

С.А.Красовский¹, И.А.Баранова², В.А.Самойленко¹, Е.Л.Амелина¹, Н.В.Демин³, А.Г.Чучалин¹

Значение определения уровня маркеров костного метаболизма и витамина D у взрослых больных муковисцидозом

1 – ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, лаборатория муковисцидоза: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

2 – ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И.Пирогова" Минздрава России, кафедра госпитальной терапии педиатрического факультета: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 2;

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

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

The importance of monitoring bone metabolism markers and vitamin D in adult patients with cystic fibrosis

Summary

In this cross-sectional study, serum osteocalcin (a biomarker of bone formation), β -CrossLaps (a biomarker of bone resorption), and 25(OH)D were assessed in 64 adults with cystic fibrosis (CF) aged 16 to 35. We evaluated relationships between these biomarkers, bone mineral density (BMD), CF-specific clinical, genetic, anthropometric and functional parameters, serum C-reactive protein (CRP), and rate of low trauma peripheral fractures. β -CrossLaps level was significantly increased while osteocalcin concentration was normal or slightly decreased. A level of 25(OH)D was normal in 9.5 % of the patients and decreased in 90.5 % of the patients. Relationships were found between β -CrossLaps, BMD of the neck and the proximal part of the thigh and gender and between 25(OH)D and CF genotype. Bone biochemical biomarkers and 25(OH)D did not correlate with F508del and CFTRdele2,3(21kb) mutations, CPR level and fracture rate. These results provide rationale for initiating antiresorptive therapy in CF patients with low BMD and fractures and for administration of high-dose vitamin D to prevent bone mass reduction.

Key words: cystic fibrosis, osteoporosis, bone biochemical biomarkers, vitamin D.

Резюме

В одномоментном исследовании у 64 взрослых больных муковисцидозом (возраст – 16–35 лет) был определен уровень остеокальцина (маркер костного формирования), β -CrossLaps (маркер костной резорбции), 25(OH)D. Оценивалась их взаимосвязь с минеральной плотностью костной ткани, некоторыми клинико-генетическими, антропометрическими и функциональными параметрами, характеризующими основное заболевание, уровнем С-реактивного белка (СРБ), а также частотой низкотравматических периферических переломов. Было выявлено значительное повышение уровня β -CrossLaps при нормальной или несколько сниженной концентрации остеокальцина. Только 9,5 % больных имели нормальный, а 90,5 % – сниженный уровень 25(OH)D. Выявлена взаимосвязь β -CrossLaps с минеральной плотностью костной ткани (МПК) шейки и проксимального отдела бедра и полом больных, 25(OH)D – с "тяжестью" генотипа. Не выявлена корреляция костных биохимических маркеров, 25(OH)D – с мутациями F508del, CFTRdele2,3(21kb), уровнем СРБ, развитием переломов. Полученные результаты определяют необходимость проведения антирезорбтивной терапии при лечении больных с низкой МПК и переломами, а также необходимость применения высоких доз витамина D для предупреждения снижения костной массы.

Ключевые слова: муковисцидоз, остеопороз, костные биохимические маркеры, витамин D.

Муковисцидоз (МВ) – полиорганная патология, обусловленная мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – CFTR), имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, характеризуется тяжелым течением и прогнозом. Прогресс в диагностике и лечении МВ приводит к постоянному увеличению медианы ожидаемой продолжительности жизни, которая к 2009 г. в США составила 35,9 года, хотя еще в 1990 г. равнялась 28 годам. Таким образом, из безусловно фатального заболевания детского возраста МВ превращается в хроническую патологию взрослых. Так, в некоторых странах количество взрослых больных МВ превысило количество детей. В России количество больных в возрасте ≥ 18 лет составляет ~ 25–33 % от общей численности пациентов. В связи с увеличением числа взрослых больных МВ все

большее значение приобретают диагностика, лечение и профилактика осложнений, связанных с возрастом, – сахарного диабета и остеопороза [1]. По нашим данным, в РФ снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) на ≥ 2 стандартных отклонения (SD) регистрируется у 41,2 % взрослых пациентов с МВ, что выше, чем в работах зарубежных авторов. Кроме того, определена взаимосвязь МПК с состоянием респираторного и нутритивного статуса [2].

В настоящем исследовании, проведенном среди взрослых пациентов, был изучен уровень костных биохимических маркеров, общего кальция и 25(OH)D сыворотки крови, а также выполнена оценка их взаимосвязи с МПК, некоторыми клинико-генетическими, антропометрическими и функциональными параметрами, характеризующими основное заболевание,

уровнем С-реактивного белка (СРБ), а также частотой низкотравматичных периферических переломов. Ранее в РФ изучению уровня биохимических маркеров костного ремоделирования и витамина D были посвящены единичные работы, выполненные на ограниченных выборках детей больных МВ [3–5]. Аналогичные исследования взрослых пациентов МВ в нашей стране не проводились.

