

УДК 616.24-06:616.71-007.234

Е.А. Кочеткова<sup>1</sup>, Р. Кесслер<sup>2</sup>, В.А. Невзорова<sup>1</sup>, Ю.В. Майстровская<sup>1</sup>, Ж. Массард<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), <sup>2</sup> Университет им. Луи Пастера (4 rue Blaise Pascal F-67070 Strasbourg Cedex, Франция)

## СТРУКТУРА ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ, ОЖИДАЮЩИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ЛЕГКИХ

*Ключевые слова: остеопороз, эмфизема, муковисцидоз, трансплантация.*

Оценивали минеральную плотность костной ткани у 45 пациентов с различной терминальной легочной патологией, ожидающих пересадку легких. Снижение минеральной плотности костной ткани до уровня остеопении и остеопороза зарегистрировано в большинстве случаев (89%). Нормальные показатели минеральной костной плотности были только у 5 пациентов (11%). Наиболее низкие средние значения минеральной костной плотности как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости зарегистрированы в группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и эмфиземой, что достоверно отличалось от аналогичных показателей в группах больных фиброзом легких, муковисцидозом и другой терминальной легочной патологией.

Как известно, остеопороз является тяжелым системным осложнением респираторной патологии. Поэтому потеря костной ткани и атравматические переломы являются важной пре- и посттрансплантационной проблемой в целом и клинической пульмонологии в частности. Традиционно большинство исследований посвящено проблеме остеопороза, ассоциированного с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой и эмфиземой. Вместе с тем большой интерес представляет изучение костной ткани у больных другими хроническими прогрессирующими заболеваниями легких — интерстициальные болезни, муковисцидоз, первичная легочная гипертензия, бронходилатация. Гипогонадизм, ограниченная физическая активность, бедный нутритивный статус, приводящий к дефициту витамина D и абсорбции кальция при муковисцидозе, курение, длительная терапия кортикостероидами, гипоксемия, а также патофизиологические механизмы системного воспаления могут негативно влиять на костный обмен и являются предикторами остеопороза у таких пациентов [1, 4, 7, 11]. Так, в группе лиц с терминальной стадией легочной патологии, ожидающих пересадку, в 30% случаев зарегистрирован остеопороз в поясничном отделе позвоночника, в 40% случаев — в шейке бедренной кости. Основной процент остеопоротических переломов (29%) приходится на пациентов с терминальной стадией хронической обструктивной болезни легких и эмфиземой [3].

На сегодняшний день кандидатами для легочной трансплантации являются пациенты с терминальной стадией хронической обструктивной болезни легких,

муковисцидозом, эмфиземой, первичной легочной гипертензией, фиброзом и интерстициальными заболеваниями легких. Прогрессирующая потеря костной ткани и переломы представляют серьезную угрозу для снижения качества жизни пациентов и после легочной трансплантации, поэтому первоначально останавливать потерю посттрансплантационной минеральной плотности кости необходимо уже у кандидатов для данной процедуры.

