

DOI: 10.21802/artm.2019.1.9.52

УДК 616-071+616.71-007.234+616.248

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ГЛЮКОКОРТИКОЇД-ІНДУКОВАНОГО ОСТЕОПОРОЗУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

О.І. Дрогомерецька

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка, м. Івано-Франківськ, Україна, ORCID ID: 0000-0001-9393-1434, e-mail: drogomoksana@gmail.com*

**Резюме.** На сьогоднішній день хворим на бронхіальну астму на етапі надання медичної допомоги недостатньо уваги приділяється своєчасній діагностиці та терапії супутнього остеопорозу. Останній часто виникає у таких пацієнтів вторинно – як наслідок системного запального процесу, вираженої гіпоксії, що розвивається на ґрунті дихальної недостатності, зниження фізичної активності, вживання інгаляційних і системних глюкокортикоїдів. Беручи до уваги те, що остеопороз не має патогномонічних симптомів, а клінічні прояви його досить невиразні, для раннього виявлення та лікування цього стану при бронхообструктивній патології потрібно використовувати рентгенівську денситометрію. Це дозволить попередити розвиток грізних ускладнень, зокрема виникнення малоенергетичних переломів.

**Висновки.** 1. У пацієнтів із бронхіальною астмою встановлено високу питому вагу розвитку остеопорозу, часто асоційованого із вживанням глюкокортикоїдів.

2. Виразність змін мінеральної щільності кісткової тканини має прямопропорційну залежність від важкості перебігу, ступеню контролю бронхіальної астми, обмеження фізичної активності в таких хворих.

3. Для зниження потенційно можливих системних ефектів глюкокортикоїдів у хворих на бронхіальну астму слід надавати перевагу використанню малих і середніх доз інгаляційних форм даних засобів.

4. Для своєчасної діагностики змін кісткового метаболізму у пацієнтів із бронхіальною астмою необхідно проводити остеоденситометрію з наступною корекцією виявлених порушень.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, остеопороз, денситометрія.

**Вступ.** Остеопороз (ОП) – захворювання скелета, що характеризується зниженою масою кісткової тканини і порушенням її мікроархітектоніки, що призводить до зменшення її міцності та підвищення ризику переломів (Всесвітня організація охорони здоров'я). Остеопоротичні переломи виникають при мінімальному рівні травми (малоенергетичні) у кістках із низькою мінеральною щільністю [1, 2, 3]. Саме внаслідок високого ризику переломів ОП займає за соціальною та медичною значущістю четверте місце після серцево-судинної патології, онкологічних захворювань і цукрового діабету [4, 5].

У структурі ОП на долю вторинних форм припадає від 15 до 20 % і в більшості випадків це прояв інших захворювань або наслідок застосування лікарських засобів, що негативно впливають на кісткову тканину [6, 7]. Значення глюкокортикоїдів (ГК) у розвитку ОП загальновідоме. Вони мають виражену протизапальну, імуносупресивну дію та широко використовуються в медицині для лікування таких хронічних станів, як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, системна склеродермія, обструктивні захворювання легень, бронхіальна астма (БА), тощо. При прийомі препаратів цієї групи ОП – найчастіша побічна дія, особливо асоційована із тривалим їх застосуванням [8, 9, 10].

Гормона залежна БА займає особливе місце серед захворювань, які можуть бути причиною вторинного ОП, так як синтетичні похідні природних ГК

включені в даний час в арсенал невід'ємних засобів сучасної терапії цієї патології [11].

**Метою** роботи було встановити частоту та особливості формування ГК-індукованого ОП у хворих на БА.

**Матеріали та методи дослідження.** Під спостереженням знаходились 65 хворих на БА, які перебували на стаціонарному лікуванні в алергологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Серед пацієнтів більшість становили жінки – 41 особа (63,1% випадків). Вік обстежених осіб коливався від 21 до 72 років і в середньому становив (46,5±2,3) роки. Тривалість захворювання знаходилась у межах від 1 до 28 років і в середньому склала (7,4±3,1) роки. Серед обстежених були як особи, що хворіють 0,5-2 роки, так і ті, тривалість хвороби яких становила більше 10 років. У 4 (6,3%) пацієнтів БА було діагностовано вперше.