Материалы и методы

Были обследованы 64 взрослых пациента, наблюдаемых в 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 CFTR. Все больные получали базисное лечение согласно современным рекомендациям. Критериями исключения из исследования были прием противоостеопоротических препаратов (кроме кальция и витамина D), почечная недостаточность, аменорея, беременность.

Уровни β -CrossLaps (маркера резорбции кости), остеокальцина (маркера формирования кости) определялись иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas 6000 (Hoffman-LaRoche, Швейцария), концентрация 25(OH)D — на анализаторе Liaison (DiaSorin, Италия) в весенне-осеннее время года. Были приняты следующие референсные показатели: для β -CrossLaps у мужчин — 0–0,3 нг / мл, у женщин — 0–0,28 нг / мл, для остеокальцина у мужчин в возрасте 18–30 лет — 24,0–70,0 нг / мл, 30–50 лет — 14,0–42,0 нг / мл, у женщин в возрасте до 55 лет — 11,0–43,0 нг / мл. Исследование общего кальция выполнено фотометрическим методом, а СРБ — иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Hitachi 912 (Roche). Оценка β -CrossLaps, остеокальцина проводилась у всех 64 пациентов, 25(OH)D — у 42 больных, СРБ — у 40 больных.

Оценивались следующие клиничко-anamнестические данные: возраст, в котором у пациента впервые проявились легочный и кишечный синдром и был поставлен диагноз МВ; доза панкреатических ферментов; частота обострений бронхолегочной инфекции в течение 2 лет до момента включения в исследование; необходимость проведения постоянной кислородотерапии; микробиологический статус бронхиального дерева и продолжительность высева грамотрицательной флоры; лечение системными и ингаляционными глюкокортикостероидами (сГКС и иГКС); наличие сахарного диабета и низкотравматичных переломов. У женщин регистрировали количество беременностей и состоявшихся родов. Выраженность болевого синдрома в костях и спине оценивалась 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, а также прерывающая ночной сон. Определялись антропо-

метрические показатели (рост, масса тела). Нутритивный статус оценивался с помощью индекса массы тела (ИМТ, кг / м²), низкими считали показатели < 18,5 кг / м². Выраженность одышки определялась по шкале MRC: 0 — одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки; 1 — одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение; 2 — одышка приводит к более медленной ходьбе больного по сравнению с другими людьми такого же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе по ровной поверхности в привычном темпе; 3 — одышка заставляет больного делать остановки при ходьбе на расстояние ~ 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности; 4 — одышка делает невозможным для больного выход за пределы его дома или появляется при одевании и раздевании. Уровень физической активности оценивали с помощью International Physical Activity Questionnaire [6]. Подсчитывали 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). Оценивались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ, пиковая скорость выдоха (ПСВ). Панкреатическая недостаточность подтверждалась на основании клинической картины (наличия или отсутствия стеатореи), исследования копрограммы и / или эластазы-1 кала. Генетическое исследование на поиск наиболее частых мутаций МВ в гене CFTR (CFTRdele2,3(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 61 пациента. Сатурацию гемоглобина кислородом (SpO₂) определяли методом пульсоксиметрии.

Измерение МПК поясничного отдела позвоночника на уровне L1–L4, а у пациентов старше 19 лет — и проксимального отдела бедра проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на денситометре QDR Hologic-4500A с использованием референсной базы NHANES III. МПК оценивалась в абсолютных (г / см²) и относительных (Z-критерий) показателях. Z-критерий 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 у 64 пациентов, проксимального отдела бедра — у 42 больных.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета прикладных программ SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL). Анализировали соответствие распределения значений изучаемого признака зако-

ну нормального распределения. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). Взаимосвязь 2 признаков оценивали с помощью корреляционного анализа по Пирсону и Спирмену. При сравнении качественных признаков использовался критерий χ^2 с точным тестом Фишера.

Результаты

В исследование были включены 31 мужчина и 33 женщины в возрасте 16–35 лет (в среднем $21,4 \pm 3,9$ года). В табл. 1 представлены показатели, характеризующие группу обследованных больных. У 50 (78,1 %) пациентов была легочно-кишечная форма МВ, у остальных пациентов (14 человек – 21,9 %) – изолированная легочная. ИМТ по группе варьировался в широких пределах от 12,8 до 25,7 кг / м², дозы принимаемых панкреатических ферментов по группе также значительно различались – от 595 до 16 447 Ед, в среднем составив $6\,280 \pm 3\,176$ Ед по липазе / кг в сутки. Медиана манифестации легочного синдрома равнялась 1,0 (4,8) года, кишечного синдрома –

1,0 (1,0) года. Количество обострений бронхолегочной инфекции за 2 года составило 8 (3,75). Достоверных различий между полами по частоте панкреатической недостаточности, числу обострений бронхолегочной инфекции, дозе панкреатических ферментов, а также возрасту манифестации легочных и кишечных проявлений заболевания не выявлено. Болевой синдром в костях отмечали 17 пациентов (26,6 %), в спине – 20 человек (31,3 %).