Цель нашего исследования состояла в оценке минеральной плотности костной ткани у пациентов с различной терминальной легочной патологией, ожидающих пересадку легких.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 45 историй болезни пациентов в возрасте от 18 до 68 лет (в среднем —  $47,9 \pm 13$ , 5 лет) с терминальной легочной патологией, ожидающих пересадку легких и находившихся на обследовании в Service de Pneumologie des Hopitaux Universitaires de Strasbourg с 2005 по 2007 г. У 11 человек была кислородозависимая конечная стадия муковисцидоза, у 8 — хроническая обструктивная болезнь легких, у 9 — эмфизема, у 9 — фиброз легких, у 3 — первичная легочная гипертензия, у 3 — дилатация бронхов, у 1 — облитерационный бронхолит и еще у 1 — лимфангиолейомиоматоз. Учитывая, что выборка больных первичной артериальной гипертензией, дилатацией бронхов, лимфангиолейомиоматозом и облитерационным бронхолитом была статистически малочисленная, мы объединили их в группу с другой терминальной легочной патологией. Среди пациентов было 14 женщин в возрасте от 27 до 69 лет и 31 мужчина в возрасте от 18 до 68 лет (табл. 1). Все данные собирались от момента поступления для первоначального обследования и до трансплантации легких. История переломов получена при опросе пациентов и на основании дополнительного рентгенологического анализа. 27 пациентов (60%) принимали препараты, которые могли оказать негативное влияние на костную ткань и костный метаболизм: 19 — глюкокортикоиды (как системные, так и ингаляционные) и 8 — диуретики. До начала обследования 12 человек получали бисфосфонаты, 3 — добавки кальция и витамина D, 2 — активные метаболиты витамина D и 1 — гормонозаместительную терапию. Остальные пациенты до начала исследования не подвергались какой-либо антирезорбтивной терапии.

Минеральная плотность костной ткани оценивалась с помощью двухэнергетической рентгеновской

Невзорова Вера Афанасьевна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой терапии ФПК и ППС ВГМУ; тел.: 8 (4232) 45-63-67; e-mail: vgm.u.nauka@mail.ru.

абсорбциометрии (Hologic). Мы исследовали две зоны интереса: поясничный отдел позвоночника (L2–L4) и недоминантную шейку бедренной кости. Результаты исследования в граммах на квадратный сантиметр и в стандартных отклонениях (T-score). T-критерий оценивался как количество стандартных отклонений от пиковой костной массы. Дефиниции остеопенического синдрома проводились в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: T-критерий в диапазоне от  $-1$  до  $-2,5$  SD свидетельствовал в пользу остеопении,  $-2,5$  SD – остеопороза. Нормальные показатели костной плотности соответствовали T-критерию больше  $-1$  SD. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 6.

**Результаты исследования и обсуждение полученных данных.** На сегодняшний день в литературе широко обсуждается вопрос о проблеме как предтрансплантационного, так и посттрансплантационного остеопороза у пациентов с терминальной стадией легочной патологии. Высокая частота остеопении и остеопороза (29–50%) установлена у больных терминальной стадией различных хронических легочных заболеваний, являющихся кандидатами для трансплантации легких [9]. Так, в группе лиц с терминальной стадией легочной патологии (хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз, интерстициальные болезни легких) в 30% случаев зарегистрирован остеопороз в поясничном отделе позвоночника, в 49% случаев – в шейке бедренной кости. Аналогичные данные представлены и R. Aris et al. [3]. Авторами установлено, что 32% пациентов до легочной трансплантации имели остеопороз поясничного отдела позвоночника и 54% – остеопороз шейки бедренной кости. И только у 3% больных зарегистрированы нормальные показатели минеральной плотности кости.

При анализе собственных данных (показатели минеральной плотности кости в целом по группе) у пациентов с терминальной стадией легочной патологии, ожидающих легочную трансплантологию, выявлены следующие изменения в структуре остеопенического синдрома: в 23 случаях (51%) в какой-либо из зон интереса был зарегистрирован остеопороз, а в 17 случаях (38%) – остеопения. И только 5 человек (11%) имели нормальные показатели минеральной костной плотности, что согласуется с литературными данными [7, 9]. В целом по группе предтрансплантационная минеральная плотность костной ткани была снижена как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости до степени остеопороза у 13 и до степени остеопении – у 8 (18%) человек. В целом по группе остеопороз (T-критерий менее  $-2,5$  SD) был диагностирован у 5 пациентов (11%) только в поясничном отделе позвоночника и у 6 (13%) – в шейке бедренной кости. Остеопения (T-критерий от  $-1,0$  до  $-2,5$  SD) была обнаружена у 8 пациентов (18%) только в шейке бедренной кости и у 8 (18%) – в поясничном отделе позвоночника.

