

27. Kaplan S.D., Chartash E.K., Pizzarello R.A., Furie R.A. // *Amer. Heart. J.* – 1992. – Vol. 124. – P. 1331 – 1338.
28. Lie J.T. Vasculopathy in the antiphospholipid syndrome: thrombosis or vasculitis or both // *J. Rheum.* – 1989. – Vol. 16. – P. 713 – 715.
29. Mackworth – Young C. Antiphospholipid antibodies: more than just a disease marker // *Immunol. Today.* – 1990. – Vol. 11. – P. 60 – 65.
30. McGregor A.J., Jay R.H., Betteridge D.J., Isenberg D.A. Serum lipoprotein(s) in SLE // *Brit. J. Rheum.* – 1990. – Vol. 29, Suppl. 2. – P. 103.
31. McNeil H.P., Chesterman C.N., Krilis S.A. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies // *Advanc. Immunol.* – 1991. – Vol. 49. – P. 193 – 280.
32. Morton K., Gavanagh T., Krilis S.A. et al. // *Lancet.* – 1986. – Vol. 2. – P. 1352 – 1357.
33. Naito H.K. // *Compr. Ther.* – 1987. – Vol. 13. – P. 43 – 52.
34. Petri M., Spence D., Bone L.R., Hochberg M.C. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins lupus cohort: prevalence, recognition by patients and prevention practices // *Medicine.* – 1992. – Vol. 71. – P. 291.
35. Petri M., Perez – Gutthann S., Spence D., Hochberg M.C. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus // *Am. J. Med.* – 1992. – Vol. 93. – P. 513.
36. Reveille J.D., Bartolucci A., Alarcon G.S. Prognosis in systemic lupus erythematosus: negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death // *Arthritis Rheum.* – 1990. – Vol. 33. – P. 37.
37. Rosner S., Ginzler E.M., Diamond H.S. et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* – 1982. – Vol. 25. – P. 612.
38. Rubin L.A., Urowitz M.B., Gladman D.D. Mortality in systemic lupus erythematosus – the bimodal pattern revisited // *Q. J. Med.* – 1985. – Vol. 55. – P. 87.
39. Stuffer G., Eskilsson J., Nived O. et al. // *Medicine (Baltimore).* – 1990. – Vol. 71. – P. 216 – 223.
40. Tan E.N., Cohen A.S., Fries J.F. et al. // *Arthr. Rheum.* – 1982. – Vol. 25. – P. 1271 – 1277.
41. Vaarala O. Atherosclerosis in SLE and Hughes syndrome // *Lupus.* – 1997. – Vol. 6. – P. 489.

М.Б.Лежнина, ОМ.Лесняк

ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ДЛИТЕЛЬНО ПРИНИМАВШИХ СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Уральская государственная медицинская академия,
Областная клиническая больница №1

Глюкокортикостероидные гормоны (ГКС) относятся к числу наиболее широко применяемых лекарственных средств в лечении многих заболеваний. Так, по данным исследования, проведенного в Великобритании, 0,5 % популяции принимали ГКС в таблетках, по крайней мере, в течение 3 мес. [17]. Обладая мощным противовоспалительным действием при неинфекционном воспалении ГКС, к сожалению, имеют широкий спектр побочных эффектов. Одним из наиболее тяжелых осложнений длительной терапии ГКС является ГКС - индуцированный остеопороз, занимающий первое место в структуре заболеваний и состояний, приводящих к развитию вторичного остеопороза и обуславливающий

более половины случаев остеопороза в молодом возрасте [18]. Однако по данным зарубежных авторов, лечение с целью профилактики этого серьезного осложнения получают лишь 8 - 14 % пациентов [11,17].

ГКС - индуцированный остеопороз характеризуется высоким риском развития переломов в различных участках скелета. Частота атрауматических переломов, нередко приводящих к инвалидности, среди больных, принимающих ГКС, в 2 - 3 раза превышает обычный уровень [10]. Наиболее часто поражаются позвонки, ребра, кости черепа, таза [3], переломы которых могут утяжелять течение бронхиальной астмы за счет ограничения экскурсии грудной клетки и ухудшения дренажа мокроты при кашле вследствие боли. По данным Luengo, переломы позвонков у больных бронхиальной астмой, принимавших ГКС в средней суточной дозе 9 мг/сут в течение 9 лет, встречались в 34 % случаев [9]. Важно отметить, что переломы костей при ГКС - индуцированном остеопорозе, в отличие от постменопаузального и сенильного развиваются при более высокой минеральной плотности костной ткани, что позволяет предполагать не только количественные, но и качественные изменения при нем [5,9].