В результате оценки микробиологического статуса выявлено значительное превалирование грамотрицательной флоры над частотой высева *Staphylococcus aureus*, который стойко определялся в монокультуре у 10,9 % больных, тогда как грамотрицательная флора обнаруживалась в 89,1 % случаев (в т. ч. *Pseudomonas aeruginosa* – 65,6 %, *Burkholderia cepacia* – 17,2 %, *Stenotrophomonas maltophilia* – 3,1 %, *Achromobacter sp.* – 3,1 %). Продолжительность высева грамотрицательной флоры по группе составила в среднем $8,5 \pm 4,8$ года без гендерных различий.

При генетическом исследовании в 23,0 % случаев мутантный аллель не был идентифицирован (табл. 2). По отношению к мутации F508del определены следующие варианты генотипа: гомозиготные носители – у 21 больного (34,4 %), гетерозиготные носители –

Таблица 1
Клинико-функциональная характеристика обследованных больных МВ

Показатель	В целом по группе		Мужчины	Женщины	p*
		min–max			
Количество, n	64		31	33	
Возраст, годы	$21,4 \pm 3,9$	16–35	$21,1 \pm 3,3$	$21,8 \pm 4,3$	0,46
Возраст установления диагноза МВ, годы	7,0 (12,2)	0,1–22,4	3,1 (9,8)	9,1 (13,1)	0,048
Рост, см	$167 \pm 9,0$	143–188	$173 \pm 7,0$	$162 \pm 7,0$	< 0,001
ИМТ, кг / м ²	$18,36 \pm 2,6$	12,8–25,7	$17,89 \pm 2,93$	$18,81 \pm 2,2$	0,16
ОФВ ₁ , %долж.	$57,9 \pm 21,1$	27–110	$51,0 \pm 17,3$	$64,4 \pm 22,5$	0,01
ФЖЕЛ, %долж.	$75,8 \pm 19,1$	40–144	$70,5 \pm 16,7$	$80,8 \pm 20,2$	0,03
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	$63,5 \pm 13,5$	38–96	$59,5 \pm 12,3$	$67,3 \pm 11,6$	0,01
ПСВ, %долж.	$76,4 \pm 17,7$	30–114	$70,2 \pm 17,1$	$82,2 \pm 16,7$	0,06
SpO ₂ , %	96 (2,75)	87–98	95 (2)	96 (2)	0,04
Потребность в кислородотерапии, n (%)	4 (6,25)		3 (9,7)	1 (3,0)	0,347
Прием сГКС короткими курсами в период обострения, n (%)	25 (39,1)		15 (48,4)	10 (30,3)	0,328
Прием иГКС, n (%)	29 (45,3)		18 (58,1)	13 (39,4)	0,135
Микробиологический посев:					
<i>S. aureus</i> , n (%)	7 (10,9)		2 (6,5)	5 (15,2)	
<i>P. aeruginosa</i> , n (%)	42 (65,6)		19 (61,3)	23 (69,7)	
<i>S. maltophilia</i> , n (%)	2 (3,1)		1 (3,2)	1 (3,0)	
<i>Achromobacter sp.</i> , n (%)	2 (3,1)		2 (6,5)	0	
<i>B. cepacia</i> , n (%)	11 (17,2)		7 (22,6)	4 (12,1)	
Беременность в анамнезе, n (%)			–	4 (12,1)	
Роды в анамнезе, n (%)			–	2 (6,1)	
Сахарный диабет, n (%)	7 (10,9)		3 (9,7)	4 (12,1)	1,0
Прием препаратов кальция и витамина D ₃ , n (%)	20 (31,3)		11 (35,5)	9 (27,3)	0,479
Физическая активность, баллы	2(1,75)	1–2	2(2)	2(1,5)	0,9
Одышка по MRC, баллы	1 (1)	0–3	1 (1)	1 (1)	0,6
Предшествующие периферические переломы, n (%)	9 (14,1)		7 (22,6)	2 (6,1)	0,078
Болевой синдром в костях, баллы	0 (1)	0–1	0 (0)	0 (1,0)	0,488
Болевой синдром в спине, баллы	0 (1)	0–1	0 (0)	0 (1,0)	0,150

Примечание: * – достоверность различий между мужчинами и женщинами.

Таблица 2
Генетический статус больных МВ

Генотип	В целом по группе	Мужчины	Женщины	p*
F508del / F508del, n (%)	21 (34,4)	11 (35,5)	10 (33,3)	0,789
F508del / не F508del, n (%)	28 (45,9)	11 (35,5)	17 (56,7)	0,311
Не F508del / не F508del, n (%)	12 (19,7)	9 (29,0)	3 (10,0)	0,057
Мутация I–II класса / мутация I–II класса, n (%)	30 (49,2)	14 (45,2)	16 (53,3)	0,811
CFTRdele2,3(21kb) / любая мутация, n (%)	7 (11,5)	2 (6,5)	5 (16,7)	0,255
"Мягкая" мутация / любая мутация, n (%)	9 (14,8)	4 (12,9)	5 (16,7)	0,867

Примечание: * – достоверность различий между мужчинами и женщинами.

