

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

---

© Урясьев О.М., Шаханов А.В., 2013  
УДК 616.71-007.234:616.248

**ОСТЕОПОРОЗ ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

*О.М. УРЯСЬЕВ, А.В. ШАХАНОВ*

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,  
г. Рязань

---

**OSTEOPOROSIS WITH OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES**

*O.M. URYASEV, A.V. SHAKHANOV*

Ryazan State Medical University, Ryazan

*Бронхообструктивные заболевания тесно связаны с остеопорозом общими факторами риска, едиными звеньями патогенеза и действием применяемых в лечении глюкокортикостероидов, поэтому всем пациентам необходим диагностический поиск остеопороза (выполнение денситометрии и оценка риска переломов по методу FRAX). При выявлении остеопороза препаратами выбора являются азотсодержащие бисфосфонаты, назначение которых снижает риск переломов.*

*Ключевые слова: остеопороз, бронхиальная астма, ХОБЛ.*

---

*Bronchoobstructive diseases are closely associated with osteoporosis by common risk factors, common pathogenesis and corticosteroid treatment. So that all patients need diagnostic search of osteoporosis (bone densitometry and evaluation of fracture risk by the FRAX method). In identifying osteoporosis drugs of choice are nitrogen-containing bisphosphonates, the purpose of which reduce the risk of fractures.*

*Keywords: osteoporosis, asthma, COPD.*

### Введение

Остеопороз – системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящее к повышенной хрупкости и переломам костей [7]. В России при денситометрическом обследовании остеопороз выявляется у 30,5-33,1% женщин и 22,8-24,1% мужчин в возрасте 50 лет и старше [2]. Таким образом, в России более 10 миллионов человек страдает остеопорозом. В последние годы распространённость остеопороза непрерывно увеличивается по всему миру, что отчасти связано с более широким внедрением в практику современных методов диагностики (двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии).

Высокая социальная значимость остеопороза определяется его последствиями – переломами позвонков и костей периферического скелета, ведущими к подъёму заболеваемости, инвалидности и смертности среди лиц пожилого возраста, а значит и к большим материальным затратам в области здравоохранения. Частота переломов, связанных с остеопорозом, повышается с возрастом. Наиболее тяжелые медико-социальные последствия вызваны переломами проксимального отдела бедра: около трети больных погибает в течение первого года после данного перелома, а среди выживших более половины нуждаются в постоянном уходе.

В последние годы были разработаны и внедрены современные принципы диагностики и лечения остеопороза, основанные на измерении минеральной

плотности кости (МПК) с помощью рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии – денситометрии и оценке риска остеопоретических переломов. Для своевременного проведения профилактических мероприятий хорошо очерчены факторы риска остеопороза и переломов [7]:

- возраст старше 65 лет;
- женский пол;
- белая (европеоидная) раса;
- предшествующие переломы при небольшой травме;
- склонность к падениям;
- наследственность (семейный анамнез остеопороза, в частности, перелома шейки бедра);
- системный прием глюкокортикоидов более трех месяцев;
- низкая физическая активность;
- длительная иммобилизация;
- гипогонадизм у мужчин и женщин;
- курение;
- недостаточное потребление кальция;
- дефицит витамина D;
- злоупотребление алкоголем;
- индекс массы тела  $<20 \text{ кг/м}^2$  и/или вес менее 57 кг;
- снижение клиренса креатинина и/или клубочковой фильтрации;
- низкая минеральная плотность костной ткани

Помимо факторов риска в современных исследованиях выделен круг заболеваний, связанных с высоким риском развития остеопороза. Среди них следующие:

- заболевания эндокринной системы (болезнь и синдром Иценко-

Кушинга, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, гипогонадизм, сахарный диабет);

- ревматоидный артрит;
- целиакия;
- хронические воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);
- трансплантация неполых органов (печень, лёгкие, сердце, почки, костный мозг);
- ревматические заболевания (системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит);
- заболевания органов пищеварения (состояние после резекции желудка, мальабсорбция, хронические заболевания печени);
- заболевания почек (хроническая почечная недостаточность, почечный канальцевый ацидоз, синдром Фанкони);
- заболевания крови (миеломная болезнь, талассемия, системный мастоцитоз, лейкозы и лимфомы);
- генетические нарушения (несовершенный остеогенез, синдром Марфана, синдром Элерса–Данло (несовершенный десмогенез), гомоцистинурия и лизинурия);
- хронические обструктивные заболевания лёгких [7].

