

**ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОАСТМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ ОСТЕОПОРОЗА И ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ****Саад Халим Рамез, Саад Кассем Рамез***ГУ НИИ Клинической и Экспериментальной Ревматологии РАМН,  
Волгоградский государственный медицинский университет*

Очень часто у больных бронхиальной астмой на фоне длительного лечения глюкокортикостероидами (ГКС) развивается остеопороз. Проведя коррекцию схем медикаментозного лечения больных бронхиальной астмой и ряд профилактических мероприятий, можно снизить заболеваемость остеопорозом этих больных и существенно повысить их качество жизни.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, остеопороз, качество жизни, глюкокортикоиды, ингаляционный глюкокортикостероид.

**ANTIASTHMATIC THERAPY INFLUENCE ON OSTEOPOROSIS DEVELOPMENT AND THE WAYS OF IMPROVING LIFE QUALITY IN ASTHMATIC PATIENTS****Saad Halim Ramez, Saad Kassem Ramez**

It often happens that osteoporosis develops against the background of a prolonged treatment with glucocorticosteroids. Correction of medication treatment schemes and a number of prophylactics measures reduce osteoporosis frequency and improve life quality of patients suffering from bronchial asthma.

*Key words:* Bronchial asthma, osteoporosis, life quality, glucocorticoid, inhalation glucocorticosteroid.

В современной медицине становится сложно рассматривать пациента в рамках какой-либо отдельной специальности, ведь одно заболевание влечет за собой нарушения в различных (если не во всех!) функциональных системах организма. Некоторые сочетания заболеваний, становящиеся сегодня привычными, являются собой сложный комплекс социально-медицинских проблем, к примеру, сочетание бронхиальной астмы и остеопороза.

Бронхиальная астма — хроническое рецидивирующее заболевание с преимущественным поражением дыхательных путей, характеризующимися измененной реактивностью бронхов, обязательным признаком которого является приступ удушья и / или астматический статус.

На сегодняшний день бронхиальная астма является серьезной глобальной проблемой здравоохранения. Люди всех возрастов во всех странах мира страдают от хронических расстройств дыхательных путей, что ставит жесткие ограничения на их повседневную жизнь, качество жизни становится ограниченным, а иногда и минимальным. Распространенность бронхиальной астмы в настоящее время возрастает в большинстве стран, особенно среди детей. Бронхиальная астма является тяжелым заболеванием не только с точки зрения расходов на здравоохранение, но и в связи со значительным снижением социальных и общественных функций больного.

Некоторые лекарства, используемые для лечения заболевания, и некоторые типы поведения, вызванные беспокойством по поводу болезни, могут оказать негативное влияние на скелет и костную ткань. Поэтому можно вывести связь бронхиальной астмы с другим,

не менее распространенным сегодня заболеванием — остеопорозом.

Остеопороз (ОП) — это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и микроструктурной перестройкой костной ткани, ведущих к повышенной хрупкости костей с последующим увеличением риска их переломов. Прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик: минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и качества кости. В свою очередь, качество кости зависит от строения (архитектоники), обмена, накопления повреждения и степени минерализации костной ткани [5].

В основе жизнедеятельности костной системы лежат два взаимосвязанных и взаимозамещающих процесса: процесс образования новой кости, и процесс резорбции старой кости.

В России до настоящего времени имеются лишь единичные работы по эпидемиологии ОП. Но результаты многочисленных исследований убедительно доказали, что костная масса является главной детерминантой механических свойств костной ткани и определяет 75—80 % ее крепости. Риск переломов прямо связан с абсолютными значениями МПКТ позвоночника и шейки бедра, а костная денситометрия — единственный достоверный метод, позволяющий установить степень остеопении. Выделяют две формы остеопороза: первичный и вторичный.

Первичный остеопороз может развиваться у мужчин и женщин в любом возрасте, но чаще у женщин в период менопаузы и у мужчин в пожилом возрасте.

Вторичный остеопороз обычно является осложнением различных заболеваний (эндокринных, воспалительных, гематологических, гастроэнтерологических и др.) или лекарственной терапии (например глюкокортикоидный остеопороз). По некоторым оценкам, вторичный остеопороз составляет 60 % от всех случаев остеопороза у мужчин (наиболее часто связан с гипогонадизмом, приемом глюкокортикоидов (ГКС) и алкоголизмом), и примерно половину от всех случаев остеопороза у женщин в перименопаузе (гипоэстрогемия, применение ГКС, тиреоидных гормонов и противосудорожных препаратов).

На состояние костной ткани у больных бронхиальной астмой часто влияют факторы, сопутствующие заболеванию. Если заболевание началось в детском возрасте, эти факторы могут привести к нарушению формирования пиковой костной массы, что дополнительно повышает риск развития остеопороза в зрелом и пожилом возрасте [2]. Недостаточное потребление продуктов, содержащих кальций и витамин D (особенно молока, рыбы, орехов), зачастую связано не только с индивидуальными особенностями питания, но и с развитием пищевой аллергии на эти продукты.

