

РАЗЛИЧИЯ В МЕТАБОЛИЗМЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, И ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

О.А. Марданова^{1,2}, Н.И. Кокина^{1,2}, Л.Л. Шептулина²,
А.Г. Серова³, И.А. Соколова², В.Т. Ивашкин^{1,2}

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

²клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко университетской
клинической больницы № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова;

³университетская клиническая больница № 3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Контакты: Ольга Андреевна Марданова mardanova_o@mail.ru

Цель исследования — сравнение активности метаболизма костного скелета у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) мужского пола и женщин постменопаузального периода.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование, включившее 33 мужчин в возрасте старше 55 лет с ХОБЛ и 33 женщины, не имеющие заболеваний органов дыхания, аналогичного возраста. Пациентам были проведены общее-клиническое обследование, рентгеновская денситометрия, исследование функции внешнего дыхания, определение в крови уровней остеокальцина и С-телопептидов.

Результаты. У мужчин с ХОБЛ Т-критерий шейки бедра был ниже, чем у женщин в постменопаузе без заболеваний легких: $-1,05 \pm 0,85$ и $-0,36 \pm 1,24$ стандартных отклонений соответственно ($p < 0,05$). Уровень остеокальцина у мужчин также оказался ниже, а содержание С-телопептидов — достоверно выше, чем у женщин ($p < 0,05$).

Закключение. У мужчин, страдающих ХОБЛ, минеральная плотность шейки бедренной кости оказалась достоверно ниже, чем у женщин в постменопаузе без заболеваний легких той же возрастной группы. Кроме того, у пациентов с ХОБЛ уровень маркера активности остеобластов был достоверно ниже, а остеокластов, наоборот, выше, чем у женщин в постменопаузе. Следовательно, у пациентов с ХОБЛ требуется иной подход к профилактике и лечению остеопороза.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, постменопауза, остеопороз, минеральная плотность костной ткани

THE DIFFERENCES OF BONE METABOLISM IN MALES WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND POSTMENOPAUSAL FEMALES

O.A. Mardanova^{1,2}, N.I. Kokina^{1,2}, L.L. Sheptulina²,
A.G. Serova³, I.A. Sokolina², V.T. Ivashkin^{1,2}

¹Department of Propaedeutics of Internal Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;

²Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology named after V.K. Vasilenko

³Clinical Hospital № 3 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Aim — to compare bone metabolism activity in males with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and postmenopausal females.

Materials and methods. The prospective cohort study was conducted. 33 male patients with COPD over 55 years old and 33 female patients without respiratory diseases over 55 were included. General examination, clinical and biochemical blood analyses, densitometry of lumbar spine and proximal part of left femoral bone, respiratory function, osteocalcin and C-telopeptides blood levels have been performed to the patients.

Results. Male patients with COPD had lower T-score for the femoral neck than postmenopausal female patients without pulmonary disorders, (-1.05 ± 0.85 SD and -0.36 ± 1.24 SD respectively, $p < 0.05$). Osteocalcin level in males with COPD was significantly higher and C-telopeptides level was significantly lower than in postmenopausal females ($p < 0.05$).

Conclusion. Male patients with COPD have lower T-score for the femoral neck than postmenopausal females without pulmonary disorders of the same age. Furthermore osteoclasts in COPD patients seem to be more activated than in postmenopausal females, on the contrary osteoblasts activity is significantly depressed. Therefore it is necessary to use another approach of prevention and treatment of osteoporosis in patients with COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, postmenopause, osteoporosis, bone mineral density

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является широко распространенным заболеванием как в мире, так и в Российской Федерации. В период с 1970 по 2002 г. уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний снизился с 63 до 52 %, в то время как смертность от ХОБЛ возросла в 2 раза [1].

Согласно определению ХОБЛ, сформулированному в глобальной инициативе по диагностике, лечению и профилактике (GOLD), помимо поражения легких, для нее характерно развитие системных проявлений [2, 3], в частности остеопороз. По данным ряда исследований, частота возникновения остеопороза при ХОБЛ выше, чем в популяции [4], не только в результате лечения, но в связи с патогенетическими особенностями заболевания. Установлено, что у мужчин с ХОБЛ частота возникновения переломов позвонков в 2,6, а шейки бедра — в 1,4 раза выше, чем у мужчин того же возраста без ХОБЛ [5].

