

С.А.Красовский¹, И.А.Баранова², Н.В.Демин³, Е.Л.Амелина¹

Минеральная плотность костной ткани, частота деформации позвонков и периферических переломов у взрослых больных муковисцидозом

1 – ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, лаборатория муковисцидоза: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 2;

2 – ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Росздрава, кафедра госпитальной терапии педиатрического факультета: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

3 – НИИ ревматологии РАМН: 115522, Москва, Каширское ш., 34а

S.A.Krasovsky, I.A.Baranova, N.V.Demin, E.L.Amelina

Bone mineral density, vertebral deformities prevalence and bone fractures in adult cystic fibrosis patients

Summary

The aim of this study was to determine the prevalence of low bone mineral density (BMD), minimal trauma fractures and thoracic and lumbar vertebral deformities in cystic fibrosis (CF) adults and also to assess the correlation between BMD, minimal or no trauma fractures and vertebral deformities with other CF characteristics.

We studied 130 adults with CF (16–42 years old; 63 men, 67 women). Lumbar spine, and proximal femur (in patients of 19 and older) BMD were measured by dual-energy X-ray absorptiometry. Lumbar spine measurement was performed in 130 patients, proximal femur – in 89 patients. Spinal radiographs (lateral and anterior posterior views) were taken in 26 patients with low BMD for assessment of vertebral fractures. Chest radiographs were graded using Genant's semi-quantitative method to identify and assess vertebral deformities. A range of anthropometric, clinical, functional and genetic variables were evaluated as potential correlates.

BMD Z-score lower than –2 SD was observed in 42.2 % patients, and in 36.2 % this value was between –1 and –2 SD. BMD values were significantly related to lung function (FEV₁, FVC, FEV₁ / FVC), BMI, SpO₂, dyspnoea by MRC scale, steroid intake and the amount of daily physical activity. Minimal trauma fractures were identified in 10.0 % of the patients. No correlation was found between peripheral bone fractures and gender, anthropometric, functional, clinical or genetic characteristics. Vertebral deformities were observed in 50 % of patients with low BMD.

This study indicates that osteoporosis is a common complication of CF, being related to lung disease severity and low BMI.

Key words: cystic fibrosis, fractures, vertebral deformities, low bone mineral density.

Резюме

Целью и задачами исследования были оценка частоты низких показателей минеральной плотности костной ткани (МПК), низкотравматических периферических переломов и деформации позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника у взрослых больных муковисцидозом (МВ). Выявляли взаимосвязь МПК, низкотравматических переломов скелета и деформации позвонков с различными факторами, характеризующими основное заболевание.

Были обследованы 130 взрослых больных МВ в возрасте от 16 до 42 лет. Измерение МПК поясничного отдела позвоночника на уровне L1–L4, а у пациентов старше 19 лет – и проксимального отдела бедра проводилось методом 2-энергетической рентгеновской абсорпциометрии. Исследование поясничного отдела позвоночника было проведено у 130, проксимального отдела бедра – у 89 больных. 26 пациентам (13 мужчин и 13 женщин) с низкими показателями МПК была проведена рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в прямой и боковой проекциях. Оценивалась степень передней, задней, двояковогнутой и компрессионной деформации позвонков (метод *Genant*), исследовалась взаимосвязь между МПК, возникновением низкотравматических периферических переломов и деформации позвонков с половыми, клинико-генетическими, анамнестическими, антропометрическими и функциональными параметрами.

У 41,2 % больных было отмечено снижение МПК по Z-критерию < –2 SD, у 36,2 % пациентов Z-критерий был в диапазоне от –1 до –2 SD. Наиболее сильная взаимосвязь МПК установлена с показателями функции внешнего дыхания, индексом массы тела, насыщением гемоглобина кислородом, интенсивностью одышки по шкале MRC, уровнем физической активности и приемом системных глюкокортикостероидов. Низкотравматические периферические переломы отмечались у 10,0 % больных. Не выявлена взаимосвязь периферических переломов с полом пациентов, антропометрическими, клинико-генетическими и функциональными данными. Деформация тел позвонков была определена у 50 % пациентов, что обусловлено особенностями обследованной выборки.

Таким образом, снижение МПК ассоциировано с тяжестью поражения легких и формированием низкого индекса массы тела.

Ключевые слова: муковисцидоз, переломы, деформации позвонков, низкая костная масса.

Муковисцидоз (МВ) – самое частое в мире моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Частота этой патологии существенно варьируется в разных странах, нациях и популяциях. По результатам неонатального скрининга, частота МВ в Российской Федерации составляет 1 : 10 000 новорожденных [1], что существенно меньше, чем в большинстве стран Западной Европы и США (1 : 2 000–

5 000). Несмотря на это, в РФ насчитывается чуть более 2 000 больных с установленным МВ, а количество недиагностированных случаев, по некоторым оценкам [2], может превышать 12 000. МВ является мультисистемной патологией, тяжесть которой обусловлена прежде всего поражением бронхолегочной системы. К другим проявлениям этого заболевания относятся панкреатическая недостаточность,

поражение печени, снижение фертильности. Успехи в терапии МВ приводят к постоянному увеличению продолжительности жизни: так, в США медиана выживаемости в 2009 г. составляла 35,9 года, в Москве и Московской обл. в 2010 г. — 35,7 года. Наблюдается увеличение доли пациентов старше 18 лет: в США (2009) — 47,2 %, в Москве и Московской обл. (2010) — 33 %. В связи с ростом продолжительности жизни большее значение приобретают ассоциированные с возрастом осложнения МВ, такие как сахарный диабет и остеопороз [3].