Особое место среди этого обширного списка принадлежит хроническим обструктивным заболеваниям лёгких, к которым относится хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА). Это связано с широкой распространённостью бронхообструктивных заболеваний и их тесной связью с остеопорозом, которая объясняется наличием общих факторов

риска развития, едиными звеньями патогенеза и влиянием глюкокортикостероидной терапии ХОБЛ и БА. Важно отметить, что развитие остеопороза у больных ХОБЛ и БА происходит и вне зависимости от глюкокортикостероидной терапии. Среди больных заболеваниями лёгких (главным образом ХОБЛ с ОФВ<sub>1</sub> ниже 80% от должной), никогда не получавших ГКС, остеопороз регистрируется в 4 раза чаще, чем в контроле [8].

#### *Особенности патогенеза остеопороза при хронической обструктивной болезни лёгких*

В развитии остеопороза у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями важную роль играют два звена: наличие длительно поддерживающегося воспалительного процесса в бронхах и применение лекарственных средств, способных влиять на процессы костного ремоделирования.

В первую очередь у пациента с ХОБЛ патогенез остеопороза связан с нарушением процессов костного ремоделирования под воздействием воспалительных цитокинов раннего ответа (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и адипокинов, синтезируемых жировой тканью (лептин, адипонектин) [3].

Доказано, что высокий уровень ИЛ-6 играет центральную роль в патогенезе остеопороза с повышенной резорбцией костной ткани, так как ИЛ-6 и подобные ему цитокины стимулируют развитие остеокластов [3]. Увеличенный синтез остеокластов при больших титрах ИЛ-6 ведет к снижению пролиферации остеобластов, недостаточной для заполнения

костных полостей, и формированию снижения костной массы. Другие цитокины, такие как ИЛ-1 и ИЛ-11, ФНО- $\alpha$ , также являются мощными медиаторами остеокластогенеза [2, 8]. ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 способны оказывать стимулирующее влияние в отношении процессов дифференциации макрофагов в остеокласты посредством повышения экспрессии лигандов внутриклеточных факторов транскрипции, тем самым увеличивая число предшественников остеокластов и способствуя их созреванию [1, 5]. Доказано, что ИЛ-1, ИЛ-11 и макрофагальный колониестимулирующий фактор являются более сильными триггерами костной резорбции, чем паратиреоидный гормон [3].

При ХОБЛ отмечается снижение уровня лептина, который в норме стимулирует костное формирование, действуя на костномозговые клетки, увеличивая количество остеобластов и ингибируя дифференцировку адипоцитов [3]. Дефицит данных эффектов ведет к усилению резорбции кости. Помимо этого, к росту резорбции кости ведет повышенный при ХОБЛ уровень адипонектина, который способен самостоятельно оказывать независимый негативный эффект на костную ткань.

#### ***Особенности патогенеза остеопороза при бронхиальной астме***

Течение бронхиальной астмы не сопровождается нарастанием титра вышеупомянутых цитокинов, с чем, по-видимому, связана меньшая встречаемость остеопороза среди больных БА, нежели больных ХОБЛ. Однако

эффекты, описанные для снижения уровня лептина и повышения уровня адипонектина, в полной мере справедливы и для патогенетических механизмов остеопороза при БА.

Однако ведущим звеном развития остеопороза при БА является воздействие базисной противовоспалительной терапии. Согласно глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA), базисными противовоспалительными препаратами, применяемыми для лечения пациентов с бронхиальной астмой, являются ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) [4]. Доказано, что применение высоких доз иГКС (свыше 1 000 мкг в сутки для бекламетазона дипропионата и свыше 750 мкг в сутки для флутиказона), способно приводить к развитию остеопороза у взрослых и замедлению линейного роста у детей. Помимо иГКС в лечении БА применяют системную терапию ГКС (сГКС), обычно при неэффективности иГКС. Считается, что лечение низкими дозами (<5 мг/сут) сГКС существенно не влияет на костную массу, однако есть данные о снижении МПК и при применении меньших доз ГКС. Наиболее быстрая потеря костной ткани развивается в течение первых 6-12 месяцев применения ГКС [8].

