

## СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 18 ЛЕТ

Войтко Т.А., Митьковская Н.П.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
кафедра кардиологии и внутренних болезней  
г. Минск, Республика Беларусь*



### Войтко Татьяна Альбертовна

Ассистент кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Заместитель заведующего кафедрой по воспитательной работе, член Белорусского респираторного общества, соучредитель и заместитель председателя общественной организации больных муковисцидозом ОГА «Спасение детей».

Научные интересы: пульмонология.

Тема диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: «Клиническая картина муковисцидоза у подростков и взрослых пациентов в республике Беларусь» (диссертация готовится к защите). Научные руководители

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней Митьковская Наталья Павловна и доктор медицинских наук, профессор, профессор 2-й кафедры детских болезней БГМУ Войтович Татьяна Николаевна.

Муковисцидоз (МВ) – одно из наиболее частых моногенно наследуемых системных заболеваний лиц белой расы. Причиной МВ является мутация гена, контролирующего секреторные процессы в организме и названного муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости (МВТР).

Значительный рост числа взрослых больных с МВ, произошедший за последние десятилетия во всем мире, подтверждает эффективность современной тактики ведения этого тяжелого моногенного заболевания. В настоящее время медиана выживаемости в большинстве стран мира достигла 40 лет с увеличением количества взрослых пациентов [2,3]. В республике Беларусь число пациентов с МВ старше 18 лет составляет 33% [1]. С увеличением продолжительности жизни приобрели значимость другие проявления муковисцидоза: остеопороз, заболевания печени, сахарный диабет, поражение суставов и репродуктивной системы.

Впервые снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) у пациентов с МВ было описано в 1979 в двух независимых исследованиях [8, 9]. В последующие годы было проведено большое количество исследований, демонстрирующих, что остеопороз (системное заболевание, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов при минимальной травме) — частое осложнение МВ. В развитии остеопороза у пациентов с МВ участвует много факторов: дефицит витамина Д вследствие панкреатической недостаточности, низкий индекс массы тела, снижение физической активности, развитие сахарного диабета, гипогонадизм. В ряде случаев снижение костной массы связано с длительным приемом глюкокортикоидных гормонов с противовоспалительной целью. В результате воздействия этой группы факторов не достигается пик костной массы в молодом возрасте, что способствует низким показателям МПК у взрослых. Кроме указанных факторов развития остеопе-

нии и остеопороза у пациентов с МВ, можно назвать и более специфичные для данного заболевания причины снижения МПК: тяжесть легочной инфекции и системного воспалительного процесса также возможное влияние мутации МВТР на костный метаболизм. Взаимосвязь тяжелого течения заболевания с развитием остеопороза может быть обусловлена влиянием системного воспалительного ответа на функцию остеокластов – клеток, отвечающих за резорбцию костной ткани.

В ряде работ отмечено повышение числа потенциальных предшественников остеокластов в периферической крови у пациентов с МВ в период обострения легочной инфекции и снижение их количества после курса антибактериальной терапии [5, 10]. Наблюдалась позитивная корреляция между активностью остеокластов и уровнем интерлейкина-6 сыворотки крови [10]. Эти данные согласуются с результатами исследований, демонстрирующих повышение уровня IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  и NTx (N-телопептида молекулы коллагена I типа - маркера костной резорбции) в начале обострения легочной инфекции и их снижением после курса антибактериальной терапии [4, 7]. В своих исследованиях Haworth C. и соавторы показали, что уровень IL-6 сыворотки крови является независимым предиктором изменения костной массы в течение года [7].

Данные большинства регистров больных МВ в западных странах показывают, что остеопороз — неотъемлемое осложнение МВ, ассоциированное с взрослением больных. Остеопороз и связанные с ним низкотравматичные переломы - проблема для больных муковисцидозом. Патогенез его развития не до конца изучен. В настоящее время нет однозначного мнения о том, является ли остеопороз проявлением муковисцидоза или осложнением сопутствующих заболеваний и проводимой терапии. Несмотря на простоту диагностики, в настоящее время ограничены данные по статистике переломов. Не проведены большие многоцентровые клинические исследования, позволяющие ответить на ключевые вопросы профилактики и лечения, касающиеся, например, применения витаминов D и K, бисфосфонатов и деносумаба. Появление новых препаратов для лечения остеопороза, таких как препараты паратгормона, может быть перспективно в лечении пациентов с муковисцидозом.

**Цель работы:** изучить состояние минеральной плотности костей у пациентов с муковисцидозом в возрасте старше 18 лет, наблюдающихся в пульмонологическом центре УЗ «Минский консультационно-диагностический центр», определить зависимость уровня минеральной плотности костей от весо-ростовых показателей, тяжести заболевания, состояния легочной функции и фосфорно – кальциевого обмена.