Актуальность проблемы остеопороза при МВ очевидна: возникновение низкотравматичных переломов скелета может приводить к иммобилизации. Переломы ребер опасны развитием пневмоторакса и травмы легкого, они приводят к нарушению эффективной экспекторации мокроты, усугублению мукостаза и обострению бронхолегочной инфекции. Вследствие переломов позвонков развивается выраженный грудной кифоз, снижается эффективная легочная вентиляция. Уменьшение легочного объема, нарушение геометрии грудной клетки и болевой синдром усугубляют дыхательную недостаточность.

В РФ изучению остеопороза у детей больных МВ посвящены единичные работы [4–7]. Исследование минеральной плотности костей (МПК) и частоты низкотравматичных переломов у взрослых пациентов МВ в нашей стране ранее не проводилось.

Задачами одномоментного исследования, проведенного в большой выборке взрослых пациентов с МВ, являлись: 1) исследование частоты низких показателей МПК; 2) оценка частоты низкотравматичных периферических переломов и деформации позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника; 3) выявление взаимосвязи МПК и низкотравматичных переломов скелета с различными клиничко-генетическими, анамнестическими, антропометрическими и функциональными параметрами, характеризующими основное заболевание.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 130 пациентов, находящихся под наблюдением в Центре муковисцидоза взрослых при ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России (Москва). Диагноз МВ был установлен на основании характерной клинической картины, данных положительного потового теста и / или обнаружения 2 мутаций в гене трансмембранного регулятора МВ (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* — CFTR). Все больные получали базисное лечение: муколитики, гепатопротекторы, в большинстве случаев — панкреатические ферменты и противовоспалительные препараты, такие как макролиды в субтерапевтических дозах, ингаляционные (иГКС) и / или системные глюкокортикостероиды (сГКС), ингаляционные антибиотики. В исследование не включались больные, принимавшие бисфосфонаты.

Обследование пациентов проводилось вне обострения основного заболевания.

На основании данных анамнеза (опрос пациента и информация из карты больного) оценивались: возраст, в котором начали проявляться легочный и кишечный синдромы; доза панкреатических ферментов; динамика массы тела в течение 2 лет; частота обострений бронхолегочной инфекции в течение 2 лет; необходимость проведения постоянной кислородотерапии; применение сГКС и иГКС, противоостеопоротических препаратов; гормональная контрацепция; сопутствующие осложнения МВ (сахарный диабет, цирроз печени); низкотравматичные переломы. У женщин регистрировали количество беременностей, состоявшихся родов, возраст менархе, регулярность менструаций. Выраженность костного болевого синдрома оценивали в баллах (1 — боль после нагрузки или длительной ходьбы, 2 — боль при незначительной нагрузке или длительном пребывании в одном положении, 3 — боль при движении и перемене положения тела, 4 — боль при движении и в покое и прерывающая ночной сон). Определялись антропометрические показатели (рост, масса тела). Нутритивный статус оценивался с помощью индекса массы тела (ИМТ, кг / м²), низкими считали показатели < 18,5 кг / м². Для оценки уровня физической активности использовался переведенный на русский язык опросник *International Physical Activity Questionnaire* [8]. Выраженность одышки выявляли посредством шкалы MRC. Кроме того, определяли количество потребляемого кальция в ежедневном рационе пациента.

Функция внешнего дыхания исследовалась одним специалистом в соответствии с критериями Европейского респираторного и Американского торакального обществ на аппарате *Master Screen Body* (Erich Jaeger, Германия). Оценивали следующие показатели: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), ОФВ₁ / ФЖЕЛ. Изменение или сохранение функции поджелудочной железы подтверждалось на основании клинической картины (наличия или отсутствия стеатореи), исследования копрограммы или эластазы-1 кала. Проводилось микробиологическое исследование мокроты, регистрировалась продолжительность высева грамотрицательной флоры. Генетическое исследование с целью поиска наиболее частых мутаций МВ в гене CFTR (CFTR dele2,3(21kb), F508del, I507del, 1677delTA, 394delTT, 3821delT, G85E, 621+1G > T, R334W, R347P, G542X, G551D, R553X, 2143delT, 2184insA, W1282X, N1303K, R117H, 1717 > G-A, S1196X, 3849+10kbC > T, L138ins) было проведено у 126 пациентов. Насыщение гемоглобина кислородом (SpO₂) определяли методом пульсоксиметрии.

Измерение МПК поясничного отдела позвоночника на уровне L10–L4, а у пациентов старше 19 лет — и проксимального отдела бедра проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбиметрии (DEXA) на денситометре *QDR Hologic-4500A* (Япония) с использованием референсной базы NHANES III. МПК оценивалась в абсолютных (г / см²) и относительных (Z-критерий) показателях. Z-кри-

терий представляет собой количество стандартных отклонений (SD) выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста. Низкими считались показатели МПК при Z-критерии < -2 SD. Исследование поясничного отдела позвоночника проведено 130 пациентам, проксимального отдела бедра — 89 больным.