Считается, что основными причинами снижения минеральной плотности кости (МПК) при ХОБЛ, помимо приема глюкокортикостероидов (ГКС), являются низкая физическая активность, табакокурение, уменьшение уровня половых гормонов, гиперкапния и гипоксия, снижение массы тела, наличие хронического системного воспаления [6].

У женщин в постменопаузе вследствие дефицита эстрогена происходит активация остеокластов с увеличением костной резорбции, в связи с чем значительно возрастает количество остеобластов [7].

Целесообразным представляется сравнение частоты развития остеопороза у больных ХОБЛ и женщин в постменопаузе, так как для последних характерна более высокая частота возникновения остеопороза, чем в популяции, что признано во всем мире одной из важнейших проблем здравоохранения. Именно для постменопаузального остеопороза разработаны наиболее четкие рекомендации по диагностике и лечению, которые не всегда обоснованно применяются при других видах остеопороза. Сравнение активности остеобластов и остеокластов при остеопорозе на фоне ХОБЛ с постменопаузальным остеопорозом может помочь определить приоритетные направления лечения.

Цель исследования — сравнение активности метаболизма костного скелета у больных ХОБЛ мужского пола и женщин постменопаузального периода.

Материалы и методы

В основную группу были включены мужчины в возрасте старше 55 лет, имевшие ХОБЛ II–IV стадии (объем форсированного выдоха за 1 с — $\text{ОФВ}_1 < 80\%$, отношение ОФВ_1 к форсированной жизненной емкости легких — $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70\%$), которая развилась в результате табакокурения. В группу сравнения были набраны женщины старше 55 лет с длительностью постменопаузы > 5 лет.

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. От всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения для основной группы и группы сравнения служили следующие:

- 1) сочетанные заболевания органов дыхания (рак, туберкулез, бронхиальная астма, пневмония, пороки развития легких и др.);
- 2) прием системных ГКС до поступления в клинику;
- 3) злокачественные новообразования любой локализации;
- 4) заболевания паращитовидных желез, в том числе в анамнезе;
- 5) острые или обострившиеся хронические воспалительные заболевания других органов и систем;
- 6) хроническая печеночная и почечная недостаточность;
- 7) прием до поступления в клинику препаратов для профилактики и лечения остеопороза (бисфосфонаты, препараты стронция, кальций, витамин D, кальцитонин);
- 8) злоупотребление алкоголем (> 400 мл в пересчете на чистый этанол в неделю);
- 9) прием препаратов, оказывающих влияние на метаболизм кальция, — антиконвульсанты, гепарин, анаболические стероиды.

Также критериями исключения для группы сравнения являлись заместительная гормональная терапия половыми гормонами и ранняя менопауза (в возрасте до 45 лет).

В соответствии с критериями были отобраны 33 мужчины старше 55 лет (средний возраст $65 \pm 10,2$ года), имевшие II–IV стадии ХОБЛ (табл. 1), и 33 женщины без заболеваний органов дыхания аналогичного ($62 \pm 6,4$ года) возраста, средняя длительность постменопаузы составляла $11,7 \pm 6,3$ года (табл. 2).

Достоверных различий по возрасту, индексу массы тела, частоте развития сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в группах не выявлено. Пятнадцать больных ХОБЛ получали базисную терапию ингаляционными ГКС (ИГКС). Длительность терапии составляла от 0,5 года до 10 лет, приблизительная суммарная доза в пересчете на беклометазон составила от 150 до 10 000 мг, средняя — 1930 ± 432 мг.

Проведены клинический и биохимический анализ крови. Сатурация кислорода капиллярной крови измерялась при помощи напалечного пульсоксиметра MD300 C1C. Исследование функции внешнего дыхания при помощи спирографии и бодиплетизмографии выполняли на аппарате MasterScreen Body, Erich Jaeger GMBH. Оценка МПК осуществлялась посредством двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Lunar iDXA ME+200142 с определением Т-критерия шейки бедренной кости и поясничных

