

# МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 18 ЛЕТ

Войтко Т.А., Митьковская Н.П.

*Кафедра кардиологии и внутренних болезней*

*УО «Белорусский государственный медицинский университет*

*г. Минск, Республика Беларусь*

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).

Прогресс в диагностике и лечении МВ привел к значительным изменениям продолжительности жизни при этом заболевании. В настоящее время медиана выживаемости в большинстве стран мира достигла 30-40 лет, отмечается также и рост 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.

Снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) у пациентов с МВ было впервые 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. У пациентов с МВ в период обострения легочной инфекции отмечено повышение числа потенциальных предшественников остеокластов в периферической крови, которое снижалось 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]. Haworth С. и соавторы показали в своих исследованиях, что уровень IL-6 сыворотки крови является независимым предиктором изменения костной массы в течение года [7]. Данные большинства регистров больных МВ в западных странах, регулярно обновляемых, также показывают, что остеопороз — неотъемлемое осложнение МВ, ассоциированное с взрослением больных. Остеопороз и связанные с ним низкотравматичные переломы - существенная 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, особенно переломов позвонков. 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 противоостеопоротических препаратов, таких как препараты паратгормона, может быть перспективно в лечении больных муковисцидозом.

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

**Материалы и методы.** Обследовано 35 пациентов с МВ в возрасте (14 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 21 до 33 лет (средний возраст  $25,7 \pm 2,7$  лет), находящихся на диспансерном учете пульмонологическом центре УЗ «Минский консультационно-диагностический центр». Все пациенты имеют смешанную форму заболевания. Базисная терапия проводится согласно протоколам лечения МЗ РБ № 142 от 25.02.2007 и включает 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. и ингаляционно; обязательное проведение физиокинезитерапии с проведением ингаляций физиологического раствора или гипертонических растворов (5% или 7% р-р хлорида натрия) 2-4 раза в сутки с последующим проведением кинезитерапии, дыхательной гимнастики по индивидуальным программам.

Всем пациентам проводилась двуэнергетическая рентгеновская абсорбциметрия (dual-energy X-ray absorptiometry - DXK) поясничного отдела позвоночника (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>), шейки бедра и проксимального отдела бедра с последующей оценкой МПК по Z – критерию. Проводилось измерение антропометрических показателей (определение веса и роста) с вычислением индекса массы тела (ИМТ) или индекс Quetelet по формуле:  $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$ . Проводилось исследование функции внешнего дыхания (для анализа использовались показатели объема форсированного выдоха за 1 секунду – ОФВ<sub>1</sub>, жизненной функции легких – ЖЕЛ, остаточного объема – ООЛ), а также бактериологическое исследование мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам и насыщение крови кислородом (Sp O<sub>2</sub>). Изучалось содержание в сыворотке крови уровня кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, креатинина.

**Полученные результаты.** Индекс ИМТ у взрослых пациентов с МВ в среднем по группе составил  $19,3 \pm 5,5$  кг/м<sup>2</sup>. Однако для этого показателя была характерна широкая вариабельность: диапазон значений ИМТ составлял от 14,9 до 28 кг/м<sup>2</sup>. У большинства пациентов – 63% (n=22) ИМТ был в пределах нормы (более 18,5 кг/м<sup>2</sup>), а в 37% (n=13) ИМТ был снижен. При анализе показателей спирограммы выявлены нормальные показатели ОФВ<sub>1</sub> у 40% пациентов (n=14); умеренное снижение ОФВ<sub>1</sub> от 80% до 60% – у 28,5% (n=10); показатели ОФВ<sub>1</sub> от 60% до 35% (тяжелые) - у 11,5% (n=4); значения ОФВ<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> у женщин –  $65,7 \pm 5,3\%$  должного, у мужчин –  $70,4 \pm 4,3\%$  должного. Отмечено увеличение показателя ООЛ (среднее значение -  $219,2 + \dots 51,6\%$  от должного) при снижении ОФВ<sub>1</sub>. Отмечена зависимость показателей ИМТ, ОФВ<sub>1</sub>, ООЛ: со снижением ИМТ происходит более выраженное снижение показателя ОФВ<sub>1</sub> и нарастание величины ООЛ, что свидетельствует о значительных функциональных нарушениях и тяжелом течении заболевания. Было показано, что ИМТ и показатель вентиляционной способности лёгких (ОФВ<sub>1</sub>) у пациентов с МВ являются достоверными факторами риска летального исхода. При снижении ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup> 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* отмечается 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 кг/м<sup>2</sup> (среднее значение  $17,2 \pm 0,2$  кг/м<sup>2</sup>) и показатель ОФВ<sub>1</sub> составил в среднем  $46,1 \pm 4,2\%$ . Пациенты с хроническим высевом *P. Aeruginosa*, особенно мукоидного штамма, имеют более низкие показатели ИМТ ( $17,8 \pm 1,2$  кг/м<sup>2</sup>) и ОФВ<sub>1</sub> ( $55,8 \pm 1,2\%$ ) по сравнению со средними значениями в группе.

Прослеживалась отчетливая связь уровня МПК с дефицитом массы тела и тяжестью заболевания. При определении МПК поясничного отдела позвоночника (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>), 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 кг/м<sup>2</sup>, отмечалось тяжелое течение заболевания с частыми (не менее 4 раз в год) обострениями и высеvom из мокроты *P. Aeruginosa* (чаще мукоидного штамма) или *Achromobacter*, а также тяжелыми и крайне тяжелыми нарушениями функции внешнего дыхания. У половины пациентов – 54,3% (n=19) определялись нормальные значения МПК (показатели Z – критерия - от +2,5 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 высеvom из мокроты *S. Aureus* или *P. aeruginosa* (немукоидные штаммы). В одном случае (2,8%) были выявлены нормальные показатели МПК при низких значениях ИМТ (при этом у пациента отмечался хронический высеv *S. Aureus*, нечастые обострения бронхолегочного процесса, умеренные нарушения ФВД, невыраженная панкреатическая недостаточность). Частота встречаемости снижения МПК не зависела от пола и возраста. При проведении определения в сыворотке крови уровня фосфора, креатинина у всех обследованных пациентов были зарегистрированы их нормальные значения: уровень фосфора составил 1,2±0,21 ммоль/л, креатинина - 58 ± 43 ммоль/л. Снижение уровня кальция было выявлено у 5 пациентов (14,3%) до 1,87 ± 0,12 ммоль/л, повышение уровня щелочной фосфатазы – у 15 (42,3%) до 125,3 ± 12,4 ммоль/л. У всех пациентов со снижением уровня кальция был выявлен остеопороз. Не было установлено тесной взаимосвязи между показателями уровня щелочной фосфатазы и развитием остеопении.

#### **Заключение:**

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

#### **Список литературы:**

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.– 92 с.
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.

