

Вплив глюкокортикоїдів на стан кісткової тканини у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

For citation: Pain, joints, spine. 2024;14(2):90-95. doi: 10.22141/pjs.14.2.2024.421

Резюме. Актуальність. Згідно з рекомендаціями GOLD при загостреннях хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) доцільне призначення глюкокортикоїдів (ГК), які в терапевтичній дозі можуть знижувати мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ). **Мета:** визначити вплив ГК на МЩКТ і частоту глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу у хворих на ХОЗЛ залежно від призначеної терапії. **Матеріали та методи.** Обстежено 202 пацієнти з ХОЗЛ групи Е у фазі загострення. I групу становили 129 хворих, які приймали базисну подвійну терапію, II групу — 73 пацієнти, які приймали потрібну терапію з використанням інгаляційних ГК. При загостренні призначали системні ГК у кумулятивній дозі $352,94 \pm 30,51$ мг/рік. Досліджували кісткову тканину з використанням денситометра SONOST-2000, вимірюючи швидкість поширення ультразвуку (ШПУ), широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ), індекс міцності (ІМ) кісткової тканини, T- і Z-індекси. **Результати.** Встановлено зниження ІМ, ШОУ, T- і Z-показників у 43,51 % обстежених I групи і 83,56 % II групи ($p < 0,05$). У II групі ІМ був нижчим на 9,54 %, ШПУ — на 14,35 %, ШОУ — на 14,57 %, T-критерій — на 6,9 %, Z-критерій — на 25,86 %; при GOLD 3: ШОУ — на 40,27 %, ІМ — на 3,25 %, T-критерій — на 17,9 %; при GOLD 4: ІМ — на 19,9 %, ШОУ — на 77,8 %, T-індекс — на 5,6 % порівняно з показниками I групи. **Висновки.** За даними ультразвукової денситометрії, глюкокортикоїд-індукований остеопороз діагностовано в 10,71 % хворих I групи і 20,55 % хворих II групи, при цьому його частота залежала від стадії ХОЗЛ: при GOLD 3 він виявлявся в 22,22 % обстежених осіб, при GOLD 4 — у 50,0 %.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень; глюкокортикоїди; мінеральна щільність кісткової тканини; остеопороз

Вступ

Вторинний остеопороз є одним з найбільш поширених позалегеневих системних проявів хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) разом із серцево-судинними захворюваннями, депресією, дисфункцією скелетних м'язів [1, 2]. Згідно з даними мета-аналізу, сукупна поширеність остеопорозу в пацієнтів з ХОЗЛ становила 38 % [3] і була підвищена у хворих на ХОЗЛ порівняно з особами без ХОЗЛ ($p < 0,001$) [4]. Схильність до остеопорозу в пацієнтів з тяжким ХОЗЛ у 4 рази вища, ніж у здорових осіб [5]. Крім того, хворі на ХОЗЛ мають підвищений ризик переломів порівняно з пацієнтами без ХОЗЛ, що було пов'язано з курінням, низьким індексом маси тіла (ІМТ) і використанням глюкокортикоїдів (ГК) [4]. На глюкокортикоїд-індукований остеопороз (ГК-ОП) припадає 20 % усіх форм остеопорозу [6]. Згідно із сучасною дефініцією, ГК-ОП є метаболічним захворюванням кісткової

тканини, яке розвивається при використанні ГК унаслідок їх негативного впливу на обидва процеси кісткового ремоделювання (остеобласт-опосередковане формування й остеокласт-індуковану резорбцію) з подальшим розвитком переломів кісток [7, 8].

Вплив терапевтичного використання ГК відрізняється від їх фізіологічної ролі. Фізіологічні концентрації ГК справляють анаболічні ефекти на весь скелет, тоді як терапевтичні дози ГК призводять до втрати кісткової маси, зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та її якості [7]. Загалом вплив ГК на скелет є складним через багатогранний характер взаємодії між локальними і системними факторами [7, 9]. Клінічні дослідження пацієнтів, які отримували ГК з приводу різних станів, демонструють, що активність основного захворювання може мати істотний вплив на кістку незалежно від використання ГК [7]. ГК, особливо при застосуванні в помірних дозах, можуть зберігати

 © 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Масік Надія Прокопівна, доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 2, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: masikoi@i.ua; тел.: +38 (097) 696-26-31

For correspondence: Nadiia Masik, Professor of the Department of Internal Medicine 2, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: masikoi@i.ua; tel: +38 (097) 696-26-31

Full list of authors information is available at the end of the article.

