

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СУЛЕЙМАНОВА АНГЕЛИНА КУРБАНОВНА

**СИНДРОМ ОСТЕОСАРКОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

14.01.25 – пульмонология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Баранова Ирина Александровна

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Актуальность изучения хронической обструктивной болезни легких	13
1.1.1. Системные проявления ХОБЛ	14
1.1.2. Остеопения и остеопороз при ХОБЛ	15
1.1.3. Дисфункция скелетных мышц, как симптом саркопении при ХОБЛ	21
1.1.4. Оценка качества жизни больных саркопенией	34
1.1.5. Синдром остеосаркопении при ХОБЛ	35
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Дизайн исследования	39
2.2. Материалы исследования	41
2.3. Методы исследования	42
2.3.1. Клинический осмотр	42
2.3.2. Специальные методы, применяемые в пульмонологии	43
2.3.3. Исследование костной системы	44
2.3.4. Исследование скелетной мускулатуры	47
2.3.5. Оценка качества жизни больных с саркопенией	55
2.3.6. Статистическая обработка данных	55
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	56
3.1. Общая характеристика группы	56
3.2. Исследование респираторной функции	59
3.3. Оценка газового состава артериальной крови	60
3.4. Обследование на остеопению и остеопороз	61
3.4.1. Исследование минеральной плотности костной ткани	61
3.4.2. Остеопоротические переломы	64
3.5. Исследование маркеров костного обмена и витамина D крови у пациентов с ХОБЛ	70
3.5.1. Оценка показателей костного обмена у пациентов с ХОБЛ	70

3.5.2. Оценка уровня витамина D. Основные взаимосвязи с параметрами пациентов с ХОБЛ.....	77
3.6. Обследование на саркопению.....	81
3.6.1. Сравнительный анализ алгоритмов 2010 и 2018 гг.....	81
3.6.2. Основные факторы риска, прогностическая значимость саркопении.....	86
3.7. Оценка качества жизни по опроснику SarQoL®.....	89
3.8. Взаимосвязь параметров периферических и респираторных мышц.....	92
3.8.1. Дисфункция дыхательных мышц.....	92
3.8.2. Взаимосвязь силы дыхательных и периферических мышц.....	95
3.8.3. Взаимосвязь массы периферических скелетных мышц и площади поперечного сечения грудных мышц.....	96
3.9. Остеосаркопения.....	101
3.9.1. Влияние остеосаркопении на качество жизни пациентов с ХОБЛ.....	104
3.10. Алгоритм диагностики остеосаркопении у пациентов с ХОБЛ.....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108
ВЫВОДЫ.....	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является социально значимой проблемой и представляет серьезную угрозу общественному здоровью. По данным Российского респираторного общества, в РФ страдают ХОБЛ свыше 11 миллионов человек (Чучалин А.Г., 2017). При отсутствии необходимого лечения ХОБЛ приводит к инвалидности и летальным исходам. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 3 млн. человек, что составляет 4,8% всех причин смерти (GOLD, 2018).

Согласно Глобальной стратегии по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (GOLD), к наиболее частым и значимым коморбидным состояниям при ХОБЛ относят остеопороз (ОП) и скелетно-мышечную дисфункцию (СМД) (GOLD, 2018), которые могут влиять на течение основного заболевания и прогноз пациентов с ХОБЛ.

ОП встречается в среднем у 38% пациентов с ХОБЛ (Chen Y.W., 2019). Несвоевременная диагностика и лечение ОП приводит к развитию переломов, ухудшающих состояние пациентов. Например, нежелательными последствиями остеопоротических переломов позвонков и ребер являются болевой синдром, деформация и нарушение экскурсии грудной клетки, затруднение эвакуации мокроты, способствующие прогрессированию вентиляционных нарушений (Pascual-Guardia S., 2017). Остеопоротические переломы приводят к значимому снижению средней продолжительности жизни пациентов с ХОБЛ (Borgström F., 2020), увеличению частоты и длительности госпитализаций больных (Pascual-Guardia S., 2017).

ХОБЛ сопровождается ремоделированием как респираторных, так и периферических скелетных мышц (ПСМ), проявляющееся количественными (снижение массы) и функциональными изменениями скелетной мускулатуры. Исследования СМД были ограничены отсутствием единого алгоритма диагностики

и сложностью интерпретации полученных данных. Однако в 2010 г. Европейской рабочей группой по саркопении у пожилых людей (EWGSOP) был описан термин “саркопения”, который объединял СМД и снижение мышечной массы, более того, впервые был представлен четкий алгоритм диагностики этих нарушений (Cruz-Jentoft A.J., 2010; Cruz-Jentoft A., 2019).

Саркопения является серьезной проблемой для больных ХОБЛ, так как сопровождается снижением физической активности и работоспособности пациентов (Benz E., 2019), усугубляет легочную дисфункцию, снижает эффективность легочной реабилитации (Cruz-Jentoft A., 2019), повышается риск падений и переломов (Maddocks M., 2016), как следствие, ухудшает прогноз пациентов (Bayraktar E., 2020).

ОП и саркопения имеют общие причины развития и взаимно усугубляют друг друга (Cedeno-Veloz B., 2019), поэтому эти заболевания нужно вовремя диагностировать и учитывать при определении персонализированной рациональной стратегии лечения пациента с ХОБЛ. Недавно появился термин «остеосаркопения», отражающий сочетание потери минеральной плотности костной ткани (МПК) (остеопения или ОП) со снижением мышечной массы, силы и функции (саркопения) (Hirschfeld, H., 2017). Отсутствие опубликованных исследований по остеосаркопении при ХОБЛ обуславливает необходимость дальнейшего изучения этой проблемы, а также внедрения в клиническую практику алгоритма диагностики остеосаркопении у пациентов с ХОБЛ с целью своевременной коррекции проводимого лечения и профилактики осложнений.

Степень разработанности темы

Сочетание остеопороза и ХОБЛ изучалось многими отечественными исследователями (Дворецкий Л.И., 2004, Баранова И.А., 2013, Шапорова Н.Л., 2013). Несмотря на то, что общеизвестными предикторами ОП являются терапия системными глюкокортикоидами (СГК) и табакокурение, низкая МПК и остеопоротические переломы встречаются у пациентов с ХОБЛ даже среднего

возраста, с небольшим стажем курения, и не принимающих СГК (Jaramillo J. et al., 2015). У пациентов с ХОБЛ риск низкоэнергетических переломов выше, чем у лиц аналогичного возраста, не страдающих ХОБЛ (Щегорцова Ю.Ю., 2019).

Проблема саркопении при ХОБЛ стала активно изучаться в последние пять лет, более того, основная масса работ проводилась по старым рекомендациям EWGSOP 2010 г. В Российской Федерации подобных исследований не найдено. Однако по данным зарубежного обзора и метаанализа, частота саркопении составила в среднем 21,6% (Benz E. et al., 2019). Тяжесть основного заболевания и выраженность одышки были основными клиническими исходами, связанными с саркопенией у пациентов с ХОБЛ (Limprawattana P. et al., 2018). Также сообщалось, что больные ХОБЛ с саркопенией имели более низкий объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), чем пациенты с ХОБЛ без саркопении (Jones S.E. et al., 2015). Несмотря на растущий интерес к исследованию ПСМ и ДМ при различных респираторных заболеваниях до сих пор не изучена взаимосвязь показателей саркопении с параметрами респираторных мышц.

Качество жизни пациентов, страдающих ХОБЛ и саркопенией не анализировалось. В 2015 году для оценки качества жизни при саркопении С. Beaudart предложил опросник SarQoL® (Sarcopenia and Quality of Life – Саркопения и качество жизни (URL: www.sarqol.org)). В 2018 году впервые в отечественной медицине была проведена языковая адаптация и валидация опросника SarQoL® на российской выборке (Сафонова Ю.А., Лесняк О.М., Баранова И.А., Сулейманова А.К. и др., 2019).

Работы по остеосаркопении при ХОБЛ не найдены. В настоящее время не известны частота и основные факторы риска развития остеосаркопении у пациентов с ХОБЛ, а также взаимосвязь между характеристиками остеосаркопении и клиническими, функциональными параметрами ХОБЛ. Вышеизложенное определило цели и задачи нашего исследования.

Цель исследования

Определить закономерности развития и прогностическую значимость остеосаркопении с целью оптимизации ее ранней диагностики и оказания медицинской помощи пациентам с ХОБЛ.

Задачи исследования

1. Оценить частоту и прогностическую значимость остеосаркопении у пациентов с ХОБЛ.
2. Выявить взаимосвязи между характеристиками остеосаркопении и клиническо-функциональными, лабораторными параметрами пациентов с ХОБЛ, выделить основные факторы риска развития остеосаркопении при ХОБЛ.
3. Определить взаимосвязи между функциональными и количественными показателями периферических и респираторных скелетных мышц при ХОБЛ.
4. Оценить влияние саркопении и остеосаркопении на качество жизни пациентов с ХОБЛ.
5. Проанализировать и представить диагностический алгоритм остеосаркопении у пациентов с ХОБЛ.

Научная новизна результатов исследования

Впервые выявлена высокая частота остеосаркопении у пациентов с ХОБЛ. Определены взаимосвязи между характеристиками остеосаркопении и клиническо-функциональными, лабораторными показателями пациентов с ХОБЛ. Определены основные факторы риска развития остеосаркопении у пациентов с ХОБЛ, такие как низкий ИМТ, дефицит витамина D сыворотки крови, резко выраженный бронхообструктивный синдром (БОС), крайне тяжелое течение заболевания (группа D), длительный прием СГК (3 месяца и более). Установлены взаимосвязи между параметрами силы ПСМ и ДМ (максимальным

инспираторным давлением в верхних дыхательных путях (МИД), максимальным экспираторным давлением в верхних дыхательных путях (МЭД), а также между индексом аппендикулярной тощей массы (ИАТМ) и площадью поперечного сечения (ППС) грудных мышц по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК). При помощи валидизированной русскоязычной версии опросника SarQoL® определено низкое качество жизни пациентов с ХОБЛ и саркопенией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Остеосаркопения является частой патологией при ХОБЛ (38,6%) и сопровождается развитием тяжелых инвалидизирующих переломов, снижением качества жизни пациентов с ХОБЛ, что обуславливают необходимость своевременной диагностики остеосаркопении при любой степени тяжести ХОБЛ и выраженности БОС.

Высокая частота встречаемости низкой концентрации витамина D сыворотки крови (96%) определяет необходимость исследования этого показателя и его коррекции.

Доказан генерализованный характер нарушений скелетной мускулатуры при ХОБЛ, у больных со сниженной силой и массой периферических мышц следует предполагать слабость и атрофию дыхательных мышц.

Определены наиболее значимые методы диагностики остеосаркопении. Самыми информативными способами исследования ПСМ являлись тест «встать со стула» (оценка силы) и определение скорости походки (оценка функции). Переломы развиваются при более высоких показателях МПК, поэтому внедрение комплексной диагностики ОП, включающей полуколичественную рентгеноморфометрию (ПРМ) по Дженанту позволяет выявить большее количество пациентов, нуждающихся в лечении, диагностировать бессимптомные переломы тел позвонков.

Методология и методы исследования

Обзорное поперечное одномоментное исследование выполнено на базе ГБУЗ «ГКБ имени Д.Д. Плетнева ДЗМ» (главный врач, - Назарова И.А.) в 2017-2020 гг. Объектом исследования являлись 132 пациента с документированной ХОБЛ вне обострения (102 мужчины / 30 женщин, средний возраст $67,6 \pm 8,2$ года).

Пациенты обследовались в соответствии с критериями GOLD 2017 г. (остаются актуальными на момент написания диссертации). Анализировали клинические и анамнестические данные, респираторный и нутритивный статусы, силу и функциональную способность мышц конечностей, МПК и массу ПСМ при помощи двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), лабораторные данные (костные биохимические маркеры, уровень 25(OH)D сыворотки крови), частоту переломов, данные опросников и шкал, ППС по МСКТ ОГК, силу ДМ. Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 (США).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Остеосаркопения является частой коморбидной патологией при ХОБЛ и наблюдается при любой степени тяжести течения основного заболевания, различной выраженности БОС. Развитие остеосаркопии у пациентов с ХОБЛ сопряжено с высоким риском инвалидизирующих переломов (позвонков, проксимального отдела бедра и других), которые развиваются не только при МПК, соответствующей остеопорозу, но и остеопении.

2. Параметры остеосаркопии связаны с основными клинико-функциональными показателями ХОБЛ, такими как ОФВ₁, тяжесть симптомов заболевания, частота обострений в течение года. Основными факторами риска развития остеосаркопии у пациентов с ХОБЛ являются: низкий ИМТ, дефицит витамина D сыворотки крови, резко выраженный БОС, крайне тяжелое течение ХОБЛ (группа D), длительная терапия СГК (3 месяца и более).

3. Большинство пациентов с ХОБЛ имеют диссоциацию костного обмена, отражающую состояние МПК, и сниженный уровень витамина D сыворотки крови, который связан с тяжестью течения основного заболевания.

4. Саркопения у пациентов с ХОБЛ имеет генерализованный характер, определена взаимосвязь изменений в периферических и респираторных скелетных мышцах.

5. Саркопения и остеосаркопения значительно снижают качество жизни пациентов с ХОБЛ.

6. Для определения силы мышц тест «встать со стула» является более информативным, чем кистевая динамометрия, а для оценки тяжести саркопении – скорость походки в сравнении с другими функциональными тестами. Множественные компрессионные переломы позвонков часто протекают бессимптомно и выявляются только при полуколичественной рентгеновской морфометрии по Дженанту.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и практические рекомендации основаны на изучении и анализе достаточного объема клинического материала. Методы исследования полностью соответствуют поставленным задачам. Степень достоверности результатов подтверждается использованием общепринятых методов исследования, а также современными способами статистической обработки полученного материала согласно требованиям медико-биологической статистики. Выводы аргументированы и вытекают из результатов проведенного исследования.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на 18th, 19th, 20th World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal diseases (г. Краков, Польша, 2018 г.; г. Париж, Франция, 2019 г.; г. Барселона, Испания, 2020 г.), на European Respiratory Society International Congress (г. Мадрид, Испания, 2019 г.; г. Вена, Австрия, 2020 г.); на XXIX Национальном

конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 2019 г.); на региональной научной конференции «Актуальные вопросы клинической патофизиологии дыхания» (г. Рязань, 2019 г.); на конкурсе Общества молодых исследователей проблем старения Всероссийского конгресса по геронтологии и гериатрии с международным участием (г. Москва, 2020 г.), по результатам которого была присуждена победа в номинации «Лучший молодой исследователь в гериатрии»; на VII Российском Конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием (г. Ярославль, 2020 г.).

Внедрение в практику

Алгоритм диагностики остеосаркопении при ХОБЛ был внедрен в клиническую практику стационарных отделений терапевтического профиля, амбулаторного звена ГБУЗ «ГКБ имени Д.Д. Плетнева ДЗМ» (главный врач, отличник здравоохранения, заслуженный работник здравоохранения РФ Назарова И.А.), многопрофильного медицинского центра «ЦЭЛТ» (главный врач, заслуженный врач РФ Гордин С.Э.), а также ГБУЗ СК «Кировская РБ» (главный врач Антонян И.А.). Результаты исследования используются во время подготовки студентов, ординаторов, аспирантов, слушателей сертификационных курсов на кафедрах госпитальной терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова (зав. кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор Чучалин А.Г.), пульмонологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Белевский А.С.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.25 – пульмонология. Результаты исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1, 3, 4, 5 паспорта научной специальности пульмонология (медицинские науки).

Личный вклад автора

Автор выполнил набор больных с последующим анализом критериев включения и исключения, исследовал клинические и функциональные характеристики ХОБЛ и саркопении, функциональные и количественные параметры респираторных мышц, работал с опросниками и шкалами с последующей оценкой результатов, участвовал в валидации русскоязычной версии опросника SarQoL®, провел анализ лабораторных и инструментальных методов исследований. Статистическая обработка, написание диссертации и автореферата проведены лично автором.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 6 в научных журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ для публикации основных материалов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Научная работа изложена на 144 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, представления результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, а также списка литературы. Биографический указатель содержит 33 отечественных и 217 зарубежных источников. Работа содержит 23 таблиц и 23 рисунка. Диссертация изложена на русском языке.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность изучения хронической обструктивной болезни легких

Демографы подчеркивают, что с увеличением численности населения и средней продолжительности жизни доля хронических неинфекционных заболеваний, таких как ХОБЛ, растет. Хроническая обструктивная болезнь легких является четвертой ведущей причиной смерти во всем мире и по прогнозам станет третьей лидирующей причиной смерти в ближайшее время. По оценкам, в мире насчитывается не менее 210 миллионов больных ХОБЛ, что приводит к примерно 3 миллионам смертей ежегодно (4,8% от всех смертей в мире) [111]. ХОБЛ приводит к большим финансовым потерям со стороны систем здравоохранения – более 50% общих прямых затрат на все респираторные заболевания (URL: <http://foundation.thoracic.org/index.php>).

Согласно определению GOLD, ХОБЛ является распространенным заболеванием, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока, которое связано с бронхиальными и/или альвеолярными нарушениями, обычно вызываемыми значительным воздействием повреждающих частиц или газов [111]. Классическое определение хронической обструктивной болезни легких не учитывает системных внелегочных проявлений ХОБЛ, а также коморбидных заболеваний, которые влияют на течение основного заболевания, эффективность проводимой терапии и прогноз больных. Так у пациентов с ХОБЛ часто развиваются дисфункция скелетной мускулатуры, сердечно-сосудистая патология, снижение массы тела, остеопороз, анемия, метаболический синдром и др.

Под термином «коморбидность» понимают одновременное протекание двух и более заболеваний или синдромов, объединенных общими факторами риска и патогенезом [96]. До сих пор остается дискуссионным вопрос: являются ли остеопороз и скелетно-мышечная дисфункция осложнениями или коморбидными

патологиями ХОБЛ. С одной стороны, очевидны общие факторы риска для ХОБЛ и СМД, ОП, такие как курение, возраст. Так в официальном документе GOLD остеопороз и скелетно-мышечная дисфункция рассматриваются как частые сопутствующие заболевания при хронической обструктивной болезни легких. С другой стороны, сама ХОБЛ, а именно связанные с данным заболеванием хроническое системное воспаление, гипоксемия, окислительные стресс и другие патологические процессы, могут непосредственно влиять на развитие скелетно-мышечных нарушений у больных независимо от возраста. В таком случае ОП и СМД можно считать системными внелегочными проявлениями ХОБЛ.

