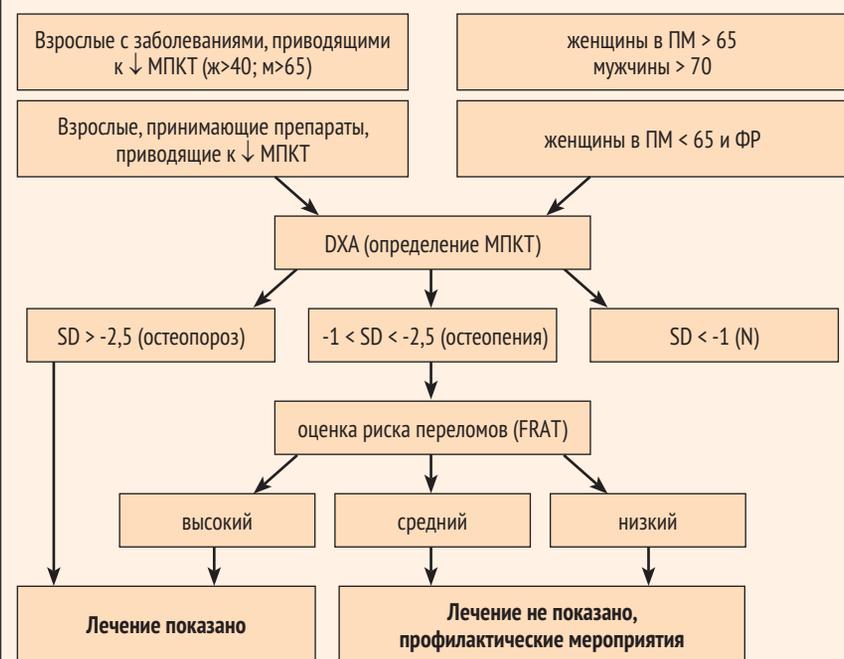
Профилактику остеопороза начинают с комплекса мероприятий, направленных на исключение или уменьшение выраженности факторов риска развития остеопороза. Меры первичной профилактики включают в себя лечебную гимнастику, изометрические упражнения, плавание, питание с высоким содержанием кальция и витамина D (молочные продукты) и относительно низким содержанием фосфатов, поваренной соли и клетчатки, отказ от курения, избыточного приема алкоголя, кофеина, исключение тяжелых физических нагрузок, а также устранение факторов риска случайных потерь равновесия (приема снотворных, седативных препаратов и т. п.) и защиту тазобедренного сустава.

С целью вторичной профилактики развития остеопороза все больные с факторами риска обязательно должны получать не менее 1 500 мг элементарного кальция в сочетании с витамином D (400–800 МЕ) или его активными метаболитами (кальцитриолом и особенно альфакальцидолом) в сутки. Эта комбинация должна быть назначена в наиболее ранние сроки от момента диагностики остеопении и/или начала постоянной терапии системными ГК.

В последние годы, после внедрения в клиническую практику инструмента FRAT, при назначении лечения больным с нарушением костного метаболизма обязательно учитывают степень риска развития переломов. Алгоритм выбора лечебной тактики представлен на рисунке 1.

Калькулятор FRAT может применяться также для решения вопроса о необходи-

**Рисунок 1. Назначение антиостеопоретических препаратов пациентам с остеопорозом**



мости выполнения денситометрии. В этом случае первоначально оценивается риск переломов. В случае высокого риска сразу начинают лечение антиостеопоретическими препаратами. Если риск оценивают как средний, рекомендуют выполнение денситометрии, по результатам которой переоценивается риск. Если риск оценивают как высокий (снижение МПКТ по Т-критерию ниже -2,5), то пациенту назначают антиостеопоретическую терапию. В случае низкого риска – проводят комплекс профилактических мероприятий.

По современным представлениям, препаратами выбора при вторичном остеопорозе являются бисфосфонаты, аналоги пирофосфата, которые связываются с гидроксипатитом в местах костного ремоделирования и ингибируют костную резорбцию. На фармацевтическом рынке России представлены бисфосфонаты практически всех групп как в виде оригинальных препаратов, так и в виде дженериков.