Таблица 1. Характеристика пациентов основной группы — мужчин с ХОБЛ

Показатель	Значение № 1 (n = 33)	Значение № 2 (n = 22)
Средний возраст, лет	65 ± 10,2	64,5 ± 10,2
ОФВ1, %	50,5 ± 18,5	53,6 ± 17,8
Стадия ХОБЛ, n (%):		
II	13 (39,4)	9 (40,9)
III	8 (24,2)	5 (25,7)
IV	12 (36,4)	8 (36,4)
Индекс курящего человека	300 ± 119	290 ± 109
Индекс пачко-лет	50,1 ± 23,7	48,8 ± 18,4
Дыхательная недостаточность I степени, n (%)	12 (36,4)	8 (36,4)
Отсутствие дыхательной недостаточности, n (%)	21 (63,6)	14 (63,6)

Таблица 2. Характеристика пациенток группы сравнения — женщин в постменопаузе без заболеваний органов дыхания

Показатель	Значение № 1 (n = 33)	Значение № 2 (n = 22)
Средний возраст, лет	62 ± 6,4	62,2 ± 6,4
Продолжительность постменопаузы, лет	11,3 ± 6,7	11,7 ± 6,8

позвонков. Уровень остеокальцина в сыворотке крови устанавливали при помощи иммуноферментного набора IDS 434-3000 N-MID Osteocalcin ELISA для количественного определения остеокальцина в сыворотке и плазме человека. Содержание С-телопептидов в сыворотке крови определяли в Центре молекулярной диагностики методом иммунохемотофлуоресценции с использованием реактивов и анализатора Roche Bone Markers for Elecsys® analysers.

Для статистической компьютерной обработки данных применяли пакет программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft, Inc., 2001, США).

Результаты и обсуждение

По результатам рентгеновской абсорбциометрии, среди мужчин, страдающих ХОБЛ, нормальная МПК наблюдалась у 6 (27,3%) больных, снижение МПК до уровня остеопении — у 7 (31,8%), до уровня остеопороза — у 9 (40,9%). В группе женщин в постменопаузе нормальная МПК была выявлена у 14 (43,75%), остеопении — у 8 (25%), остеопороз — у 10 (31,25%) пациенток (рис. 1).

При сравнении МПК шейки бедра в двух группах было отмечено, что у мужчин с ХОБЛ Т-критерий шей-

ки бедра оказался значимо ниже ($-1,05 \pm 0,85$ стандартных отклонений), чем у женщин в постменопаузе без заболеваний легких ($-0,36 \pm 1,24$), $p = 0,043$ (рис. 2).

Различий в минеральной плотности поясничных позвонков не обнаружено: у мужчин с ХОБЛ значение Т-критерия поясничных позвонков $L_{II}-L_{IV}$ составило $-0,72 \pm 1,85$, а у женщин в постменопаузе без заболеваний легких — $-0,36 \pm 1,71$ стандартных отклонений.

Далее у пациентов определяли уровни сывороточного остеокальцина (как маркера активности остеобластов) и С-телопептидов (как показателя активности остеокластов).

Содержание остеокальцина у мужчин оказалось значимо ниже ($13,03 \pm 9,9$ нг/мл), чем у женщин ($21,02 \pm 12,7$ нг/мл), $p = 0,01$. В то же время уровень С-телопептидов у мужчин был выше (медиана — 0,55 нг/мл, интерквартильный размах — от 0,29 до 0,65 нг/мл), чем у женщин (медиана — 0,45 нг/мл, интерквартильный размах — от 0,18 до 0,52 нг/мл), $p = 0,044$ (рис. 3).

В основной группе прием ИГКС не оказал статистически значимого влияния на активность остеобластов, чего нельзя сказать о β_2 -агонистах. У больных, систематически принимавших β_2 -агонисты ($n = 9$), уровень остеокальцина был значимо ниже, чем таковой у не получавших их пациентов ($n = 24$): $9,19 \pm 7,6$ нг/мл против $16,3 \pm 9,45$ нг/мл ($p = 0,022$). Однако при сравнении уровня остеокальцина у мужчин с ХОБЛ, не принимавших β_2 -агонисты ($n = 24$), и женщин в постменопаузе ($n = 33$) различие осталось статистически значимым ($p = 0,044$).

Прием ИГКС и β_2 -агонистов не оказал существенного влияния на содержание С-телопептидов.