1.2. Системные проявления ХОБЛ

Наличие внелегочных проявлений позволяет определить ХОБЛ как системное заболевание, особенно у тяжелых больных [42]. Внелегочные проявления ХОБЛ, вероятно, связаны со сложными взаимодействиями на основе хронического системного воспаления, хронической гипоксии, а также нескольких общих предрасполагающих факторов, таких как курение, пожилой возраст, гиподинамия и др. [194], которые в настоящее время активно изучаются и анализируются учеными многих стран мира. В ряде исследований продемонстрирована взаимосвязь тяжести бронхообструкции по классификации GOLD с риском развития значимых сопутствующих заболеваний, таких как ИБС, сердечная недостаточность, нормоцитарная анемия, диабет, метаболический синдром, остеопороз и др. [149]. Установлено, что ограничение воздушного потока и особенно гиперинфляция влияют на сердечную функцию и газообмен [111], а медиаторы воспаления, молекулярные триггеры и сигнальные молекулы, в частности, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), протеолиз-индуцирующий фактор, ядерный фактор каппа- β , миостатин и др., циркулирующие в кровяном русле, а также окислительный стресс и дисрегуляция системы «протеолиз – антипротеолиз» могут способствовать истощению и атрофии скелетных мышц, инициировать или усугублять другие сопутствующие патологии [134]. Побочные

эффекты терапии ХОБЛ тоже могут играть определенную роль в развитии тех или иных сопутствующих заболеваний [86, 203]. Для нас особый интерес представляло исследование костно-мышечных нарушений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, таких как остеопения/остеопороз и саркопения, а также сочетание этих синдромов – остеосаркопения.

1.2.1. Остеопения и остеопороз при ХОБЛ

Остеопороз является одним из основных и хорошо изученных коморбидных состояний у больных ХОБЛ, которое часто не диагностируется и недооценивается, что приводит к ухудшению качества жизни и неблагоприятным прогнозам у таких пациентов [4].

Остеопороз – это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и как следствие переломами при минимальной травме [143]. При ХОБЛ низкая минеральная плотность кости (МПК) наблюдается даже у больных среднего возраста, с небольшим стажем курения, и не принимавших системные глюкокортикоиды [137]. Частота остеопороза у больных ХОБЛ в 2–3 раза выше, чем у лиц того же возраста без бронхообструкции [74, 75]. Остеопороз наблюдается при любой степени тяжести течения ХОБЛ. Его частота возрастает у пациентов ХОБЛ с утяжелением обструкции дыхательных путей и в группах с частыми обострениями (С и D по классификации GOLD) [118]. Также имеются сведения о том, что снижение МПК тесно взаимосвязано с выраженностью эмфиземы у больных ХОБЛ по данным компьютерной томографии [58].

Традиционно женщин пожилого возраста обследуют на остеопороз чаще, чем мужчин. Однако хроническая обструктивная болезнь легких наиболее распространена среди мужского населения и, предположительно, является одной из основных причин развития вторичного остеопороза у мужчин, более частой, чем терапия глюкокортикоидами и гипогонадизм. Так, по результатам систематического обзора, включившего 58 исследований, частота остеопороза

составила в среднем 38 % [75]. Известно, что МПК не является надежным предиктором развития переломов у больных ХОБЛ, так как переломы могут возникать не только при низких показателях МПК, соответствующих остеопорозу, но и при более высоких значениях костной плотности, что свидетельствует, прежде всего, о качественных изменениях микроархитектоники костной ткани при ХОБЛ. Так, Graat-Verboom с соавт. показали, что переломы позвонков у больных ХОБЛ были выявлены в 36,5% случаев, однако низкую МПК (Т-критерий $\leq -2,5$ СО) встречалась только в 23,6% случаев [116]. Аналогичные данные были получены японскими учеными при обследовании 136 пациентов ХОБЛ: частота переломов позвонков составила 79,4%, в то время как ОП по результатам денситометрии встречался только в 38,8% случаев [237].

Гиподиагностике остеопороза способствует и тот факт, что компрессионные переломы позвонков в 2/3 случаев протекают без каких-либо клинических проявлений [113]. Нередко переломы тел позвонков становятся случайной находкой при рентгенографии или компьютерной томографии органов грудной клетки. По разным данным, распространенность переломов позвонков среди пациентов с ХОБЛ составляет 24–79% [131, 115]. Установлено также, что у больных ХОБЛ частота повторных переломов значительно выше, чем у лиц, не страдающих этим заболеванием [231].

Переломы при ХОБЛ могут иметь различную локализацию. Так, исследование в Балтиморе, в которое были включены 11312 пациентов с ХОБЛ, показало, что наиболее частыми локализациями переломов являлись: позвоночник (32,4%), бедро (31%), ребра (12%) и дистальный отдел предплечья (11,8%) [165]. Hippisley-Cox J. с соавт. сообщили, что при ХОБЛ риск переломов бедра возрастал в 1,23 раза у женщин и 1,34 раза у мужчин по сравнению с лицами, не страдающими ХОБЛ [122].

Факторы риска развития остеопороза у больных ХОБЛ.

К развитию остеопороза у пациентов с ХОБЛ приводят многие факторы. Среди известных факторов риска следует выделить ведущие.

Табакокурение является основной причиной развития ХОБЛ и одновременно значимым фактором риска остеопоротических переломов. Патологические механизмы, лежащие в основе остеопороза у курильщиков, не полностью изучены. Считается, что табакокурение увеличивает резорбцию костной ткани и распад белка, влияет на абсорбцию кальция в кишечнике, усиливает метаболический распад экзогенных эстрогенов [83]. По данным л, у курильщиков МПК в 1,5–2 раза ниже, а риск переломов любой локализации выше, чем у некурящих в 1,25 раза (переломов бедра – в 1,84 раза) [145]. В постменопаузальном периоде МПК достоверно ниже у курящих женщин, чем у некурящих, и разница эта линейно возрастает с возрастом. Наконец, риск падения у пожилых курящих пациентов выше, чем у некурящих людей аналогичного возраста [83].

Низкие ИМТ и индекс тощей массы достоверно повышают риск переломов, в частности, шейки бедра. Распространенность сниженной массы тела по критериям ВОЗ возрастает с утяжелением течения ХОБЛ. Так среди женщин с GOLD 4 распространенность низкой массы тела достигала 30% [132]. У пациентов ХОБЛ также определяется более низкий индекс тощей массы [118].

Низкий уровень физической активности, отсутствие постоянной физической нагрузки могут приводить к снижению МПК. Длительная иммобилизация является фактором риска быстрой потери костной массы и будущих переломов, так как остециты чувствительны к механическому воздействию [118]. В результате длительного постельного режима (более 2 мес.) происходит потеря 0,3–0,4% костной массы ежемесячно. Уменьшается не только костная, но и мышечная масса, что может являться дополнительным фактором риска как остеопороза, так и падений и, следовательно, развития переломов костей [156].

Выраженность гипоксии также взаимосвязана с МПК [34].

Злоупотребление алкоголем повышает склонность к падениям, следовательно, и риск переломов костей. Частота доказанного синдрома алкогольной зависимости составляет до 17% среди пациентов пульмонологических отделений [19]. Влияние алкоголя на остеогенез связано с его прямым антипролиферативным эффектом на остеобласты, негативным влиянием на белковый и кальциевый обмены [83]. Фактор риска остеопороза и переломов – потребление более 36 мл в пересчёте на чистый этанол [7].

Терапия глюкокортикоидами, особенно длительно (3 мес. и более), является одним из наиболее важных факторов риска развития остеопороза при ХОБЛ. Глюкокортикоидный остеопороз – основная форма вторичного остеопороза [27]. Наиболее выраженное снижение МПК наблюдается в первый год применения СГК и затрагивает как аксиальные, так и аппендикулярные участки, хотя потеря костной массы наиболее выражена в позвоночнике, где преобладает губчатая кость [83]. Более высокая по сравнению с физиологической скорость снижения МПК отмечается в течение всего периода лечения СГК. Вероятность развития остеопороза также увеличивается при частых коротких курсах СГК. В ряде исследований установлено, что ≥ 4 курсов СГК в течение года достоверно повышают риск нежелательных явлений глюкокортикоидов в 1,29 раз [224]. Считается, что после прекращения приёма СГК потеря МПК частично обратима [232], однако риск развития переломов остается выше популяционного даже после отмены глюкокортикоидов [145].

Что касается ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), то по данным Кокрановского систематического обзора рандомизированных клинических исследований (РКИ) применение ИГКС у больных бронхиальной астмой и легким течением ХОБЛ не оказало значимого влияния на МПК [138]. Однако метаанализ, объединивший не только РКИ, но и наблюдательные исследования, показал, что каждое повышение дозы ИГКС на 500 мкг в эквиваленте к беклометазону приводит к увеличению риска переломов у больных ХОБЛ на 9% [169]. В последнее время ИГКС меньше используются в терапии ХОБЛ, уступая ведущее место в лечении бронхолитикам длительного действия, за

исключением тяжелых групп пациентов с частыми обострениями, выраженной бронхообструкцией, гиперэозинофилией крови и мокроты.

Пациентам, не имеющим переломы в анамнезе, показатели МПК, которые по данным ДРА не соответствуют остеопорозу, рассчитывается абсолютный риск перелома бедра и основных остеопоротических переломов в ближайшие 10 лет по компьютерному алгоритму FRAX® (URL: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs>). Далее риск основных переломов сопоставляется с порогом терапевтического вмешательства, принятым в Российской Федерации, в соответствии с возрастом до проведения ДРА и после [18]. Термин «основные остеопоротические переломы» в данном случае объединяет клинически значимые переломы тел позвонков (т. е. переломы, которые сопровождаются болью), переломы бедра, плеча и лучевой кости [78, 146]. Факторы риска, такие как возраст, ИМТ, применение системных глюкокортикоидов, курение в настоящее время, злоупотребление алкоголем учитываются при оценке по FRAX®. Следует отметить, что ХОБЛ относится к основным заболеваниям, приводящим к вторичному остеопорозу, и при оценке FRAX® в графе «вторичный остеопороз» следует ответить «да», если пациент имеет ХОБЛ. При невозможности проведения ДРА диагноз «вероятный остеопороз» может быть поставлен на основании высокого абсолютного риска основных остеопоротических переломов (проксимального отдела бедра, дистального отдела предплечья, проксимального плеча и позвоночника) по FRAX®, превышающего порог терапевтического вмешательства.

К другим не менее важным факторам риска относятся низкий уровень витамина D, системное воспаление.

Очевидно, что низкий уровень витамина D является фактором риска остеопороза. Дефицит витамина D распространен у больных ХОБЛ и ассоциирован с тяжестью течения заболевания [250]. Взаимосвязь между дефицитом витамином D и низкими функциональными легочными показателями (ОФВ1 и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ)) продемонстрирована в исследовании NHANES III [56]. По некоторым данным,

пациенты с ХОБЛ имели значительно более низкие уровни витамина D, чем здоровые лица аналогичного возраста, а дефицит витамина D был независимо связан с частыми обострениями и госпитализациями за год [136].

Системное воспаление при ХОБЛ затрагивает не только бронхи и легочную паренхиму, но и другие органы и системы, в том числе костную ткань. Воспалительная реакция, возникающая вследствие воздействия различных патогенов или при повреждении тканей организма, включает активацию иммунных клеток (нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и др.) и выработку ими цитокинов (фактора некроза опухоли – α (ФНО- α), интерлейкины-1,-6 (ИЛ-1, ИЛ-6) и др.), медиаторов воспаления, которые стимулируют дифференцировку и повышают активность остеокластов, способствуя резорбции костной ткани [164].

Частые обострения у пациентов ХОБЛ также могут являться причиной снижения МПК, так как во время обострений увеличивается влияние всех вышеперечисленных факторов.

Влияние переломов на качество жизни и прогноз пациентов с ХОБЛ.

Низкотравматический перелом является основным проявлением остеопороза. Рентгенологически подтвержденные переломы тел позвонков (даже если они совершенно бессимптомны), переломы бедра и других крупных костей скелета являются признаком изменения структуры и снижения прочности кости и значимым предиктором новых переломов тел позвонков и других костей скелета [6, 146], поэтому наличие перелома при минимальной травме достаточно для установления диагноза остеопороза и назначения лечения [68, 148]

Последствиями переломов позвонков и ребер являются боль, деформация и нарушение экскурсии грудной клетки, уменьшение легочных объемов, затруднение эвакуации мокроты, все это в свою очередь, может приводить к прогрессированию дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ. Спонтанные переломы ребер при кашле также могут способствовать развитию пневмонии и пневмоторакса. Lombardi I.Jr. и соавт. продемонстрировали выраженную отрицательную линейную корреляцию между углом кифоза вследствие

компрессионных переломов позвонков и функциональными легочными показателями – ФЖЕЛ и ОФВ1 [170]. Сначала взаимосвязь переломов позвонков и нарушением легочной функции практически не заметна, однако у пациентов с тяжелым остеопорозом и пульмонологическими заболеваниями эта ассоциация становится клинически значимой.

Доказано взаимно усугубляющее сочетание ХОБЛ и остеопороза. Риск неблагоприятного исхода, а также операционных осложнений при переломах шейки бедра у пациентов с ХОБЛ возрастает. По данным крупного исследования Regan E.A. и соавт., в которое вошли 12646 мужчин, оперированных по поводу переломов шейки бедра, частота ХОБЛ составила 47%, тяжелое течение заболевания диагностировали в 26% случаев. 30-дневная летальность у пациентов с ХОБЛ была почти в 2 раза выше, чем у лиц без ХОБЛ (11,7% против 6,8%). Послеоперационный период у больных ХОБЛ чаще осложнялся пневмонией, трудностями в отлучении от ИВЛ, повторными интубациями, остановкой сердца. При тяжелой ХОБЛ чаще наблюдалось инфицирование послеоперационных ран, развивался сепсис. В течение года после операции по поводу переломов шейки бедра летальность у больных с тяжелым течением ХОБЛ была значительно выше, чем у пациентов с легким течением заболевания и у лиц без ХОБЛ (40,2% против 31,0% и 28,8%, соответственно) [206].

1.2.2. Дисфункция скелетных мышц, как симптом генерализованной саркопении у пациентов с ХОБЛ

При ХОБЛ патологический процесс часто затрагивает не только костную ткань, но и скелетную мускулатуру [12, 179]. Доказана взаимосвязь дисфункции мышц конечностей с неблагоприятным прогнозом у больных ХОБЛ, со снижением качества жизни и большей потребностью в медицинской помощи независимо от показателей функции легких [217]. Мышечная слабость, атрофия, структурные и метаболические изменения скелетных мышц часто наблюдаются у пациентов с ХОБЛ. Эти процессы не только не соответствуют по интенсивности

возрастным изменениям, но и отличаются от них. В мышцах ног, особенно в четырехглавой мышце, нарушается соотношение волокон I и II типа: уменьшается доля волокон I типа (красные или медленные мышечные волокна, обладающие высокой аэробной способностью, устойчивые к усталости) и увеличивается доля волокон II типа (белые, быстросокращающиеся мышечные волокна, использующие гликолиз, т. е. анаэробную систему энергообразования). Помимо этого, в мышцах конечностей при ХОБЛ уменьшается плотность и количество капилляров; снижается количество и функция митохондрий; нарушается окислительная способность. В соответствии с изменениями окислительного профиля меняется метаболизм мышц конечностей в состоянии покоя: снижается концентрация высокоэнергетических фосфатов и активность аэробных ферментов. Кроме того, повышается активность промежуточных маркеров гликолиза, таких как лактатдегидрогеназа [179].

Основные причины дисфункции периферических скелетных мышц.

Низкий уровень физической активности наблюдается у большинства у больных ХОБЛ. Считается, что основной причиной снижения толерантности к физическим нагрузкам у больных ХОБЛ является одышка, однако в ряде исследований было показано, что довольно высокий процент пациентов ограничивает свою активность не по причине одышки, а из-за слабости мышц нижних конечностей [180]. Снижение толерантности к физической нагрузке не только ограничивает активность больных в повседневной жизни, но и напрямую связано с высоким риском обострений ХОБЛ [103].

По некоторым данным, снижение толерантности к физической нагрузке является фактором риска смерти, независимо от тяжести обструкции, ИМТ и возраста больных. Например, в исследовании 144 пациентов ХОБЛ с низкой толерантностью к физической нагрузке, оцененной с помощью теста с 6-минутной ходьбой, летальный исход был зафиксирован у 31 больных ХОБЛ в течение 5 лет. Причем у пациентов, не способных пройти 100 м, уровень смертности в течение первого года приближался к 90%. В отличие от них больные

с такими же показателями ОФВ₁, но сумевшие пройти 400 м, имели значительно более высокие показатели выживаемости [200].

Предметом обсуждения в последние годы является природа миопатии, качественные изменения структуры миоцитов и их влияние на мышечную дисфункцию. В качестве доказательств развития миопатии при ХОБЛ приводятся следующие аргументы:

1) мышечная функция (сила или выносливость) не коррелирует или плохо коррелирует со степенью физической активности, оцененной с помощью вопросников или измерений;

2) при одинаково низкой физической активности наблюдаются различия между функцией мышц и/или ее структурой у пациентов ХОБЛ и здоровых лиц;

3) при тренировках некоторые характеристики улучшаются, но не меняется мышечная типология (не увеличивается доля волокон I типа, что обычно наблюдается у здоровых лиц);

4) слабость четырехглавой мышцы имеется при любой тяжести ХОБЛ [179].

Гипоксия способствует снижению синтеза мышечных белков и уменьшению мышечной массы, в то время как ацидоз в условиях гиперкапнии ведет к мышечному протеолизу [248]. Известно, что гипоксия стимулирует использование организмом дополнительных, анаэробных источников энергии – расщепления гликогена до молочной кислоты. Анаэробный порог у больных ХОБЛ низкий: накопление лактата происходит при значительно меньших физических нагрузках, по сравнению со здоровыми лицами [201]. Основным способом удаления лактата из организма является его нейтрализация бикарбонатом с образованием воды и CO₂. Если у здоровых лиц легкие легко справляются с выведением CO₂ из организма, то у больных ХОБЛ в результате бронхообструкции и изменения механики дыхания этот процесс нарушен [201].

Системное воспаление характерно для пациентов с ХОБЛ и сопровождается увеличением уровней С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α периферической крови [35, 228]. Наличие местного воспаления в скелетных мышцах у пациентов с ХОБЛ до сих пор остается спорным вопросом [179]. В то

время как одни исследования показывают повышенный уровень экспрессии ФНО- α в периферических мышцах пациентов с ХОБЛ [188], другие не демонстрируют аналогичных результатов [41, 46]. Предположение о том, что системное воспаление способствует дисфункции скелетных мышц у пациентов с ХОБЛ, подтверждается тем фактом, что многие провоспалительные цитокины могут отрицательно влиять на скелетную мускулатуру посредством активации протеолиза мышц и ингибирования синтеза белка [89]. Например, повышенный уровень ФНО- α в крови способствуют истощению мышц [155]. По некоторым данным, у больных со стабильной ХОБЛ уровни ИЛ-6 и ФНО- α были повышены и обратно коррелировали с мышечной силой квадрицепса и трицепса [245], СРБ был обратно связан с силой бицепса [99].

Несбалансированный окислительный стресс определяется как дисбаланс между окислителями и антиоксидантами в пользу первых и может увеличивать деградацию протеинов мышц, нарушая их целостность [178]. Повышенный уровень окислительного стресса был продемонстрирован у широкой популяции пациентов с ХОБЛ во многих исследованиях [44, 45, 46, 98, 210] и был ассоциирован с тяжестью заболевания [44, 98, 202;]. По некоторым данным, маркеры окислительного стресса обратно коррелируют с несколькими клиническими и физиологическими параметрами пациентов с ХОБЛ, такими как физическая активность, состав тела и сила четырехглавой мышцы бедра [44, 98]. Кроме того, выполнение физических упражнений пациентами с ХОБЛ приводило к снижению показателей окислительного дисбаланса [210].