кістки шляхом зменшення системного запалення в пацієнтів з ХОЗЛ [8].

Глобальна стратегія з діагностики, ведення і запобігання ХОЗЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*) рекомендує при загостреннях ХОЗЛ застосування ГК [1] у дозі 40 мг преднізолону на добу не більше ніж 5–7 днів [2, 10, 11], тоді як у Великій Британії рекомендована доза ГК становить 30 мг на добу протягом 5–14 днів [10, 12]. ГК жодним чином не впливають на результати терапії в фазі ремісії [2], але є найважливішою групою препаратів, що викликають значні побічні ефекти, зокрема ГК-ОП [2, 8]. Вважають, що наслідком лікування ГК є результат їхньої кумулятивної дії з найвищим ризиком остеопоротичних переломів у перші три-шість місяців після початку терапії та протягом першого року після припинення лікування [13]. Але й при низьких дозах ГК може спостерігатися підвищений ризик остеопорозу та його ускладнень уже протягом першого місяця лікування [8, 9]. Так, якщо в 1986 р. експерти Американської колегії ревматологів вважали, що очікувати розвитку ГК-ОП слід у пацієнтів, які отримують $\geq 7,5$ мг ГК на добу протягом 6 місяців, то у 2017 р. науковці зазначали, що формування ГК-ОП може спровокувати навіть мала доза ГК ($\geq 2,5$ мг/д) за умови їх прийому ≥ 3 місяців [14, 15].

Сучасні національні й міжнародні рекомендації щодо лікування пацієнтів з тяжким ХОЗЛ рекомендують потрібну терапію як стартову для постійного застосування поза загостреннями захворювання [1, 2, 16]. На сьогодні найефективнішими протизапальними препаратами для базисної терапії ХОЗЛ є інгаляційні ГК (ІГК) [2], які не лише зменшують запальний процес дихальних шляхів, але й впливають на системне запалення при ХОЗЛ, покращуючи легеневу функцію та якість життя [10, 11]. При цьому ІГК не змінюють ані довготривале погіршення об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), ані смертність у хворих з ХОЗЛ [2, 10, 11], і їх роль у веденні стабільного захворювання обмежена специфічними показаннями [2]. Отже, загальний ефект ІГК залежить від балансу між користю їх місцевої протизапальної дії й системним ефектом і ризиком, пов'язаним з розвитком ГК-ОП. Повідомляється про зменшення щорічної втрати МЩКТ у пацієнтів з ХОЗЛ, які отримували ІГК [3, 5], найімовірніше, через ослаблення запалення [8]. Отримані результати були тотожні з даними досліджень, які не показали доказів ані підвищення ризику переломів, ані втрати МЩКТ при застосуванні звичайних доз ІГК протягом 2–3 років [16–19]. Натомість, згідно з іншими повідомленнями, ІГК збільшують імовірність виникнення переломів в осіб з ХОЗЛ, причому тривалий прийом ІГК посилює цей ризик [9, 20]. Окрім того, показано, що інгаляційні β_2 -агоністи тривалої дії збільшують ядерну транслокацію глюкокортикоїдних рецепторів в осіб із ХОЗЛ і можуть мати синергічний ефект щодо ІГК [20].

Відповідно до вищесказаного ризик остеопорозу може залежати не тільки від активності легеневого й системного запалення у пацієнтів з ХОЗЛ, трива-

лості захворювання та інших факторів ризику, але й від застосування різних доз ІГК і ГК, вихідного стану МЩКТ тощо. Отже, питання про те, чи створюють ГК ризик розвитку ГК-ОП для хворих на ХОЗЛ, залишається відкритим.

Мета: визначити вплив ГК на МЩКТ і частоту остеопорозу у хворих на ХОЗЛ залежно від призначеної терапії ХОЗЛ.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося впродовж 2020–2022 років і було схвалене Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Інформована згода була отримана від усіх обстежених пацієнтів перед виконанням будь-яких процедур, пов'язаних з дослідженням.