У 26 пациентов (13 мужчин, 13 женщин) с низкими показателями МПК была проведена рентгенография грудного и поясничного отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях. На боковых спондилограммах грудного и поясничного отдела позвоночника измеряли передние (А), средние (М) и задние (Р) размеры (высоты) тел TIV–LIV, вычисляли индексы тел позвонков (соотношения А / Р, М / Р и отношение задней высоты тела исследуемого позвонка к задним высотам 1–2 вышележащих или 1–2 нижележащих тел позвонков (Р / Р1 или Р / Р2). Оценивали степень передней, задней, двояковогнутой и компрессионной деформации позвонков. Использовали полуколичественный метод *Genant* [9]. Индекс тела позвонков $> 0,8$ (80 %) свидетельствовал о нормальной конфигурации тела позвонка, индекс $0,76–0,79$ — о слабых деформационных изменениях, индекс $0,61–0,75$ — об умеренной деформации и $< 0,61$ — о выраженной остеопоротической деформации тел позвонков (при исключении других невоспалительных и воспалительных изменений позвоночника).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS (SPSS

Inc., Chicago, IL). Данные анализировались на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (25–75%-ный межквартильный размах). При сравнении средних значений или медиан применялись t-критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни. Для оценки различий категориальных переменных в подгруппах использовался χ^2 или точный метод Фишера. Взаимосвязь 2 признаков оценивалась с помощью корреляционного анализа по Пирсону и Спирмену.

Для определения независимых предикторов МПК в многофакторной модели использовался линейный множественный регрессионный анализ (прямой пошаговый метод). В качестве зависимой переменной оценивалась МПК по Z-критерию в поясничном отделе позвоночника или шейке бедра, в число предикторов были включены: возраст, пол, ИМТ, динамика массы тела за 2 года, возраст начала легочного и кишечного синдромов, прием и доза ферментов, частота обострений бронхолегочной инфекции, прием сГКС и иГКС, высев грамотрицательной флоры, наличие *Burkholderia cepacia*, уровень физической активности, потребность в длительной кислородотерапии, одышка по шкале MRC, ОФВ₁, ФЖЕЛ, SpO₂, наличие мутации F508del, CFTRdele2,3(21kb), сочетание мутаций 1-го и 2-го класса, наличие "мягких" мутаций, потребление

Таблица 1
Характеристика обследованных больных

Показатель	В целом по группе	Мужчины	Женщины	p
Количество, n	130	63	67	
Возраст, лет	21,0 (19,0–24,0)	21,0 (19,0–23,0)	21,0 (19,0–24,0)	0,56
Рост, см	167,0 $\pm$ 9,0	174,0 $\pm$ 7,0	163,0 $\pm$ 7,0	$< 0,001$
ИМТ, кг / м ²	18,46 $\pm$ 3,06	18,60 $\pm$ 3,48	18,37 $\pm$ 2,62	0,63
ОФВ ₁ , %долж.	52,0 (39,8–74,3)	48,0 (38,0–73,0)	55,0 (40,0–80,0)	0,37
ФЖЕЛ, %долж.	75,5 $\pm$ 19,2	73,8 $\pm$ 19,3	77,1 $\pm$ 19,1	0,32
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	63,1 $\pm$ 13,9	60,9 $\pm$ 12,4	65,2 $\pm$ 14,9	0,08
SpO ₂ , %	95 (93–96)	95 (93–96)	95 (93–97)	0,87
Потребность в кислородотерапии, n	9	5	4	0,66
Прием сГКС, %	24,6	14,6	10	0,16
Прием иГКС, %	43,1	20,1	22	0,96
<i>S. aureus</i> , n	16	8	8	0,08
<i>P. aeruginosa</i> , n	89	38	51	
Другая грамотрицательная флора, n	25	17	8	
<i>B. cepacia</i> , n	21	15	6	0,021
Беременность, n		–	13	
Роды, n		–	8	
Возраст менархе, годы			14,12 $\pm$ 1,48	
Диабет, n	13	6	7	0,8
Цирроз печени, n	2	2	0	
Прием препаратов кальция и витамина D ₃ , n	41	21	20	0,67
Физическая активность, баллы	2 (1–2)	2 (1–3)	2 (1–2)	0,65
Одышка по MRC, баллы	1 (0–1)	1 (0–1)	1 (0–1)	0,38
Периферические переломы, n	13	9	4	0,11
Деформации позвонков, n	13	7	6	0,67

кальция с пищей. Качество линейной регрессионной модели оценивалось с помощью коэффициента множественной детерминации R^2 .

Результаты

Характеристика группы

В исследовании участвовали 63 мужчины и 67 женщин в возрасте от 16 до 42 лет (медиана – 21 год (19,0–24,0)). В табл. 1 представлены показатели, характеризующие группу обследованных больных. Преобладали пациенты со смешанной формой МВ – 112 человек (86,2 %). У остальных 13 больных (13,8 %) была легочная форма МВ, и они не принимали заместительную терапию ферментами поджелудочной железы. ИМТ по группе варьировался в широких пределах – от 11,1 до 30,0 кг / м² (в среднем – $18,5 \pm 3,1$ кг / м²). Медиана манифестации легочного синдрома составила 1,0 (0,5–4,0) года, кишечного синдрома – 1,0 (0,1–2,0) года. Средняя доза панкреатических ферментов равнялась $6\ 235 \pm 3\ 398$ Ед / кг в сутки. Частота обострений бронхолегочной инфекции за 2 года составила 6 (4–9).