Сама болезнь – ХОБЛ, а также хроническая гипоксия и глюкокортикоидная терапия могут способствовать снижению уровня тестостерона и развитию гипогонадизма. Однако результаты поперечных исследований дают достаточно противоречивые данные о взаимосвязи между уровнем тестостерона сыворотки крови и параметрами функции мышц конечностей [178]. Более интересным представляется изучение миостатина (представителя семейства трансформирующих факторов роста- β), оказывающего негативное воздействие на пролиферацию миобластов. У пациентов с ХОБЛ выявлено повышение

транскрипции мРНК миостатина и экспрессии этого белка в четырехглавой мышце, а также повышение уровня миостатина сыворотки крови [178].

Энергетический дисбаланс может привести к атрофии мышц конечностей. Он связан с воздействием комплекса факторов, включая плохое питание, повышенный расход энергии, несоответствие между синтезом и распадом мышечного белка, усиление липолиза, увеличение медиаторов воспаления. Тахипноэ приводит к росту энергетических затрат организма, а также к снижению потребления пищевых продуктов. Для сохранения энергии пациент с ХОБЛ становится менее активным, что наблюдается не только во время обострения, но и в течение месяца после него. Пациенты с частыми обострениями хуже восстанавливают свое физическое состояние, чем больные с редкими обострениями ХОБЛ. Все это приводит к дисфункции и атрофии мышечной ткани при ХОБЛ, что особенно выражено у пациентов со сниженным ИМТ [204].

Постоянное или частое использование СГК приводят к выраженной атрофии скелетных мышц. Механизмы воздействия включают нарушение образования сократительных белков и подавление регуляторных процессов инсулиноподобного фактора роста-1, усиление протеолиза вследствие повышенного уровня миостатина [215].

Дефицит витамина D связан с мышечной дисфункцией независимо от возраста и распространен среди больных ХОБЛ. По некоторым данным, у 60–70% пациентов с тяжелой ХОБЛ уровень 25ОНD ниже 20 нг/мл [178].

Исследование периферических скелетных мышц.

Обычно для описания мышц в норме и патологии используют 2 основные характеристики – силу и массу.

Сила является основным показателем мышечной функции. Снижение силы (динопения) неодинаково в различных группах мышц. Наиболее уязвимы мышцы нижних конечностей, но также нарушения возникают и в мышцах верхних конечностей, особенно в проксимальных отделах [178]. Снижение силы кисти связано с повышенным риском повторной госпитализации по поводу обострения

ХОБЛ [235]. По данным исследования González С. с соавт., дисфункция периферических скелетных мышц является фактором риска тяжелых обострений ХОБЛ, требующих госпитализации [112]. Установлена взаимосвязь между динопенией квадрицепса и повышенной летальностью больных ХОБЛ, и наоборот, прирост силы четырехглавой мышцы бедра на 10% приводил к снижению летальности среди этой группы больных на 9% [225]. Принято считать, что динопения мышц у пациентов ХОБЛ является отражением потери мышечной массы, однако в ряде исследований данная взаимосвязь не была подтверждена [217], что указывает на необходимость более комплексной оценки скелетной мускулатуры у данной группы больных.

Низкая мышечная масса (атрофия) или потеря массы тела является распространенным патологическим явлением при ХОБЛ и считается предиктором неблагоприятного исхода [179]. Однако оценка ИМТ не дает полного представления об изменениях состава тела, так как патологическая потеря массы скелетных мышц не всегда сопровождается снижением жировой ткани. Более надежным показателем в комплексной оценке качества жизни и прогноза больных ХОБЛ является исследование тощей массы [133, 216]. У пациентов с ХОБЛ атрофия скелетных мышц встречается по данным различных исследований в 4–35% случаев [233] и диагностируется у более чем 1/4 больных с нормальным ИМТ [233]. Частота атрофии мышц возрастает при утяжелении течения ХОБЛ [233], что наиболее выражено у женщин – каждая вторая пациентка группы D имеет низкую мышечную массу [179]. Получены данные о связи низкой мышечной массы с увеличением летальности больных ХОБЛ [216].

Таким образом, термин «мышечная дисфункция», который часто используется для описания мышечных нарушений, на наш взгляд, не полностью отражает все патологические процессы, происходящие в периферической скелетной мускулатуре при ХОБЛ. Развиваются не только функциональные нарушения мышц, но и количественные и качественные их изменения, которые ассоциированы со снижением толерантности к физическим нагрузкам, с частыми обострениями заболевания, в том числе тяжелыми (требующими госпитализаций),

а также с увеличением летальности таких больных. Более правильным, по нашему мнению, является использование термина «саркопения», который отражает процесс ремоделирования скелетных мышц, включает в себя как мышечную дисфункцию, так и снижение массы скелетных мышц, а в тяжелых случаях, потерю работоспособности.

Саркопения – это прогрессирующее генерализованное заболевание скелетной мускулатуры, которое связано с высоким риском неблагоприятных исходов, в том числе падениями, переломами, инвалидностью и смертностью [81]. Термин «саркопения» (от греческих слов «*sarx*» и «*penia*», что буквально означает «потеря плоти») получил свое распространение в медицине относительно недавно. Впервые он был предложен I. H. Rozenberg в 1989 г. и применялся для описания возрастной потери мышечной массы [211]. В последующем было показано, что многие генетические факторы, образ жизни, воздействие окружающей среды, наличие хронических заболеваний вносят свой вклад и ускоряют развитие саркопении независимо от возраста. Поэтому в 2010 году Европейской рабочей группой по саркопении у пожилых людей (EWGSOP) было предложено диагностировать саркопению не только у пациентов старше 65 лет, но и у более молодых лиц, имеющих определенные факторы риска. В связи с этим выделяют первичную саркопению (связанную с возрастом) и вторичную саркопению (обусловленную иными причинами кроме возраста) [80]. Вторичная саркопения менее изучена, известно, что она развивается на фоне различных патологических состояний и заболеваний, в том числе при тяжелой бронхолегочной патологии. Основными причинами саркопении являются возраст, воспалительные и невоспалительные заболевания, гиподинамия и нарушения питания [80].

Следует выделять острую (длительностью < 6 мес) и хроническую (≥ 6 месяцев) саркопении. Острая саркопения обычно связана с острым заболеванием или травмой и является обратимым состоянием. Хроническая саркопения сопутствует ряду различных воспалительных и невоспалительных заболеваний, ухудшая прогноз пациентов [81]. Эта классификация призвана подчеркнуть необходимость регулярного обследования на саркопению лиц с факторами риска

развития данного заболевания и повысить настороженность врачей в отношении хронического течения саркопении. Ожидается, что такой скрининг будет способствовать раннему началу лечения, которое поможет предотвратить или отсрочить развитие хронической саркопении и связанных с ней неблагоприятных последствий. Для диагностики саркопении разработан простой алгоритм, который позволяет выявить данное заболевание на ранней стадии, и может применяться в комплексной оценке больных ХОБЛ.

Очевидно, что своевременная диагностика саркопении необходима, поскольку наличие данного заболевания влечет за собой высокие индивидуальные, социальные и экономические потери при отсутствии лечения [186]. Саркопения: увеличивает риск падений и переломов [214]; ухудшает физическую активность [176]; ассоциируется с сердечно-сосудистыми [39] и респираторными заболеваниями [60], когнитивными нарушениями [72]; приводит к ухудшению качества жизни больных [49]; приводит к потере независимости и потребности в постороннем уходе [222]; увеличивает летальность [84].

Саркопения влечет за собой большие финансовые потери со стороны систем здравоохранения, так как увеличивает частоту госпитализаций больных, затраты на стационарное лечение [70]. Расходы на госпитализацию пациентов с любой нозологией и саркопенией значительно выше, чем лиц с той же нозологической формой, но без саркопении независимо от возраста [221]. Снижение скорости походки и увеличение времени выполнения теста «встать со стула» у пожилых людей в домах престарелых являются потенциальными предикторами инвалидности и связаны с более низким качеством жизни и более высокими затратами на лечение в этих целевых группах [186].

Исследования саркопении у больных ХОБЛ только начинаются и количество их не велико. В основном, они проводились с использованием ранее принятого алгоритма EWGSOP 2010 г. [80]. По данным Jones и соавт., среди 622 амбулаторных пациентов (средний возраст составил 71 год) Великобритании со стабильной ХОБЛ частота саркопении составила 14,5% и была связана с тяжестью обструкции по критериям GOLD (увеличивалась вдвое при крайне

тяжелой бронхообструкции (20,1%)) по сравнению с больными с легкой и умеренной обструкцией (9,9%), а также с возрастом пациентов вне зависимости от пола и статуса курения. Пациенты с саркопенией имели большее снижение толерантности к физической нагрузке и качества жизни по сравнению с больными без саркопении [140].

В исследовании австралийцев 65 лет и старше саркопения диагностировалась у 6,4% мужчин и 9,3% женщин [247]. Аналогичный анализ проводился в Бразилии и включал 91 пациента с ХОБЛ вне обострения, средний возраст составил 67 лет; саркопения наблюдалась у 39,6% больных вне зависимости от пола и статуса курения. Однако в этом исследовании не была установлена связь с тяжестью заболевания или ОФВ1 [79]. Распространенность саркопении среди южнокорейских пациентов со стабильной ХОБЛ составила 25% и коррелировала с уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α), тяжестью заболевания, а также была связана с высоким риском летальности [66]. Эти данные подтверждаются результатами ранее проведенного исследования Landi F. и соавт., показавшими, что саркопения связана с повышенным риском смертности от всех причин [154].

Диагностика саркопении.

Термин «саркопения» используется не только для описания снижения мышечной массы, как это иногда ошибочно полагают. EWGSOP рекомендует прежде всего оценивать мышечную силу (наиболее важный показатель дисфункции мышц), более того, в клинической практике этого достаточно для поиска возможных причин и коррекции проводимой терапии [82].

Первый алгоритм диагностики саркопении, опубликованный в 2010 г. включал в себя измерение только трех показателей: скорости походки, силы рук и мышечной массы. Диагноз саркопении устанавливался при наличии сниженной мышечной массы в сочетании по крайней мере с 1 из 2 критериев – низкой мышечной силой и/или нарушением мышечной функции. Наличие всех 3

критериев свидетельствовало о тяжелой степени саркопении, только одного – о пресаркопении [80].

Согласно современным рекомендациям EWGSOP2 2018 г., большое значение уделяется скринингу саркопении, что позволяет определить дальнейшую необходимость применения функциональных тестов и инструментальных методов исследования. Рекомендовано измерять силу мышц не только рук, но и ног, что значительно повышает вероятность диагностики динопении, учитывая неравномерное снижение силы в различных группах мышц при ХОБЛ. Диагноз полностью подтверждается только при уменьшении мышечной массы. Оценка тяжести саркопении по алгоритму EWGSOP2 2018 г. в отличие от рекомендаций EWGSOP 2010 г. включает в себя несколько способов оценки физической работоспособности пациентов, что позволяет чаще диагностировать тяжелую стадию саркопению у больных ХОБЛ.

Диагностика саркопении не требует дорогостоящих методов исследования и специальной подготовки врачей, но позволяет провести комплексную оценку скелетной мускулатуры. Диагностический алгоритм EWGSOP2 применим для исследования как первичной саркопении, так и вторичной саркопении, в том числе у больных ХОБЛ.

На сегодняшний день имеется широкий выбор тестов и инструментов для определения саркопении в клинической практике и в научных исследованиях. Выбор конкретного способа диагностики может зависеть от состояния самого пациента, оснащенности медицинской организации, цели тестирования (выявление саркопении, динамика заболевания).

а) Скрининг саркопении.

В клинической практике обследование на саркопению рекомендуется проводить всем пациентам, которые имеют «знаки саркопении» (падения, чувство слабости, медленную скорость походки, затруднение при вставании со стула, потерю веса или снижение мышечной массы). Для этой цели EWGSOP2 рекомендует использовать анкету SARC-F (assistance in walking, rise from a chair, climb stairs, falls) для скрининга мышечной дисфункции и оценки вероятности

саркопении в рутинной практике. Опросник прост в применении и не отнимает много времени у пациента. SARC-F имеет низкую-умеренную чувствительность и очень высокую специфичность для прогнозирования низкого уровня мышечной силы и неблагоприятного прогноза [176].

б) Исследование мышечной силы.

Наиболее простым и доступным способом оценки мышечной силы является кистевая динамометрия. Показано, что низкие показатели кистевой динамометрии ассоциированы с более длительным лечением в стационаре, снижением качества жизни пациентов и смертностью. Сила мышц кисти умеренно коррелирует с силой мышц ног, поэтому может использоваться в качестве основного показателя мышечной силы в рутинной практике [129]. Для оценки силы мышц ног (квадрицепса) EWGSOP2 рекомендует использовать тест «встать со стула», который не требует специального оборудования и подготовки [81].

в) Исследование мышечной массы.

«Золотыми стандартами» для оценки мышечной массы являются МСКТ и МРТ. Однако эти методы исследования требуют использования дорогостоящего оборудования и специальных программ, а применение МСКТ сопровождается высокой лучевой нагрузкой, что ограничивает их использование в рутинном исследовании мышц. Кроме того, пороговые значения мышечной массы для этих измерений еще точно не установлены [81].

На результаты биоимпедансного анализа (БИА) влияет уровень гидратации тканей. Данный инструмент не измеряет массу мышц сразу, а демонстрирует электрическую проводимость различных типов тканей, на основании чего можно сделать вывод о количестве жировой и мышечной масс, воды в организме человека. Оборудование БИА доступно и портативно, поэтому может применяться в клинической практике, однако пока нет достаточного количества исследований, позволяющих определить конкретные стандарты в отношении мышечной массы у определенных групп населения [81].

На сегодняшний день наиболее предпочтительным методом количественного определения мышечной массы считается двухэнергетическая

рентгеновская абсорбциометрия с использованием программы «Все тело». О количестве мышц можно судить как по общей массе скелетных мышц тела, так и по индексу аппендикулярной тощей массы (ИАТМ). Поскольку мышечная масса коррелирует с размером тела, необходимо сделать поправку ИАТМ на рост в квадрате (ИАТМ/м²), вес (ИАТМ/кг) или ИМТ (ИАТМ/кг/м²) [81].

г) Оценка тяжести саркопении (тесты на физическую работоспособность).

Физическая работоспособность была определена как объективно измеренная функция всего тела, связанная с перемещением в пространстве. Это многомерная концепция, которая включает в себя не только мышцы, но и центральную и периферическую нервные системы, в том числе баланс [50]. Физическую работоспособность можно оценить с помощью нескольких методов, например, по скорости походки, тесту SPPB (short physical performance battery), тесту «встань и иди» и другим [81]. Не всегда есть возможность объективно оценить физические показатели пациента, например, если двигательные нарушения обусловлены поражением центральной или периферической нервных систем.

Ремоделирование дыхательных мышц при ХОБЛ.

Грудные мышцы относятся к поперечнополосатой мускулатуре, а значит, могут подвергаться функциональным изменениям и атрофии при ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ, вентиляционная механика изменяется в результате статической легочной гиперинфляции, которая модифицирует геометрию грудной клетки и укорачивает длину диафрагмы, а также воздействует на другие респираторные мышцы. Кроме того, грудные мышцы должны преодолевать увеличенную работу дыхания, возникающую из-за больших инспираторных нагрузок, вызванных ограничением воздушного потока [151, 216, 230, 236]. Наконец, сходные этиологические факторы, влияющие на патологические изменения периферических мышц, могут также в различной степени влиять на дыхательные мышцы при ХОБЛ: сигаретный дым, гипоксия, гиперкапния и ацидоз, метаболические нарушения, несбалансированное питание, генетические факторы, системное воспаление, возраст,

наличие сопутствующих заболеваний, частые обострения ХОБЛ, снижение физической активности [151, 216, 230, 236]. Эти изменения являются основными причинами дисфункции и атрофии респираторных мышц при ХОБЛ. Тем не менее, также было показано, что у пациентов с ХОБЛ дыхательные мышцы подвергаются положительной адаптации (подобной тренировке), которая делает эти мышцы, особенно диафрагму, более устойчивыми к усталости по сравнению с силой диафрагмы, развиваемой здоровыми субъектами при выполнении аналогичных дыхательных маневров [151, 216, 230, 236]. Исходя из этого, состояние грудных мышц у больных ХОБЛ зависит от баланса между воздействием вредных факторов и компенсаторными возможностями адаптивных механизмов, которые также могут различаться во время стабильного состояния и обострения у одного и того же пациента.

У больных ХОБЛ возникает некий «порочный круг». С одной стороны, дисфункция дыхательных мышц (ДДМ) является одной из основных причин хронической дыхательной недостаточности у пациентов с ХОБЛ, особенно на поздних стадиях. С другой стороны, обострения ХОБЛ представляют собой основной системный фактор, который одинаково влияет как на периферические мышцы, так и на дыхательные мышцы у таких больных. [64, 234]. Таким образом, комплексная оценка скелетной мускулатуры при ХОБЛ должна включать в себя исследование основных параметров респираторных мышц, а именно силу и количество (площадь).

а) Оценка силы дыхательных мышц.

Сила мышц вдоха и выдоха отражается давлением, развивающимся в грудной клетке при дыхании. Учитывая этот факт, канадскими физиологами под руководством J. Milic-Emili в начале 70-х годов прошлого века был предложен принцип измерения окклюзионного давления [187]. Первоначально метод использовался преимущественно для оценки центральной регуляции дыхания [32]. Позднее была разработана методика оценки индексов МИД (максимальное инспираторное давление) и МЭД (максимальное экспираторное давление) в полости рта, характеризующих усилия мышц вдоха и выдоха. Она основана на измерении

окклюзионного давления, т.е. максимальных статичных давлений, которые пациент создает при закрытых дыхательных путях во время максимального вдоха и максимального выдоха [32].

б) Оценка площади грудных мышц по компьютерной томографии.

Практическим методом количественной оценки сегментарной мышечной массы является мультиспиральная компьютерная томография, которая считается золотым стандартом для измерения мышц [114, 157]. Было показано, что площадь поперечного сечения мышц, взятая из одного осевого среза МСКТ органов грудной клетки, отражает показатели общей скелетной массы тела [183].

Результаты исследований показывают, что у пациентов с ХОБЛ низкая ППС грудных мышц связана с тяжестью основного заболевания, выраженностью одышки, низкой толерантностью к физической нагрузке [184] и неблагоприятным прогнозом у таких больных [227]. Интересно, что каждое увеличение ППС грудных мышц в среднем на 10 см² было достоверно связано с уменьшением индекса BODE (Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise) на 0,8 единицы. Кроме того, статистически значимые связи между ППС и основными клиническими параметрами ХОБЛ сохранялись даже после поправки на ИМТ [184].