Популяція

Усього в дослідження було включено 202 пацієнти з діагнозом ХОЗЛ з тривалістю захворювання від 10 до 30 років. Середній вік становив 65 (41–79) років. Особи чоловічої та жіночої статі були розподілені порівну (по 101 особі кожної статі). Середній ІМТ обстежених становив $27,86 \pm 0,16$ кг/м². Пацієнти належали до групи Е ХОЗЛ і були розподілені за стадіями *GOLD* відповідно до критеріїв спірометрії: стадія *GOLD* 3 (104 особи), $30\% \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$ від належного (тяжка); і стадія *GOLD* 4 (98 осіб), $\text{ОФВ}_1 < 30\%$ від належного (дуже тяжка).

Відбір пацієнтів здійснювали відповідно до таких критеріїв: вік > 40 років, діагноз ХОЗЛ встановлений не менше ніж за 1 рік до початку дослідження; госпіталізація в стаціонар з причини загострення ХОЗЛ.

Критерії виключення: прийом пероральних ГК протягом попередніх шести місяців; діагностований остеопороз чи остеопенія (Т-показник ≤ -1) або прийом антиостеопоротичних препаратів в анамнезі; наявність супутніх захворювань зі встановленим негативним впливом на кісткову тканину, а саме: бронхіальної астми, ревматичних хвороб, захворювань печінки або нирок, гіперпаратиреозу, дисфункції щитоподібної залози, синдрому Кушинга тощо.

129 хворих, які в базисному лікуванні ХОЗЛ використовували подвійну терапію (інгаляційні антихолінергічні препарати тривалої дії в комбінації з β_2 -агоністами тривалої дії), становили I групу. У II групу увійшли 73 хворі на ХОЗЛ, яким призначена базисна потрібна терапія з використанням ІГК. Середня добова доза ІГК осіб II групи становила $537,22 \pm 188,40$ мкг, еквівалентних беклометазону. Добова доза ІГК у групі *GOLD* 3 становила $542,65 \pm 172,84$ мкг, а при *GOLD* 4 — $533,24 \pm 203,62$ мкг ($p > 0,05$). Середній показник тесту оцінки ХОЗЛ (ТОХ), кількість загострень за попередній рік не відрізнялися між двома групами.

Під час загострення хворим обох груп призначали системні ГК з розрахунку 30–40 мг преднізолону на добу протягом 5–7 днів. Упродовж наступного року спостереження оцінювали кількість загострень, тривалість та інтенсивність ГК-терапії. Обчислювали куму-

лятивну дозу ГК як загальну дозу ГК, призначену під час загострення, помножену на кількість загострень за рік. При цьому кумулятивна доза ГК становила $352,94 \pm 30,51$ мг/рік, еквівалентних преднізолону.

Методи дослідження

Згідно із сучасними рекомендаціями щодо остеопорозу золотим стандартом у визначенні МЩКТ є двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія [21]. Проте існують значні проблеми, пов'язані з пандемією COVID-19 і російським вторгненням, що обмежили діагностичні можливості хворих, які включені в дослідження. Як скринінговий метод для виявлення остеопорозу добре зарекомендував себе метод ультразвукової денситометрії. П'яткова кістка є єдиним місцем, рекомендованим Міжнародним товариством клінічної денситометрії як інструмент попереднього скринінгу для оцінки остеопорозу [22]. Дослідження стану кісткової тканини проводили за допомогою ультразвукового денситометра SONOST-2000 (OsteoSys Co. Ltd., Корея) на початку і через 1 рік дослідження. Вимірювали такі параметри п'яткової кістки: швидкість поширення ультразвуку (ШПУ, м/с), широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ, дБ/МГц), індекс міцності кісткової тканини (ІМ, %), Т- і Z-індекси (SD). За даними ВООЗ, остеопороз присутній, коли МЩКТ на 2,5 стандартних відхилення (SD) та/або більше нижче від середнього значення для здорових молодих осіб (Т-показник $\leq -2,5$ SD). Низьку щільність кісткової тканини (остеопенію) реєструють, коли Т-показник знаходиться у межах між $-1,0$ і $-2,5$ SD. Т-показники вище від $-1,0$ SD вважалися нормальними (Т-показник ≥ -1) [21, 22].

Статистичний аналіз проводили за допомогою IBM SPSS Statistica for Windows, версія 6.0 фірми Statsoft (ліцензійний № BXXR901E246122FA). Безперервні змінні були подані як середнє значення (M) і стандартне відхилення (SD) або медіана і мінімальні й максимальні значення. Статистичні відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

Через 1 рік спостереження за пацієнтами з ХОЗЛ групи Е отримані оцінені результати ультразвукової денситометрії в обстежених двох груп. Так, виявлено вірогідні відмінності показників хворих, які не приймали ІГК, порівняно з тими, які їх використовували в потрійній базисній терапії: ІМ: $78,43 \pm 0,09$ % проти

$70,88 \pm 0,17$ % ($p = 0,0001$); Т-індекс: $-1,36 \pm 0,36$ проти $-2,64 \pm 0,28$ SD ($p = 0,005$); Z-індекс: $-0,73 \pm 0,34$ проти $-1,86 \pm 0,42$ SD ($p = 0,015$) (табл. 1).