Особенностью МВ взрослых является доминирование грамотрицательной флоры в инфицировании респираторного тракта. В настоящем исследовании она была выявлена у 87,7 % больных. По результатам микробиологического анализа мокроты выделено 3 группы пациентов: 16 пациентов (12,3 %) с хронической инфекцией *Staphylococcus aureus* (12,3 %); 89 больных (68,5 %) с *Pseudomonas aeruginosa* в монокультуре и в сочетании с *S. aureus*; 25 человек (19,2 %) с другой грамотрицательной флорой (*B. ceracia*, *Achromobacter* sp., *Snenotrophomonas maltophilia*) в монокультуре и в сочетании с *S. aureus*.

При генетическом исследовании в 22,6 % случаев мутантный аллель не был идентифицирован. По отношению к мутации F508del определены следующие варианты генотипа: гомозиготные носители – 35 больных (27,8 %), гетерозиготные носители – 61 пациент (48,4 %). У 30 человек (23,8 %) данная мутация не выявлена. Гетерозиготными носителями мутации CFTRdele2,3(21kb) – т. н. "славянской" мутации – являлись 14 пациентов (11,1 %). "Мягкие" мутации, такие как 3849 + 10kbC > T, R334W, L138ins, R347P, были определены у 16 больных (12,7 %). Генотип, включающий в себя комбинацию мутаций CFTR

1-го класса (нарушение синтеза белка) и 2-го класса (нарушение созревания и / или транспорта белка) по *Kerem*, выявлен у 57 пациентов (45,2 %).

Среднее количество кальция, принимаемого обследованными с пищей, составило 917 ± 340 мг / сут.

МПК

Результаты измерения МПК в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра и проксимальном отделе бедра представлены в табл. 2. Наиболее выраженные изменения наблюдались в поясничном отделе позвоночника: Z-критерий ≤ -2 SD определен у 51 пациента (39,5 %), в диапазоне от -2 до -1 SD – у 45 больных (34,9 %), ≥ -1 SD – только у 33 пациентов (25,6 %). Низкие показатели МПК (≤ -2 SD) шейки бедра выявлены у 20 больных (22 %), в 27 случаях (29,7 %) Z-критерий составил от -2 до -1 SD, у 44 пациентов (48,4 %) – ≥ -1 SD. Приблизительно такое же распределение частот в указанных диапазонах наблюдалось при оценке общего МПК проксимального отдела бедра: 19,1; 32,6 и 48,3 % случаев. Снижение МПК на ≥ 2 SD хотя бы в одной области измерения зарегистрировано у 54 пациентов (41,2 %), во всех областях – у 36 больных (27,7 %). МПК в диапазоне от -1 до -2 SD хотя бы в одной области измерения определено у 47 пациентов (36,2 %). Необходимо отметить, что каждый 6-й пациент (14,7 %) имел выраженное снижение МПК (< -3 SD), из них у 9 больных (7,0 %) Z-критерий был < -4 SD и в 2 случаях (1,6 %) – < -5 SD.

В табл. 3 приведены значимые корреляции МПК с основными признаками в исследуемой группе. У мужчин МПК поясничного отдела позвоночника была ниже, чем у женщин ($-2,09 \pm 1,31$ SD vs $-1,33 \pm 1,28$ SD; $p = 0,003$). Среди пациентов со смешанной формой заболевания показатели МПК в поясничном отделе позвоночника ($-1,80 \pm 1,36$ SD) и шейке бедра ($-1,03 \pm 1,10$ SD) были более низкими, чем у больных с изолированной легочной формой заболевания ($-1,04 \pm 1,06$ SD при $p = 0,025$ и $-0,40 \pm 0,93$ SD при $p = 0,005$ соответственно).

Наиболее сильной была взаимосвязь МПК с показателями функции внешнего дыхания (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁ / ФЖЕЛ), ИМТ, SpO₂, интенсивностью одышки по шкале MRC, уровнем физической активности и приемом сГКС. Пациенты с ОФВ₁ < 50 % имели более низкие ($p < 0,001$) показатели

Таблица 2
Показатели МПК

Показатель	Общий по группе	Мужчины	Женщины	p
Поясничный отдел позвоночника				
МПК, г / см ²	$0,864 \pm 0,145$	$0,842 \pm 0,144$	$0,884 \pm 0,144$	
Z-критерий	$-1,69 \pm 1,35$	$-2,09 \pm 1,31$	$-1,33 \pm 1,28$	0,001
Шейка бедра				
МПК, г / см ²	$0,763 \pm 0,134$	$0,777 \pm 0,159$	$0,751 \pm 0,109$	
Z-критерий	$-0,91 \pm 1,10$	$-1,00 \pm 1,21$	$-0,83 \pm 0,98$	0,46
Проксимальный отдел бедра в целом				
МПК, г / см ²	$0,832 \pm 0,133$	$0,832 \pm 0,160$	$0,832 \pm 0,110$	
Z-критерий	$-0,98 \pm 1,00$	$-1,12 \pm 1,12$	$-0,85 \pm 0,90$	0,24