1.3. Оценка качества жизни больных саркопенией

На сегодняшний день влияние саркопении на качество жизни мало изучено. Качество жизни, согласно определению ВОЗ, представляет собой восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами. Качество жизни, связанное со здоровьем, определяется физическими, социальными и эмоциональными факторами, имеющими для человека существенное значение и оказывающими влияние на него [229]. Оценка качества жизни с помощью специального опросника позволяет контролировать эволюцию болезни, а также воздействие проводимой терапии на основные показатели здоровья человека [207]. В 2015 году С. Beaudart и соавт. разработали опросник SarQoL® (Sarcopenia and

Quality of Life – Саркопения и качество жизни (URL: www.sarqol.org), специфичный для пациентов с саркопенией. SarQoL® первоначально был предложен на французском языке, а впоследствии был переведен и на другие языки в 21 стране Европы. Также готовится перевод еще в 13 странах. Согласно официальному документу EWGSOP2, SarQoL® рекомендован для оценки качества жизни пациентов с саркопенией [81]. В 2018 году с нашим участием была проведена языковая адаптация и валидация опросника SarQoL® на российской выборке [25].

1.4. Синдром остеосаркопении при ХОБЛ

Саркопения часто сочетается с остеопорозом, особенно у лиц, страдающих хроническими заболеваниями, что приводит к падениям и переломам у таких больных, ухудшая их прогноз. По некоторым данным, костно-мышечное взаимодействие осуществляется с помощью биологически активных веществ, продуцируемых костной и мышечной тканью, которые в будущем могут стать потенциальными биомаркерами и мишенями для таргетной терапии [226]. Саркопения и остеопороз имеют общие патофизиологические механизмы развития, факторы риска, подходы к диагностике и лечению, однако это относительно новая область исследования, которая недостаточно изучена. Одним из возможных механизмов считают повышение концентрации воспалительных цитокинов в сыворотке крови, преимущественно ИЛ-6 и ФНО- α [91], которые связаны с системной воспалительной реакцией. Мышечная ткань участвует в секреции некоторых активных молекул, которые влияют на костный обмен, например, инсулиноподобного фактора роста-1, остеоглицина, иризина, остеоонектина, фактора роста фибробластов-2, миостатина и других [226].

Учитывая многочисленные доказательства того, что изменения костной плотности тесно связаны с состоянием скелетной мускулатуры, а сочетанное поражение скелетной и мышечной систем сопряжено с более высоким риском неблагоприятных исходов, введен новый термин: «остеосаркопения». На сегодняшний день не существует каких-либо дополнительных критериев для

определения остеосаркопии, кроме комбинации клинических данных (низкоэнергетические переломы) и/или сниженной МПК при ДРА (Т-критерий < -1 стандартного отклонения) и наличия саркопии. Другими словами, остеосаркопия диагностируется при сочетании саркопии с остеопенией или остеопорозом [127, 128].

В настоящее время исследований по распространенности остеосаркопии немного, и выполнены они в общей популяции. Так, немецкие ученые Drey M. с соавт. при изучении уровня физической работоспособности и метаболизма костной ткани обнаружили, что распространенность остеосаркопии у пожилых людей составила 27,9% (19 из 68). Больные остеосаркопией имели низкие показатели физической работоспособности (сила рук, тест «встать со стула») [93], уровня остеокальцина, который стимулирует пролиферацию β -клеток и секрецию инсулина, а также оказывает прямое влияние на рост мышечной массы [185]; повышенные уровни маркеров костного обмена в сыворотке крови (С- и N-концевых телопептидо коллагена 1-го типа (СТХ и NTX)) [93]. Недавние исследования в Австралии показали, что примерно в 40% случаев у пациентов, имеющих падения в анамнезе, диагностировали остеосаркопию [127], в основном это были женщины, имеющие сниженный ИМТ. У больных остеосаркопией распространенность падений и переломов, инвалидизации и смертности была выше, чем у лиц без остеосаркопии [195]. По данным корейских ученых, при обследовании 324 пациентов с переломом бедра у 93 (28,7%) была установлена остеосаркопия. Годовая смертность от остеосаркопии была выше (15,1%), чем в других группах: не имеющих костно-мышечных нарушений – 7,8%; при изолированном остеопорозе – 5,1%; страдающих только саркопией – 10,3%. Пациенты с остеосаркопией имели в 1,8 раза более высокий уровень смертности, чем лица без остеосаркопии [246].

Учитывая тяжелые последствия остеосаркопии, понимание патофизиологии и диагностики данного синдрома, а также его нефармакологического и фармакологического ведения является задачей огромной

важности. Снижение МПК и саркопения являются хроническими прогрессирующими и взаимно усугубляющими заболеваниями.

В настоящее время данных по распространенности и проявлениям остеосаркопии у больных ХОБЛ в литературе не найдено. Ожидается, что остеосаркопения является часто встречающимся синдромом при ХОБЛ, и, вероятно, связана не только с возрастом, но и с тяжестью течения основного заболевания, нарушениями легочной функции, частотой и тяжестью обострений, а также ассоциирована с ремоделированием дыхательных мышц. Очевидно, что развитие остеосаркопии у больных ХОБЛ оказывает значимое влияние на физическую активность и качество жизни данных пациентов, ухудшает их прогноз и увеличивает экономические потери.

Резюме. Численность больных ХОБЛ с каждым годом увеличивается, и несмотря на совершенствование патогенетической терапии, инвалидизация и смертность от данного заболевания по-прежнему остаются на высоком уровне. Очевидно, что на прогноз пациентов с ХОБЛ оказывают влияние не только показатели легочной функции, частота и тяжесть обострений, но и наличие системных осложнений и коморбидных заболеваний. Внелегочные проявления, которые могут возникать при ХОБЛ, включают саркопению и остеопороз, а также сочетание этих заболеваний – остеосаркопению. Патологические процессы, затрагивающие мышечную и костную ткани, не только способствуют дисфункции скелетных мышц, снижению физической активности, развитию низкотравматических переломов, и как следствие, ухудшению качества жизни таких больных, но и считаются определяющим фактором смертности при ХОБЛ, независимо от выраженности обструкции воздушного потока.

Исследования по остеосаркопии у больных ХОБЛ ограничены. На сегодняшний день не известна частота и основные факторы риска развития остеосаркопии у пациентов с ХОБЛ, а также взаимосвязь между характеристиками остеосаркопии и клиническими, функциональными параметрами пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Однако

уже сейчас можно предполагать, что остеосаркопения у больных ХОБЛ приводит к повышению риска смертности, т. к. является самостоятельным предиктором падений, приводящим к возникновению переломов при минимальной травме, а значит, инвалидизации и увеличению коморбидности. Всё это диктует необходимость разработки и внедрения методов диагностики остеосаркопии в клиническую практику с целью ранней диагностики и улучшения качества оказания специализированной помощи населению.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ» (главный врач, отличник здравоохранения, заслуженный работник здравоохранения РФ Назарова И.А.) в период с 2017 по 2020 гг. Исследование одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (протокол заседания Этического Комитета N 201 от 19.10.2020г.).

2.1. Дизайн исследования

Исследование представляло собой одномоментное поперечное исследование

В связи с поставленными задачами проводилось одномоментное поперечное исследование, в которое было включено 132 пациента с ХОБЛ вне обострения, следующих параметров: клинических и анамнестических данных, респираторного и нутритивного статусов, показателей МПК и саркопении, силы респираторных мышц, площади грудных мышц по МСКТ, лабораторных данных (костных биохимических маркеров, 25ОНД сыворотки крови), частоты переломов, данных опросников и шкал (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; SARC-F - Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs, Falls, ДРА – двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; МПК – минеральная плотность кости; ИАТМ – индекс аппендикулярной тощей массы; ПРМ - полуколичественная рентгеноморфометрия; МИД – максимальное инспираторное давление; МЭД - максимальное экспираторное давление; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ОП - остеопороз

2.2. Материалы исследования

Участие в исследовании было предложено 217 пациентам с ХОБЛ, направленным на консультацию в ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ».

Критерии включения:

- пациенты обоего пола с документированной ХОБЛ вне обострения по рекомендациям GOLD, 2017;
- наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, подписанное лично пациентом

Критерии исключения:

- отказ пациента от исследования;
- тяжелая сопутствующая патология;
- наличие злокачественных опухолей в последние 5 лет;
- терапия антиостеопоротическими препаратами в течение последних 5 лет (бисфосфонаты, альфакальцидол, терипаратид, деносумаб, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, менопаузальная заместительная гормональная терапия;
- применение добавок кальция и витамина D на момент исследования;
- злоупотребление алкоголем;
- психические заболевания;
- наличие других заболеваний или состояний, вызывающих развитие вторичного остеопороза, помимо ХОБЛ и терапии СГК.

Добровольное информированное согласие было подписано 187 больными, таким образом, отклик составил 86,2%. Критерии исключения были зафиксированы у 105 пациентов.

Таким образом, в исследование вошли 132 пациента вне обострения ХОБЛ (102 мужчины / 30 женщин, средний возраст $67,6 \pm 8,2$ года).

2.3. Методы исследования

2.3.1. Клинический осмотр

По данным анамнеза (опрос пациента и информация из медицинской документации) оценивали: длительность заболевания; статус и длительность табакокурения, количество выкуриваемых сигарет в сутки. Индекс табакокурения (пачка/лет) определялся по формуле: количество сигарет в день умножали на число лет табакокурения и делили на 20.

А, В, С, D оценка ХОБЛ по рекомендациям GOLD 2017 г. проводилась на основании выраженности симптомов при помощи модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета – Modified British Medical Research Council questionnaire (mMRC) [30] и вопросника CAT – COPD Assessment Test [119]; количества обострений в предшествующем году, в том числе приведших к госпитализации [111].

Также анализировались следующие данные: прием системных и ингаляционных глюкокортикоидов (дозы, схемы приема); сведения о перенесенных переломах (количество, локализации, возраст, в котором они произошли, уровень травмы); сведения о сопутствующих заболеваниях. Всем пациентам проводилась оценка индекса коморбидности Чарлсона [73]. Нутритивный статус анализировали при помощи индекса массы тела (ИМТ, кг/м²). Низкими считали показатели менее 18,5 кг/м², высокими – более или равно 25 кг/м².

При анализе результатов измеренного роста уточнялся максимальный рост в молодом возрасте (25 лет) и/или при последнем предыдущем измерении роста. Снижение роста на 2 см и более за 1–3 года или на 4 см и более за всю жизнь, невозможность полностью распрямиться при обследовании свидетельствовало о возможном наличии компрессионных переломов тел позвонков. Также компрессионные переломы позвонков предполагались в случае наличия складок кожи на спине и боках, уменьшении расстояния между реберными дугами и

ребрами подвздошных костей меньше ширины 2 пальцев, кифотической деформации грудной клетки, относительном увеличении живота в объеме, относительном удлинении конечностей и укорочении грудной клетки [18].

2.3.2. Специальные методы, применяемые в пульмонологии

Пульсоксиметрию проводили на воздухе в состоянии покоя при отсутствии оксигенотерапии. Для этого использовали портативный напалечный пульсоксиметр (УХ302 Армед, China).

Тип дыхательной недостаточности (ДН) определяли по газовому составу артериальной крови: SpO₂ менее 95%, pO₂ менее 80 мм рт. ст. для гипоксемической ДН (1-го типа), pCO₂ более 45 мм рт. ст. для гиперкапнической ДН (2-го типа) [23]. Забор артериальной крови осуществляли с помощью автоматически наполняющихся шприцев (PICO70® Radiometer, Дания) из лучевой артерии. Исследование проводили на анализаторе крови (RAPIDLab® 1200 Systems, Siemens, Германия). В анализ также включали электролитный состав крови (калий, натрий, ионизированный кальций), pH и уровень лактата. У больных, получающих оксигенотерапию, данное исследование осуществлялось не ранее, чем через 15 минут после ее временного прекращения.

Исследовали показатели функции внешнего дыхания (ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ) после пробы с бронхолитическим препаратом, кривая «поток – объём», определяемые при спирографии на аппарате Master Screen Body (“Erich Jaeger”, Германия) по стандартной методике Kamoun R. et al., 2018. При анализе легочных объемов использовали должные значения, которые рассчитывались по формулам, рекомендуемым Американским Торакальным Обществом и Европейским Респираторным Обществом (2005 г.) [36]. Для исследования использовались только лучшие значения ФВД при стабильном состоянии пациента. До исследования отменяли ингаляции бронходилататоров в зависимости от длительности их действия. Измерения проводили в положении сидя. Пациенты были тщательно проинструктированы о порядке проведения

процедуры и обучены выполнению дыхательных маневров. Диагноз ХОБЛ был установлен всем больным на основании снижения ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 0,7 после пробы с бронходилататором. Также 65 пациентам на том же аппарате дополнительно оценивали диффузионную способность легких по монооксиду углерода (ДСЛ), проводили бодиплетизмографию для измерения внутригрудного объема газа (ВГО), остаточного объема легких (ООЛ), общей емкости легких (ОЕЛ), анализировали долю ООЛ в ОЕЛ по стандартной методике.

2.3.3. Исследование костной системы

Согласно рекомендациям ВОЗ, диагноз остеопороза устанавливали по результатам ДРА аксиального скелета (поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра) и клинически на основании низкоэнергетического перелома (тел позвонков, проксимального отдела бедренной кости) в анамнезе [243].

Исследование минеральной плотности костной ткани.

Оценку МПК проводили методом ДРА в заднепередней проекции поясничного отдела позвоночника и в проксимальном отделе бедренной кости (шейка бедра (Neck) и общий показатель (Total)). Изучали как абсолютные значения (г/см^2), так и относительные (Т- и Z-критерии) в зависимости от возраста пациента. Т-критерий показывает, на какое количество стандартных отклонений от соответствующей нормы МПК у исследуемого выше или ниже среднего показателя нормальной пиковой костной массы, т. е. сравнение со средним значением для того возраста, в котором МПК в данном участке скелета достигает максимума (20–29 лет). Z-критерий показывает, на какое количество SD МПК исследуемого выше или ниже среднего показателя лиц аналогичного возраста. Значения $< -1 \text{ CO}$, но $> -2,5 \text{ SD}$ считали остеопенией. Диагностику остеопороза проводили следующим образом: 1) у женщин в пери- и постменопаузе и мужчин ≥ 50 лет по Т-критерию $\leq -2,5 \text{ SD}$; 2) у пациентов такого же возраста, но

принимающих длительно (≥ 3 мес.) СГК, диагноз глюкокортикоидного остеопороза выставляли при показателях Т-критерия $\leq -1,5$ SD; 3) у мужчин в возрасте моложе 50 лет и женщин в пременопаузе диагноз ОП ставили только при наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе, МПК оценивали по Z-критерию, снижение которого $\leq -2,0$ SD свидетельствовало о низкой плотности костной ткани для данного хронологического возраста [21; 143].

Диагностика переломов тел позвонков.

Для исключения компрессионных переломов тел позвонков проводили полуколичественный морфометрический анализ по Дженанту в рамках рентгенографии или рутинной ДРА по программе VFA – vertebral fracture assessment [160] (Рисунок 2).

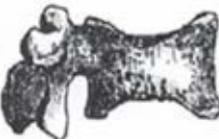
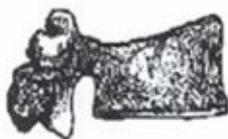
Норма (0 степень)	Передняя деформация	Средняя деформация	Задняя деформация
			
Перелом 1-й степени (начальная деформация, снижение высоты тела на 20%)			
Перелом 2-й степени (средневыраженная деформация, снижение высоты тела на 20-40%)			
Перелом 3-й степени (выраженная деформация, снижение высоты тела позвонка более 40%)			

Рисунок 2 – Классификация переломов 1-й, 2-й и 3-й степени по Н.К. Genant и соавт. [107, 108]

К низкоэнергетическим переломам относят наличие хотя бы одного компрессионного перелома тела позвонка или перелома шейки бедра, а также других переломов, не соответствующих тяжести травмы [18]. Переломы тел позвонков диагностировали на основании снижения высоты тела позвонка (компрессионной деформации) в переднем, среднем или заднем отделах на 20% и более при исключении других невоспалительных и воспалительных заболеваний позвоночника [107].

Исследование костных биохимических маркеров, витамина D сыворотки крови.

Исследования костных маркеров (остеокальцина, СТХ) и уровня 25ОНД в сыворотке крови было проведено 77 больным ХОБЛ (58% общей выборки) при помощи иммуноанализа на анализаторе COBAS 6000 (ROCHE).

Остеокальцин (основной маркер костеобразования) и СТХ (маркер костной резорбции) определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа «сэндвичевый» – 2-сайтового иммуноанализа, специфичного для интактного остеокальцина (1–49) и фрагмента (1–43). Уровень 25ОНД исследовали методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах. Забор крови производился в семь часов утра у больных в положении лежа или сидя в вакуумную пробирку.

Дефицит витамина D определялся как уровень 25ОНД в сыворотке крови менее 20 нг/мл, выраженный дефицит – менее 10 нг/мл, «недостаточность» витамина D – при показателях 20–30 нг/мл, а нормальный уровень – более 30 нг/мл [18]. Референсными значениями принимали для СТХ у мужчин 0–0,3 нг/мл, у женщин – 0–0,28 нг/мл; для остеокальцина у мужчин в возрасте до 50 лет – 14–42 нг/мл, старше 50 лет – 14–46 нг/мл, у женщин в постменопаузальном периоде – 15–46 нг/мл [181, 192].

2.3.4. Исследование скелетной мускулатуры

Исследование силы респираторных мышц.

Силу дыхательных мышц измеряли при помощи бодиплетизмографа Master Screen Body (“Erich Jaeger”, Германия), который был оснащен модулем определения силы дыхательной мускулатуры. Для исследования силы респираторных мышц больным необходимо было в положении сидя выполнить принудительный максимальный вдох с целью определения максимального МИД и выдох с последующей оценкой МЭД при закрытом мундштуке. Проводилось не менее 5 дыхательных маневров от уровня функциональной остаточной емкости. Для предотвращения утечки воздуха использовался носовой зажим. Пробы прекращали после достижения различий между тремя максимальными значениями менее 20%, и регистрировали максимальное значение давления. Нормативы максимальных инспираторных и экспираторных давлений в полости рта представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Расчет нормальных показателей максимальных инспираторных и экспираторных давлений в полости рта для мужчин и женщин разных возрастных групп [95; 240].

Категории пациентов	МИД, см вод. ст.	МЭД, см вод. ст.
Мужчины 18–65 лет	$142 - 1,03 \times \text{возраст}^*$	$180 - 0,91 \times \text{возраст}$
Мужчины 65–85 лет	$-153 + 1,3 \times \text{возраст}$ $- 0,29 \times \text{масса тела}$	$219 - 2,12 \times \text{возраст}$ $+ 0,34 \times \text{масса тела}$
Женщины 18–65 лет	$-43 + 0,71 \times \text{рост}$	$3,5 + 0,55 \times \text{рост}$
Женщины 65–85 лет	$-96 + 0,81 \times \text{возраст}$ $- 0,29 \times \text{масса тела}$	$347 - 0,295 \times \text{возраст}$ $+ 0,26 \times \text{масса тела}$
<i>Примечание.</i> * – в уравнения вводится возраст в годах, масса тела – в кг, рост – в см		

Оценка площади грудных мышц.