Наиболее интенсивная потеря костной массы происходит в первые 6-12 мес. от начала терапии ГКС, достигая 15 % в год, затем темпы потери замедляются и выходят на плато на более низком уровне (в среднем 3,5 % в год) [15]. До настоящего времени предположение о существовании пороговых доз ГКС, ниже которых снижения костной массы не происходит, является спорным. Считается, что применение 7,5 мг/сут преднизолона или эквивалентных ему доз других ГКС в течение 6 мес. и более, может привести к снижению минеральной плотности костей и развитию остеопороза [5]. При этом не было выявлено преимуществ в отношении влияния на костную массу альтернирующей схемы лечения перед ежедневным приемом ГКС [13,7]. В последние годы появились публикации, которые ставят под сомнение существовавшие ранее взгляды, что степень снижения МПК пропорциональна дозе и длительности ГКС - терапии [4]. В современных исследованиях выявляются больные, имеющие нормальную минеральную плотность кости (МПК), несмотря на длительный прием ГКС. Предполагается, что это связано с генетическими факторами, такими как полиморфизм клеточных рецепторов для вит D или ГК - рецепторов [6].

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику ингаляционных ГКС для лечения больных бронхиальной астмой, остается значительная доля пациентов, вынужденных постоянно принимать системные ГКС.

Предположительно развитие остеопороза при длительном применении ГКС наблюдается в 30 - 50 % случаев [2,13]. В целом частота развития ГКС - индуцированного остеопороза при различных заболеваниях, в частности при бронхиальной астме, остается не известной.

В настоящее время наиболее информативным и точным методом ранней диагностики остеопороза является метод количественной оценки минеральной плотности кости (МПК) - денситометрия. Наибольшее распространение получили ультразвуковая, рентгеновская денситометрия и количественная компьютерная томография. Среди этих методик наиболее популярна двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, отличающаяся малой степенью лучевой на-

грузки, быстротой проведения исследования, высокой точностью и воспроизводимостью результатов.

Целью настоящего исследования являлось выявление частоты развития ГКС - индуцированной остеопении и ГКС - индуцированного остеопороза по данным денситометрии у больных бронхиальной астмой, принимавших ГКС в таблетках не менее 6 мес. непрерывно.

Материалы и методы

На первом этапе исследования были проанализированы истории болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в аллергологическом отделении областной клинической больницы №1 г. Екатеринбурга за период с 1 января по 31 декабря 1997 г. с достоверным диагнозом бронхиальной астмы, который верифицировался согласно критериям, определенным международным консенсусом. Всего в анализ было включено 612 историй болезни. Среди них были 341 женщина (55,7%) и 271 мужчина (44,3%) в возрасте от 15 до 83 лет (средний возраст $41,1 \pm 14,1$ лет). Больных с легким течением бронхиальной астмы был 71 чел. (11,6%), с течением средней тяжести 401 чел. (65,5%), с тяжелым течением - 140 чел. (22,9 %). Эндogenous астма диагностирована у 470 чел. (60,4%), экзогенная у 142 чел. (39,5%).

У данной категории больных изучалась частота назначения ГКС в таблетках в течение их заболевания. В дальнейшем была выделена группа больных с тяжелым течением, принимавших ГКС в таблетках непрерывно не менее 6 мес. в качестве базисной терапии бронхиальной астмы. У них анализировался возраст, пол, длительность заболевания, длительность приема таблетированных ГКС, средние поддерживающие дозы ГКС по преднизолону.

На втором этапе было проведено изучение частоты встречаемости остеопороза и остеопении у больных со стероид - зависимой бронхиальной астмой по данным денситометрии.

В исследование было включено 35 последовательных пациента, находившихся на стационарном лечении в аллергологическом отделении областной клинической больницы №1 с достоверным диагнозом бронхиальной астмы, принимавших преднизолон в таблетках не менее 6 мес. непрерывно, в возрасте от 28 до 72 лет (средний возраст $50,5 \pm 12,6$ лет). Женщин было 16 чел. (45,6%), мужчин - 19 чел. (54,4%). Возраст женщин колебался от 28 до 65 лет (средний возраст $48,4 \pm 8,2$ лет), мужчин - от 32 до 72 лет (средний возраст $52,7 \pm 9,1$ лет) ($p > 0,05$). Длительность болезни у женщин была $12,6 \pm 7,4$ лет, у мужчин - $12,4 \pm 9,0$ лет ($p > 0,05$). Длительность приема преднизолона у женщин составляла $87,7 \pm 60,5$ мес., у мужчин $46,9 \pm 60,7$ мес. ($p < 0,05$).