Таблица 3
Показатели МПК у больных МВ

Показатель	В целом по группе	Мужчины	Женщины	p*
Поясничный отдел позвоночника				
МПК, г / см²	0,864 ± 0,142	0,842 ± 0,144	0,884 ± 0,144	
Z-критерий	-1,76 ± 1,41	-2,43 ± 1,32	-1,39 ± 1,30	0,02
Шейка бедра				
МПК, г / см²	0,740 ± 0,126	0,777 ± 0,159	0,751 ± 0,109	
Z-критерий	-1,1 ± 1,1	-1,47 ± 1,14	-0,75 ± 0,94	0,03
Проксимальный отдел бедра в целом				
МПК, г / см²	0,807 ± 0,127	0,832 ± 0,16	0,832 ± 0,11	
Z-критерий	-1,12 ± 1,02	-1,41 ± 1,12	-0,82 ± 0,83	0,05

Примечание: * – достоверность различий между мужчинами и женщинами.

у 28 человек (45,9 %), у 12 пациентов (19,7 %) данная мутация не выявлена. Таким образом, F508del была обнаружена у 80,3 % больных, а ее аллельная частота составила 57,4 %. Так называемая "славянская" мутация CFTRdele2,3(21kb) была представлена только гетерозиготным носительством, которое было установлено у 7 пациентов (11,5 %), аллельная частота данной мутации составила 5,7 %. "Мягкие" мутации, такие как 3849+10kbC>T, R334W, L138ins, определены у 9 больных (14,8 %), суммарная аллельная частота данной группы мутаций составила 7,4 %. Генотип, включающий комбинацию мутаций CFTR I класса (нарушение синтеза белка: CFTRdele2,3(21kb), 2143delT, 2184insA, 3821delT, 394delTT, 1677delTA) и II класса (нарушение созревания и / или транспорта белка: F508del, N1303K), выявлен у 30 больных (49,2 %).

Среднее количество кальция, принимаемого с пищей, составило 879 ± 345 мг в сутки без различий между полами.

Результаты измерения МПК приведены в табл. 3. Снижение МПК на ≥ 2 SD хотя бы в одной области измерения отмечено у 34 пациентов (53,1 %), во всех областях – у 22 больных (34,4 %). Выявлено, что у мужчин МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра достоверно ниже, чем у женщин.

Предшествующие низкотравматичные периферические переломы регистрировались у 9 (14,1 %) пациентов с тенденцией к большей частоте у мужчин.

Концентрация остеокальцина у мужчин варьировалась в широких пределах – от 4,9 до 71,4 нг / мл, составив в среднем 31,2 ± 17,7 нг / мл, причем у 12 (38,7 %) больных уровень был ниже нормы, у 18

(58,1 %) находился в норме и только у 1 (3,2 %) пациента превышал ее. У женщин концентрация остеокальцина также значительно варьировалась – от 2,4 до 65,9 нг / мл. Средний показатель его содержания составил 24,1 ± 15,0 нг / мл. У 6 (18,2 %) пациенток уровень был ниже нормы, у 25 (75,8 %) – в пределах нормы и у 2 (6,1 %) – выше нормального значения. На рис. 1 показаны изменения остеокальцина у мужчин и женщин (различия недостоверны).

Средняя концентрация β-CrossLaps у мужчин составила 0,75 ± 0,41 нг / мл (разброс значений – от 0,14 до 1,79 нг / мл), причем только у 3 (9,7 %) больных уровень был в пределах нормы, тогда как у 28 (90,3 %) пациентов он превышал норму. Структура изменений концентрации β-CrossLaps у женщин схожа с аналогичными изменениями у мужчин (рис. 2): у 6 (18,2 %) пациенток она была в норме и у 27 (81,8 %) – выше нормы. Абсолютное среднее значение составило 0,51 ± 0,31 нг / мл, в группе показатель колебался от 0,1 до 1,41 нг / мл.