Достовірність діагнозу БА підтверджена шляхом використання рекомендацій GINA (2018) та наказу МОЗ України №868 (2013). Ступінь контролю перебігу недуги визначався за допомогою "Астма-контроль тесту". У всіх пацієнтів проводилася комплексна оцінка функції зовнішнього дихання (ФЗД), що включала спірометрію (спірограф "SpiroCom") із визначенням показника об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) та їх співвідношення (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ). Виразеність задишки та відповідно толерантність до фізичного навантаження вимірювались у балах за 5-

бальною шкалою MRC (medical research council dyspnea scale).

Діагностику ОП проводили на основі визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) і Т-критерію передпліччя за допомогою двоенергетичного рентгенівського денситометра "Challenger" (DMS, Франція).

Усі розрахунки здійснювали за допомогою табличної програми розрахунку даних "Microsoft Excel" із використанням пакету статистичних програм "Statistica 8.0". Вираховувались середні арифметичні величини ( $M$ ), похибки середніх величин ( $m$ ), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ),  $t$  – критерій Стьюдента для парних вимірювань. Дані представлені у вигляді ( $M \pm m$ ). Статистично вірогідною вважалась різниця  $p < 0,05$ .

Для визначення нормальних параметрів всіх показників паралельно була обстежена група здорових осіб у кількості 20 чоловік, яка складала контрольну групу (КГ).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

При аналізі суб'єктивної симптоматики у пацієнтів із БА встановлено, що найчастішими скаргами були: напади задухи різної важкості та тривалості, які турбували в різні періоди доби і провокувалися різними факторами; задишка при фізичному навантаженні та у спокої; кашель сухий або малопродуктивний із виділенням невеликої кількості густого слизистого мокротиння; швидка втомлюваність, зниження працездатності; розлади сну. У всіх хворих мали місце денні

напади задухи частіше, ніж один раз в тиждень, що відповідає середньо-важкому та важкому перебігу БА. Проте нами не виявлено чіткої залежності між тривалістю недуги та її важкістю. У жодного пацієнта не встановлено контрольованого перебігу захворювання. Зокрема, у 20 (30,8%) осіб перебіг захворювання був частково контрольованим, а в 45 (69,2%) хворих – неконтрольованим. Крім того, у значній частині пацієнтів мало місце обмеження фізичної активності через часту задишку. Максимально вираженою вона була у хворих на БА із важким персистоючим перебігом – ( $3,46 \pm 0,06$ ) за шкалою MRC, причому вона виникала навіть при незначному фізичному навантаженні. Толерантність до фізичного навантаження у 46 (70,8%) осіб була зниженою, а у 19 (29,2%) хворих розцінювалась як значно знижена.

В якості базової терапії БА всі пацієнти отримували інгаляційні ГК окремо, або в комбінації з  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії. Але, не зважаючи на це, у більшості (75,4%) хворих була потреба додаткового щоденного прийому  $\beta_2$ -агоністів короткої дії. Вагома частка (38,5%) пацієнтів внаслідок важкого перебігу захворювання періодично приймала системні ГК через поганий контроль над БА.

При аналізі даних спірометрії (табл.1) виявлено, що у всіх пацієнтів із БА показники ФЗД були достовірно нижчими, ніж у групі контролю ( $p < 0,05$ ) та відповідали обструктивному типу порушення: показник  $ОФВ_1$  знизився на 37,93%,  $ОФВ_1/ФЖСЛ$  на 23,21%,  $ФЖСЛ$  на 19,16% порівняно з контролем.