Таблица 3
Значимые корреляции

Варианта	Поясничный отдел позвоночника		Шейка бедра	
	r	p	r	p
Пол	0,27	0,002		НД
ОФВ ₁ , %долж.	0,53	< 0,001	0,74	< 0,001
ФЖЕЛ, %долж.	0,46	< 0,001	0,66	< 0,001
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	0,46	< 0,001	0,54	< 0,001
ИМТ, кг / м ²	0,54	< 0,001	0,59	< 0,001
Прием сГКС, %	-0,43	< 0,001	-0,29	0,006
Прием иГКС, %	-0,16	0,072	-0,24	0,021
SpO ₂ , %	0,47	< 0,001	0,60	< 0,001
Одышка по MRC, баллы	-0,42	< 0,001	-0,65	< 0,001
Физическая активность, баллы	0,44	< 0,001	0,48	< 0,001
Грамотрицательная инфекция, л	-0,29	< 0,001	-0,24	0,02
<i>B. ceracia</i> , л	-0,18	0,047		НД
Панкреатическая недостаточность, л	-0,19	0,031	-0,24	0,02
Доза ферментов, Ед / кг / сут.	-0,19	0,045	-0,19	0,1
Потребность в кислородотерапии, л	-0,19	0,03	-0,25	0,017
Прием кальция с пищей, мг / сут.	0,26	0,03	0,25	0,017
Возраст начала легочного синдрома, лет	0,22	0,011		НД
Частота обострения бронхолегочной инфекции		НД	-0,21	0,046
Боли в спине, баллы	-0,21	0,02		НД
Боли в костях, баллы		НД	-0,32	0,002
Менархе, годы	-0,35	0,005	-0,32	0,024
Регулярность месячных	0,48	< 0,001	0,35	0,014

Примечание: НД – различия статистически недостоверны.

МПК позвоночника ($-2,20 \pm 1,26$ SD) и шейки бедра ($-1,63 \pm 0,85$ SD), по сравнению с больными с ОФВ₁ > 50 % ($-0,78 \pm 0,90$ SD и $-0,17 \pm 0,80$ SD соответственно).

Анализ корреляции различных признаков показал, что ИМТ взаимосвязан с большинством клинических и функциональных показателей: приемом ферментных препаратов ($r = -0,234$; $p = 0,007$) и их дозой ($r = -0,393$; $p < 0,001$); терапией сГКС ($r = -0,274$; $p = 0,02$); микробиологическим статусом ($r = -0,280$; $p < 0,001$); физической активностью ($r = 0,436$; $p < 0,001$); потребностью в длительной кислородотерапии ($r = -0,265$; $p = 0,02$); степенью одышки по шкале MRC ($r = -0,564$; $p < 0,001$); ОФВ₁ ($r = 0,527$; $p < 0,001$); ФЖЕЛ ($r = 0,515$; $p < 0,001$); SpO₂ ($r = 0,413$; $p < 0,001$). МПК позвоночника ($-2,23 \pm 1,42$ SD) и шейки бедра ($-1,54 \pm 0,91$ SD) по Z-критерию у больных с ИМТ < 18,5 кг / м² была достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в группе пациентов с ИМТ > 18,5 кг / м² ($-1,08 \pm 0,94$ SD и $-0,40 \pm 0,77$ SD соответственно).

Определена слабая корреляция МПК позвоночника с возрастом возникновения легочного синдрома, а также МПК шейки бедра – с частотой обострений бронхолегочной инфекции. Среди пациентов, хронически инфицированных *S. aureus*, не выявлено ни одного случая низких показателей МПК, в то время как почти 1/2 больных (47,4 %) с грамотрицательной инфекцией имела Z-критерий < -2 SD.

Особенностью больных МВ в России, в т. ч. в исследуемой выборке, является относительно высокая

частота инфицирования респираторного тракта *B. ceracia* (16,2 %). Эти больные имели достоверно более низкие показатели МПК поясничного отдела позвоночника ($-2,32 \pm 1,61$ SD), по сравнению с пациентами без *B. ceracia* ($-1,58 \pm 1,27$ SD; $p = 0,023$).

Не была выявлена взаимосвязь МПК с наличием мутации F508del, CFTRdele2,3(21kb), с "мягкими" мутациями или с комбинацией мутаций 1-го и 2-го класса. Также не установлена корреляция МПК с такими показателями, как наличие диабета и цирроза печени, возраст пациента, возраст манифестации кишечного синдрома, продолжительность высева грамотрицательной флоры и проведение амбулаторной кислородотерапии, динамика массы тела за последние 2 года, прием препаратов кальция и витамина D3, беременность и роды у женщин.

Множественный линейный регрессионный анализ показал, что наиболее значимыми независимыми предикторами низкой МПК в поясничном отделе позвоночника являются ИМТ ($\beta = 0,24$; $p = 0,004$; $R^2 = 0,242$), прием сГКС ($\beta = -0,32$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,124$), уровень физической активности ($\beta = 0,23$; $p = 0,007$; $R^2 = 0,059$), мужской пол ($\beta = 0,26$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,067$), SpO₂ ($\beta = 0,16$; $p = 0,044$; $R^2 = 0,02$). Для МПК шейки бедра независимыми предикторами были ОФВ₁ ($\beta = 0,39$; $p = 0,001$; $R^2 = 0,441$), степень одышки по шкале MRC ($\beta = -0,32$; $p = 0,008$; $R^2 = 0,062$). Эти факторы определяли 51,2 % вариабельности МПК поясничного отдела позвоночника и 50,3 % вариабельности МПК шейки бедра.