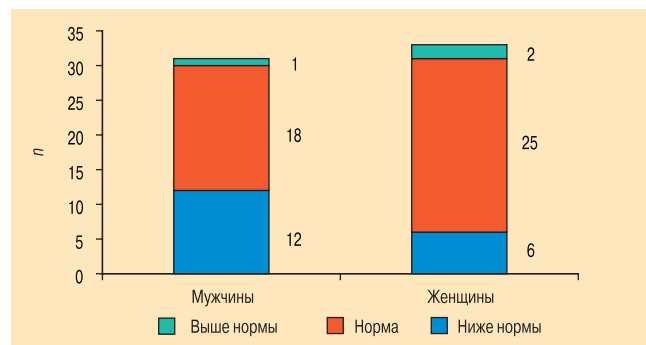
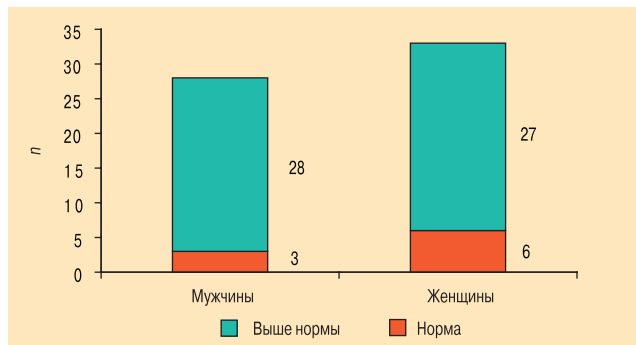


Рис. 1. Уровень остеокальцина в зависимости от пола

Рис. 2. Уровень β -CrossLaps в зависимости от пола

Варианты различных сочетаний костных биомаркеров отображены в табл. 4. Доминирующим являлось сочетание повышенного уровня β -CrossLaps с нормальным (57,8 %) или пониженным (23,4 %) уровнем остеокальцина (суммарно 81,2 % от всех больных).

Средняя концентрация 25(OH)D по группе составила $16,8 \pm 8,2$ нг / мл. Сниженный уровень витамина D (< 30 нг / мл) имели 38 (90,5 %) больных, в т. ч. у 9 (21,4 %) человек был выявлен выраженный дефицит витамина D (< 10 нг / мл), и только у 4 (9,5 %) пациентов его концентрация была нормальной. Гендерных различий в уровне 25(OH)D по группе не выявлено. Уровень витамина 25(OH)D в зависимости от анамнестического приема препаратов витамина D был следующим: у пациентов, не получающих препараты витамина D, средняя концентрация 25(OH)D составила $15,6 \pm 7,9$ нг / мл; у больных с нерегулярным приемом витамина D – $15,7 \pm 6,0$ нг / мл, а при регулярном приеме – $21,2 \pm 9,3$ нг / мл. Достоверных различий между этими группами больных не выявлено, однако имелась тенденция к более высоким показателям 25(OH)D в группе лиц с регулярным приемом препаратов витамина D ($p = 0,084$).

Уровень СРБ варьировался в широких пределах от 0,32 до 56,7 мг / л, медиана составила 11,0 (14,9) мг / л, различий между показателями у мужчин и женщин не выявлено. У 62,5 % СРБ был повышен (> 5 мг / л), у остальных его концентрация находилась в пределах референсных значений.

Уровень общего кальция был в пределах референсных значений, как у мужчин, так и у женщин.

Выявлена взаимосвязь между абсолютными значениями остеокальцина и β -CrossLaps ($r = 0,610$; $p < 0,001$), однако в отличие от маркера резорбции уровень остеокальцина не превышал пределы референсных значений. Показатели обоих биохимических маркеров были ассоциированы с возрастом

больных ($r = -0,418$; $p = 0,001$; $r = -0,345$; $p = 0,005$ соответственно). β -CrossLaps коррелировал с полом пациента (выше у мужчин при $r = -0,36$; $p = 0,04$), МПК шейки бедра ($r = -0,336$; $p = 0,03$) и проксимального отдела бедра в целом ($r = -0,356$; $p = 0,02$). Уровень 25(OH)D был взаимосвязан с "тяжестью" генотипа пациента. Так средний уровень 25(OH)D у пациентов с хотя бы одной "мягкой" мутацией составил $23,9 \pm 6,8$ нг / мл, что достоверно выше ($p = 0,022$), чем у пациентов с генотипом, включающим комбинацию мутаций I и / или II класса, при котором средний уровень 25(OH)D был равен $14,7 \pm 8,3$ нг / мл. Взаимосвязи уровня 25(OH)D с костными биохимическими маркерами, МПК, частотой переломов, болевым синдромом не выявлено. Отсутствовала корреляция СРБ с маркерами ремоделирования костной ткани, 25(OH)D, с исследуемыми клинико-функциональными показателями. Предшествующие периферические переломы не были взаимосвязаны с уровнем костных биохимических маркеров, МПК, возрастом пациентов. Однако переломы чаще регистрировались у пациентов с сахарным диабетом ($r = 0,29$; $p = 0,02$), имелась тенденция к более частому возникновению переломов у мужчин.

Не выявлена взаимосвязь уровня костных биохимических маркеров и 25(OH)D с большинством клинико-функциональных показателей.