Средние поддерживающие дозы преднизолона у женщин и мужчин существенно не различались и составляли $17,2 \pm 6,4$ мг/сут и $15,9 \pm 5,9$ мг/сут соответственно ($p > 0,05$).

Минеральную плотность костной ткани дистального отдела предплечья определяли методом двухэнергетической рентгеновской денситометрии (DEXA) на аппарате ХСТ 960. Количественно минеральная плотность костной ткани (МПК) выражалась в виде Т - критерия (отношение фактической костной массы данного пациента к пиковой костной массе здорового человека в возрас-

ге 25-30 лет). Диагностика остеопороза и остеопении осуществлялась согласно критериям ВОЗ (1994 г.) по Т - критерию, т.е. в стандартных отклонениях (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы здоровых людей. Согласно данным критериям нормальными показателями считается отклонение до - 1,0 SD, остеопении, преклиническим остеопорозом от - 1,0 до - 2,5 SD, остеопорозом - значения менее - 2,5 SD.

Статистические методы обработки материала включали в себя вычисление стандартного отклонения (s), критерия Стьюдента (t), критерия χ^2 .

Результаты

Анализ историй болезней пациентов, страдающих бронхиальной астмой, показал, что ГКС в таблетках (преднизолон) курсами или постоянно назначались 151 чел., что составило 24,7 % от числа всех пролеченных в отделении больных с диагнозом бронхиальной астмы. Из них таблетированные ГКС курсами (в среднем 2-3 курса в год) получали 72 чел. (11,8 %), а непрерывно в течение не менее 6 мес. - 79 чел. (12,9 %). Среди них эндогенная бронхиальная астма зарегистрирована у 78 чел. (98,7 %), экзогенная у 1 чел. (1,3 %).

Среди 79 больных, непрерывно принимающих ГКС, было 53 женщины (67,1 %) и 26 мужчин (32,9 %). Доля больных со стероид - зависимой бронхиальной астмой среди женщин оказалась в 1,5 раза выше, чем среди мужчин. Средний возраст женщин ($49,7 \pm 13,6$ лет) не отличался от возраста мужчин ($52,6 \pm 12,9$ лет) ($p > 0,05$). Длительность заболевания у мужчин и женщин со стероид - зависимой бронхиальной астмой также существенно не различалась (в среднем $10,6 \pm 6,8$ лет). Все они принимали ГКС в таблетках непрерывно в среднем $64,8 \pm 61,2$ мес. Большинство больных (72,2 %) принимали ГКС непрерывно более 2 лет. Средние поддерживающие дозы у мужчин и женщин также не имели существенных различий и составляли в общей группе $12,2 \pm 5,4$ мг преднизолона в сутки. Учитывая возраст пациентов, длительность приема ГКС, средние поддерживающие дозы преднизолона можно предполагать высокую вероятность развития остеопороза у данного контингента больных.

По результатам денситометрии дистального отдела костей предплечья, выполненной 35 пациентам с бронхиальной астмой, принимавших ГКС в таблетках не менее 6 мес., остеопороз был выявлен у 9 чел. (25,7%), остеопения - у 14 чел. (40,0 %), нормальные показатели имели 12 чел. (34,2%).

Мужчины и женщины по основным анализируемым параметрам таким, как возраст, длительность болезни, средние поддерживающие дозы преднизолона не имели статистически значимых различий, но длительность приема преднизолона у женщин была достоверно больше, чем у мужчин ($87,7 \pm 60,5$ мес. и $46,9 \pm 60,7$ мес. соответственно).

При анализе данных денситометрии остеопороз выявлен у 31,2% женщин и у 21,0% мужчин, остеопения определялась у 18,7 % женщин и у 57,8% мужчин. Нормальные показатели МПК отмечались у 50,0 % женщин и у 21,0% мужчин.

Средний возраст больных, у которых определялся остеопороз, составил $54,6 \pm 7,8$ лет и статистически значимо не отличался от возраста больных с остеопенией - $55,0 \pm 6,9$ лет и с нормальными показателями минеральной плотно-

сти кости - $51,8 \pm 7,1$ лет. Средние поддерживающие дозы преднизолона у больных с остеопорозом были $12,31 \pm 6,7$ мг/сут, у больных с остеопенией - $17,9 \pm 5,6$ мг/сут, у больных с нормальными значениями минеральной плотности кости - $17,2 \pm 5,3$ мг/сут ($p > 0,05$). Не отмечалось также достоверной разницы в кумулятивных дозах преднизолона, которые составили $34428,8 \pm 21456,7$ мг у больных остеопорозом, $45604,4 \pm 15406,1$ мг у больных с остеопенией и $37316,5 \pm 19768,2$ мг. ($p > 0,05$). А вот длительность приема ГКС значимо отличалась в данных подгруппах: у больных с остеопорозом - $90,7 \pm 40,1$ мес., при остеопении $58,8 \pm 31,2$ мес., у больных с нормальными показателями МПК $37,5 \pm 32,6$ мес.