Основная особенность стероидного остеопороза, развивающегося при лечении больных БА, – воздействие ГКС на оба процесса, составляющих основу ремоделирования костной ткани: ослабление остеобласт-опосредованного формирования и увеличение остеокласт-опосредованной резорбции кости. ГКС индуцируют апоптоз и по-

давляют образование и активность остеобластов через уменьшение синтеза простагландина E2 [8]. Воздействие ГКС на остеобласты может быть прямым – через активацию или угнетение экспрессии генов самих остеобластов, или опосредованным – через изменение экспрессии или активности факторов роста остеобластов. ГКС в кости действуют не только на процессы ремоделирования, но и снижают синтез коллагена и неколлагеновых белков, а также локальных факторов роста костной ткани (ИПФР-1, ТФР- $\alpha$  и др.).

Помимо непосредственного действия на кость, ГКС усиливают выведение кальция из организма, снижают содержание активных форм метаболитов витамина D и витамин-D-связанного белка, участвующего в процессах кишечной абсорбции кальция. Развивающийся в результате вторичный гиперпаратиреоз, способен стимулировать остеокластопосредованную костную резорбцию. Также ГКС подавляют секрецию половых гормонов, играющих решающую роль в костном обмене [8].

Кроме снижения минеральной плотности кости ГКС оказывают негативное действие и на микроархитектуру. Это приводит к тому, что хрупкость костей при стероидном остеопорозе, выражена сильнее, чем при других формах. Поэтому при денситометрии при подозрении на стероидный остеопороз диагностическим критерием является значение T-критерия ниже – 1,5, в то время как для других форм остеопороза значение T-критерия принимается равным менее – 2,5.

Для развития стероидного остеопороза при БА наибольшее значение имеет суммарная доза ГКС, получаемая пациентом, а также кратность и длительность применяемых курсов сГКС в лечении. Чрезвычайно важен тот факт, что стероидный остеопороз является обратимым, что предопределяет необходимость профилактики и раннего начала терапии этого состояния.

#### *Диагностика остеопороза при бронхообструктивных заболеваниях*

При подозрении на остеопороз диагностический поиск необходимо начинать с оценки факторов риска остеопороза и риска падений, так как последние играют немаловажную роль в формировании низкоэнергетических переломов у пациентов. К ним относятся: немощность, низкая физическая активность, нарушения зрения, нарушения сна, патология суставов, прием препаратов, вызывающих головокружение или нарушение баланса тела. Целью диагностического поиска является не только установление факта остеопороза и его тяжести, но и исключение сходных по клинике заболеваний (миелома, остеомалация и др.) [7].

Для инструментальной диагностики остеопороза применяется рентгенография позвоночника и денситометрия. Стандартная рентгенография используется в основном для выявления компрессионных переломов позвонков и позволяет выявить остеопороз при потере более 30% костной массы, т.е. уже на поздних стадиях заболевания [8]. Золотым стандартом диагностики является метод двухэнергетической

рентгеновской абсорбциометрии (денситометрии), при котором исследуются позвоночник и проксимальный отдел бедренной кости. При невозможности такого исследования допустимо применять рентгеновскую денситометрию дистальной трети костей предплечья. Критерием остеопороза является снижение Т-критерия ниже -2,5 стандартных отклонений (ниже -1,5 при диагностики стероидного остеопороза) [7]. Для женщин в менопаузе и мужчин предпочтительнее применять Z-критерий.

Помимо денситометрии решение о начале лечения может быть принято на основе подсчета FRAX – 10-летнего абсолютного риска (вероятности) перелома проксимального отдела бедра либо основных остеопоротических переломов (проксимального отдела бедра, дистального отдела предплечья, позвоночника и шейки плеча) ([www.shef.ac.uk/FRAX/index.jsp?lang=rs](http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.jsp?lang=rs)) [7].

#### ***Лечение остеопороза при бронхообструктивных заболеваниях***

Обязательным компонентом лечения остеопороза являются препараты кальция и витамина D. Суточное поступление кальция (с учетом продуктов питания) должно быть 1000-1500 мг, а витамина D – 800-2000 М [7].

При назначении патогенетической терапии препаратами выбора при остеопорозе при обструктивных заболеваниях являются азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ризедронат и золедроновая кислота), аналоги пирофосфата, которые связываются с гидроксипатитом в местах костного

ремоделирования и ингибируют костную резорбцию [6]. Бисфосфонаты способны снижать риск развития низкоэнергетических переломов у пациентов с остеопорозом и контролировать заболевание, однако они не приводят к излечению остеопороза.