Таблица 1

Характеристика клинического материала

Параметр	Все наблюдения	Мужчины	Женщины
Пациенты, кол-во	45	31	14
Возраст, годы	47,9±13,5	47,4±14,5	48,3±11,3
Позвоночник (BMD), г/см <sup>2</sup>	0,874±0,15	0,86±0,2	0,88±0,13
T-score, SD	-2,31±0,9	-2,27±1,8	-1,5±1,2
Шейка бедра (BMD), г/см <sup>2</sup>	0,687±0,12	0,679±0,16	0,683±0,13
T-score, SD	-2,52±0,8	-2,57±1,3	-1,4±1,3

Примечание. Статистически достоверной разницы в показателях между мужчинами и женщинами не обнаружено.

Как известно, женский пол и возраст являются факторами риска остеопороза в популяции. В противоположность этим данным в нашем исследовании у пациентов с терминальной легочной патологией ни возраст, ни женский пол не ассоциировался с более выраженным снижением минеральной костной плотности (табл. 1). В нашем исследовании мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту. При этом не было выявлено статистически достоверной разницы в снижении T-критерия ни в одной зоне между мужчинами и женщинами. Однако была обнаружена тенденция к снижению минеральной костной плотности у мужчин в шейке бедра. Интересно отметить, что в обеих зонах показатели минеральной костной плотности до уровня остеопороза преимущественно были снижены у мужчин (22%), в то время как только у одной (2%) женщины был диагностирован остеопороз как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедра.

Внутригрупповой анализ показал, что 6 пациентов (13%) с хронической обструктивной болезнью легких имели остеопороз и 2 (4%) – остеопению. При этом остеопороз был зарегистрирован как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедра. Нормальные показатели обнаружены лишь в 1 наблюдении (2%) в поясничном отделе позвоночника (табл. 1). Средние значения T-критерия в поясничном отделе позвоночника составили  $-3,5±0,7$  SD и в шейке бедренной кости  $-3,3±0,8$  SD, что соответствовало остеопорозу и было достоверно ниже, чем в других группах ( $p<0,05$ ).

На сегодняшний день большой интерес представляет изучение данной патологии и у лиц с другими хроническими прогрессирующими болезнями легких, такими как интерстициальные заболевания (в частности, фиброз легких) и легочная гипертензия. Однако такие исследования пока фрагментарны. Так, по данным С.Е. Caplan-Shaw et al. [5], изучавших развитие остеопенического синдрома при диффузных паренхимальных легочных заболеваниях, 13% больных имели остеопороз в различных отделах скелета, а 57% – остеопению. И только в одной трети

Таблица 2

Случаи атравматических переломов у предтрансплантационных пациентов

Кол-во пациентов	Диагноз	Возраст, лет	Локализация переломов	Т-критерий	
				позвонки	шейка бедра
1	Фиброз легких	51	Лучевая кость	-2,8	-3,2
1	ХОБЛ <sup>1</sup>	68	Позвоночник	-4,9	-4,7
1	Эмфизема	52	Ключица	-4,9	-4,3
1	Эмфизема	56	Позвоночник	-3,0	-4,0

<sup>1</sup>Хроническая обструктивная болезнь легких.

наблюдений зарегистрированы нормальные показатели минеральной костной плотности. Основной процент остеопороза приходился на лиц с идиопатическим фиброзом.

По данным Oliver Tschopp et al. [10], 61% пациентов с первичной легочной гипертензией имеют снижение минеральной плотности в шейке бедренной кости и 82% – в поясничном отделе позвоночника. Остеопороз здесь был диагностирован в 28% случаев в шейке бедра и в 11% случаев – в поясничном отделе позвоночника. Около 86% лиц, страдающих муковисцидозом, имеют остеопороз [7]. Необходимо отметить, что у этих больных обнаружена наиболее низкая минеральная костная плотность, чем у больных с другой легочной патологией [2].