Нами встановлено зниження ІМ, Т- і Z-показників у 43,51 % обстежених хворих I групи і 83,56 % — II групи. Вірогідні відмінності спостерігали за такими значеннями: ІМ був меншим на 9,54 %, ШПУ — на 14,35 %, ШОУ — на 14,57 %, Z-критерій — на 25,86 % у хворих II групи порівняно з показниками пацієнтів I групи. Низьку щільність кісткової тканини (остеопенію) виявлено в 57,14 % обстежених I групи і 58,90 % пацієнтів II групи ($p > 0,05$), остеопороз — у 10,71 % хворих I групи і 20,55 % II групи ($p < 0,05$) (рис. 1).

Порівняльне дослідження показників кісткової тканини у хворих з GOLD 3, які отримували ІГК, з тими, які їх не приймали, виявило вірогідні відмінності лише за показником ШОУ ($64,37 \pm 2,97$ дБ/МГц проти $45,89 \pm 0,33$ дБ/МГц; $t = 5,69$; $p = 0,0001$).

Для пацієнтів з GOLD 4 вірогідні відмінності встановлені для показників ІМ: $65,00 \pm 1,24$ % проти $54,22 \pm 1,44$ % ($t = 6,183$; $p = 0,0001$) і ШОУ: $46,37 \pm 2,89$ дБ/МГц проти $26,06 \pm 7,81$ дБ/МГц ($t = 2,44$; $p = 0,015$) (табл. 2).

У хворих з GOLD 3 встановлено остеопенію у 62,59 % та остеопороз — у 22,22 % осіб. При GOLD 4 остеопенія діагностована у 33,33 %, остеопороз — у 50,0 % обстежених (рис. 2).

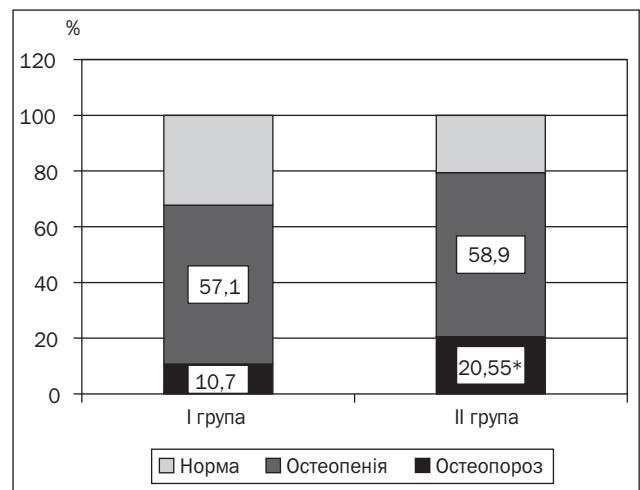


Рисунок 1. Частка остеопенії та остеопорозу залежно від призначеної терапії ХОЗЛ

Примітка: * — вірогідні відмінності показників між групами, $p < 0,05$.

Таблиця 1. Показники стану кісткової тканини у хворих залежно від призначеної терапії ХОЗЛ

Показник	I група	II група	t	p
Індекс міцності кісткової тканини, %	$78,43 \pm 0,38$	$70,88 \pm 0,42$	13,33	0,0001
Швидкість поширення ультразвуку, м/с	$151,19 \pm 1,89$	$150,10 \pm 0,97$	0,399	$> 0,05$
Широкосмугове ослаблення ультразвуку, дБ/МГц	$63,83 \pm 1,08$	$45,04 \pm 1,67$	9,44	0,001
Т-індекс, SD	$-1,36 \pm 0,36$	$-2,64 \pm 0,28$	2,80	0,005
Z-індекс, SD	$-0,73 \pm 0,34$	$-1,86 \pm 0,42$	2,07	0,04

Примітка: дані наведено у вигляді $M \pm m$.