В целом, в нашем исследовании выявлена значительная распространенность стероидзависимой бронхиальной астмы в контингенте стационарных больных специализированного отделения, а также значительная распространенность ГКС - индуцированного остеопороза, который чаще выявлялся у женщин, при этом надо учесть, что женщины принимали ГКС достоверно дольше, чем мужчины. Нами не было выявлено достоверной зависимости показателей минеральной плотности кости от поддерживающих и кумулятивных доз преднизолона, но отмечена связь развития остеопороза с продолжительностью приема ГКС.

Обсуждение

Наше исследование было посвящено анализу частоты назначения таблетированных ГКС больным бронхиальной астмой и изучению частоты развития ГКС - индуцированного остеопороза и остеопении у больных бронхиальной астмой, принимавших ГКС в таблетках не менее 6 мес. Полученные данные свидетельствуют о широком распространении стероидзависимой бронхиальной астмы среди контингента стационарных больных. Так, 24,7 % больных бронхиальной астмой, пролеченных в специализированном отделении, получали ГКС в таблетках, а 12,9 % принимали их непрерывно продолжительностью не менее 6 мес.

Поскольку известно, что развитие побочных эффектов на фоне приема ГКС достоверно чаще развивается у больных, принимающих более 10 мг преднизолона в сутки [14], то очевидной становится вероятность развития ГКС - индуцированного остеопороза у данного контингента больных. Имеется мнение, что при ревматоидном артрите потеря минеральной плотности кости зависит от поддерживающей и кумулятивной дозы преднизолона [5]. По другим данным развитие ГКС - индуцированных переломов у больных с ревматоидным артритом не было связано ни с суточной, ни с суммарной дозой преднизолона [8]. При бронхиальной астме, по данным зарубежной литературы, ГКС - индуцированный остеопороз выявлялся у 40,5 % больных, при этом выраженность изменений ассоциировалась с длительностью терапии ГКС и продолжительностью бронхиальной астмы [12]. Полученные в нашем исследовании результаты подтверждают эту связь.

В литературе имеется сообщение, в котором показано, что минимальной кумулятивной дозой, ассоциировавшейся с потерей минеральной плотности кости, была доза эквивалентная 5,6 мг преднизолона [16]. В нашем исследова-

нии мы не выявили достоверной связи развития остеопороза с кумулятивными дозами преднизолона.

При оценке результатов нашего исследования необходимо учитывать, что развитие остеопороза при бронхиальной астме возможно за счет воздействия самой бронхиальной астмы, при которой также как при других воспалительных заболеваниях повышается продукция цитокинов, которая значительно возрастает при длительно протекающем тяжелом воспалении, что может проявляться в нарушении метаболизма костной ткани. Интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли, гранулоцит - макрофаг - стимулирующий фактор приводят к усилению костной резорбции вследствие пролиферации и дифференцировки остеокластов [10]. Неблагоприятное влияние на костную ткань при тяжелом течении бронхиальной астмы может быть обусловлено хронической гипоксией и ограничением физической активности пациентов.