Оценка площади поперечного сечения (ППС) грудных мышц проводилась при помощи МСКТ органов грудной клетки согласно методу Rozenberg и соавт. [212]. Программа для просмотра и анализа медицинских изображений стандарта DICOM Vidar Dicom Viewer версия 3 позволяла оценить ППС больших и малых грудных мышц, межреберных, параспинальных, передних зубчатых, широчайших мышц спины. Определялся срез на уровне бифуркации трахеи, затем на панели инструментов выбирали функцию «Замкнутый карандаш» или «Перо» для рисования от руки и очерчивали границы каждой мышцы. Когда очерченная область замыкалась, на экране автоматически отображалась ее площадь (мм²), которая фиксировалась в протокол.

Диагностика саркопении.

Мы провели сравнительный анализ диагностической ценности алгоритмов 2010 и 2018 гг. на выборке больных ХОБЛ. Для диагностики саркопении у пациентов с ХОБЛ оценивали основные параметры периферической скелетной мускулатуры: сила (как наиболее надежный показатель мышечной функции), масса и работоспособность (функция). Перед проведением обследования на саркопению мы убеждались в стабильном состоянии пациентов и физической возможности выполнения функциональных проб и тестов.

Оценка параметров саркопении по алгоритму EWGSOP 2010 г.

Алгоритм диагностики саркопении 2010 г. состоял из трех этапов: 1) определение скорости походки, 2) измерение силы рук, 3) анализ массы периферических скелетных мышц (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Алгоритм диагностики саркопении EWGSOP 2010 г. [80]

Определение скорости походки.

Согласно алгоритму EWGSOP 2010 г., обследование было начато с измерения скорости походки пациентов, которая фиксировалась при прохождении больным дистанции в 4 метра с максимальной скоростью [198]. Показатель скорости походки $\leq 0,8$ м/с считался сниженным [80].

Исследование мышечной силы.

При скорости ходьбы $> 0,8$ м/с проводили динамометрию для оценки мышечной силы рук с помощью автоматического кистевого динамометра (МЕГЕОН 34090, Россия). Сначала настраивалось расстояние между рукояткой и роликом таким образом, чтобы пациенту было удобно обхватить рукоятку прибора одной рукой, согнутой в локте под прямым углом. Далее динамометр включался кнопкой «START», выбиралась единица измерения в кг, когда на дисплее появлялось значение «0.0», пациент должен был сжать рукоятку прибора с максимальным изометрическим усилием, которое поддерживалось в течение приблизительно 5 сек. На дисплее автоматически фиксировалось значение максимальной силы сжатия. Таким образом проводилось 3 попытки, выбиралось лучшее значение. Значения < 30 кг для мужчин и < 20 кг для женщин свидетельствовали об уменьшении силы рук [80].

Исследование мышечной массы.

Для оценки массы периферических скелетных мышц всем больным, у которых наблюдалось снижение силы рук или скорости походки, проводили ДРА по программе «Все тело» на денситометре (Prodigy Advance, США), который позволял оценить не только минеральную плотность костной ткани, но и композиционный состав тела. Саркопению диагностировали на основании подсчета ИАТМ, который определялся по соотношению суммарной тощей массы верхних и нижних конечностей (кг) к росту, возведенному в квадрат (m^2) (Рисунок 4).

Patient:		Patient ID:	
Birth Date:		Reading Physician:	
Height / Weight: 165,0 cm 56,8 kg		Measured: 24.10.2018 11:52:59 (13,60)	
Sex / Ethnic: Male White		Analyzed: 24.10.2018 11:53:50 (13,60)	

BODY COMPOSITION							
Region	Tissue ¹ (%Fat)	Region (%Fat)	Tissue ¹ (g)	Fat ¹ (g)	Lean ¹ (g)	BMC (g)	Total Mass (g)
Left Arm	21,8	20,7	3 336	726	2 610	177	3,5
Left Leg	19,6	18,6	7 814	1 533	6 281	418	8,2
Left Trunk	22,1	21,7	13 951	3 078	10 873	237	14,2
Left Total	20,7	20,0	26 893	5 572	21 321	983	27,9
Right Arm	21,7	20,6	3 501	761	2 741	187	3,7
Right Leg	19,6	18,6	7 943	1 559	6 383	431	8,4
Right Trunk	22,1	21,7	14 262	3 146	11 115	255	14,5
Right Total	20,6	19,8	27 992	5 765	22 227	1 066	29,1
Arms	21,7	20,6	6 837	1 487	5 350	363	7,2
Legs	19,6	18,6	15 757	3 093	12 664	849	16,6
Trunk	22,1	21,7	28 213	6 225	21 988	492	28,7
Android	22,4	22,3	4 839	1 085	3 755	28	4,9
Gynoid	27,8	27,2	7 827	2 179	5 648	198	8,0
Total	20,7	19,9	54 885	11 338	43 548	2 049	56,9

$$5,350 + 12,664 / 1,65^2 = 6,62 \text{ кг/м}^2$$

Рисунок 4 – Пример расчета индекса аппендикулярной тощей массы (ИАТМ)

По рекомендациям EWGSOP 2010 г., диагноз саркопении устанавливали при величине ИАТМ $\leq 7,26 \text{ кг/м}^2$ и $\leq 5,45 \text{ кг/м}^2$ для мужчин и женщин соответственно в сочетании по крайней мере с 1 из 2 критериев – низкой мышечной силой (кистевая динамометрия) или нарушением мышечной функции (скорость походки) [80].

Диагностика тяжелой саркопении.

Наличие у больного низких показателей мышечной массы, силы рук и скорости походки свидетельствовало о тяжелой степени саркопении [80].

Оценка параметров саркопении по алгоритму EWGSOP2 2018 г.

Диагностика саркопении по алгоритму EWGSOP2 2018 г. состояла из 4 этапов: 1) проведение скрининга на саркопению; 2) оценка вероятности саркопении при исследовании мышечной силы; 3) подтверждение диагноза саркопении при исследовании мышечной массы; 4) оценка тяжести саркопении при помощи функциональных тестов (Рисунок 5).

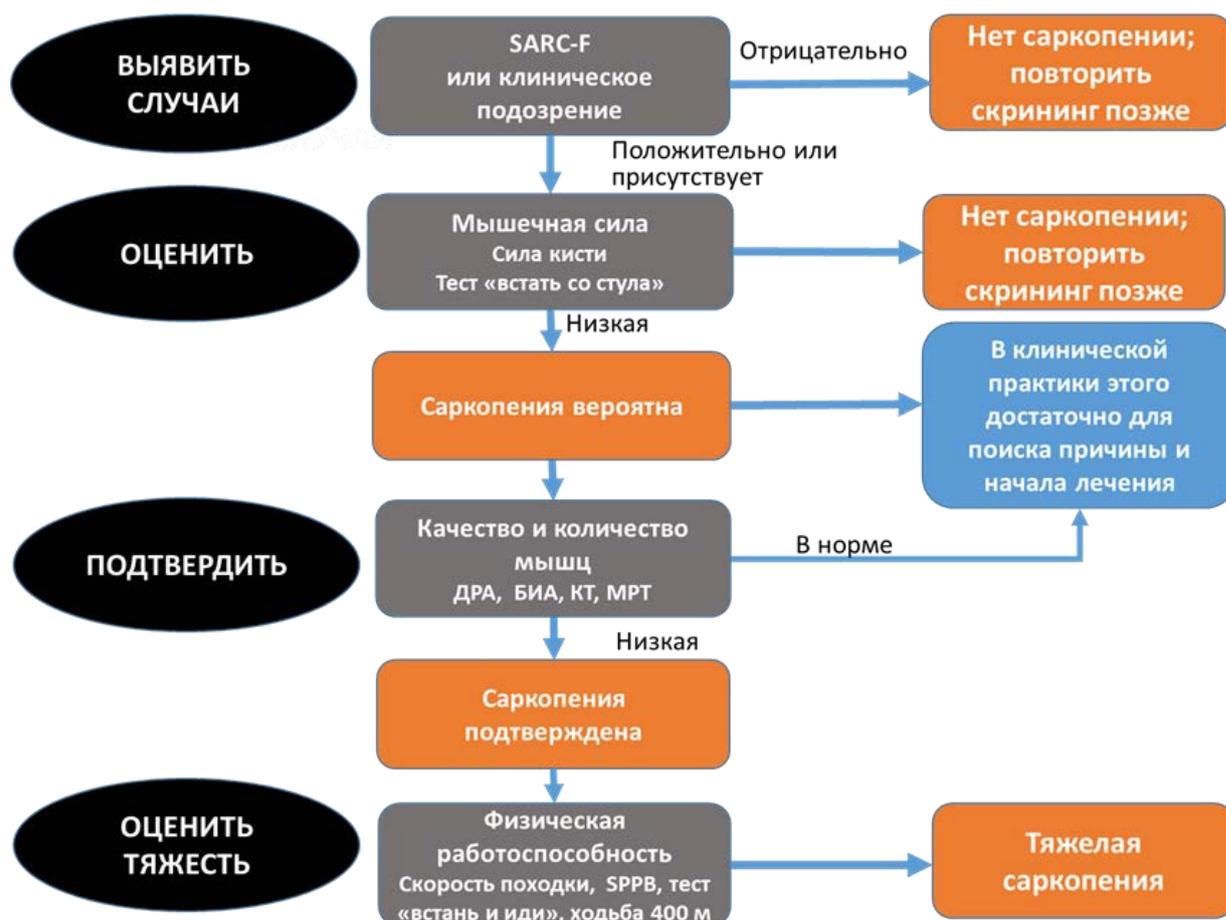


Рисунок 5 – Алгоритм диагностики саркопении EWGSOP 2018 г. [81]

Скрининг саркопении.

Всем больным проводили скрининг на саркопению при помощи опросника SARC-F (assistance in walking, rise from a chair, climb stairs, falls), который заполнялся пациентами самостоятельно. Опросник состоит из 5 простых вопросов, на каждый из которых предлагается три варианта ответов (Рисунок 6) [20, 176].

Компоненты	Вопросы	Градации
Сила	Насколько сложно для Вас поднять и пронести 10 фунтов (4,5кг)?	0=не сложно 1=с некоторым трудом 2=не могу или с большим трудом
Прогулки	Насколько сложно для Вас совершать прогулки вокруг дома?	0=не сложно 1=с некоторым трудом 2=не могу или с большим трудом
«Встать со стула»	Насколько сложно для Вас встать со стула или с кровати?	0=не сложно 1=с некоторым трудом 2=не могу или с большим трудом
Подъем по лестнице	Насколько сложно для Вас подняться на 1 лестничный пролет или на 10 ступеней?	0=не сложно 1=с некоторым трудом 2=не могу или с большим трудом
Падения	Сколько раз Вы падали за последний год?	0=не было падений 1=1-3 падения 2=4 и более

Рисунок 6 – Опросник SARC-F. Адаптировано из [20, 176]

За каждый ответ участник исследования получал определенное количество баллов (от 0 до 2), затем баллы за ответы суммировались. Сумма баллов ≥ 4 указывала на высокий риск саркопении у пациента [176], таким больным проводилось исследование силы периферических скелетных мышц.

Исследование мышечной силы (оценка вероятности саркопении).

Мышечная сила рук, измеренная при помощи кистевого динамометра, < 27 кг для мужчин и < 16 кг для женщин считалась сниженной. Для оценки силы мышц ног, а именно квадрицепса, использовали тест «встать со стула». Суть метода заключается в измерении времени, в течение которого пациент переходит из положения сидя в положение стоя и обратно – всего 5 раз, при этом не помогая себе руками. Если выполнение данного упражнения занимало более 15 секунд, или больной не в состоянии был подняться со стула без помощи рук, то диагностировали снижение силы квадрицепса [81].

Изменение показателей кистевой динамометрии и\или теста «встань со стула» свидетельствовали о пресаркопении или вероятной саркопении, таким пациентам проводили измерение мышечной массы для подтверждения диагноза саркопении [81].

Исследование мышечной массы (подтверждение саркопении).

Саркопению диагностировали на основании снижения ИАТМ/м² $\leq 7,0$ кг/м² у мужчин и $\leq 5,45$ кг/м² у женщин [81].

Оценка тяжести саркопении (тесты на физическую работоспособность).

Физическую работоспособность и функцию мышц оценивали с помощью теста SPPB (short physical performance battery), теста «встань и иди» и определения скорости походки [81].

SPPB – это комплексный тест, который включает в себя измерение скорости походки, проверку на баланс, выполнение теста «встать со стула». Минимальное число баллов равно 0, максимальное число 12. Оценка ≤ 8 баллов свидетельствовала о плохой работоспособности (URL: https://research.ndorms.ox.ac.uk/prove/documents/assessors/outcomeMeasures/SPPB_Protocol.pdf) [81].

В тесте «Встань и иди» пациенту необходимо было встать со стула, пройти 3 метра, затем вернуться и сесть обратно. Время, затраченное на выполнение данного теста ≥ 20 секунд, указывало на снижение физической работоспособности [81].

Низкие показатели тестов (хотя бы одного), оценивающих физическую работоспособность у пациентов с подтвержденной саркопенией, свидетельствовали о тяжелом ее течении [81].

Толерантность к физической нагрузке дополнительно оценивали при проведении теста с 6-минутной ходьбой, который выполнялся в соответствии с рекомендациями Американского Торакального Общества [36].

2.3.5. Оценка качества жизни больных с саркопенией

Оценку качества жизни пациентов с саркопенией проводили с помощью валидизированной русскоязычной версии опросника SarQoL® [25], который заполнялся больным самостоятельно. Опросник состоит из 55 позиций, преобразованных в 22 вопроса, и включает 7 основных доменов дисфункции, обусловленных саркопенией: физическое и ментальное здоровье, движение, состав тела, функциональность, ежедневная активность, активный отдых и страхи. Ответы оценивали по шкале от 0 (наихудшее качество жизни) до 100 (наилучшее качество жизни). Анализировали как общий показатель, так и отдельные по каждому домену [49].

2.3.6. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 (США). Данные были проанализированы на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения и представлены как среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (25-й; 75-й квартили ($Q1$; $Q3$)). Для анализа категориальных переменных в подгруппах использовался χ^2 или точный метод Фишера. Мерой риска являлось отношение шансов (ОШ, 95%-й доверительный интервал (95%-й ДИ)), вычисляемое с помощью таблиц сопряженности и логистического регрессионного анализа. Взаимосвязи между количественными данными оценивали с помощью корреляционного анализа по Пирсону и Спирмену. Оценка силы выявленных корреляционных зависимостей проводилась по шкале Чеддока. Для прогнозирования вероятности возникновения некоторого события по известным значениям нескольких признаков-предикторов применялся множественный логистический регрессионный анализ. Чувствительность и специфичность предполагаемой модели анализировали при помощи ROC (Receiver Operator Characteristic) анализа.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общая характеристика группы

В исследование было включено 132 пациента вне обострения ХОБЛ (102 мужчины / 30 женщин), в возрасте от 43 до 87 лет, соответствующих критериям включения и не имеющих критерии исключения (Таблица 2). Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с критериями GOLD 2017 г. [111].

Таблица 2 – Исходные демографические, анамнестические, клинические и лабораторные параметры пациентов с ХОБЛ (n=132), M±SD или Me (Q1; Q3)

Параметр	Общее (n=132)	Мужчины (n = 102)	Женщины (n = 30)
Возраст, годы	67,6 ± 8,2	67±8,2	66,8±7,8
ИМТ, кг/м ²	25,9 (22;30,4)	25,2 (20,9; 29,6)	29 (24,4; 33,8)
Индекс коморбидности Чарлсона	4,49 ± 1,6	4,5±1,6	4,3±1,6
Индекс табакокурения, пачка/лет	40 ± 12,9	43,7±11,9	34±13,7
Табакокурение в настоящем, абс (%)	83 (62,9)	65 (63,7)	18 (60)
Табакокурение в прошлом, абс (%)	49 (37,1)	37 (36,3)	12 (40)
Длительность ХОБЛ, годы	10 (5;10)	9 (5;10)	10 (6,5;12,3)
Прием СГК, абс (%)	30 (22,7)	23 (22,5)	7 (23,3)
Суточная доза СГК, мг	10 (5;12,5)	10 (5;13,1)	7,5 (3,8;15)
Длительность приема СГК, годы	2 (1;5)	2 (1;5)	4 (1,5;13,5)
Суммарная доза СГК за год, мг	300 (150;675)	300 (150;900)	300 (150;600)
Прием ИГКС, абс (%)	80 (60,6)	63 (61,8)	17 (56,7)
Длительность приема ИГКС, годы	10 (5;10)	8 (5;10)	10 (7,8;12,5)
Уровень 25ОНД сыворотки крови, нг/мл	13,2 (12;18,7)	13,4 (12;18,7)	13 (11,9;18,7)
<i>Примечание: **-уровень значимости различий p<0,01, *-уровень значимости различий p<0,05</i>			

Пациенты обоего пола не различались по возрасту, ИМТ, индексу коморбидности Чарлсона, статусу табакокурения, длительности ХОБЛ, сведениях о приеме СГК, в том числе дозе и длительности приема, уровню 25ОНД сыворотки крови. Однако были установлены статистически значимые различия по индексу табакокурения, который у мужчин были выше ($p = 0,001$), и длительности приема ИГКС (более длительный прием ИГКС наблюдался у женщин ($p = 0,03$)).

Все пациенты были разделены на группы А, В, С, D и на 2 основных преимущественных фенотипа: эмфизематозный и бронхитический (Таблица 3).

Таблица 3 –Интегральная оценка по GOLD пациентов с ХОБЛ (n=132)

Показатель	Данные пациентов			p
	Общий (n=132)	Мужчины (n=102)	Женщины (n=30)	
Преимущественный фенотип ХОБЛ, абс (%)				
Бронхитический	76 (57,6)	54 (52,9)	22 (73,3)	0,040
Эмфизематозный	56 (42,4)	48 (47,1)	8 (26,7)	
Группы ХОБЛ, абс (%)				
А	30 (22,7)	20 (19,6)	10 (33,3)	0,406
В	32 (24,2)	22 (21,6)	5 (16,7)	
С	33 (25,0)	32 (31,4)	7 (23,3)	
Д	37 (28,0)	28 (27,5)	8 (26,7)	
Число обострений за последние 12 мес., абс. M±SD	2 (1; 4)	2 (1; 4)	1(1; 4)	0,525
Число обострений с госпитализацией за последние 12 мес., абс. M±SD	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1(1; 2)	0,742
mMRC, степень M±SD	2 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,802
САТ, баллы, Me (Q1; Q3)	10 (8,0; 22)	10(8; 21,5)	9 (8; 24)	0,776

Больные ХОБЛ не различались по группам А, В, С, D, числу обострений за год, в том числе заканчивающихся госпитализацией, данным по опросникам mMRC и CAT. Несмотря на то, что бронхитический фенотип ХОБЛ преобладал как у мужчин, так и у женщин, было выявлено, что преимущественно эмфизематозный фенотип ХОБЛ встречался почти в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин (ОШ 1,8 (95%-й ДИ 0,94–3,3), $p = 0,04$), а, соответственно, преимущественно бронхитический – чаще у женщин, чем у мужчин (ОШ 1,4 (95%-й ДИ 0,54–0,96), ($p = 0,04$)). В группах А, В, С, D пациенты значимо не различались (Таблица 4).