В качестве препаратов второй линии при лечении остеопороза при ХОБЛ и БА рассматриваются препараты кальцитонина лосося [6]. Они применяются в случае наличии противопоказаний или развития побочных эффектов при приеме бисфосфонатов. Кальцитонин лосося снижает риск, как позвоночных переломов, так и переломов шейки бедра, кроме того, обладает анальгетическим эффектом, что особенно важно у больных с компрессионными переломами. Также в качестве альтернативы бисфосфонатам может применяться стронция ранелат.

Перспективным в лечении остеопороза при ХОБЛ и БА является препарат деносуаб, селективно связывающий регулятор образования остеокластов (лиганд RANK), вследствие чего снижающий скорость разрушения костной ткани, повышающий МПК и значительно уменьшающий вероятность новых позвоночных, внепозвоночных переломов и переломов шейки бедра.

#### ***Особенности профилактики остеопороза при применении иГКС***

Для предупреждения развития остеопороза при применении иГКС рекомендуется:

- использовать максимально низких дозы иГКС, контролирующие БА;
- использовать спейсеры для уменьшения локальных эффектов иГКС;

- полоскать полость рта после ингалирования ГКС;
- употреблять достаточное количество кальция с пищей;
- рассмотреть возможность профилактического назначения препаратов кальция с витамином D3;
- при необходимости повышения дозы иГКС: 1) определить приверженность пациента к проводимому лечению; 2) оценить технику ингалирования препаратов; 3) оценить возможные триггеры, которые могут поддерживать тяжесть БА; 4) рассмотреть возможность добавления пролонгированных  $\beta$ -агонистов или других базисных препаратов вместо повышения дозы иГКС.

### Заключение

Таким образом, бронхообструктивные заболевания тесно ассоциированы с остеопорозом. Для своевременного предупреждения переломов у всех пациентов с ХОБЛ и БА необходимо проводить оценку факторов риска остеопороза и падений, выполнять расчет 10-летней вероятности переломов по методу FRAX с целью принятия решения о начале терапии и рекомендовать больным проведение денситометрии, при доступности данной методики. Всем пациентам с выявленной остеопенией показан прием препаратов кальция и витамина D3, а при выявлении остеопороза – показано раннее назначение патогенетических антиостеопоретических препаратов, в первую очередь бисфосфонатов. Важную роль в ведении пациента имеет правильное лечение основного заболевания, т.к. уменьшение активности

воспалительного процесса неизбежно повлечет за собой нормализацию процессов ремоделирования кости.

### Литература

1. Березин А.К. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск / А.К. Березин // Укр. мед. часопис. – 2009. – № III/IV. – С. 62-68.
2. Болотнова Т.В. Остеопороз и кардиоваскулярная патология: особенности сочетанного течения / Т.В. Болотнова, Н.Г. Платицына, О.Н. Кусливая // Вестник Тюменского государственного университета. – 2013. – № 6. – С. 166-173.
3. Верткин А.Л. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинко-фармакологические ниши рофлумаида / А.Л. Верткин, А.С. Скотников, О.М. Губжокова // Лечащий врач. – 2013. – № 11. – С. 85-88.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011г.) / под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с., ил.
5. Кочеткова Е.А. Роль матриксной металлопротеиназы-9 в патогенезе остеопороза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Е.А. Кочеткова [и др.] // Терапевтический архив. – 2012. – № 8. – С. 37-40.
6. Мачарадзе Д.Ш. Современные подходы к терапии глюкокортикостероид-индуцированного остеопороза у больных астмой / Д.Ш. Мачарадзе, Д.Р. Хачапуридзе, Я.Р. Сепиашвили // Астма. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 75-82.

7. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с. – (Серия «Клинические рекомендации»).

8. Шапорова Н.Л. Вторичный остеопороз у пациентов с хронической обструктивной патологией легких / Н.Л. Шапорова, В.Н. Трофимов // Медицинский совет. – 2013. – № 11. – С. 54-57.

---

**Сведения об авторах**

Урясев Олег Михайлович – канд. мед. наук, доц., зав. кафедрой факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней и фармакотерапии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: uryasev08@yandex.ru.

Шаханов А.В. – ординатор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней и фармакотерапии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.