При анализе данных обеих групп была выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная связь МПК шейки бедра с возрастом больных ($n = 54$, $r = -0,58$, $p < 0,001$). При анализе группы женщин выяснилось, что МПК шейки бедра закономерно зависела от длительности менопаузы ($n = 32$, $r = -0,52$, $p = 0,003$).

При анализе данных двух групп ($n = 54$) отмечалась положительная корреляционная связь Т-критерия шейки бедра с ИМТ ($r = 0,43$, $p = 0,002$).

Полученные результаты подтверждают выраженную активацию остеокластов при ХОБЛ, что соответствует сведениям, представленным в научной литературе. По данным Центра молекулярной диагностики, где проводилось определение уровня С-телопептидов, для мужчин нормальные значения составляют $< 0,30$ нг/мл, для женщин репродуктивного возраста показатель ниже ($< 0,28$ нг/мл), а в постменопаузе верхней границей нормы считается 0,32 нг/мл. У мужчин с ХОБЛ значения превышали верхнюю границу нормы в 2 раза.

Значимой корреляции уровней сывороточного остеокальцина и С-телопептидов с показателями МПК не выявлено. Наблюдалась лишь тенденция к снижению концентрации остеокальцина и повышению —

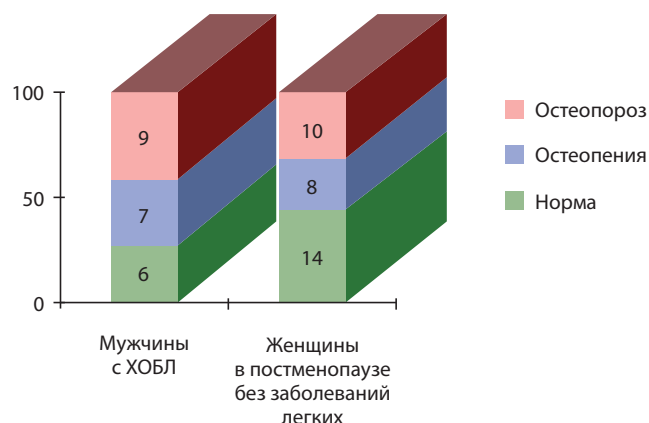


Рис. 1. Показатели МПК у мужчин с ХОБЛ и женщин в постменопаузе без заболеваний легких

С-телопептидов при снижении МПК шейки бедра ($n = 54$, $r = 0,32$ и $-0,406$ соответственно, $p > 0,05$).

По результатам проведенного исследования было установлено, что частота развития остеопении и остеопороза при ХОБЛ составляет 31,8 и 40,9% соответственно. По данным литературы, остеопению у больных ХОБЛ обнаруживают в 35–72%, остеопороз — в 30–60% случаев [8–10]. Российские эпидемиологические исследования показали, что в возрастной группе старше 50 лет остеопороз встречается у 30–33% женщин и 22–24% мужчин, что при нынешней численности населения составляет > 10 млн человек [11]. Следовательно, выявленная у больных ХОБЛ частота развития остеопороза превышает среднестатистическую частоту его возникновения у женщин в постменопаузе.

Согласно данным литературы, сывороточные маркеры костного метаболизма определяют для общей оценки активности остеобластов и остеокластов, в первую очередь для контроля эффективности проводимой терапии остеопороза [6, 7]. Отмечено, что у женщин в постменопаузе повышается в крови как уровень маркеров резорбции, так и (компенсаторно) синтеза кости [7].

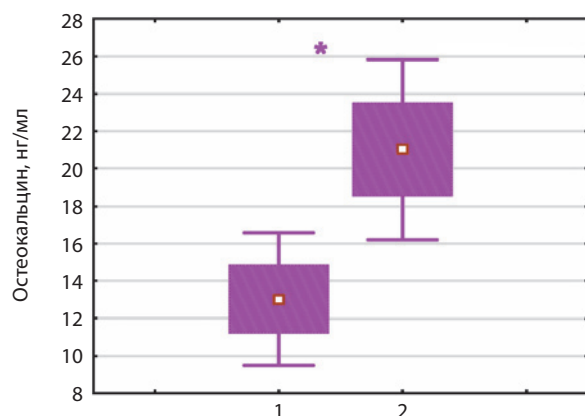


Рис. 3. Уровни остеокальцина и С-телопептидов у мужчин с ХОБЛ и женщин в постменопаузе без заболеваний легких (1 — мужчины с ХОБЛ, 2 — женщины в постменопаузе без заболеваний легких; $*p < 0,05$)