#### **Материалы и методы**

Обследовано 35 пациентов с МВ (14 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 21 до 33 лет (средний возраст составил  $25,7 \pm 2,7$  лет), находящихся на диспансерном учете пульмонологического центра УЗ «Минский консультационно-диагностический центр». Все пациенты имели смешанную форму заболевания. Базисная терапия проводилась согласно протоколам лечения МЗ РБ № 142 от 25.02.2007 и включала заместительную ферментативную терапию мультиэнзимными препаратами «Креон 10000» или «Креон 25000» в индивидуально подобранных дозировках (в среднем пациенты получали  $4150 \pm 3350$  единиц липазы/кг/сутки); жирорастворимые витамины (А, Е, Д); муколитические препараты в т.ч. ингаляторно; обязательное проведение физиокинезитерапии с ингаляцией физиологического или гипертонических растворов (5% или 7% раствор хлорида натрия) 2-4 раза в сутки с последующим проведением кинезитерапии, дыхательной гимнастики по индивидуальным программам.

С целью определения состояния минеральной плотности костей (МПК) всем пациентам проводилась двуэнергетическая рентгеновская абсорциметрия (dual-ener-

gy X-ray absorptiometry - DXK) поясничного отдела позвоночника ( $L_1-L_4$ ), шейки бедра и проксимального отдела бедра с последующей оценкой МПК по Z – критерию. Вычисление индекса массы тела (ИМТ) или индекс Quetelet проводилось по формуле:  $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$ . Для анализа функции внешнего дыхания использовались показатели объема форсированного выдоха за 1 секунду –  $ОФВ_1$ , жизненной функции легких – ЖЕЛ, остаточного объема – ООЛ, а также насыщение крови кислородом ( $Sp O_2$ ). С целью уточнения причин воспаления в респираторном тракте проводилось бактериологическое исследование мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам. Определялось содержание в сыворотке крови уровня кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, креатинина.

### Полученные результаты

Индекс ИМТ у взрослых пациентов с МВ в среднем по группе составил  $19,3 \pm 5,5$   $\text{кг/м}^2$ , диапазон значений ИМТ составлял от 14,9 до 28  $\text{кг/м}^2$ . У большинства пациентов – 63% ( $n=22$ ) ИМТ был в пределах нормы (более 18,5  $\text{кг/м}^2$ ), а в 37% ( $n=13$ ) ИМТ был снижен. При анализе показателей спирограммы выявлены нормальные показатели  $ОФВ_1$  у 40% пациентов ( $n=14$ ); умеренное снижение  $ОФВ_1$  от 80% до 60% – у 28,5% ( $n=10$ ); показатели  $ОФВ_1$  от 60% до 35% (тяжелые) - у 11,5% ( $n=4$ ); значения  $ОФВ_1$  менее 35% (крайне тяжелые) - у 20% ( $n=7$ ) пациентов. Показатель жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ) в среднем составил у женщин  $74,1 \pm 2,5\%$  должного, у мужчин –  $81,0 \pm 3,4\%$  должного; а средний показатель  $ОФВ_1$  у женщин –  $65,7 \pm 5,3\%$  должного, у мужчин –  $70,4 \pm 4,3\%$  должного. Установлено увеличение показателя ООЛ (среднее значение -  $219,2 + 51,6\%$  от должного) при снижении  $ОФВ_1$ . Отмечена зависимость показателей ИМТ,  $ОФВ_1$ , ООЛ: со снижением ИМТ происходит более выраженное снижение показателя  $ОФВ_1$  ( $r=0,58$ ) и нарастание величины ООЛ ( $r=0,54$ ), что свидетельствует о значительных функциональных нарушениях и тяжелом течении заболевания. Было показано, что ИМТ и показатель вентиляционной способности лёгких ( $ОФВ_1$ ) у пациентов с МВ являются достоверными факторами риска летального исхода. При снижении ИМТ на 1  $\text{кг/м}^2$  риск смерти увеличивается в 1,35 раза (коэффициент регрессии  $-0,32 \pm 0,11$ ,  $p<0,005$ ).

При бактериологическом исследовании мокроты у всех пациентов отмечалась хроническая колонизация патогенных микроорганизмов: *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Achromobacter*. Хронический высев *P. aeruginosa* отмечался у 60% пациентов ( $n=21$ ) и в большинстве случаев – мукоидный штамм. Хронический высев *St. aureus* выявлен у 17% пациентов ( $n=6$ ), а сочетанный высев *St. aureus* и *P. aeruginosa* – у 11,5% ( $n=4$ ). Определение в мокроте *Achromobacter* отмечен в 11,5% случаев ( $n=4$ ), причём у всех пациентов ИМТ ниже 18  $\text{кг/м}^2$  (среднее значение  $17,2 \pm 0,2$   $\text{кг/м}^2$ ) и показатель  $ОФВ_1$  составил в среднем  $46,1 \pm 4,2\%$ . Пациенты с хроническим высевом *P. Aeruginosa*, особенно мукоидного штамма, имеют более низкие показатели ИМТ ( $17,8 \pm 1,2$   $\text{кг/м}^2$ ) и  $ОФВ_1$  ( $55,8 \pm 1,2\%$ ) по сравнению со средними значениями в группе.