Обговорення

Загальновідомо, що наявність ХОЗЛ підвищує імовірність розвитку остеопорозу. Так, у дослідженні *TORCH (Towards a Revolution in COPD Health)* встановлено високу частоту остеопорозу в пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ [23] і не було виявлено істотного впливу ІГК на МЩКТ або частоту переломів порівняно з плацебо після 3 років терапії флютиказоном пропіонатом [16, 23].

Однак у літературних джерелах повідомлялось про значне зниження МЩКТ при застосуванні ІГК і очевидний зв'язок «доза — реакція» з підвищенням ризиком ГК-ОП при середній експозиції ІГК ≥ 500 мкг/д [24]. В іншому дослідженні виявлені невеликі, але статистично значущі відмінності МЩКТ поперекового відділу хребта ($p \leq 0,037$) залежно від дози будесоніду (320 мкг) порівняно з іншими методами лікування і МЩКТ стегнової кістки ($p = 0,012$) у групі будесоніду порівняно з формотеролом [25]. Проте в 5-річному спостереженні найвищий тертил впливу ІГК (доза > 500 мкг/д) був пов'язаний з більшим зниженням МЩКТ стегнової кістки (Т-показник $-0,02$ SD/рік) [3].

Спостереження за хворими на ХОЗЛ упродовж 3 років виявили значно нижчу МЩКТ поперекового відділу хребта ($p = 0,007$) і шийки стегнової кістки ($p < 0,001$) у групі прийому ІГК (тріамцінолон) порівняно з плацебо й помірне збільшення переломів відповідно [25]. Так, довша тривалість лікування (> 8 років) і більша добова доза (> 600 мкг/д) ІГК підвищували ризик переломів, що підтверджено багатофакторним регресійним аналізом [26]. Наведені дані узгоджуються з нашими результатами, коли в пацієнтів із застосуванням потрійної терапії ХОЗЛ (II група) спостерігали вірогідне зниження ІМ, Т- і Z-індексів і вдвічі частіше діагностований остеопороз. Отримані результати не залежали від дози ІГК, але залежали від стадії ХОЗЛ: при GOLD 4 остеопороз діагностований у 2,25 раза частіше.

На сьогодні відомо, що ризик переломів залежить від дози ГК, а при кумулятивній дозі ГК $\geq 1,0$ г спостерігається значне підвищення ризику ГК-ОП [27]. В інших дослідженнях у хворих на ХОЗЛ ризик ГК-ОП був на 45 % вищим для доз 0,5–1,0 г і збільшувався до 89 % для дози 1,0–2,5 г порівняно з контрольною групою ($< 0,5$ г) [27, 28]. Цей факт не підтверджено результатами нашого дослідження, у якому виявлено, що прийом ГК лише під час загострення ХОЗЛ не має вірогідного впливу на структурно-функціональний стан кісткової тканини.

Можливо, це пов'язано з нижчою кумулятивною дозою ($352,94 \pm 30,51$ мг/рік) у нашому дослідженні. Натомість у великому популяційному дослідженні хворих з бронхіальною астмою навіть короточасне застосування ГК ($\geq 15,0$ мг/д) асоціювалося зі збільшенням частоти сепсису, тромбоемболії та переломів протягом 30 днів після початку застосування ГК [29].

Довгострокове дослідження (понад 7 років) свідчить про збільшення середнього щоденного й сукупного впливу ГК, що піддає пацієнтів високому потенційному ризику ГК-ОП [27]. Початок деяких несприятливих результатів був пов'язаний з кумулятивним впливом ГК вже при дозі від 0,5 до < 1 г, що еквівалентно 4 курсам ГК протягом усього життя [29, 30]. Дана залежність прослідковується і в нашому дослідженні. Нами встановлено, що поєднання щоденного прийому ІГК і системних ГК під час загострення справляє негативний вплив на метаболізм кісткової тканини з розвитком остеопенії та остеопорозу у хворих на ХОЗЛ.

Отже, застосування базисної потрійної терапії з використанням ІГК хворим на ХОЗЛ групи Е справляє негативний вплив на метаболізм кісткової тканини з розвитком остеопенії та остеопорозу. Прийом ГК під час загострення ХОЗЛ не має вагомої дії на структурно-функціональний стан кісткової тканини. Натомість поєднання щоденного прийому ІГК і системних ГК під час загострення є додатковим чинником зниження МЩКТ і розвитку ГК-ОП у цієї категорії пацієнтів. За таких умов і з урахуванням дозозалежного характеру ГК-ОП застосування найменшої можливої дози ГК стає дуже актуальним клінічно.