При оценке результатов измерений минеральной плотности костей предплечья надо учитывать, что предплечье у каждого человека имеет индивидуальные особенности в зависимости от объема и вида специфических местных нагрузок (характер работы и т.п.). Кроме того, скорость изменений минеральной плотности костей как вследствие заболеваний, так и в ответ на проводимую терапию в предплечье существенно ниже, чем в аксиальном скелете. По данным G.C. Woodson (Holodgik, Physician Assistant CDROM), минеральная плотность костей предплечья у здоровых людей коррелировала с таковой в позвоночнике в 80 % случаев, в то же время у больных с остеопорозом - лишь в 40 % [1]. Таким образом, результаты исследований минеральной плотности костей предплечья не во всех случаях могут быть достаточно чувствительным методом для диагностики ГКС - индуцированного остеопороза. Этот метод не может заменить исследование позвоночника, так как наибольшая частота переломов при ГКС - индуцированном остеопорозе встречается именно в грудном и поясничном отделах позвоночника. Сопоставление данных денситометрии дистального отдела костей предплечья и рентгенологически выявляемых переломов и деформаций позвонков при ГКС - индуцированном остеопорозе требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рахманов АС, Бакулин АВ. Костная денситометрия в диагностике остеопении // Остеопороз и остеопатии. -1998. - № 1. - С.28 - 30.
2. Adinoff A.D., Holister J.R. Steroid - induced fracture and bone loss in patients with asthma // N.Engl J Med. - 1983. - Vol.309. - P.265 - 268.
3. Bockman J. Steroid - induced osteoporosis // Orthop. Clin. North. Am. -1990. -Vol21. -P.97- 107.
4. Brendii D.W., Golde G., Greenwald M., Silverman S.L. Glucocorticosteroid - lndused osteoporosis: a cross - sectional study // Steroids. - 1991. - Vol 56. -10. -P. 518-523.
5. Eastell R., Reid D.M., Compston J., et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid - induced osteoporosis: an update // J.Intem.Med. -1998. - Vol. 244. -P.271 -292.
6. Guiko P.S., Mulloy A.L. Glucocorticosteroid - induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment // Clin.Exp.Rheumatol. - 1996. - Vol 14. - P. 199 - 206.
7. Gluck O.S., Murphy W.A., Hahn T.J. et al. Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy: a comparison with daily therapy // Arthritis Rheum. -1981. -Vol 24. -P. 892-898.

8. Lems W.F., Jahangier Z.N., Jacobs J.W., Bijlisma J.W.J. Vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis with corticosteroid // Clin. Exp. Rheumatol. - 1995. - Vol. 13. - P. 293-297.
9. Luengo M., Picado C. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutive osteoporosis: a comparative study // Thorax. - 1991. - Vol. 46. - P. 803 - 806.
10. McLeod J.F. Osteoporosis, cytokines, and glucocorticoids // Allergy Proc. - 1993. - Vol. 14. - P. 363 - 364.
11. Peat I.D., Healy S., Reid D.M., Ralston S.H. Prevention of steroid - induced osteoporosis. A missed opportunity? Ann. Rheum. Dis. - 1995. - Vol. 54. - P. 66 - 68.
12. Pluskiewicz W., Rogala E. Secondary osteoporosis in patients with steroid - dependent asthma // Przegl. Lek. - 1997. - Vol. 54. - P. 21 - 24.
13. Rueggsegger P., Medici T., Aniker M. Corticosteroid - induced bone loss:
14. a longitudinal study of alternate day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography // Eur. J. Clin. Pharmacol. - 1983. - Vol. 25. - P. 615.
15. Saag K.G., Kohler G.A., Turst D.E. Low dose long - term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events // Am. J. Med. - 1994. - Vol. 96. - P. 115 - 123.
16. Sambrook P.N., Kempster S., Birmingham J. Corticosteroid effects on proximal femur bone loss // J. Bone Min. Res. - 1990. - Vol. 5. - P. 1211 - 1216.
17. Villareal M.S., Klausermeyer W.B., Hahn T.J., Gordon E.N. Osteoporosis in steroid - dependent asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol. - 1996. - Vol. 76. - P. 369 - 372.
18. Walsh L.J., Wong C.A., Pringle M., Tattersfield A.E. Use of oral corticosteroids in the community: a cross - sectional study // Br. Med. J. - 1996. - Vol. 313. - P. 344 - 346.
19. Walsh L.J., Tattersfield A.E. Bone disease in asthma // Brit. J. Hosp. Med. - 1997. - Vol. 57. - P. 390-393.

А.А. Липченко, М.В. Архипов, Е.Г. Фокина

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА ТЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Уральская государственная медицинская академия,
Муниципальное объединение «Новая больница»

На протяжении последних 10 лет терапевтические аспекты лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) претерпели существенные изменения. Широкое использование ингибиторов АПФ, диуретиков, сердечных гликозидов и по показаниям - бета-адреноблокаторов привело к улучшению прогноза, повышению выживаемости и качества жизни больных ХСН.

Изменились подходы и к немедикаментозным воздействиям при ХСН, в частности, к физическим тренировкам.

Существовавшие в прошлом сомнения о целесообразности включения в тренировочные программы больных ХСН исчезли. В ряде исследований, проведенных в последнее десятилетие, показано, что тренировки повышают физическую работоспособность, улучшают клинический, психоэмоциональный статус и качество жизни [1-4].

В Международном руководстве по сердечной недостаточности [5] M.Sullivan и M.Howthorn в качестве одного из основных немедикаментозных