При плохо контролируемом течении заболевания снижается толерантность к физическим нагрузкам и уровень физической активности. Больные с астмой избегают активных физических упражнений, необходимых для укрепления костной ткани. У больных среднетяжелого и тяжелого течения заболевания физическая активность снижена вследствие выраженных респираторных симптомов и частых госпитализаций.

Основу современной базисной терапии бронхиальной астмы составляют препараты, обладающие противовоспалительной активностью: кромогликат натрия (Интал), недокромил натрия (Тайлед) и ГКС. ГКС, с их многогранным действием на все звенья патогенеза заболевания, занимают в терапии бронхиальной астмы особое место. Мишенями действия ГКС в клетках являются гены, кодирующие синтез противовоспалительных веществ либо подавляющие экспрессию провоспалительных факторов. ГКС воздействуют на течение бронхиальной астмы следующим образом:

- блокируют синтез бронхоконстрикторных и провоспалительных веществ;
- усиливают бронхорасширяющее действие адrenomиметиков, увеличивая экспрессию бета-два-адренорецепторов дыхательных путей;
- способствуют подавлению нейрогенного воспаления;
- опосредованно уменьшают бронхиальный кровоток и экссудацию плазмы крови, подавляя синтез оксида азота;
- повышают синтез вазокортина, способствуя уменьшению проницаемости сосудов на уровне посткапиллярных венул;
- препятствуют проникновению в очаг воспаления некоторых клеток, особенно эозинофилов, и способствуют их апоптозу;

- прямо или опосредованно инактивируют воспалительные ферменты, такие, как трипсин;
- способствуют снижению продукции IgE.

ГКС применяются для лечения бронхиальной астмы более 40 лет. В 60—70-е годы двадцатого столетия в основном использовались системные глюкокортикостероиды, применение которых позволяло снять обострение бронхиальной астмы и контролировать течение болезни. ГКС вызывают целый спектр нежелательных явлений. В рамках данной статьи мы постарались суммировать современные данные о глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе.

Гомеостаз кальция в организме поддерживается балансом входа кальция из ЖКТ, выведением его через почки и потреблением или высвобождением кальция во время костного формирования или резорбции. ГКС снижают абсорбцию кальция в ЖКТ, усиливают его экскрецию с мочой. Для компенсации потери кальция и поддержания его уровня в сыворотке организм увеличивает продукцию паратиреоидного гормона, который усиливает резорбцию кости, высвобождая кальций в циркуляцию за счет расхода костной массы.

В настоящее время одним из основных факторов в развитии остеопороза считают подавление ГКС секреции половых гормонов, играющих ключевую роль в костном обмене как у мужчин, так и у женщин. У мужчин происходит дозозависимое снижение уровня тестостерона в сыворотке крови по сравнению с возрастным контролем, что, по-видимому, связано с подавлением секреции гипоталамического гонадотропин-рилизинг гормона, а также с непосредственным влиянием ГКС на продукцию тестостерона в яичках. У женщин после наступления менопаузы основным источником андрогенов и эстрогенов являются надпочечники, и их подавление в результате ГКС-терапии приводит к снижению продукции андростендиона, тестостерона и эстрогена. Вследствие ингибирования фолликулостимулирующего гормона у женщин в перименопаузе происходит снижение секреции эстрогена.

Наибольшая потеря костной ткани происходит в первый год с момента начала ГКС-терапии. В последующие годы лечения потеря костной ткани, как правило, замедляется, но неуклонно прогрессирует, приводя к выраженному снижению минеральной плотности костной ткани и развитию переломов. Остеопороз выявляется у значительной части (от 30 до 50 %) ГКС-зависимых больных. У пожилых пациентов снижение костной плотности при длительной терапии происходит в 2—3 раза быстрее, чем в физиологических условиях [3].

По данным ретроспективного когортного исследования, у больных с различными заболеваниями, принимающих пероральные ГКС, относительный риск переломов шейки бедра возрастает от 1,77 на небольших дозах (2,5—7,5 мг) до 2,27 при приеме свыше 7,5 мг в сутки [9]. Переломы шейки бедра часто приводят к снижению двигательной активности, и более 35 % больных нуждается в постороннем уходе [6].

Общая внутригоспитальная летальность от переломов шейки бедра у пациентов в возрасте более 65 лет составляет 4,9 % [4]. Исследования в США [1] и Швейцарии [7] показали, что в течение первого года после перелома шейки бедра уровень летальности составил от 17—21 % у женщин и 34—35 % у мужчин по сравнению с 4—5 % и 5,1—8 % при других заболеваниях.