Альтернативным методом лечения вторичного остеопороза является фармакотерапия препаратами кальцитонина лосося. Препарат снижает риск как позвоночных переломов, так и переломов шейки бедра, кроме того, обладает анальгетическим эффектом, что особенно важно у больных с ГК-индуцированными компрессионными переломами.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) женскими половыми гормонами высокоэффективна у женщин в постменопаузе с низкой минеральной плотностью (остеопенией) или с остеопорозом в профилактике переломов позвонков и других переломов, включая шейки бедра (уровень рекомендаций А). Вместе с тем известно, что риск от ее применения может превышать преимущества. Так, показано, что длительный прием (больше 5 лет) ассоциируется с риском развития рака молочной железы, ИБС и инсульта (уровень рекомендаций А). Кроме того, одним из серьезных побочных эффектов ЗГТ является венозный тромбоз (А). Поэтому при назначении этого лечения пациентку следует предупредить и о возможных осложнениях. Эффективность ЗГТ у пациентов с вторичным остеопорозом не является доказанной.

Селективные модуляторы рецепторов эстрогена – относительно новая группа синтетических препаратов, применяемых в лечении остеопороза. Первый и пока единственный препарат с доказанной эффективностью из этой группы – ралоксифен – обладает эффектом агониста эстрогенов в отношении кости и липидного обмена, и антагониста эстрогенов – в отношении матки и молочной железы. Данные, касающиеся эффективности модуляторов эстрогеновых

рецепторов (более безопасны по сравнению со стандартной ЗГТ) при стероидном остеопорозе, в настоящее время отсутствуют.

**■ К доказанным системным эффектам, развивающимся в ответ на применение высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов относят остеопороз у взрослых и влияние на линейный рост детей**

Несомненным успехом в лечении пациентов с ОП является создание новых препаратов, направленных против различных патогенетических механизмов формирования нарушений костного метаболизма. К числу таких препаратов относится деносумаб, рекомендованный для лечения постменопаузального остеопороза у женщин с повышенным риском переломов костей. Деносумаб селективно связывает регулятор образования остеокластов (лиганд RANK), вследствие чего снижается скорость разрушения костной ткани, повышается МПКТ и значительно уменьшается вероятность новых позвоночных, внепозвоночных переломов и переломов шейки бедра.

**■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, у всех пациентов с хронической обструктивной патологией легких необходимо оценить факторы риска ОП, определить риск переломов по калькулятору FRAT, провести денситометрическое исследование МПКТ, определить концентрацию сывороточного кальция, фосфора и ЩФ (при выявлении нарушений исключить заболевания костей) и концентрацию кальция в суточной моче. Кроме комплекса немедикаментозных профилактических мероприятий, касающихся образа жизни и физических нагрузок, всем больным с остеопенией необходим прием препаратов кальция и витамина D, эта комбинация должна быть назначена в наиболее ранние сроки. При снижении минеральной плотности костной ткани ниже возрастной нормы к терапии должны быть добавлены антиостеопоретические препараты. Большое значение имеет правильное лечение основного заболевания (ХОБЛ), т. к. уменьшение активности воспалительного процесса неизбежно повлечет за собой нормализацию процессов ремоделирования кости.



**ЛИТЕРАТУРА**

1. Adachi J.D., Olszynski W.P., Hanley D.A., Hodsman A.B. et al. Management of corticosteroid-induced osteoporosis // Semin. Arthritis Rheum. 2000. Feb. №29(4). P. 228–251.
2. American College of Rheumatology Taskforce on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Arthritis Rheum. 1996. №39. P. 1791–1801.
3. Baranova I.A., Toroptsova N.V., et al. Bone mineral density and fracture frequency in patients with bronchial asthma. 2nd Int. Congress «Glucocorticoid Ind. Osteoporos», Italy, 2001: 28.
4. Black D., Cummings S., Karpf D., et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group // Lancet. 1996. №348. P. 1535–1541.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.