Обсуждение

Одномоментное исследование, проведенное на большой выборке, показало нарушение уровня костных биохимических маркеров, 25(OH)D в сыворотке крови у взрослых больных МВ. Было определено значительное изменение костного обмена – повышение процессов резорбции при малой трансформации со стороны формирования костной ткани, что отражалось в выраженном увеличении β -CrossLaps и нормальных или несколько сниженных показателях остеокальцина. Схожие результаты были получены в других исследованиях у больных МВ [3, 7–11]. Это свидетельствует о дисбалансе и асимметричности костного обмена с превалированием костной резорбции. Тесная взаимосвязь процессов костного формирования и костной резорбции отражена в достоверных корреляционных связях между уровнями остеокальцина и β -CrossLaps. Тем не менее очевидно, что изменение уровня остеокальцина вслед за значительным ростом β -CrossLaps не выражено и не выходит за пределы нормальных величин. 52 пациента имели высокие показатели β -CrossLaps, и только у 3 больных симметричный рост остеокальцина превышал референсные показатели. У 23 больных значения β -CrossLaps превышали 2-кратную верхнюю границу нормативных значений, у 7 пациентов – 4-кратную. Напротив, в некоторых исследованиях – например, в работе *C.S.Haworth et al.* [12] – значимых изменений в уровне костных маркеров не выявлено. В работе *E.F.Shead et al.* было отмечено снижение уровня остеокальцина при мало измененных показателях костной резорбции [13].

Таблица 4
Соотношение изменений костных биохимических маркеров у больных МВ

Изменение маркеров		Остеокальцин, %		
		снижение	норма	повышение
β -CrossLaps	норма	4,7	9,4	0
	повышение	23,4	57,8	4,7

Примечание: $\chi^2 = 0,592$; $p = 0,744$.

А в исследовании *C.S.Haworth et al.* [14] и *S.J.King et al.* [15] наблюдался одновременный рост уровня как остеокальцина, так и маркеров резорбции.

Повышенную костную резорбцию у больных МВ объясняют выраженным системным воспалением, которое в большей степени ассоциировано с хроническим инфицированием дыхательных путей грамотрицательной флорой, особенно с инфекцией, вызванной *B. cepacia* [10, 12, 16]. В данном исследовании, как и в ранее проведенной работе с участием большой выборки пациентов с МВ [2], определена взаимосвязь МПК с грамотрицательной флорой, в частности с *B. cepacia*. Однако не была получена непосредственная корреляция уровня маркеров костеобразования и резорбции с характером респираторной инфекции.

Не выявлена корреляция уровня костных маркеров с нутритивным и респираторным статусом и содержанием СРБ. Отсутствие взаимосвязи с СРБ можно объяснить выраженной вариабельностью концентрации последнего, обусловленной стадиями бронхолегочного процесса (обострением или ремиссией).

Доминирование костной резорбции над формированием со временем приводит к снижению костной массы. В нашем исследовании впервые определена взаимосвязь β -CrossLaps с МПК проксимального отдела бедра у взрослых больных МВ. Таким образом, можно утверждать что уровень β -CrossLaps может являться маркером низкой костной массы в этой области измерения.

Другим важным результатом исследования явилось выделение ряда пациентов со значительным ростом показателя β -CrossLaps (в ≥ 2 раза выше верхней границы нормы), но при этом с нормальными показателями МПК. Безусловно, на основании одномоментного исследования невозможно прогнозировать, что темпы снижения МПК у этой группы больных будут более стремительными, чем у пациентов с нормальными или несколько повышенными показателями β -CrossLaps. Однако представляется, что эти больные нуждаются в динамическом наблюдении.

В настоящем исследовании показано выраженное увеличение маркера костной резорбции и более глубокое снижение МПК у мужчин, по сравнению с женщинами, что, с одной стороны, предполагает более выраженную костную резорбцию у лиц мужского пола, но с другой — может объясняться тем, что респираторный статус у этих пациентов был более тяжелым.

Не была определена взаимосвязь костных биохимических маркеров с развитием периферических переломов. Однако значительное превалирование пациентов с повышенной костной резорбцией обуславливает необходимость применения антирезорбтивной терапии, прежде всего бисфосфонатов, у больных с низкой МПК.

У подавляющего большинства больных был зарегистрирован недостаток 25(ОН)D. Генез этих нарушений при МВ мультифакториальный. Он может быть обусловлен уменьшением абсорбции витами-

на D в кишечнике вследствие панкреатической экзокринной недостаточности, нарушением гидроксилирования витамина D в печени, снижением уровня витамин D-связывающего белка, избеганием пребывания на солнечном свете из-за фотосенсибилизации при приеме некоторых антибиотиков, недостатком жировой ткани, накапливающей витамин D [17]. Тем не менее не была выявлена взаимосвязь уровня 25(ОН)D с дозой панкреатических ферментов, наличием цирроза печени, ИМТ. Как и в других исследованиях [8, 14, 18], не определена корреляция уровня 25(ОН)D с МПК.