Таблиця 1

#### Результати аналізу показників функції зовнішнього дихання у досліджуваних групах, ( $M \pm m$ )

Група	ФЖСЛ, %	ОФВ <sub>1</sub> , %	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖСЛ, %
Здорові, (n=20)	98,36±2,14	92,94±1,54	94,49±1,68
Хворі на БА, (n=65)	79,51±1,15*	57,69±3,73*	72,56±0,94*

Примітки: 1.  $n \pm$  стандартне відхилення; 2. \*  $p < 0,05$  – вірогідність різниці показників у порівнянні зі здоровими.

При суб'єктивній оцінці свого стану хворі на БА, крім симптоматики власне патології органів дихання, часто вказували на наступні скарги: біль у попереково-крижовому або грудному відділах хребта – у 24 (36,9 %) осіб, відчуття важкості між лопатками – у 8 (12,3 %), "втома" спини – у 12 (18,5 %), підвищена втомлюваність – у 9 (13,8 %) хворих, порушення ходи, кульгавість – у 4 (6,2 %), необхідність багаторазового відпочинку в положенні лежачи упродовж дня – у 7 (10,8 %) пацієнтів.

У результаті проведення денситометричного обстеження у 34 (52,3 %) хворих із 65 було виявлено остеопенію, а у 17 (26,2 %) – ОП. Серед пацієнтів із остеопенією 9 (26,5%) осіб отримували системні ГК, а серед осіб із ОП системний шлях введення ГК мав місце у 16 (94,1%) хворих. Проте у 10 (15,4%) осіб зниження МЩКТ асоціювалося з похилим віком пацієнтів і наявністю інволюційних процесів. Слід зазначити, що ОП було встановлено у 7 жінок, які перебували в постменопаузальному періоді, що можна пов'язати зі зміною гормонального статусу таких хворих. Найбільш чисельною групою, де спостеріга-

лися структурно-функціональні порушення кісткової системи та найчастіше виявляли ОП чи остеопенію, була група пацієнтів у кількості 33 осіб (50,8 %), яка характеризувалася важкою вираженістю клінічних симптомів БА, найбільш низькими значеннями функціональних показників легень. У хворих, які отримували тільки інгаляційні ГК (100%) зміни МЩКТ і  $ОФВ_1$  були менш вираженими, ніж у осіб, які додатково одержували системні ГК (38,5%) і становили ( $0,59 \pm 0,02$ ) і ( $57,69 \pm 2,73$ ) проти ( $0,56 \pm 0,01$ ) і ( $51,88 \pm 0,69$ ) відповідно.

Встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між значенням  $ОФВ_1$  і показниками МЩКТ ( $r=0,46$ ;  $p \geq 0,05$ ) та Т-критерієм передпліччя ( $r=0,46$ ;  $p \geq 0,05$ ). При виконанні кореляційного аналізу залежності показників спірометрії та остеоденситометрії в групі осіб без патології легень (контрольна група) виявлено не було. Основні характеристики досліджуваних параметрів представлені в табл. 2.

Таблиця 2

## Результати аналізу показників денситометрії у досліджуваних групах, (M±m)

Група		ОФВ <sub>1</sub> , %	МЩКТ передпліччя	T-критерій передпліччя
Здорові, (n=20)		92,94±1,54	0,64±0,02	-0,77±0,18
Хворі на БА, (n=65)	Застосування інгаляційних ГК, (n=65)	57,69±2,73*	0,59±0,02*	-2,16±0,15*
	Застосування системних ГК, (n=25)	51,88±0,69*	0,56±0,01*	-2,59±0,17*
Хворі на БА, (n=65)	ОП чи остеопенія, (n=51)	54,19±2,28*	0,57±0,02*	-2,43±0,21*
	Без змін МЩКТ, (n=14)	66,14±0,50*	0,61±0,03	-0,85±0,16