По нашим данным, в группе лиц с муковисцидозом 4 человека (9%) страдали остеопорозом, 3 из них имели остеопороз как поясничного отдела позвоночника, так и шейки бедренной кости. У 7 пациентов (16%) обнаружена остеопения, и только в 1 случае (2%) зарегистрированы нормальные показатели минеральной костной плотности в обеих исследуемых зонах. Средние показатели в поясничном отделе позвоночника составили здесь  $-1,8 \pm 1,1$  SD, в шейке бедренной кости  $-2,0 \pm 1,2$  SD.

У 4 больных (9%) фиброзом легких остеопороз диагностирован в какой-либо из зон интереса, трое из них имели остеопороз как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости. В одной из исследуемых зон остеопения диагностирована в 4 случаях (3 – шейка бедренной кости, 1 – поясничный отдел позвоночника). Лишь 3 пациента (7%) имели нормальные показатели минеральной плотности в обеих зонах. Средние значения Т-показателя в поясничном отделе позвоночника составили  $-1,11 \pm 0,9$  SD, в шейке бедренной кости  $-1,2 \pm 1,4$  SD. В группе лиц с эмфиземой легких остеопороз зарегистрирован у 7 человек (16%), из них в обеих зонах – у 3, только в поясничном отделе позвоночника – у 3 и только в шейке бедренной кости – у 4. Два пациента (4%) с эмфиземой имели нормальные показатели минеральной костной плотности в поясничном отделе позвоночника на фоне снижения Т-критерия

в шейке бедренной кости до уровня остеопении и остеопороза. Средние показатели минеральной плотности в поясничном отделе позвоночника при эмфиземе составили  $-2,3 \pm 1,4$  SD, в шейке бедренной кости  $-3,3 \pm 0,9$  SD. В группе с другой легочной патологией показатели Т-критерия были снижены до уровня остеопении как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости ( $-1,41 \pm 1,4$  и  $-1,35 \pm 1,3$  SD соответственно). Степень снижения минеральной костной плотности между группами больных муковисцидозом, фиброзом легких и другой терминальной легочной патологией достоверно не отличалась ни в одной из исследуемых зон.

К сожалению, снижение минеральной костной плотности происходит в большинстве случаев бессимптомно, а компрессионные переломы грудного и поясничного отделов позвоночника и ребер могут быть первым симптомом заболевания и приводить не только к ограничению физической активности, но и значительно ухудшать легочную функцию при хронической дыхательной недостаточности [8]. Так, по данным R.M. Aris et al. [3], у 6 из 55 пациентов с легочной патологией, ожидавших трансплантацию легких, отмечались атравматические переломы различной локализации. Основной процент переломов приходился на первый год посттрансплантационного периода, что, вероятно, связано с применением достаточно высоких доз иммуносупрессивных препаратов, что приводит к быстрой потере костной ткани [6].

По нашим данным, у 4 из 45 человек (9%) с терминальной легочной патологией атравматические переломы были зарегистрированы в ближайшем анамнезе (табл. 2), что согласуется с литературными данными [3, 6]. При этом все пациенты с переломами были мужчинами и имели остеопороз в обеих зонах.

Таким образом, остеопороз является достаточно частым тяжелым системным проявлением у пациентов с различной терминальной легочной патологией в дотрансплантационном периоде, значительно снижая качество жизни у данной категории пациентов. Поэтому очевидно, что уже в дотрансплантационном периоде необходимо начинать патогенетически обоснованную антирезорбтивную терапию с целью минимизации осложнений остеопороза (атравматических переломов) после трансплантации легких с оптимизацией иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде.

#### Выводы

1. Снижение минеральной плотности костной ткани до уровня остеопении и остеопороза в большинстве случаев (89%) зарегистрировано у пациентов с конечной стадией легочной патологии, ожидающих трансплантацию легких. Нормальные показатели минеральной костной плотности как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости встретились только в 5 случаях (11%).