Установлена связь уровня МПК с дефицитом массы тела и тяжестью заболевания ( $r=0,74$ ). При определении МПК поясничного отдела позвоночника ( $L_1-L_4$ ), шейки бедра и проксимального отдела бедра по Z-критерию у 37,1% ( $n=13$ ) пациентов имели место признаки остеопении в одной, двух или всех областях (показатели Z - критерия колебались от  $-1,0$  SD до  $-2,5$  SD). В этой группе пациентов показатели ИМТ были низкими - менее 18,5  $\text{кг/м}^2$ , отмечалось тяжелое течение заболевания с частыми (не менее 4 раз в год) обострениями и высевом из мокроты *P. Aeruginosa* (чаще мукоидного штамма) или *Achromobacter xylosoxidans*, а также тяжелыми и крайне тяжелыми нарушениями функции внешнего дыхания.



У половины пациентов – 51,4% (n=18) определялись нормальные значения МПК (показатели Z – критерия - от +1,0 SD до -0,9 SD) при показателях ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>, легкими или умеренными респираторными нарушениями, хроническим высевом из мокроты *S. Aureus* или *P. aeruginosa* (немукоидные штаммы). У одного пациента были выявлены нормальные показатели МПК при низких значениях ИМТ: отмечалось нетяжелое течение заболевания, невыраженная панкреатическая недостаточность, нечастые обострения бронхолегочного процесса с умеренными нарушениями ФВД и хроническим высевом *S. Aureus*. Нарушение МПК было выявлено в 48,6% случаев (n=17), при этом остеопения определялась в 31,4% (n=11), а остеопороз – в 17,2% случаев (n=6). Частота нарушений МПК не зависела от пола и возраста.

Уровни фосфора и креатинина в сыворотке крови у всех обследованных пациентов соответствовали средним значениям и составили соответственно - 1,2±0,21 ммоль/л и 58 ± 43 ммоль/л. В 14,3% случаев (n=5) было выявлено снижение уровня кальция до 1,87 ± 0,12 ммоль/л. Повышение уровня щелочной фосфатазы до 125,3 ± 12,4 ммоль/л определялось в 42,3% (n=15). У всех пациентов со снижением уровня кальция был выявлен остеопороз, а у пациентов с остеопенией – повышение уровня щелочной фосфатазы.

### **Заключение**

Причины формирования остеопороза у пациентов с МВ мультифакториальны. Снижение МПК у пациентов с МВ в возрасте старше 18 лет взаимосвязано с дефицитом массы тела и тяжестью течения заболевания и не зависит от пола и возраста. Нарушения МПК требуют коррекция питания, проводимой терапии, а также физиокинезитерапии и физической нагрузки у взрослых пациентов с МВ.

### **Литература:**

1. Войтко, Т.А. Муковисцидоз: возрастные аспекты в республике Беларусь / Т.А. Войтко, Т.Н. Войтович, Н.П. Митьковская // Научно-практические аспекты кардиологии и внутренних болезней: сборник научных трудов / под редакцией Н.П.Митьковской. – Минск, 2013. – С. 63-69.
2. Капранов, Н.И. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе / Н.И. Капранов, Н.Ю.Каширская, Н.В. Петрова // Клиническая генетика. – 2004. – № 9. – С. 398-412.
3. Капранов, Н.И. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации / Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская. – Москва: Медико-генетический научный центр РАМН, 2011. – С. 92.
4. Adverse alterations in bone metabolism are associated with lung infection in adults with cystic fibrosis / R. Aris, A. Stephenson, D. Ontjes [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2000. – Vol.162, № 5. – P. 1674-1678.
5. Bone density, body composition, and inflammatory status in cystic fibrosis / A. Lonescu, L. Nixon, W. Evans [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2000. – Vol.162, № 3. – P. 789-794.
6. Inflammatory related changes in bone mineral content in adults with cystic fibrosis / C. Haworth [et al.] // Thorax. – 2004. – Vol.59, № 7. – P. 613-617.
7. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D concentration and disordered mineral metabolism in patients with cystic fibrosis / T.J. Hahn [et al.] // J. Pediatr. – 1979. – Vol.94. – P.38-42.
8. Demineralization in cystic fibrosis detected by direct photon absorptiometry / E.H. Mischler [et al.] // Am J Dis Child. – 1979. – Vol.133. – P. 632-635.
9. Osteoclast function, bone turnover and inflammatory cytokines during infective exacerbations of cystic fibrosis / E.F. Shead [et al.] // J Cyst Fibros. – 2010. – Vol.9. – P. 93-98.
10. Osteoclastogenesis during infective exacerbations in patients with cystic fibrosis / E.F. Shead [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2006. – Vol.174. – P. 306-311.