**Примітки:** 1. n± стандартне відхилення; 2. \*p<0.05 – вірогідність різниці показників у порівнянні зі здоровими.

Отже, проаналізувавши результати комп'ютерної спірографії, ми виявили, що у всіх обстежуваних пацієнтів із БА мали місце значні зміни параметрів ФЗД по обструктивному типу. Однак, дані порушення, зокрема зниження ОФВ<sub>1</sub>, у хворих на поєднану патологію були більш вагомими, що доводить взаємообтяжуючий вплив БА та ОП. Виявлені зміни потребують пояснення та підтвердження з точки зору етіології та патогенетичних механізмів виникнення даних захворювань. Своєчасна діагностика та лікування ОП у хворих на БА сприятимуть профілактиці розвитку ускладнень, а також матимуть позитивний вплив на перебіг БА.

**Висновки.** 1. У пацієнтів із БА встановлено високу питому вагу розвитку ОП, часто асоційованого із вживанням ГК.

2. Виразність змін МЩКТ має прямопропорційну залежність від важкості перебігу, ступеню контролю БА, обмеження фізичної активності в таких хворих.

3. Для зниження потенційно можливих системних ефектів ГК у хворих на БА слід надавати перевагу використанню малих і середніх доз інгаляційних форм даних засобів.

4. Для своєчасної діагностики змін кісткового метаболізму у пацієнтів із БА необхідно проводити остеоденситометрію з наступною корекцією виявлених порушень.

## References:

1. Baranova IA. Diagnostika i lechenie glyukokortikoidnogo osteoporoz. Farmateka. 2014; 7: 12-8.
2. Golovach IYu. Innovatsionnye podkhody k lecheniyu vertebralnykh perelomov u patsientov s osteoporozom: inhibitor RANKL denosumab. Zdorovia Ukrainy. 2013; Tematychnyi nomer Berezen: 25-6.
3. Mytrokhina O, Lysunets T. Zoledronic acid in the therapy of steroid-induced osteoporosis in patients with inflammatory joints disease. Bol. Sustavy. Pozvonochnyk. 2016; №1 (21): 79-80.
4. Kochish AYU, Ivanov SN. Sravnitelnoe issledovanie effektivnosti otechestvennogo generika i originalnogo preparata zoledronovoy kisloty u patsientov s maloenergeticheskimi perelomami tel pozvonkov i postmenopauzalnym osteoporozom. Farmateka. 2014; s.5-14: 24-9.

5. Villa JC, Gianakos A, Lane VM. Bisphosphonate Treatment in Osteoporosis: Optimal Duration of Therapy and the incorporation of a Drug Holiday. HSSJ. 2016; Vol. 12(1): 66-73.

6. Biryukova EV. Vozmozhnosti primeneniya zolendronata v lechenii osteoporoz. Farmateka. 2014; s.5-14: 18-23.

7. Biryukova EV. Vsy li my znaem o vozmozhnostiakh lecheniya steroidnogo osteoporoz? Farmateka. 2013; s.4-15: 22-7.

8. Golovach IYu. Glyukokortikoid-indutsirovannyi osteoporoz: istoricheskie aspekty i sovremennye podhody k profilaktike i lecheniyu. Farmateka. 2015; s. 4-15; 50-5.

9. Tanaka Y. Glucocorticoid and Bone. Efficacy and safety of bisphosphonate in treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. Clin. Calcium. 2014; 24(9): 1371-8.

10. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013; 24:23-57.

11. Baranova IA. Osteoporoz v praktike pulmonologa. Farmateka. 2013; s. 5-13: 14-20.

УДК616-071+616.71-007.234+616.248

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

О.И. Дрогомерецкая

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №1, клинической иммунологии и аллергологии им. акад. Е.М. Нейка,*

*г. Ивано-Франковск, Украина,*

*ORCID ID: 0000-0001-9393-1434,*

*e-mail: drogomoksana@gmail.com*

**Резюме:** На сегодняшний день больным бронхиальной астмой на этапе оказания медицинской помощи недостаточно внимания уделяется своевременной диагностике и терапии сопутствующего остеопороза. Последний часто возникает у таких паци-

ентов вторично - как следствие системного воспалительного процесса, выраженной гипоксии, развивающейся на почве дыхательной недостаточности, снижения физической активности, употребления ингаляционных и системных глюкокортикоидов. Принимая во внимание то, что остеопороз не имеет патогномичных симптомов, а клинические проявления его довольно смутные, для раннего выявления и лечения этого состояния при бронхообструктивной патологии нужно использовать рентгеновскую денситометрию. Это позволит предупредить развитие грозных осложнений, в частности возникновение малоэнергетических переломов.