Достоверно более высокий уровень 25(ОН)D у пациентов с "мягкими" мутациями достаточно закономерен, т. к. с этими мутациями ассоциирована длительно сохраняющаяся функция поджелудочной железы, при которой обеспечивается адекватное всасывание жирорастворимых витаминов. Кроме того, данный факт говорит о недостаточности и неполноценности заместительной терапии ферментами поджелудочной железы у больных с панкреатической недостаточностью, обусловленной "тяжелыми" мутациями. Это подтверждается отсутствием взаимосвязи уровня витамина D с дозой панкреатических ферментов. С другой стороны, у больных с "мягкими" мутациями в подавляющем большинстве случаев отсутствует поражение печени, что делает метаболизм витамина D полноценным и достаточным, в отличие от возможных метаболических проблем у больных с "тяжелым" генотипом, при котором в $> 1/2$ случаев имеется поражение печени — вплоть до развития цирроза. Несмотря на более высокий уровень 25(ОН)D у пациентов с "мягкими" мутациями, показатели МПК у этой группы больных не были лучшими ($p > 0,05$). Об определенном влиянии других факторов на уровень витамина D, кроме "тяжести" генотипа, свидетельствует высокая частота дефицита 25(ОН)D у пациентов с "мягкими" мутациями.

У больных с низкой массой тела уровень 25(ОН)D составил $15,7 \pm 7,7$ нг / мл и достоверно не отличался от показателя у пациентов с ИМТ $> 18,5$ кг / м² ($18,8 \pm 8,8$ нг / мл). Таким образом, можно утверждать, что "тяжесть" генотипа влияет на уровень 25(ОН)D больше, нежели непосредственная величина ИМТ.

Одним из факторов, от которого зависит концентрация 25(ОН)D, является анамнестический прием препаратов витамина D. Только 31 % больных получал препараты витамина D, в т. ч. у $1/2$ из них прием не был регулярным. Эти факты обуславливают более низкую среднюю концентрацию 25(ОН)D в настоящей работе, чем в большинстве зарубежных исследований, — $16,8 \pm 8,2$ нг / мл ($42,0 \pm 20,5$ нмоль / л). Только в 2 иностранных работах середины 1980-х гг. [19, 20] уровень 25(ОН)D был меньше, чем в настоящем исследовании, но уже по результатам исследований 1990-х гг. он был значительно выше [17]. Это свидетельствует о том, что за последние 20 лет в зарубежных центрах проблеме низкой костной массы и гиповитаминозу D у пациентов с МВ уделяется самое пристальное внимание.

В нашей стране на данный момент приходится констатировать низкую информированность не только больных, но и врачей о необходимости профилактики остеопороза у пациентов с МВ.

Отмечалась тенденция у повышению показателей 25(ОН)D у больных, принимающих препараты витамина D регулярно, в отличие от пациентов, не получающих их или принимающих нерегулярно. Тем не менее при регулярном приеме витамина D3 в дозе 200–400 МЕ уровень 25(ОН)D составил $21,2 \pm 9,3$ нг / мл и был ниже порогового (30 нг / мл). Можно предположить, что пациенты с МВ нуждаются в дозах витамина D3, превышающих рекомендованные для лиц моложе 50 лет (400 МЕ / сут.).

Положение о том, что у гомозигот по F508del, по сравнению с другими генотипами, более выражены изменения маркеров костной резорбции [14], уровня 25(ОН)D [5], а показатели МПК низки [5, 15, 21], в настоящей работе не подтвердилось. В связи с этим необходимо отметить интересную закономерность в исследовании *C.S.Haworth et al.* [14], которые выявили достоверно большую костную резорбцию у гомозигот по F508del, которая, однако, не сопровождалась снижением костной массы. Это указывает как на возможную генетическую опосредованность костной резорбции, так и на влияние множества других факторов на состояние МПК, кроме генетической предрасположенности. Мультифакториальность снижения МПК подтверждает отсутствие взаимосвязи между генотипом и состоянием МПК в большинстве ранее проведенных исследований.

Не выявлена взаимосвязь уровней костных биохимических маркеров, 25(ОН)D и МПК с наличием "славянской" мутации. Прежде всего это связано с тем, что на определенные фенотипические проявления заболевания влияет не столько наличие какой-либо конкретной мутации, сколько формируемый генотип. Так, наличие хотя бы одной "мягкой" мутации свидетельствует о "мягком" генотипе (длительное отсутствие панкреатической недостаточности), 2 "тяжелых" — о "тяжелом" (раннее развитие панкреатической недостаточности). Поэтому при разных генетических комбинациях "тяжелые" мутации F508del и CFTRdele2,3(21kb) могут быть в структуре как "мягкого", так и "тяжелого" генотипа. Несмотря на то, что генотип F508del / F508del — самый частый и значительно доминирующий генотип как в мире, так и в России, он всего лишь является одним из "тяжелых" генотипов, которые формируются в результате комбинации мутаций I и II класса. Поэтому становится ясным отсутствие каких-либо особенностей у больных гомозигот по F508del, по сравнению с другими пациентами, часть из которых также имеют "тяжелый" генотип. В связи с этим целесообразен и оправдан поиск генотипо-фенотипических связей между не конкретными мутациями, а типами формируемых генотипов. Влияние же конкретных мутаций можно установить путем выявления различий между гомозиготами или компаунд-гетерозиготами по этим мутациям с F508del, по сравнению с гомозиготами по F508del.