Таблица 4 – Критерии нормального распределения Колмогорова–Смирнова больных ХОБЛ в группах А, В, С, D

	Группа А	Группа В	Группа С	Группа D	p
Возраст	67±6,9	67,5±7,1	70±7,3	66±8,5	0,559
Мужчины/женщины, абс.	20/10	27/5	26/7	29/8	0,406
Индекс коморбидности Чарлсона	4±1,3	5±1,7	4±1,7	4±1,7	0,288

Все пациенты с ХОБЛ групп А, В, С, D были сопоставимы по полу, возрасту и индексу коморбидности Чарлсона.

Всем пациентам проводилась оценка индекса массы тела, по результатам которой у 11 больных были установлены низкие показатели ИМТ (8,3%), у 47 (35,6%) – нормальные, а у большей части ИМТ был выше нормы (74 пациента; 56,1%).

3.2. Исследование респираторной функции

Исследование респираторной функции при помощи спирометрии было проведено 132 пациентам, бодиплетизмографии и диффузионной способности легких (ДСЛ) – 65 больным (Таблица 5).

Таблица 5 – Результаты спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионной способности легких, Me (Q1; Q3)

Параметр	Данные пациентов
ОФВ ₁ , % должн.	47 (29; 64)
Внутригрудной объем газа (ВГО), % должн.	180 (134,8; 209,3)
ДСЛ, % должн.	48,4 (37,7; 69,7)
Остаточный объем легких (ООЛ), % должн.	198,5 (158; 257)
ООЛ/общая емкость легких (ОЕЛ), % должн.	147 (122,7; 166,9)

По данным спирометрии у всех пациентов после пробы с бронхолитиком выявлялось снижение ОФВ₁ в среднем до 47% от должного, что характеризует тяжелую степень обструкции дыхательных путей. Увеличение средних показателей ВГО, ООЛ и ООЛ/ОЕЛ подтверждало наличие эмфиземы, а снижение ДСЛ свидетельствовало о нарушении транспорта кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану, что характерно для больных ХОБЛ.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от выраженности бронхообструкции (Таблица 6).

Таблица 6 – Показатели степени тяжести бронхообструкции пациентов с ХОБЛ (n=132), M±SD или Me (Q1; Q3)

Показатель	Количество пациентов, абс (%)
Тяжесть обструкции	
Легкая	30 (22,7)
Средней тяжести	30 (22,7)
Тяжелая	37 (28,0)
Крайне тяжелая	35 (26,5)

В группах с легкой и умеренной обструкцией дыхательных путей наблюдалось равное количество пациентов (n = 30), несколько большее число больных имели тяжелую (n = 37) и крайне тяжелую бронхообструкцию (n = 35). Группы мужчин и женщин статистически значимо не различались по выраженности БОС (p = 0,248).

3.3. Оценка газового состава артериальной крови

У 121 больного ХОБЛ была проведена оценка газового состава артериальной крови и показателей кислотно-щелочного состояния. У 49 пациентов (37,1% общей выборки) определялась гипоксемическая дыхательная недостаточность, а у 29 больных (22% общей выборки) – гиперкапническая ДН, из них 13 пациентов (9,8% общей выборки) имели рН < 7,38, что свидетельствовало об ацидозе. Дополнительно были проанализированы уровни лактата и ионизированного кальция в артериальной крови. Показатели лактата более 2,2 ммоль/л были зафиксированы у 19 пациентов (14,4%), что могло быть связано с тканевой гипоксией, в том числе мышечной ткани, развивающейся при ХОБЛ. Показатели ионизированного кальция в сыворотке крови были в пределах нормальных величин. Это исключало влияние других вторичных причин ОП, например, первичного гиперпаратиреоза.

3.4. Обследование на остеопению и остеопороз

3.4.1. Исследование минеральной плотности костной ткани

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Основные результаты представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Показатели минеральной плотности костной ткани (n = 132), Me (Q1; Q3), p>0,05

МПК	Мужчины	Женщины
L1–L4, г/см ²	1,006 (0,901; 1,174)	0,938 (0,866; 1,114)
L1–L4, T-критерий, CO	-1,800 (-2,700; -0,475)	-2,050 (-2,800; -0,675)
L1–L4, Z-критерий, CO	-1,200 (-2,150; -0,200)	-0,700 (-1,650; 0,550)
Neck, г/см ²	0,830 (0,732; 0,940)	0,750 (0,669; 0,850)
Neck, T-критерий, CO	-1,800 (-2,500; -1,000)	-2,000 (-2,750; -1,250)
Neck, Z-критерий, CO	-0,500 (-1,375; 0,175)	-0,850 (-1,100; -0,300)
Total, г/см ²	0,927 (0,787; 1,019)	0,811 (0,718; 0,956)
Total, T-критерий, CO	-1,100 (-2,150; -0,600)	-1,550 (-2,250; -0,475)
Total, Z-критерий, CO	-0,500 (-1,500; 0,200)	-0,550 (-0,925; 0,125)

Снижение показателей МПК регистрировали во всех точках оценки: как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедренной кости. Не было статистически значимых различий между пациентами мужского и женского пола по относительным показателям МПК (T-, Z-критерии).

По результатам ДРА большинство больных ХОБЛ (около 85%) в исследуемой выборке имели снижение МПК (Рисунок 7).

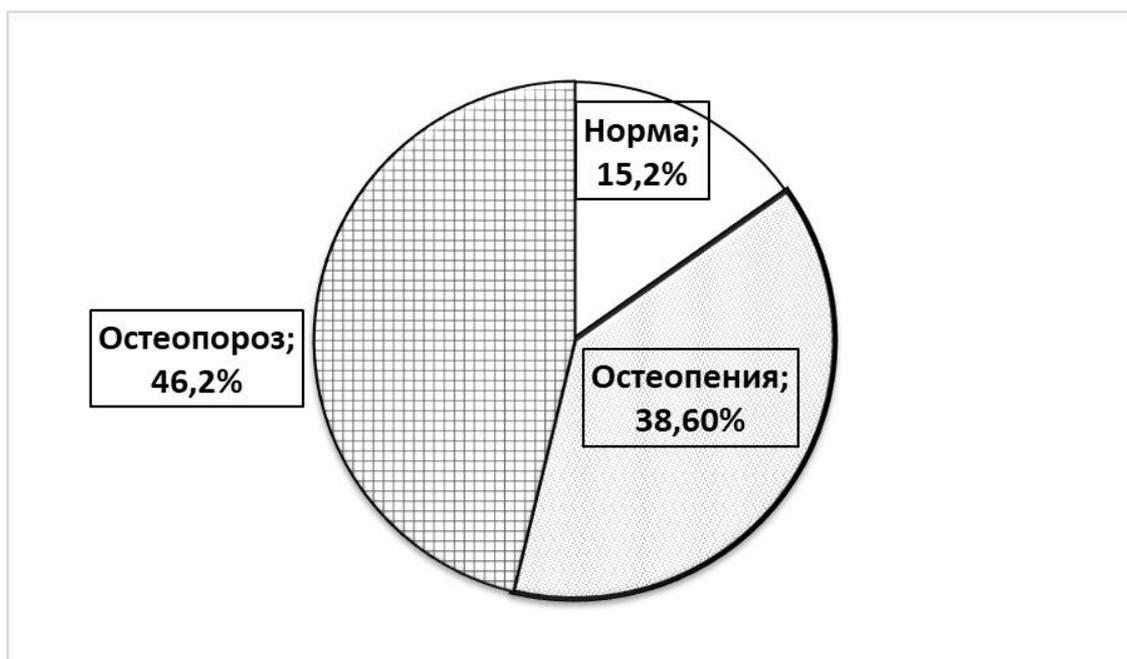


Рисунок 7 – Оценка минеральной плотности костной ткани у пациентов с ХОБЛ (n=132)

Остеопения (МПК < - 1, но более – 2,5 СО) установлена у 51 пациента (38,6%), а остеопороз (МПК < - 2,5 СО или при приеме СГК < - 1,5 СО) – у 61 больного (46,2%). ОП диагностировался примерно с одинаковой частотой как у мужчин (45%), так и у женщин (50%).

Результаты регрессионного анализа представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Основные предикторы остеопороза у пациентов с ХОБЛ

Параметры больных ХОБЛ	р	ОШ	95%-й ДИ	
			Верхний	Нижний
ИМТ, кг/м ²	0,011	1,12	1,03	1,2
Длительная терапия СГК (>3 мес.)				
Нет (сравнение)		1		
Да	0,04	2,70	1,01	7,1
ОФВ1, % должн.	0,001	1,04	1,01	1,06
Т6МХ, метры	0,04	1,05	1,0	1,09

При проведении множественного логистического регрессионного анализа основными факторами, влияющими на развитие ОП у больных ХОБЛ, являлись выраженность БОС, длительный приём СГК, низкий уровень физической активности по данным Т6МХ ($p < 0,05$), низкий ИМТ. Так при снижении ИМТ на 10 кг/м^2 , риск ОП возрастал в 11,12 раз, в случае длительного приема СГК – в 2,7 раз, а каждое снижение ОФВ1 на 10% увеличивало риск остеопороза в 10,4 раза, укорочение дистанции, пройденной за 6 минут на 10 метров – в 10,5 раз. Не было установлено статистически значимой взаимосвязи с полом, возрастом, группой ХОБЛ, фенотипом заболевания, применением ИГКС.

Таким образом, большая часть больных ХОБЛ имела низкие показатели МПК, причем почти у каждого второго пациента регистрировали остеопороз. ОП наблюдался при любой степени тяжести течения заболевания, но чаще встречался у больных со сниженной толерантностью к физической нагрузке, длительно принимающих системные глюкокортикоиды. На развитие ОП оказывали влияние выраженность БОС, ИМТ. Наши результаты согласуются с данными систематического обзора и метаанализа распространенности ОП и остеопении среди стабильных больных ХОБЛ, включившего в себя 18 работ по данной проблеме. Средняя распространенность зарегистрированной остеопении составила 39,91%, а ОП – 37,62% [55]. По данным зарубежных источников, основными факторами риска ОП у больных ХОБЛ являлись тяжелая и крайне тяжелая бронхообструкция, низкий ИМТ, прием СГК, частые обострения заболевания, а также женский пол [53, 57, 97, 102, 115, 121, 130, 219]. Мы не получили значимой взаимосвязи ОП с женским полом. По нашим данным, ОП диагностировался примерно с одинаковой частотой как у мужчин (45,09%), так и у женщин (50%). Возможно, это связано с небольшой выборкой лиц женского пола в нашем исследовании.

Несмотря на то, что в работе не было установлено влияния группы D по A, B, C, D оценке ХОБЛ на развитие остеопороза, очевидно, что постоянное и длительное применение СГК – основного фактора риска ОП, а также низкая физическая активность характерны именно для этой категории больных, которые

имеют выраженные симптомы заболевания, частые обострения, а значит, вынуждены постоянно обращаться за медицинской помощью. Нередко, к сожалению, практикуется назначение СГК не только для купирования симптомов обострения, но и амбулаторно в качестве базисного лечения вопреки существующим рекомендациям GOLD. Также, по нашим наблюдениям, многие пациенты самостоятельно прибегают к терапии системными глюкокортикоидами по причине того, что часто получают СГК во время госпитализаций и связывают данное лечение с улучшением самочувствия.

3.4.2. Остеопоротические переломы

Всем пациентам с ХОБЛ мы провели не только оценку МПК, но и диагностику переломов (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Частота остеопоротических переломов у пациентов с ХОБЛ (n=132)

Всего остеопоротические переломы были диагностированы у 35 пациентов (26,5%). Из них 18 больных (13,6%) сообщили о низкоэнергетических

компрессионных переломах позвонков и периферических переломах в анамнезе. У остальных 17 больных (12,9%) компрессионные переломы тел позвонков 2-й и 3-й степеней протекали бессимптомно и были обнаружены впервые при использовании полуколичественной морфометрии позвонков по Дженанту в рамках рутинной ДРА по программе VFA и/или при рентгенографии грудного (ThIV-ThXII) и поясничного (LI-LIV) отделов позвоночника в боковой проекции. Причем большинство этих больных имели более 1 перелома (10 пациентов; 58,8% лиц с впервые выявленными переломами позвонков). Общее количество пациентов, у которых были диагностированы множественные переломы не только позвонков, но и других локализаций составило 18 человек (13,6%).

Результаты сравнения МПК по Т-критерию у пациентов, не имеющих переломы, и с переломами показаны в Таблице 9.

Таблица 9 – Средний Т-критерий (SD) у пациентов без остеопоротических переломов и с переломами, Me (Q1;Q3), $p < 0,001$

Область исследования	Без переломов	С переломами
L1-L4	-1,6 (-2,5; -0,2)	-4,4 (-2,5; -0,8)
Neck	-1,6 (-2,4; -0,7)	-3,9 (-2,5; -1)
Total	-1,0 (-1,9; -0,5)	-4,2 (-2,05; -0,2)

В основном, переломы диагностировали у больных с МПК, соответствующей ОП (26 пациентов, 19,7%), однако у 9 (6,8%) – остеопении.

Несмотря на то, что низкоэнергетические переломы встречались у пациентов как с ОП, так и остеопенией, средний Т-критерий у больных с переломами был существенно ниже, чем у пациентов без переломов ($p < 0,001$).

Чаще всего встречались переломы позвонков ($n = 19; 14,4\%$). Основными локализациями были грудной (ThVII-ThIX ($n = 9$)) и поясничный (LI-LIII ($n = 8$)) отделы позвоночника. Несколько реже встречались низкоэнергетические переломы проксимального отдела бедренной кости ($n = 7; 5,3\%$), ребер (5

больных; 3,8%), дистального отдела лучевой кости ($n = 4$; 3,03%), хирургической шейки плечевой кости ($n = 1$; 0,8%), ключицы ($n = 1$; 0,8%).

Частота переломов зависела от тяжести заболевания и выраженности бронхообструкции ((Рисункок 9 и Рисунок10, соответственно).

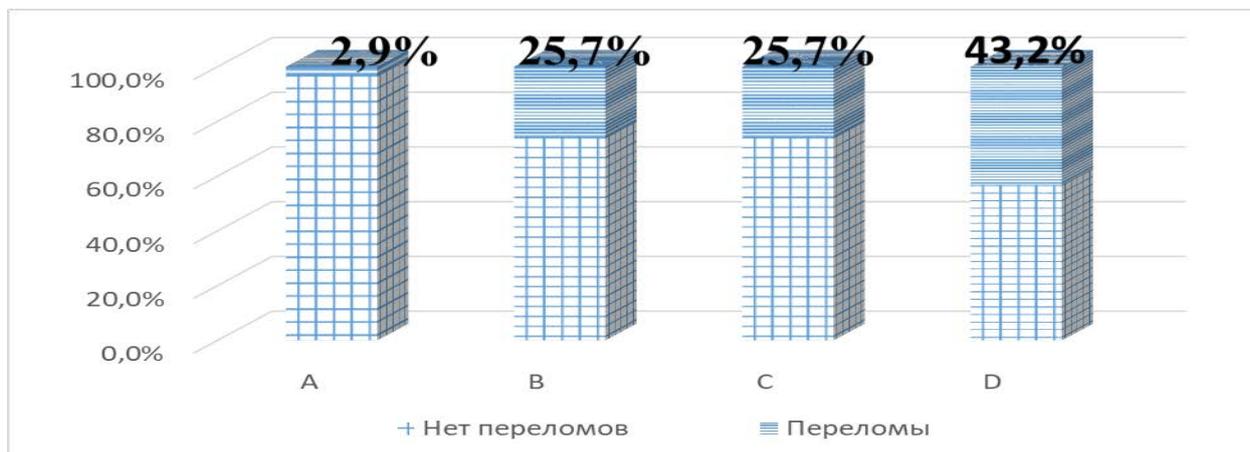


Рисунок 9 – Частота переломов в группах ХОБЛ ($n=132$)

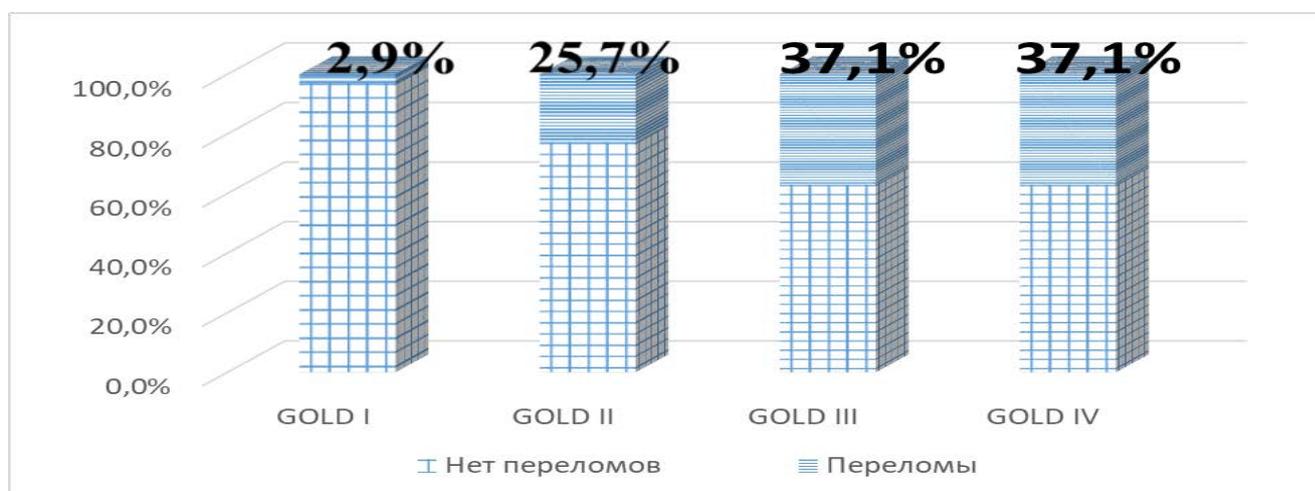


Рисунок 10 – Частота переломов в зависимости от выраженности обструкции дыхательных путей ($n=132$)

При анализе частот переломов в различных группах ХОБЛ наибольшее их количество было диагностировано в группе D – 43,2%, а наименьшее – в группе A (2,9%) (ОШ 14,9 (95%-й ДИ 1,39–158,5) ($p = 0,03$)). В группах B и C переломы встречались с одинаковой частотой – 25,7% случаев.

Риск переломов возрастал у больных с тяжелой и крайне тяжелой обструкцией дыхательных путей (37,1%), по сравнению с пациентами, имеющими легкую обструкцию (2,9%) (ОШ 29,4 (95%-й ДИ 0,4–30,5), $p = 0,003$). У больных с умеренной обструкцией дыхательных путей переломы встречались в 25,7% случаев.

Проанализированы основные факторы риска развития остеопоротических переломов при множественном регрессионном анализе (Таблица 10).