Переломы и деформация

По данным анамнеза, периферические низкотравматичные переломы возникали у 13 больных (10,0 %). У этих пациентов средние значения МПК поясничного отдела позвоночника ($-2,13 \pm 1,07$ SD) и шейки бедра ($-1,05 \pm 1,30$ SD) значимо не отличались от показателей пациентов без переломов ($-1,64 \pm 1,37$ SD и $-0,9 \pm 1,08$ SD соответственно; $p > 0,05$). Не выявлена взаимосвязь периферических переломов с полом пациентов, антропометрическими, клинико-генетическими и функциональными данными.

Деформация тел позвонков определялась у 13 из 26 обследованных (50 %). Преимущественно (у 12 больных) она локализовалась в нижнегрудном (Th8–Th12) отделе позвоночника, и лишь у 1 пациента была установлена деформация 2-го поясничного позвонка. При отсутствии различий по ИМТ и ОФВ₁ пациенты с деформацией позвонков имели более низкие показатели МПК поясничного отдела позвоночника по Z-критерию ($-3,23 \pm 1,23$ SD), по сравнению с больными без деформации ($-2,14 \pm 1,0$ SD; $p = 0,04$). Частота деформации не различалась у мужчин и женщин. Только 4 из 13 больных с деформацией позвонков получали сГКС. В большинстве случаев (у 11 пациентов) встречалась передняя клиновидная деформация. У 5 больных была диагностирована слабая деформация позвонков, у 7 — умеренная, у 1 — выраженная. У 3 больных определялась умеренная деформация ≥ 2 позвонков.

Обсуждение

Настоящее одномоментное исследование, проведенное в большой выборке, показало высокую частоту низких показателей МПК среди взрослых больных МВ в Российской Федерации. Снижение МПК на ≥ 2 SD по Z-критерию выявлено у 41,2 % пациентов. Определена взаимосвязь развития остеопороза с респираторным и нутритивным статусом пациентов.

О влиянии недостаточности поджелудочной железы и синдрома мальабсорбции на риск развития остеопороза свидетельствовала взаимосвязь показателей МПК с массой тела, приемом панкреатических ферментов и их дозой. Одним из наиболее важных показателей, объясняющим 24%-ную вариабельность МПК поясничного отдела позвоночника, был ИМТ. Анализ корреляции показал, что ИМТ является объективным и суммирующим показателем тяжести состояния при МВ, отражающим не только наличие и тяжесть панкреатической недостаточности, которая приводит к дефициту поступления жирорастворимых витаминов с пищей, но и состояние респираторного статуса.

Определена взаимосвязь состояния костной массы с показателями спирометрии, а также другими параметрами, характеризующие респираторный статус пациентов (SpO₂, выраженность одышки по шкале MRC, потребность в кислородотерапии, длительность легочного синдрома, частота обострений бронхолегочной инфекции). Полученные результаты

соответствуют данным других исследований [10–12], свидетельствующих о том, что прогрессирующее хроническое гнойное воспаление в легких сопровождается усилением системного воспалительного стресса, который, в свою очередь, приводит к повышению костной резорбции и снижению МПК. В связи с этим становится понятной взаимосвязь МПК с возрастом возникновения легочного синдрома, поскольку больные с поздним началом респираторной симптоматики имеют более "сохранный" соматический статус, включая тяжесть развития различных осложнений. Низкий уровень физической активности является распространенным фактором риска остеопороза в общей популяции, однако при МВ он обусловлен респираторными нарушениями и длительной иммобилизацией в период обострения инфекции. Результаты, полученные в отношении колонизации грамотрицательной флорой и особенно *B. cepacia*, были вполне ожидаемыми. Именно эта микрофлора вызывает усиление бронхиального воспаления и деградацию легочной функции, приводя к стремительному ухудшению состояния больных МВ и развитию у них осложнений. Пациенты, инфицированные *B. cepacia*, имели более низкие показатели МПК по сравнению с остальными больными. Эти результаты подтверждают данные *C.S.Haworth et al.*, которые показали повышение уровня интерлейкина-6 (биохимического маркера системного воспалительного процесса) и выраженную ежегодную потерю костной массы при колонизации *B. cepacia*, по сравнению с *P. aeruginosa* [13].

В настоящее время обсуждается возможное влияние мутации гена CFTR на функционирование костных клеток в патогенезе остеопороза при МВ. Некоторые доказательства этой теории были получены в исследованиях на животных и культуре клеток. Например, имеются данные об экспрессии CFTR в человеческих остеобластах, остеоцитах и остеокластах [14]. Предполагается, что потеря активности CFTR в человеческих остеобластах может привести к повышению костной резорбции через снижение уровня остеопротегерина и увеличение продукции простагландина E2 [15]. В клинических исследованиях взаимосвязь МПК с мутацией F508del продемонстрирована только в 1 работе, выполненной в большой выборке больных МВ [11].