**Выводы:** 1. У пациентов с БА установлен высокий удельный вес развития ОП, часто ассоциированного с употреблением ГК.  
2. Выраженность изменений МПКТ имеет прямопропорциональную зависимость от тяжести течения, степени контроля БА, ограничения физической активности у таких больных.  
3. Для снижения возможных системных эффектов ГК у больных БА следует отдавать предпочтение использованию малых и средних доз ингаляционных форм данных средств.  
4. Для своевременной диагностики изменений костного метаболизма у пациентов с БА необходимо проводить остеоденситометрию с последующей коррекцией выявленных нарушений.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, остеопороз, денситометрия.

UDC 616-071+616.71-007.234+616.248

#### MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS OF GLUCOCORTICIDES-INDUCED OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

O.I. Drohomeretska

*Ivano-Frankivsk National Medical University,  
Department of Internal Medicine №1, Clinical  
Immunology and Allergology named after acad.  
Ye.M. Nejko, Ivano-Frankivsk, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0001-9393-1434,  
e-mail: drogomoksana@gmail.com*

**Abstract.** Nowadays, patients with bronchial asthma at the stage of providing medical care do not pay enough attention to timely diagnosis and treatment of concomitant osteoporosis. The latter often occurs in such patients in the second place because of systemic inflammatory process, severe hypoxia developing because

of respiratory failure, decreased physical activity, inhaled and systemic glucocorticoid use. Inclusion of synthetic derivatives of natural glucocorticoids in the arsenal of necessary drugs for modern bronchial asthma therapy suggests the possibility of developing glucocorticoid-induced osteoporosis in such patients. Therefore, the aim of our investigation was to study the frequency and characteristics of the formation of GC-induced osteoporosis in patients with bronchial asthma. To achieve this goal 65 patients with bronchial asthma were screened. They had been treated at the allergic department of the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital. All patients had been evaluated the function of external respiration using spirometry and determined the mineral density of bone tissue and the T-criterion of the forearm through X-ray densitometry. It has been established that bone marrow metabolism is more often observed in patients with bronchial asthma than in a group of practically healthy people. Most of the indicators were changed in a group of patients with severe bronchial asthma and the lowest lung function indicators. Our study showed a dose-dependent decrease in bone mineral density in patients who took systemic (several courses per year) and oral glucocorticoids, which was not noted for the use of these drugs inhalation in low and medium doses.

Taking into account the fact that osteoporosis does not have pathognomonic symptoms and its clinical manifestations are rather vague for the early detection and treatment of this condition in pulmonary pathology, it is necessary to use X-ray densitometry. This will prevent the development of complications in particular the emergence of low-energy fractures.

**Conclusions:** 1. In patients with asthma a higher proportion of development OP often associated with using of GC (several courses per year parenterally or orally), was established in patients with asthma than in patients without pulmonary disease.

2. The expressiveness of changes in BMD has a direct proportional dependence on the severity of the course, the degree of asthma control, the limitation of physical activity in such patients.

3. To reduce potentially possible systemic effects in patients with asthma it is recommended to use small and medium doses of inhaled corticosteroids now.

4. For timely diagnosis of changes in bone metabolism in such patients osteodensitometry should be performed with subsequent correction of the revealed violations.

**Keywords:** bronchial asthma, osteoporosis, densitometry.

Стаття надійшла в редакцію 14.02.2019 р.