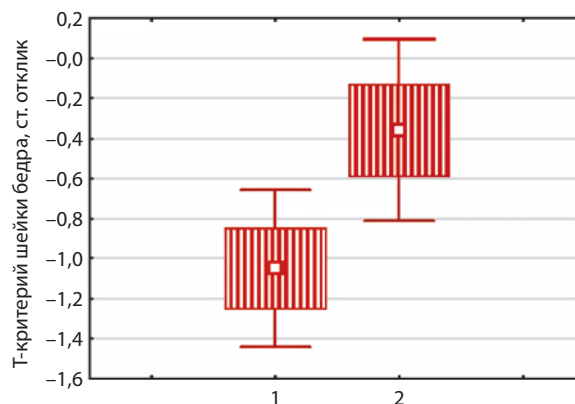


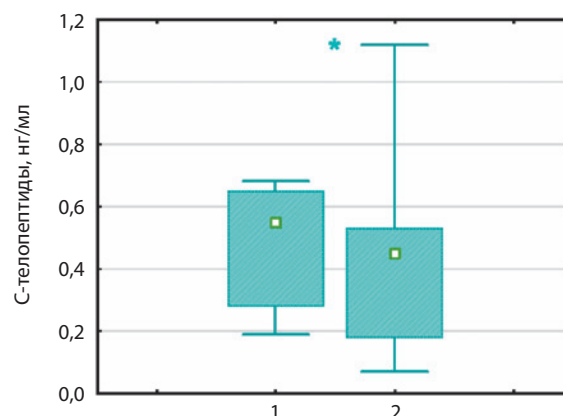
Рис. 2. Т-критерий шейки бедра у мужчин с ХОБЛ и женщин в постменопаузе без заболеваний легких (1 — мужчины с ХОБЛ, 2 — женщины в постменопаузе без заболеваний легких)

В проведенном нами исследовании у больных ХОБЛ уровень остеокальцина был значимо ниже ($p < 0,05$), чем у женщин в постменопаузе, что, вероятно, свидетельствовало об угнетении синтетической активности остеобластов. Уровень С-телопептидов, напротив, был выше ($p < 0,05$), следовательно, остеокласты были активированы сильнее.

Заключение

Частота развития остеопении и остеопороза у мужчин, страдающих ХОБЛ, не отличается от таковой у женщин того же возраста с длительностью постменопаузы > 5 лет без заболеваний органов дыхания ($p > 0,05$). Однако среднее значение Т-критерия шейки бедра у мужчин с ХОБЛ статистически значимо ниже, чем у женщин в постменопаузе ($p < 0,05$).

У больных ХОБЛ наблюдается более низкий уровень остеокальцина ($p < 0,05$) и более высокий — С-телопептидов ($p < 0,05$) по отношению к группе сравнения, что может свидетельствовать об угнетении активности остеобластов и повышении активности остеокластов у таких пациентов.



Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Jemal A., Ward E., Hao Y., Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *JAMA* 2005; 294:1255–9.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2008 г.). Пер. с англ. Под ред. А.С. Белевского. М.: Атмосфера, 2009.
3. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера, 2008.
4. Дворецкий Л.И., Чистякова Е.М. Остеопороз у больных ХОБЛ: коморбидность или системное проявление? *Consilium Medicum* 2007;9(12):42–8.
5. Dam T.T., Harrison S., Fink H.A., et al.; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos Int* 2010;21(8):1341–9.
6. Дворецкий Л.И., Чистякова Е.М., Рубин М.П. Состояние минеральной плотности кости у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2007;(3):48–55.
7. Singer F.R., Eyre D.R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med* 2008;75(10):739–50.
8. Ревматология: клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
9. Nuti R., Siviero P., Maggi S., et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. *Osteoporos Int* 2009;20(6):989–98.
10. Maggi S., Siviero P., Gonnelli S., et al.; EOLO Study Group. Osteoporosis risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO study. *J Clin Densitom* 2009;12(3):345–52.
11. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. 2-е изд., перер. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.