В настоящем исследовании не определена корреляция МПК не только с мутацией F508del, но и часто встречающейся в нашей стране мутацией CFTRdele2,3(21kb), а также комбинацией мутаций 1-го и 2-го класса и "мягкими" мутациями. Отсутствие прямого воздействия этих генетических факторов на развитие остеопороза не исключает опосредованного влияния через респираторный и нутритивный статус пациентов с МВ. Сочетание мутаций 1-го и 2-го класса (в т. ч. таких частых, как F508del / F508del, F508del / CFTRdele2,3(21kb)) всегда приводит к развитию панкреатической недостаточности с раннего детского возраста, в то время как поражение легких заметно варьируется от тяжелой до субклинической формы. Это объясняется тем, что пора-

жение легких при МВ носит мультифакторный характер и роль мутаций гена CFTR важна, но не является определяющей, в том время как большее значение приобретают гены-модификаторы, инфекционный фактор, явления мукостаза. Наличие "мягкой" мутации (3849+10kbC > T, L138ins, R334W, R347P) в генотипе больного МВ подразумевает не только сохранение или позднее развитие панкреатической недостаточности, но и относительно менее выраженное поражение легких — вследствие остаточной активности белка CFTR. Полученные данные позволяют судить о важности мер по поддержанию питательного статуса и дыхательной функции для нормального развития кости и снижения заболеваемости остеопорозом и переломами у больных МВ.

Мы были ограничены в возможности сравнить полученные данные с результатами большого количества ранее проведенных исследований, поскольку в последних применялась денситометрическая классификация по Т-критерию Всемирной организации здравоохранения, которая распространяется только на женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет. Так, в недавно опубликованном систематическом обзоре, объединившем данные 12 из 117 проанализированных исследований и включившем суммарно 1 055 пациентов с МВ, была использована именно эта классификация. Распространенность остеопороза (Т-критерий — $\leq -2,5$ SD) составила 23,5 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 16,6–31,0), остеопении (Т-критерий — от -1 до $-2,5$ SD) — 38 % (95%-ный ДИ — 16,6–31,0) [16].

В настоящее время Международное общество по клинической денситометрии советует использовать у женщин до наступления менопаузы, мужчин младше 50 лет, детей и подростков оценку МПК по Z-критерию. Заключение о снижении костной массы, по сравнению с возрастной нормой, может быть сделано на основании Z-критерия ≤ -2 SD. Более высокие показатели соответствуют возрастной норме [17].

В работах зарубежных авторов, использующих Z-критерий, частота низких показателей в поясничном отделе позвоночника или общем показателе по бедру оказалась меньше, чем в настоящей выборке. МПК по Z-критерию < -2 SD определена в исследовании C.S.Haworth et al. у 34 % пациентов [10], а в работе S.J.King et al. [11] — только у 17 % больных. Снижение МПК на $> 2,5$ SD, по сравнению с возрастной нормой, выявлено у 9 % пациентов в работе A.Stephenson et al. [12], а в настоящем исследовании аналогичное снижение (Z-критерий — $\leq 2,5$ SD) установлено у 29,2 % больных.

Можно предположить несколько факторов, обуславливающих высокую частоту низкой костной плотности у обследованных пациентов. Несмотря на сопоставимые с данными предыдущих исследований параметры легочной функции (например, ОФВ₁ — 58–62 %_{долж.}), показатели ИМТ были ниже, чем представленные в зарубежных источниках. Так, в исследовании S.J.King et al. ИМТ составил $21,4 \pm 2,6$ кг / м², C.S.Haworth et al. — $21,2 \pm 2,5$ кг / м²,

A.Stephenson et al. — $22,4 \pm 3,8$ кг / м². Относительно низкие показатели ИМТ у взрослых больных МВ в России обусловлены, например, отсутствием дополнительного зондового питания через гастростому, а также редким или эпизодическим использованием гиперкалорийных смесей в рационе пациентов.

Еще одним возможным объяснением высокой частоты низких показателей МПК в проведенном исследовании может быть недостаточный прием кальция и витамина D. Среднее суточное потребление кальция с продуктами питания составило 917 ± 340 мг, в то время как в работе S.J.King et al. — $1\,220 \pm 515$ мг. Только 32 % больных принимали препараты кальция и витамина D вообще, и лишь 16 % сообщили о регулярном приеме. Это свидетельствует о плохой информированности пациентов об опасности развития остеопороза и необходимости его профилактики.

Можно предположить, что дополнительным фактором является относительно высокий процент больных, инфицированных *B. cepacia* (16,2 %), которые принимают сГКС (24,6 %) и иГКС (43,1 %). Терапия сГКС является одним из основных факторов риска остеопороза, особенно в молодом возрасте. По данным множественного регрессионного анализа, прием этих препаратов является независимым значимым предиктором низких значений МПК в поясничном отделе позвоночника — области скелета, богатой трабекулярной тканью, которая наиболее подвержена негативному влиянию ГКС. Однако следует отметить, что влияние этого фактора на вариабельность МПК было сравнительно слабым и отнеслось лишь к 12,4 % изменений костной массы.

Кроме пациентов, имеющих низкие показатели МПК (≤ -2 SD по Z-критерию), была выделена группа больных с Z-критерием от -1 до -2 SD — 47 человек (36,2 %). Согласно Консенсусу по здоровью и болезням костей при муковисцидозе эти пациенты нуждаются в проведении профилактики дальнейшего снижения МПК. В отношении этих больных должна быть более активной тактика лечения легочной инфекции и эндокринных нарушений, рекомендуется минимальное использование ГКС, особое внимание следует уделять риску развития переломов костей [18]. Если объединить эту группу с пациентами, имеющими низкие показатели МПК (≤ -2 SD), то суммарно 77,4 % больных нуждаются в профилактике и лечении остеопороза. Учитывая относительно молодой возраст участников исследования (медиана — 21 год (19–24)), можно утверждать, что мероприятия по предотвращению и терапии остеопороза должны проводиться уже в подростковом и детском возрасте.