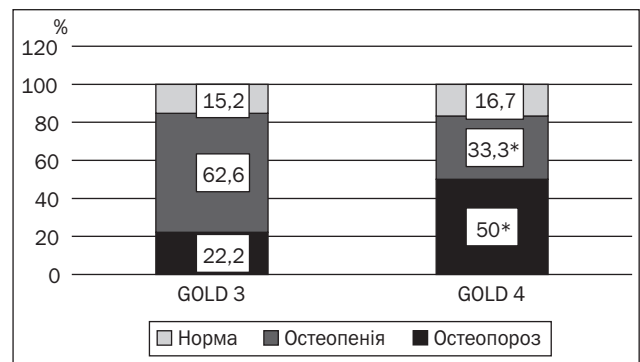


Рисунок 2. Частка остеопенії та остеопорозу залежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ

Примітка: * — вірогідні відмінності показників порівняно з GOLD 3, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Показники ультразвукової денситометрії хворих на тлі прийому ГК залежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ

Показник	GOLD 3		GOLD 4	
	I група	II група	I група	II група
Індекс міцності кісткової тканини, %	$69,80 \pm 0,88$	$67,60 \pm 0,72$	$65,00 \pm 1,24$	$54,22 \pm 1,44^*$
Ширококутне ослаблення ультразвуку, дБ/МГц	$64,37 \pm 2,97$	$45,89 \pm 0,33^*$	$46,37 \pm 2,89$	$26,06 \pm 7,81^*$
Т-індекс, SD	$1,17 \pm 0,29$	$-1,95 \pm 0,81$	$2,17 \pm 0,27$	$-2,89 \pm 0,41$
Z-індекс, SD	$-0,86 \pm 0,72$	$-1,16 \pm 0,59$	$-1,94 \pm 0,88$	$-2,32 \pm 0,65$

Примітки: дані наведено у вигляді $M \pm t$; * — вірогідні відмінності показників ($p < 0,05$) у міжгруповому порівнянні.

Обмеження дослідження пов'язані з особливостями вибірки: одноцентрове дослідження, відносно малий об'єм вибірки (202 особи), залучені лише ті пацієнти, які були госпіталізовані в стаціонар з причини загострення ХОЗЛ, і відносно нетривалий період спостереження (1 рік). Перспективою дослідження є подальше спостереження за пацієнтами з метою оцінки віддалених результатів їх лікування.

Висновки

Зниження ультразвукових показників стану кісткової тканини встановлено в 43,51 % обстежених хворих на ХОЗЛ І групи і 83,56 % — II групи, при цьому остеопороз діагностовано в 10,71 % хворих І групи і 20,55 % хворих II групи. Встановлено збільшення частки остеопорозу залежно від стадії ХОЗЛ. Так, при *GOLD 3* остеопороз встановлено у 22,22 % осіб, тоді як при *GOLD 4* — у 50,0 % обстежених.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Масік Н.П. — концепція і дизайн дослідження, збір та обробка матеріалів, аналіз отриманих даних; написання й оформлення тексту, редагування чернетки й завершення рукопису; Масік О.І. — пошук літератури, збір та опрацювання матеріалу, написання тексту, перевірка рукопису; Нюшко Т. — пошук літератури, переклад резюме іноземною мовою, редагування чернетки, рецензування й завершення рукопису.