Таблица 10 – Взаимосвязь между клиническими, функциональными параметрами ХОБЛ и остеопоротическими переломами

Параметры больных ХОБЛ	p	ОШ	95%-й ДИ	
			Верхний	Нижний
Пол				
Женский (сравнение)		1		
Мужской	0,04	2,87	1,061	7,790
Длительность ХОБЛ	0,04	1,07	1,003	1,137
Тяжесть бронхообструкции				
GOLD I (сравнение)		1,0		
GOLD IV	0,003	29,41	0,4	30,5
Уровень витамина D крови, нг/мл	0,04	1,12	0,792	0,997

При введении параметров пациентов с ХОБЛ в множественную логистическую регрессионную модель помимо связи остеопоротических переломов с тяжестью бронхообструкции и группой ХОБЛ были установлены следующие факторы риска: мужской пол, длительность ХОБЛ, низкий уровень витамина D крови ($p < 0,05$). Так у больных ХОБЛ мужского пола риск развития остеопоротических переломов возрастал в 2,9 раз по сравнению с пациентами женского пола, а каждое снижение уровня витамина D в сыворотке крови на 10

нг/мл приводило к повышению риска низкоэнергетических переломов в 10,12 раз, увеличение длительности заболевания на 10 лет – в 10,7 раз

Взаимосвязи с ИМТ мы не получили, однако представленные выше результаты о корреляции между ОП и низким ИМТ позволяют предположить, что у больных с дефицитом массы тела риск развития остеопоротических переломов, которые являются основным клиническим проявлением ОП, выше, чем у пациентов с нормальной и повышенной массой тела. Переменная «прием СГК» также не имела большого значения для риска развития низкотравматических переломов у больных, вероятно, потому, что такие основные факторы риска, как тяжелая и крайне тяжелая обструкция дыхательных путей и группа D, как упоминалось выше, сопровождаются длительным применением СГК амбулаторно, а также частыми курсами глюкокортикоидов в стационарах. Известно, что в разработку диагностической модели прогнозирования вероятности развития перелома проксимального отдела бедренной кости у мужчин в возрасте до 70 лет вошли такие параметры, как наличие табакокурения в анамнезе и низкий уровень 25ОНD крови [26].

По нашим данным, более четверти пациентов с ХОБЛ имели остеопоротические переломы (26,5%), такие как компрессионные переломы тел позвонков позвонков, переломы шейки бедра и других локализаций. Переломы встречались при любой степени тяжести течения заболевания и выраженности БОС, однако чаще диагностировались у больных с ОФВ1 < 50% должн., с крайне тяжелым течением ХОБЛ, характеризующимся выраженной одышкой и частыми обострениями заболевания. Взаимосвязь переломов с тяжестью симптомов заболевания и вентиляционных нарушений объясняется, на наш взгляд, развитием «порочного круга», когда гипоксия, окислительный стресс и хроническое системное воспаление, характерные для данной группы больных, приводят к изменению архитектоники костной ткани, в свою очередь, низкоэнергетические переломы приводят к еще большему ограничению двигательной активности пациентов, вплоть до полной ее потери, тем самым нарушая механику дыхания, усугубляя респираторные симптомы. Следует отметить, что почти в 35% случаев

пациенты с остеопоротическими переломами имели показатели МПК выше значений, соответствующих ОП, что также свидетельствует в пользу не только количественных, но и качественных изменений костной структуры при ХОБЛ, а значит, требует особого внимания специалиста в отношении раннего выявления переломов у таких пациентов, независимо от показателей МПК. Это подтверждают и американские коллеги в работе, посвященной исследованию остеопороза у 255 больных ХОБЛ вне обострения. Авторы показали, что 70 больных (36,1%) имели низкоэнергетические переломы позвонков при МПК, не соответствующей ОП, причем у приблизительно 50% из них были определены множественные переломы позвонков [116]. Аналогичные данные были получены японскими учеными: при обследовании 136 пациентов ХОБЛ переломы позвонков были выявлены в 79,4% случаев, в то время как остеопороз, по результатам денситометрии, был диагностирован только в 38,8% случаев [237]. Интересно, что у пациентов с ХОБЛ МПК изменяется неодинаково в различных отделах скелета, так наиболее частой локализацией переломов у исследуемых больных являлся позвоночник, что подтверждают и другие исследователи [115, 131, 165]. Мы думаем, что ключевую роль в данном случае играет костно-мышечное взаимодействие, а именно изменение функции и плотности грудных мышц и мышц спины при ХОБЛ, которые будут продемонстрированы в работе далее.

Таким образом, наиболее оптимально у пациентов с ХОБЛ использовать комплексное обследование, включающее не только оценку МПК, но и полуколичественную рентгеновскую морфометрию по Дженанту независимо от параметров минеральной плотности костной ткани, учитывая высокую частоту переломов позвонков, в том числе множественных.

3.5. Исследование маркеров костного обмена и витамина D крови у пациентов с ХОБЛ

77 больным ХОБЛ (65 мужчин/12 женщин, средний возраст $67,4 \pm 8,7$ лет) был проведен биохимический анализ крови для оценки уровней 25ОНD, остеокальцина, С-концевого телопептида коллагена 1-го типа.

Известно, что результаты лабораторных исследований при первичном остеопорозе не имеют специфических изменений. Признаки нарушений фосфорнокальциевого обмена позволяют заподозрить другие заболевания, приводящие к снижению прочности скелета или причину вторичного остеопороза. Кроме того, лабораторные исследования позволяют уточнить противопоказания к назначению той или иной терапии.

В условиях отсутствия возможности проведения ДРА маркеры костного ремоделирования могут служить суррогатным критерием эффективности терапии, их уровень также повышается после переломов. Имеются убедительные доказательства того, что высокие показатели маркеров костного ремоделирования предсказывают более быструю потерю костной ткани [18], однако на сегодняшний день нет рекомендаций по использованию маркеров костного ремоделирования в качестве прогнозирующего фактора риска переломов, а также выбора типа терапии.

3.5.1. Оценка показателей костного обмена у пациентов с ХОБЛ

Уровень остеокальцина (маркер костного формирования) у пациентов был нормальным (20%) или сниженным (80%). Тенденция к снижению уровня остеокальцина в сыворотке крови наблюдалась у лиц, принимающих СГК, по сравнению с другими пациентами ($p = 0,07$). Повышение уровня СТХ (маркера костной резорбции) в сыворотке крови выше возрастных референсных значений отмечалось у всех 77 больных. Это свидетельствует о нарушении баланса между процессами формирования и резорбции в процессе костного ремоделирования.

Наши данные подтверждают результаты исследования Марданова О.А. с соавт., проводивших сравнение маркеров костного обмена (остеокальцина, СТХ) у мужчин с ХОБЛ старше 55 лет и женщин аналогичного возраста, не страдающих ХОБЛ, с длительностью постменопаузы более 5 лет. У больных ХОБЛ отмечались более низкий уровень остеокальцина и более высокий СТХ, чем у группы сравнения ($p < 0,05$) [17]. Аналогичные данные о значимом повышении уровня СТХ у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой были описаны и в других работах [11, 13, 28].

Выделяют несколько типов нарушения костного обмена при остеопорозе:

- 1) высокий костный обмен – высокая резорбция не компенсируется нормальным или повышенным процессом формирования;
- 2) низкий костный обмен – процесс резорбции находится на нормальном уровне, но имеется снижение процесса костеобразования;
- 3) диссоциация костного обмена – одновременно происходит ослабление остеогенеза на фоне усиления костной резорбции. Как правило, это встречается при глюкокортикоидном ОП.

Мы разделили пациентов в зависимости от вида костного обмена несмотря на то, что данная классификация условна и широко не используется в клинической практике. Кроме того, изменения костного метаболизма могут наблюдаться у одного и того же человека в различные периоды времени (Таблица 11).

Таблица 11 – Основные параметры пациентов с высоким костным обменом и диссоциацией (n=77)

Основные параметры	Высокий костный обмен (n = 21)		Диссоциация (n = 56)		p	
	Мужчины (n = 17)	Женщины (n = 4)	Мужчины (n = 48)	Женщины (n = 8)		
Приём SGK, абс.; %	2	2	15	2	0,4	
Приём ИГКС, абс.; %	10	3	35	6	0,4	
Остеопения, абс.; %	7	3	16	3	0,3	
Остеопороз, абс.; %	4	1	33	4	0,01	
Переломы, абс.; %	4	2	18	3	0,6	
Средний T-критерий, Ме (Q1; Q3)	L1-L4	-0,8 (-2,5; 0,9)	-0,5 (-2,6; 0,0;)	-2,2 (-3,4; -1,5)	-1,9 (-2,7; -0,2)	0,00 6
	Neck	-1,4 (-1,95; -0,4)	-1,1 (-2,9; -1,1)	-2,4 (-2,9; -1,4)	-2,0 (-3,0; -0,9)	0,00 3
	Total	-0,8 (-1,5; -0,6)	-1,2 (-2,1; -0,3)	-1,8 (-2,7; -1,0)	-1,3 (-2,8; -0,5)	0,00 4
<i>Примечание:</i> n – количество пациентов						

Низкий костный обмен не был определен в данной выборке пациентов с ХОБЛ. Высокий костный обмен наблюдался у 21 больного (27,3%) (17 мужчин, 4 женщины). Диссоциация была выявлена у 56 пациентов (72,7%) (48 мужчин и 8 женщины). У больных с диссоциацией костного обмена показатели МПК по T-критерию во всех точках исследования были значительно ниже, и остеопороз был диагностирован в 6,2 раза чаще, чем у больных с высоким костным обменом (ОШ 6,2 (95%-й ДИ 2,0–19,6) (p = 0,01)). По остальным параметрам, таким как

приём СГК и ИГКС, наличие переломов, статистически значимых различий между пациентами с различными типами костного обмена не определено.

Мы получили взаимосвязи остеокальцина и СТХ не только с МПК, но и другими параметрами пациентов с ХОБЛ (Таблица 12), а также показателями силы респираторных мышц (МИД, МЭД), массы и функции ПСМ (Таблица 13).

Таблица 12 – Основные корреляции между показателями костного обмена и параметрами пациентов с ХОБЛ

Параметры пациентов	СТХ, г	Остеокальцин, г
L _I -L _{IV} , г/см ²	-0,260	0,133
Neck, г/см ²	-0,355	0,103
Total, г/см ²	-0,369	0,155
ИМТ, кг/м ²	-0,249	0,082
Т6МХ, метры	-0,470	-0,008
mMRC, баллы	0,312	-0,106
CAT, баллы	0,316	-0,106
ОФВ1, % от должн.	-0,084	0,274
Суммарная доза СГК за год, мг	0,137	-0,231
<i>Примечание: ** – уровень значимости различий $p < 0,01$, * – уровень значимости различий $p < 0,05$</i>		

Исследуемые показатели маркеров костного обмена коррелировали не только с МПК, но и с основными клиническими характеристиками пациентов, такими как тяжесть бронхообструкции, ИМТ, выраженность симптомов ХОБЛ по шкалам mMRC и CAT, уровень физической активности по данным Т6МХ, суммарная доза СГК за год. Более частые корреляции установлены с СТХ.

Таблица 13 – Основные взаимосвязи между показателями костного обмена и параметрами периферической и респираторной скелетной мускулатуры

Параметры пациентов	СТХ, R (p)	Остеокальцин, R (p)
МИД, см. вод. ст.	-0,367	0,257
МЭД, см. вод. ст.	-0,334	0,253
Тест «встань и иди», сек.	0,287	-0,286
ИАТМ, кг/м ²	-0,508	0,203
Тест «встать со стула», сек.	0,368	-0,244
Скорость походки, м/с	-0,427	0,085
Мышечная сила кисти, кг	-0,511	-0,035
<i>Примечание.</i> ** – уровень значимости различий $p < 0,01$, * – уровень значимости различий $p < 0,05$		

Маркеры костного обмена были взаимосвязаны с силой респираторных мышц, а также с количественными (ИАТМ) и функциональными параметрами периферических скелетных мышц (тест «встань со стула», тест «встань и иди», скорость походки, мышечная сила кисти). Наилучшим образом коррелировал СТХ со всеми вышеперечисленными показателями.

Корреляции СТХ с тяжестью симптомов заболевания (данные опросников mMRC и CAT), показателем физической активности (Т6МХ) указывают на то, что по мере прогрессирования ХОБЛ, нарастания легочной дисфункции и гиподинамии усиливаются катаболические процессы, протекающие не только в костной, но и жировой и мышечной тканях, что также подтверждается взаимосвязью маркеров костного обмена с массой и функцией периферических скелетных мышц, силой респираторных мышц, а также с ИМТ. Очевидно, что низкая тощая масса и мышечная дисфункция повышают риск падений и, следовательно, переломов. В то же время, переломы усугубляют гиподинамию, мышечную слабость и атрофию. Также снижение физической активности способствует потере минеральной плотности кости [156]. Karsenty G. с соавт. в

обзорной статье по изучению молекулярных основ взаимодействия мышечной и костной тканей показали, что остеокальцин участвует не только в костном, но и в мышечном метаболизме. Этот гормон способствует адекватной работе скелетных мышц, а также их выносливости; регулирует эндокринную функцию мышечной ткани, оказывая аутокринное, паракринное и системное воздействие. Уровень остеокальцина непосредственно связан с концентрацией интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови, который синтезируется в мышцах в ответ на чрезмерную физическую нагрузку. Авторы подчеркивают необходимость дальнейшего детального изучения костно-мышечного взаимодействия на примере остеокальцина и ИЛ-6 с целью разработки новых способов коррекции скелетно-мышечных нарушений [120, 150].

Исследования белков, образующихся в ходе синтеза и разрушения коллагена I типа, привлекает внимание исследователей не только для оценки костного обмена. Коллаген I типа – наиболее распространенный коллаген, представлен в различных тканях организма человека, в том числе в легочном интерстиции и дыхательных путях. Имеются данные о том, что коллаген типа I обеспечивает механическую прочность и стабильную работу бронхолегочного аппарата [40, 77], поэтому его изменения играют немаловажную роль в патогенезе легочной дисфункции и развития эмфиземы при ХОБЛ [139]. Проведенные в этом плане исследования интересны и пока неоднозначны. Narju T. и соавт. провели иммуногистохимическое исследование белков-предшественников коллагена I и III типов на легочной ткани, резецированной во время операции по поводу рака легкого. Содержание пропептида коллагена I типа было повышено в субэпителиальном слое больших дыхательных путей у курящих лиц и пациентов с ХОБЛ с легкой и умеренной бронхообструкцией, но значительно снижалось у больных с крайне тяжелой бронхообструкцией (GOLD IV). По предположению авторов, усиленный синтез коллагена I типа в начальных стадиях заболевания и у курильщиков без ХОБЛ позволяет защитить легкие от гиперинфляции, в то время как его снижение у тяжелых больных способствует разрушению альвеолярных перегородок и формированию эмфиземы [120].

Одним из продуктов разрушения коллагена I типа, определяемым в крови, является СТХ. К белкам, высвобождаемым в межклеточное пространство и кровотоки в процессе образования коллагена I типа, относятся N- и C- концевые пропептиды проколлагена I типа (PICP, PINP).

Данным нашего исследования, свидетельствующим о повышении уровня СТХ выше референсных значений у всех больных ХОБЛ, противоречат результаты работы, проведенной в Китае по изучению взаимосвязи концентраций СТХ и PINP с уровнем воспалительных маркеров крови у пациентов со стабильной ХОБЛ [249]. Было отмечено небольшое и недостоверное снижение СТХ. Напротив, значимое повышение концентрации PINP коррелировало с уровнем ИЛ-6 и ИЛ-8. Авторы предположили, что увеличение PINP отражает активацию синтеза коллагена I типа в мелких дыхательных путях, т. е. процесс их ремоделирования при системном воспалении. Однако в уже цитируемом нами иммуногистохимическом исследовании Narju T. et al. пропептид коллагена I типа не был определен в дистальных дыхательных путях у пациентов с ХОБЛ в отличие от пропептида коллагена III типа [120].

Взаимосвязь изменений биохимических маркеров с системным воспалением продемонстрирована во многих опубликованных научных работах. В частности, были показаны корреляции СТХ с уровнями ИЛ-4, ФНО- α [59]. Китайские ученые Liang W. с соавт. доказали тесную взаимосвязь низкой минеральной плотности костной ткани с системным воспалением при ХОБЛ. По их данным ФНО- α и ИЛ-6 являлись достоверными независимыми предикторами низкой МПК у больных с клинически стабильной ХОБЛ [164]. Некоторыми исследователями была показана прямая связь между активностью остеокластов и системным воспалением. Например, такие медиаторы воспаления, как ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 у больных ХОБЛ, были ассоциированы с повышенным числом остеокластов и связанной с этим усиленной костной резорбцией [153].

По нашим данным, маркеры костного обмена – остеокальцин и СТХ – косвенно отражают выраженность скелетно-мышечных нарушений у больных ХОБЛ. Уровень СТХ был связан с параметрами тяжести заболевания, поэтому

можно предположить, что этот белок, образующийся в ходе разрушения коллагена I типа (универсального коллагена организма человека), отражает также патологические изменения в бронхолегочном аппарате при ХОБЛ. Наши результаты согласуются с имеющимися литературными данными. Так, украинские ученые сообщили, что маркеры костного обмена (PINP, СТХ) коррелируют с тяжестью обструкции дыхательных путей: PINP (маркер костного формирования) снижается на 82,96%, а СТХ увеличивается на 70,66% у пациентов с крайне тяжелой бронхообструкцией по сравнению с уровнями этих маркеров у больных с легкой обструкцией ($p < 0,05$) [22]. Аналогичные данные по взаимосвязи СТХ с ОФВ1 [11, 13], а также с ИМТ [13] были получены и другими учеными. Исследование уровня остеокальцина у больных ХОБЛ в Греции не выявило значимой взаимосвязи между его концентрацией в крови и тяжестью течения основного заболевания. Ученые связывают такие результаты с малочисленной выборкой пациентов (всего 46 больных ХОБЛ, средний возраст $69,1 \pm 8,7$ лет). Тем не менее, при анализе данных была определена корреляция МПК с ИМТ, безжировой или тощей массой, а также тяжестью ХОБЛ ($p < 0,05$) [101]. Мы рекомендуем по возможности включить в комплексное обследование больных ХОБЛ оценку профиля костных маркеров на этапе установки диагноза ОП и/или остеосаркопении, а также в динамике.

3.5.2. Оценка уровня витамина D. Основные взаимосвязи с параметрами пациентов с ХОБЛ

Результаты определения 25ОНD крови представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Средние показатели 25ОНD сыворотки крови ($n = 77$), Me (Q1; Q3)

Показатель	Общий по пациентам	Мужчины	Женщины
25(ОН)D, нг/мл	13,2 (12;18,7)	13,35 (12;18,7)	13 (11,9; 18,7)

Уровень 25ОНD сыворотки крови не различался у пациентов обоего пола ($p = 0,8$). Большинство больных (96%) имели сниженную концентрацию 25(ОН) D. У 13,3% ($n = 10$) пациентов была диагностирована недостаточность витамина D (20–30 нг/мл), 68% ($n = 51$) – дефицит (10–20 нг/мл) и у 14,7% ($n = 11$) – выраженный дефицит витамина D (< 10 нг/мл). Была установлена взаимосвязь уровня 25ОНD с тяжестью течения ХОБЛ (Рисунок 11).