Процент (10,0 %) низкотравматичных периферических переломов согласуется с результатами ранее проведенных работ [16].

Высокая частота деформации позвонков (у 50 % пациентов) обусловлена особенностями обследованной выборки. Этот параметр оценивался у 26 пациентов со средним значением МПК позвоночника, равным $-2,77 \pm 1,24$ SD, что достоверно ниже

($p < 0,001$), чем в среднем по обследованной группе из 130 пациентов ($-1,69 \pm 1,35$ SD). В связи с этим в работах других авторов процент деформации позвонков существенно ниже и составляем 14 % [16]. Значительное снижение МПК в выборке из 26 пациентов также определило превалирование умеренной и выраженной деформации позвонков. Можно предположить, что с включением в исследование больных с менее выраженным снижением МПК процент пациентов с деформацией позвонков значительно уменьшится и структура выраженности деформации изменится.

Заключение

Снижение МПК позвоночника и / или бедренной кости встречается у $\sim 1/2$ больных МВ. У пациентов с низкими показателями МПК часто встречается деформация грудных позвонков. Определена взаимосвязь МПК с респираторным и нутритивным статусом больных, что обуславливает важность поддержания функции легких и желудочно-кишечного тракта в профилактике развития остеопороза.

Литература

1. Кусова З.А., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Особенности массового скрининга новорожденных на муковисцидоз. Рос. мед. журн. 2010; 5: 265–270.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Шерман В.Д. Перспективы ранней диагностики и адекватного лечения детей, больных муковисцидозом в РФ. В кн.: Материалы IX Национального конгресса по муковисцидозу: Муковисцидоз у детей и взрослых-2009. М.: ЗАО Рекламно-издательская группа "МераПро"; 2009. 7–12.
3. Cystic fibrosis foundation, patient registry 2009 annual report. Cystic fibrosis foundation. Bethesda, Md, USA; 2011.
4. Ашерова И.К., Еришова О.Б. Костная минеральная плотность у больных муковисцидозом Ярославского регионального центра. Пульмонология 2006; Прил.: 15 лет Российскому центру муковисцидоза: 47–51.
5. Горинова Ю.В., Симонова О.И., Щеплягина Л.А. Остеопения при муковисцидозе у детей. В кн.: Муковисцидоз у детей и взрослых. Сборник статей и тезисов. Ярославль; 2007. 59.
6. Капустина Т.Ю., Федорова В.С., Воронкова А.Ю. и др. Снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с муковисцидозом: частота, факторы риска, подходы к терапии. В кн.: Муковисцидоз у детей и взрослых: Сборник статей и тезисов. Ярославль; 2007. 73–74.
7. Ожегов А.М., Симанова Т.В. Механизмы формирования остеопении у больных муковисцидозом. В кн.: Материалы IX Национального конгресса по муковисцидозу: Муковисцидоз у детей и взрослых-2009. М.: ЗАО "Рекламно-издательская группа МераПро"; 2009. 54–56.
8. www.ipaq.ki.se
9. Genant H.K., Wu C., van Kuijk C. et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J. Bone Miner. Res. 1993; 8 (9): 1137–1148.
10. Haworth C.S., Selby P.L., Webb A.K. et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. Thorax 1999; 54: 961–967.
11. King S.J., Topliss D.J., Kotsimbos T. et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: delta F508 mutation is an independent risk factor. Eur. Respir. J. 2005; 25: 54–61.
12. Stephenson A., Jamal S., Dowdell T. et al. Prevalence of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis and their relationship to bone mineral density. Chest 2006; 130: 539–544.
13. Haworth C.S., Selby P.L., Webb A.K. et al. Inflammatory related changes in bone mineral content in adults with cystic fibrosis. Thorax 2004; 59: 613–617.
14. Shead E.F., Haworth C.S., Condliffe A.M. et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in human bone. Thorax 2007; 62: 650–651.
15. Le Heron L., Guillaume C., Velard F. et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) regulates the production of osteoprotegerin (OPG) and prostaglandin (PG) E2 in human bone. J. Cyst. Fibros. 2010; 9: 69–72.
16. Paccou J., Zeboulon N., Combescure C. et al. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures: a systematic literature review with meta-analysis. Calcif. Tissue Int. 2010; 86: 1–7.
17. Official position of the International Society for Clinical Densitometry. ©Copyright ISCD, October 2007, Supersedes all prior "Official Position" publications.
18. Aris R.M., Merkel P.A., Bachrach L.K. et al. Consensus statement: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. J. Clin. Endocrinol. 2005; 90 (3): 1888–1896.

Информация об авторах

Красовский Станислав Александрович – научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: 8-926-273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru
 Баранова Ирина Александровна – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: baranova@ro.ru
 Демин Николай Викторович – научный сотрудник НИИ ревматологии РАМН; тел.: 8-903-154-62-22; e-mail: deminick@rambler.ru
 Амалина Елена Львовна – к. м. н., зав. лабораторией муковисцидоза ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: eamalina@mail.ru

Поступила 22.06.11

© Коллектив авторов, 2011

УДК 616.24-003.4-07:616.71-001.5-074