Риск переломов увеличивается при частом использовании коротких курсов пероральных ГКС в связи с обострением. В исследовании детей 7—14 лет было установлено, что при использовании четырех и более коротких курсов [средняя продолжительность курса 6,4 дня (медиана 5 дней)] относительный риск переломов различной локализации составляет 1,32, а конкретно риск переломов шейки бедра увеличивается в 2 раза. При правильно подобранном лечении и прекращении частого использования ГКС он снижается к показателям контрольной группы [7]. Аналогичные результаты о вредном воздействии частых коротких курсов (4 и более в год, 30 мг/сут.) получены и во взрослой популяции [11].

В большинстве случаев переломы, возникающие на фоне ГКС-терапии, происходят в костях, богатых трабекулярной костной тканью, прежде всего в позвонках, головке бедренной кости, ребрах, проксимальном отделе плечевой кости и дистальном отделе лучевой кости, трабекулярная костная ткань, которая имеет более высокую скорость обмена по сравнению с кортикальной. По данным ретроспективного когортного исследования, относительный риск переломов позвоночника составил 2,6 у больных, принимающих пероральные ГКС по сравнению с группой контроля [10].

В связи со сказанным выше, оптимизация процесса сохранения костной ткани для больных бронхиальной астмой должна подразумевать ряд следующих мероприятий.

Во-первых, использовать экспериментальные дозы лекарственных препаратов. Потеря костной массы, как правило, ускоряется с увеличением доз ГКС и длительностью использования. Больным, длительно принимающим ГКС, необходимо назначать их в минимально возможных дозах, лучше всего в виде однократного приема утром. Во-вторых, рекомендуется снижение, и, по возможности, полная отмена пероральных ГКС на фоне приема высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в комбинации с  $\beta_2$ -агонистом длительного действия, теofilлином замедленного высвобождения, антилейкотриеновым препаратом или пероральным  $\beta_2$ -агонистом длительного действия.

В случае аллергии на молочные продукты, следует изучить немолочные источники кальция и рассматривать возможность употребления биодобавок кальция для того, чтобы получить достаточно кальция. На сегодняшний день рекомендованной нормой можно считать ежедневно 400—600 мг кальция младенцам, от 800

до 1200 мг детям в возрасте от 1 до 10 лет, до 1200—1500 мг для подростков и молодых людей в возрасте от 11 до 24 лет. Для детей и взрослых в терапии хронических кортикостероидов, некоторые медицинские учреждения рекомендуют ежедневный прием кальция в 1000—1500 мг. Эксперты также рекомендуют ежедневный прием витамина Д от 400 до 800 Ме.

Ежедневные индивидуально подобранные физические упражнения и прогулки оказывают выраженный положительный эффект на состояние костной ткани, повышают мышечную силу и координацию движений, снижают риск падений и, следовательно, переломов.

При астме провокация приступа может проходить в результате эмоционального стресса. Следует рассмотреть возможность снижения стрессорных факторов.

Желательно проведение динамического исследования МПКТ и готовность к терапевтическим вмешательствам у пациентов, особенно принимающих ИГКС в высоких дозах (> 1000 мкг/сут. в эквиваленте к беклометазон дипропионату) или имеющих дополнительный риск развития остеопороза (семейный анамнез, наступление менопаузы и т.д.). Согласно новой редакции GINA [8] проведение превентивной терапии больным, принимающим ИГКС, становится необязательным.

Таким образом, учитывая факт влияния определенных видов терапии на ход сопутствующих заболеваний, можно существенно повысить качество жизни больного бронхиальной астмой. Вместе с тем, системный, комплексный подход, характерный при рассмотрении пациента в социологии медицины, дает возможность находить пути оптимизации процесса возвращения людей с ограниченным качеством жизни в активную социальную деятельность.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Block J. E., Stubbs H. // *Calcif. Tissue Int.* — 1997. — № 61. — P. 84.
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention // NIH. — 2002.
3. Eastell R., Reid D. M., Compston J., et al. // *J. Intern. Med.* — 1998. — № 244. — P. 271—292.
4. Myers A. H., Robinson E. G., Van Natta M. L., et al. // *Am. J. Epidemiol.* — 1991. — № 134. — P. 1128—1137.
5. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. Prevention, diagnosis and therapy // *JAMA.* — 2000. — № 285. — P. 785—795.
6. Schurch M. A., Rizzoli R., Mermillod B., et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 1996. — № 11. — P. 1935—1942.
7. Van Staa T. P., Cooper C., Leufkens H. G., et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2003. — № 18 (5). — P. 913—918.
8. Van Staa T. P., Leufkens H. G. M., Abenhaim L., et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2000. — № 15. — P. 993—1000.
9. Van Staa T. P., Leufkens H. G. M., Abenhaim L., et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2000. — № 15. — P. 993—1000.
10. Vestergaard P., Olsen M. L., Paaske J. S., et al. // *J. Intern. Med.* — 2003. — №. 254 (5). — P.486—493.