Заключение

Таким образом, показан выраженный дисбаланс в уровне костных маркеров со значительным повышением маркера костной резорбции, определена взаимосвязь маркера резорбции с МПК проксимального отдела бедра. Выявлено снижение уровня 25(ОН)D у 90,5 % больных, в т.ч. у 21,4 % пациентов установлен его выраженный дефицит. Уровень костных биохимических маркеров, 25(ОН)D, состояние МПК не взаимосвязаны с наличием в генотипе F508del или CFTRdele2,3(21kb), однако концентрация 25(ОН)D выше у пациентов с "мягким" генотипом.

У мужчин костная резорбция более выражена, а показатели МПК — ниже, чем у женщин, что позволяет отнести пациентов мужского пола к группе риска по развитию остеопороза.

Полученные результаты обуславливают необходимость проведения антирезорбтивной терапии при лечении больных с низкой МПК и переломами, а также необходимость применения более высоких доз витамина D для предупреждения снижения костной массы.

Литература

1. Cystic Fibrosis Foundation, Patient registry 2009. Annual report Cystic Fibrosis Foundation. Bethesda, Md, USA, 2011. 55.
2. Красовский С.А., Баранова И.А., Демин Н.В. и др. Минеральная плотность костной ткани, частота деформаций позвонков и периферических переломов у взрослых больных муковисцидозом. Пульмонология 2011; 5: 71–78.
3. Аишорова И.К., Ершова О.Б. Костная минеральная плотность у больных муковисцидозом Ярославского регионального центра. Пульмонология 2006; Прил.: 15 лет Российскому центру муковисцидоза: 47–51.
4. Горинова Ю.В. Остеопения при хронических болезнях легких у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
5. 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-изд. группа МераПро"; 2009. 54–56.
6. www.ipaq.ki.se
7. Aris R.M., Ontjes D.A., Buell H.E. et al. Abnormal bone turnover in cystic fibrosis adults. Osteoporos. Int. 2002; 13 (2): 151–157.
8. Flohr F., Lutz A., App E.M. et al. Bone mineral density and quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis. Eur. J. Endocrinol. 2002; 146: 531–536.
9. Baroncelli G., De Luca F., Magazzu G. et al. Bone demineralization in CF: evidence of imbalance between bone formation and degradation. Pediatr. Res. 1997; 41: 397–403.
10. Ionescu A.A., Nixon L.S., Ewans W.D. et al. Bone density, body composition, and inflammatory status in cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 789–794.
11. Legroux-Gerota I., Leroyb S., Prudhomme C. et al. Bone loss in adults with cystic fibrosis: Prevalence, associated factors, and usefulness of biological markers. Joint Bone Spine 2011; doi:10.1016/j.jbspin.2011.05.009

12. 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.
13. Shead E.F., Haworth C.S., Barker H. *et al.* Osteoclast function, bone turnover and inflammatory cytokines during infective exacerbations of cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2010; 9: 93–98.
14. 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.
15. 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.
16. Aris R.M., Stephens A.R., Ontjes D.A. *et al.* Adverse alterations in bone metabolism are associated with lung infection in adults with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1674–1678.
17. Hall W.B., Sparks A.A., Aris R.M. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *Int. J. Endocrinol.* 2010; doi: 10.1155/2010/218691.
18. Grey A.B., Ames R.W., Matthews R.D. *et al.* Bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1993; 48: 589–593.
19. Stead R.J., Houlder S., Agnew J. *et al.* Vitamin D and parathyroid hormone and bone mineralisation in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1988; 43 (3): 190–194.
20. Hanly J.G., McKenna M.J., Quigley C. *et al.* Hypovitaminosis D and response to supplementation in older patients with cystic fibrosis. *Quart. J. Med.* 1985; 56 (219): 377–385.
21. Капустина Т.Ю., Капранов Н.И. Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с муковисцидозом. *Педиатрия* 2008; 87 (5): 36–41.

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

Самойленко Виктор Александрович – научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: samoilenkov@mail.ru

Демин Николай Викторович – научный сотрудник НИИ ревматологии РАМН; тел.: 8-903-154-62-22; e-mail: deminick@rambler.ru

Амелина Елена Львовна – к. м. н., зав. лабораторией муковисцидоза ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: eamelina@mail.ru

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., проф., акад. РАМН, директор ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, зав. кафедрой госпитальной терапии РНИМУ им. Н.И.Пирогова; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Поступила 29.09.11

© Коллектив авторов, 2011

УДК 616.24-003.4-06:616.71-008.92-074