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2022 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. Deer Park, IL: GOLD; 2022. 165 p.
2. Feshchenko YuI, Gavrysyuk VK, Dziublyk AY, et al. Adapted clinical guideline: chronic obstructive pulmonary disease. Ukrainian Pulmonology Journal. 2020;(3):5-36. Ukrainian. doi: 10.31215/2306-4927-2020-109-3-5-36.
3. Chen YW, Ramsook AH, Coxson HO, Bon J, Reid WD. Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis in Individuals with COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. Chest. 2019 Dec;156(6):1092-1110. doi: 10.1016/j.chest.2019.06.036.
4. Akyea RK, McKeever TM, Gibson J, Scullion JE, Bolton CE. Predicting fracture risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a UK-based population-based cohort study. BMJ Open. 2019 Apr 3;9(4):e024951. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024951.
5. Bitar AN, Syed Sulaiman SA, Ali IAH, Khan I, Khan AH. Osteoporosis among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence, Severity, and Therapeutic Outcomes. J Pharm Bioallied Sci. 2019 Oct-Dec;11(4):310-320. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_126_19.
6. Peng CH, Lin WY, Yeh KT, Chen IH, Wu WT, Lin MD. The molecular etiology and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Tzu Chi Med J. 2021 Apr 1;33(3):212-223. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_233_20.
7. Hardy RS, Zhou H, Seibel MJ, Cooper MS. Glucocorticoids and Bone: Consequences of Endogenous and Exogenous Excess and Replacement Therapy. Endocr Rev. 2018 Oct 1;39(5):519-548. doi: 10.1210/er.2018-00097.
8. Ozcakir S, Sigirli D, Ursavas A, Uzaslan E. COPD and Osteoporosis: Associated Factors in Patients Treated with Inhaled Corticosteroids. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020 Oct 9;15:2441-2448. doi: 10.2147/COPD.S274728.
9. Gado M, Baschant U, Hofbauer LC, Henneicke H. Bad to the Bone: The Effects of Therapeutic Glucocorticoids on Osteoblasts and Osteocytes. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Mar 31;13:835720. doi: 10.3389/fendo.2022.835720.
10. Tse G, Emmanuel B, Ariti C, et al. A Long-Term Study of Adverse Outcomes Associated With Oral Corticosteroid Use in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023 Nov 15;18:2565-2580. doi: 10.2147/COPD.S433326.
11. Galerneau LM, Bailly S, Terzi N, et al.; OUTCOMEREA network. Corticosteroids for severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in intensive care: From the French OUTCOMEREA cohort. PLoS One. 2023 Apr 19;18(4):e0284591. doi: 10.1371/journal.pone.0284591.
12. Del Pozo V, Bobolea I, Rial MJ, et al. Expert consensus on the use of systemic glucocorticoids for managing eosinophil-related diseases. Front Immunol. 2024 Jan 5;14:1310211. doi: 10.3389/fimmu.2023.1310211.
13. Czira A, Banks V, Requena G, et al. Treatment pathways, economic burden and clinical outcomes in new users of inhaled corticosteroid/long-acting B2-agonist dual therapy with chronic obstructive pulmonary disease in a primary care setting in England: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2024 Feb 7;14(2):e072361. doi: 10.1136/bmjopen-2023-072361.
14. Rekalov D, Dotsenko S, Kulinich R, et al. Glucocorticoids in rheumatology - NEMO SINE VITIHS EST. Ukrainian Journal of Rheumatology. 2023;(94):23-31. Ukrainian. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.94.18360.
15. Khodosh EM, Nartov PV, Yakovenko OK, Asoyan LM, Sirotaet VV. The logic of glucocorticoid therapy. Asthma and allergy. 2023;(1):63-71. Ukrainian. doi: 10.31655/2307-3373-2023-1-63-71.
16. Caramori G, Ruggeri P, Arpinelli F, Salvi L, Girbino G. Long-term use of inhaled glucocorticoids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease and risk of bone fractures: a narrative review of the literature. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019 May 23;14:1085-1097. doi: 10.2147/COPD.S190215.
17. Kerwin EM, Ferguson GT, Mo M, DeAngelis K, Dorinsky P. Bone and ocular safety of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in COPD: a 52-week randomized study. Respir Res. 2019 Jul 29;20(1):167. doi: 10.1186/s12931-019-1126-7.
18. Maltais F, Schenkenberger I, Wielders PLML, et al. Effect of once-daily fluticasone furoate/vilanterol versus vilanterol alone on bone mineral density in patients with COPD: a randomized, controlled trial. Ther Adv Respir Dis. 2020 Jan-Dec;14:1753466620965145. doi: 10.1177/1753466620965145.

19. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al.; ETHOS Investigators. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020 Jul 2;383(1):35-48. doi: 10.1056/NEJMoa1916046.
20. Lu C, Mao X. Risk of adverse reactions associated with inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Jan 19;103(3):e36609. doi: 10.1097/MD.0000000000036609.
21. Grygorieva NV, Kovalenko VM, Korzh MO, et al. Guideline for diagnostic, prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bol', sustavy, pozvanočnik*. 2023;13(3):128-154. Ukrainian. doi: 10.22141/pjs.13.3.2023.378.
22. Chanprasertpinyo W, Punsawad C, Khwanchuea R, Sukkriang N, Yincharoen P, Rerkswattavorn C. Comparison between calcaneus quantitative ultrasound and the gold standard DXA in the ability to detect osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Orthop Surg Res*. 2023 Oct 16;18(1):778. doi: 10.1186/s13018-023-04211-8.
23. Janson C, Lisspers K, Ställberg B, et al. Osteoporosis and fracture risk associated with inhaled corticosteroid use among Swedish COPD patients: the ARCTIC study. *Eur Respir J*. 2021 Feb 17;57(2):2000515. doi: 10.1183/13993003.00515-2020.
24. Price DB, Voorham J, Brusselle G, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and onset of type 2 diabetes and osteoporosis: matched cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2019 Oct 28;29(1):38. doi: 10.1038/s41533-019-0150-x.
25. Miravittles M, Auladell-Rispau A, Monteagudo M, et al. Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD. *Eur Respir Rev*. 2021 Jun 23;30(160):210075. doi: 10.1183/16000617.0075-2021.
26. Song JE, Bak SH, Lim MN, et al. CT-Derived Deep Learning-Based Quantification of Body Composition Associated with Disease Severity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Korean Soc Radiol*. 2023 Sep;84(5):1123-1133. doi: 10.3348/jksr.2022.0152.
27. Price D, Chen S, Kerkhof M, et al. Disease burden for patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving maintenance therapy. *Am J Resp Crit Care Med*. 2020;201:A2553. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A2553.
28. Eslaminejad AR, Sharifi H, Sadr M, et al. Prevalence and Associated Factors of Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *J Iran Med Council*. 2023;6(1):82-91. doi: 10.18502/jimc.v6i1.11846.
29. Voorham J, Xu X, Price DB, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. *Allergy*. 2019 Feb;74(2):273-283. doi: 10.1111/all.13556.
30. Price DB, Trudo F, Voorham J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy*. 2018 Aug 29;11:193-204. doi: 10.2147/JAA.S176026.

Отримано/Received 25.04.2024

Рецензовано/Revised 12.06.2024

Прийнято до друку/Accepted 15.06.2024 ■

Information about authors

Nadiia Masik, Professor of the Department of Internal Medicine 2, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: masikoi@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6552-2470>

Oleh Masik, PhD, associate Professor of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: masikoleg86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3798-8898>

Tetiana Niushko, associate Professor of the Department of Internal Medicine 3, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: tbtatser@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5428-0621>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. *N.P. Masik* — research concept and design, collection and processing of material, processing and analysis of the obtained data, reviewing and editing the text; *O.I. Masik* — literature review, collection and processing of material, writing the text, editing the text; *T.Yu. Niushko* — literature review, reviewing and editing the text.

N.P. Masik, O.I. Masik, T.Yu. Niushko

Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

The influence of glucocorticoids on the bone tissue in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Abstract. Background. According to the GOLD guidelines, glucocorticoids (GCs) are recommended for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Bone mineral density (BMD) can be reduced in case of the use of therapeutic doses of GCs. The **aim** of the study was to determine the influence of GCs on BMD and the frequency of osteoporosis in patients with COPD depending on the prescribed therapy. **Materials and methods.** We examined 202 patients with COPD (group E) in the acute phase. Group I consisted of 129 patients taking basic dual treatment, group II — 73 patients taking triple therapy with inhaled GCs. During exacerbations, systemic GCs were prescribed at the cumulative dose of 352.94 ± 30.51 mg/year. The bone state was examined using an ultrasound densitometer SONOST-2000. A Speed of Sound (SOS), Broadband Ultrasound Attenuation (BUA), Stiffness index

(SI), and T- and Z-scores were determined. **Results.** Decreases in SI, BUA, T- and Z- scores were established in 43.51 % of the patients from the I group and 83.56 % from the II group ($p < 0.05$). In the II group, SI was lower by 9.54 %, BUA — by 14.35 %, SOS — by 14.57 %, T- score — by 6.9 %, Z- score — by 25.86 %; in subjects with GOLD 3: BUA — by 40.27 %, SI — by 3.25 %, T- score — by 17.9 %; in patients with GOLD 4: SI — by 19.9 %, BUA — by 77.8 %, T- score — by 5.6 % compared to the I group. **Conclusions.** Glucocorticoid-induced osteoporosis was diagnosed in 10.71 % of patients from the I group and 20.55 % of the II group. Its frequency depended on the stage of COPD: GOLD 3 — in 22.22 % of patients, GOLD 4 — in 50.0 % of the subjects.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; glucocorticosteroids; bone mineral density; osteoporosis