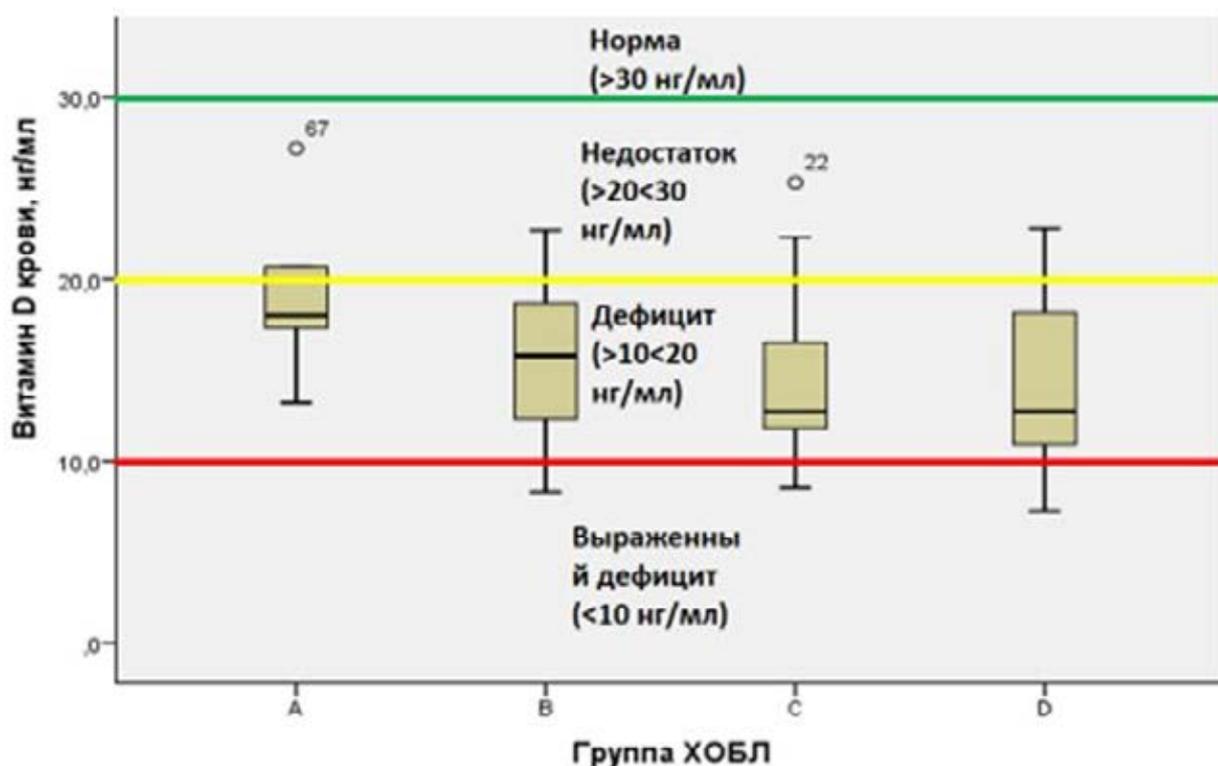


Рисунок 11 – Уровень витамина D сыворотки крови у пациентов в А, В, С, D группах ХОБЛ ($n=77$)

25(ОН)D прогрессивно снижался с нарастанием тяжести заболевания ($r = 0,3$; $p < 0,05$). Самые низкие показатели диагностированы у пациентов группы D, т. е. у больных с выраженными симптомами и частыми обострениями.

Нами были получены корреляции уровня витамина D сыворотки крови не только с тяжестью основного заболевания, но и другими параметрами пациентов с ХОБЛ (Таблица 15).

Таблица 15 – Основные взаимосвязи между уровнем витамина D крови и основными параметрами пациентов с ХОБЛ, показателями МПК

Показатели больных ХОБЛ	R (p)
Индекс табакокурения, пачка/лет	-0,34 **
Длительность заболевания, годы	-0,42 **
ОФВ1, % должн.	0,32 **
Суточная доза СГК при постоянном приеме, мг	-0,51 *
Длительность постоянного приема СГК, годы	-0,56 *
L1–L4, г/см ²	0,518 **
Z-критерий L1–L4, СО	0,462 **
T-критерий L1–L4, СО	0,557 **
Neck, г/см ²	0,489 **
Z-критерий Neck	0,468 **
T-критерий Neck	0,512 **
Total, г/см ²	0,500 **
Z-критерий Total, СО	0,427 **
T-критерий Total, СО	0,498 **
<i>Примечание:</i> * – уровень значимости различий $p < 0,05$, ** – уровень значимости различий $p < 0,01$	

Были обнаружены статистически значимые корреляции между уровнем витамина D и индексом табакокурения, длительностью заболевания, показателем ОФВ1 ($p = 0,01$), суточной дозой и длительностью приёма СГК ($p < 0,05$), а также всеми показателями МПК в абсолютных и относительных значениях ($p = 0,01$).

Практически все пациенты с ХОБЛ имели снижение уровня витамина D сыворотки крови, что согласуется с результатами предыдущих исследований. Поворознюк В. В. с соавт. показали, что у больных ХОБЛ недостаточность витамина D выявлялась в 2% случаев, дефицит витамина D – в 98%, выраженный дефицит витамина D - 49%, у больных с крайне тяжелым БОС уровень витамина

D статистически значимо был снижен [22]. Многие ученые изучали возможную роль витамина D в патогенезе легочных заболеваний [100, 162, 220, 241], его влияние на костный обмен, регуляцию иммунной системы [92], течение воспалительного процесса [218], в том числе в качестве активатора альвеолярных макрофагов [24, 28, 242], регуляцию клеточного ответа на окислительный стресс, продукцию ИЛ-2 [24, 199, 238]. Тем не менее, результаты исследований связи между тяжестью обструкции дыхательных путей, течением ХОБЛ и уровнем 25ОНD крови носят противоречивый характер [10, 56, 102, 109, 126, 136, 152, 175, 218]. Известны примеры влияния лечения препаратами витамина D на функцию внешнего дыхания при ХОБЛ [244]. Роль дефицита витамина D в развитии обострений ХОБЛ пока недостаточно изучена. В рандомизированном исследовании 240 больных ХОБЛ применение добавок витамина D к стандартной терапии не влияло на время возникновения первого среднетяжелого или тяжелого обострения ХОБЛ по сравнению с плацебо в среднем во всей выборке пациентов. Однако при выделении лиц с исходно низкими концентрациями 25(ОН)D в крови (менее 50 нмоль/л) назначение добавок витамина D показало свою эффективность в предупреждении обострений заболевания [182].

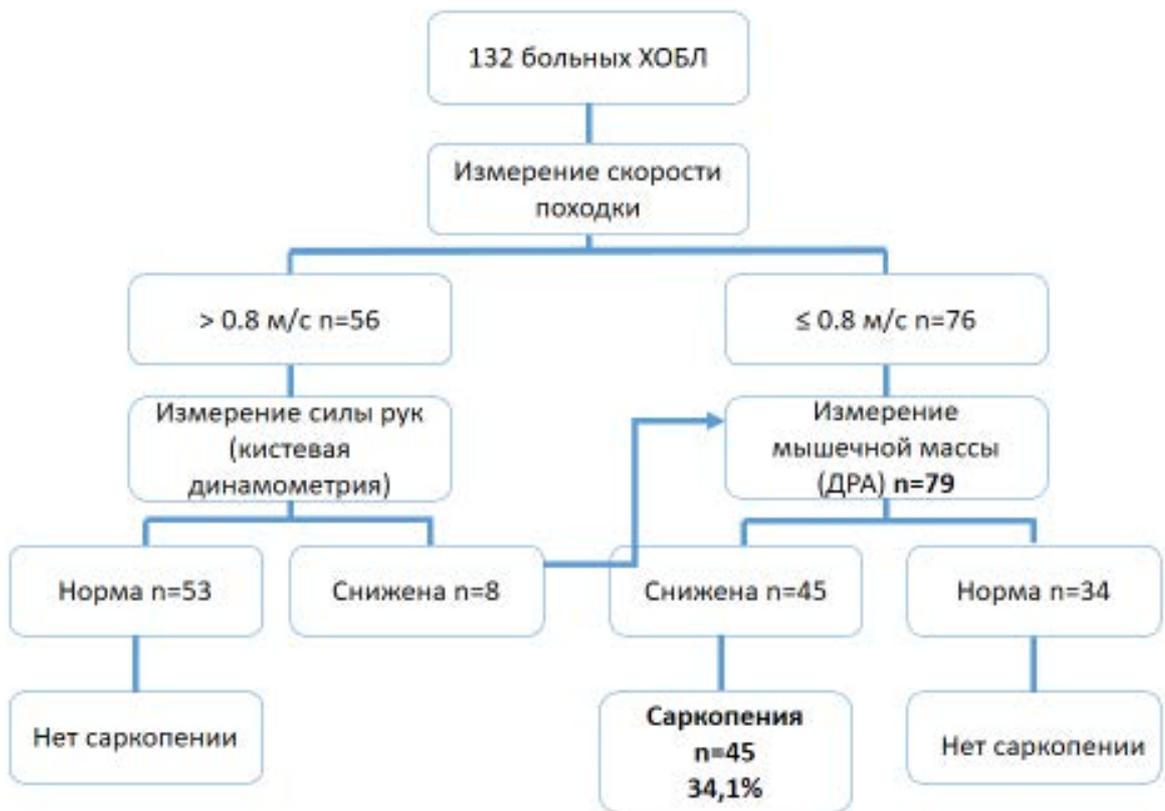
Таким образом, при анализе маркеров костного обмена и витамина D сыворотки крови у всех пациентов наблюдалось повышение СТХ (маркера костной резорбции), также у большинства больных ХОБЛ с любой степенью тяжести заболевания отмечалось снижение остеокальцина – маркера костного формирования (74,6%) и дефицит витамина D крови (82,7%). Такие изменения лабораторных показателей были значимо связаны с тяжестью течения основного заболевания, выраженностью бронхообструкции, длительным применением пациентами СГК, а также параметрами респираторной и периферической мускулатуры. Все это играет важную роль в понимании системных нарушений при ХОБЛ, а также открывает новые перспективы в разработке наиболее эффективного комплексного лечения таких больных.

3.6. Обследование на саркопению

3.6.1. Сравнение алгоритмов 2010 и 2018 гг.

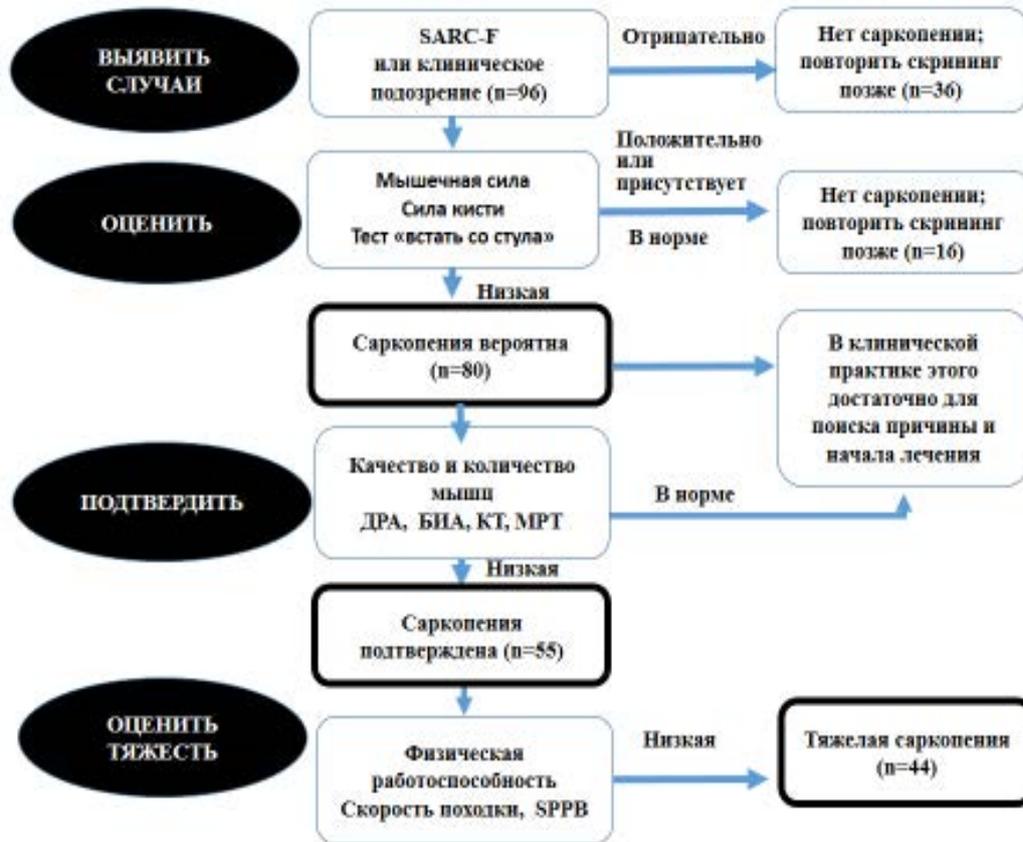
Анализ различных диагностических тестов

Обследование на саркопению мы проводили по алгоритмам EWGSOP 2010 г. и EWGSOP2 2018 г. с целью сравнения их диагностической ценности. Наглядно результаты диагностики саркопении по рекомендациям EWGSOP 2010 г. и EWGSOP2 2018 г. представлены на Рисунке 12 и Рисунке 13, соответственно.



Примечание. * n – количество пациентов

Рисунок 12 – Количество пациентов на каждом этапе диагностики саркопении по алгоритму EWGSOP 2010 г. (n=132)



Примечание. * n – количество пациентов

Рисунок 13 – Количество пациентов на каждом этапе диагностики саркопении по алгоритму EWGSOP2 2018 г. (n=132)

Согласно алгоритму EWGSOP 2010 г. обследование больных ХОБЛ на саркопению было начато с измерения скорости походки, которая была снижена ($\leq 0,8$ м/с) у 76 пациентов. Тем больным, у которых была установлена нормальная скорость походки ($> 0,8$ м/с) проводилась динамометрия (56 пациентов). Снижение силы рук наблюдалось у 8 больных ХОБЛ. Таким образом, в проведении ДРА для оценки мышечной массы нуждались 84 пациента с ХОБЛ (63,6%). Дальнейшее измерение ИАТМ позволило подтвердить диагноз саркопении у 45 из 79 больных (34,1% общей выборки). Тяжелая саркопения, включающая снижение всех трех показателей (силы, массы и функции), была диагностирована у 27 пациентов ХОБЛ (20,5%).

Согласно диагностическому алгоритму EWGSOP2 2018 г., на первом этапе всем больным ХОБЛ был проведен скрининг на саркопению при помощи опросника SARC-F. Далее проводилось измерение мышечной силы не только рук – при кистевой динамометрии, но и ног – тест «встать со стула» 96 пациентам, набравшим в сумме ≥ 4 балла по опроснику SARC-F. В результате, сила квадрицепса была снижена у 70 больных ХОБЛ, а сила мышц рук – у 41.

По нашим данным, основным показателем в оценке мышечной силы являлся тест «встать со стула», так как при нормальных показателях кистевой динамометрии многие пациенты с ХОБЛ имели слабость квадрицепса (39 пациентов), в то время как при слабости мышц рук только у 10 больных наблюдалась нормальная сила четырехглавой мышцы бедра. Кроме того, учитывая необходимость упростить алгоритм диагностики саркопении для широкого применения в рутинной практике, мы оценили чувствительность и специфичность методов оценки мышечной силы, а именно теста «встать со стула» и кистевой динамометрии в отношении прогнозирования низкой тощей массы (ИАТМ) (Рисунок 14).

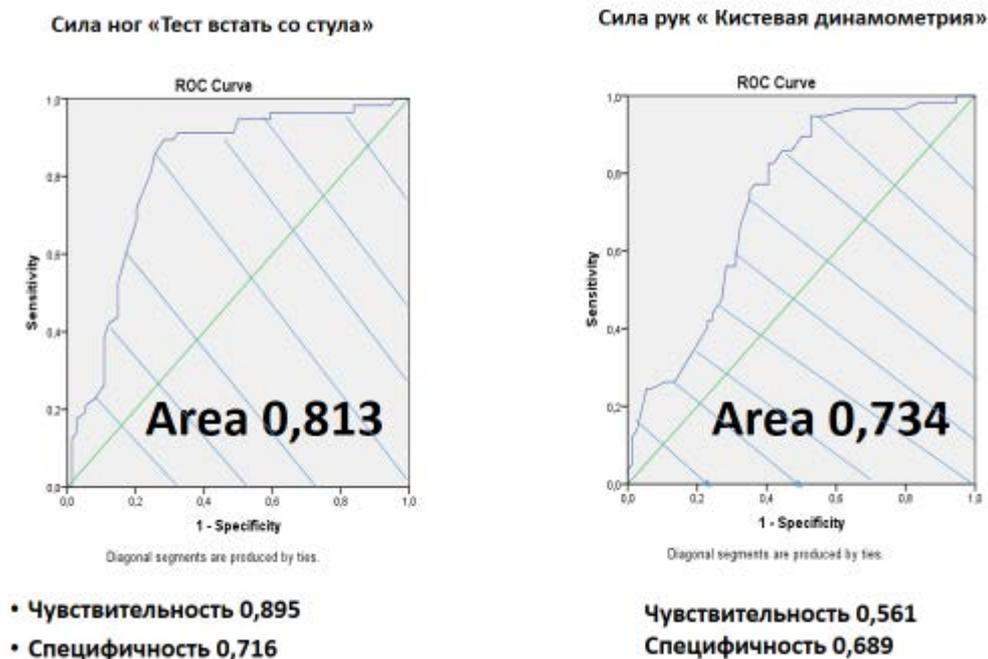


Рисунок 14 – Чувствительность и специфичность показателей теста «встать со стула» и кистевой динамометрии (n=132)

Чувствительность теста «встать со стула» составила 0,895, а специфичность – 0,716, что существенно выше, чем данные показатели кистевой динамометрии: 0,561 и 0,689, соответственно. Более того, преимущество данного теста заключается в простоте его использования в клинической практике, что не требует специального оборудования.

Нам также интересно было оценить, можно ли ориентируясь на определенные показатели силы квадрицепса, предсказать вероятность саркопении у больных ХОБЛ, если, например, у специалиста нет возможности провести ДРА для исследования массы периферических мышц. По нашим данным, при времени, затраченном на выполнение теста «встать со стула» ≥ 17 сек., риск саркопении значимо возрастал по сравнению с более низкими показателями данного теста (> 15 сек., но < 17 сек.) (ОШ 4,56 (95%-й ДИ 1,37–15,2), $p = 0,01$).

После оценки мышечной силы в проведении ДРА нуждались 80 больных (60,6%), у которых была диагностирована вероятная саркопения. На основании расчета ИАТМ диагноз саркопении был подтвержден у 55 пациентов с ХОБЛ (41,7%). Оценка физической работоспособности или определение тяжести саркопении проводились при помощи тестов SPPB, теста «встань и иди», определения скорости походки. Таким образом, тяжелая саркопения была выявлена у 44 больных (33,3% общей выборки). Проанализировав различные методы диагностики тяжелой стадии саркопении, мы установили, что скорость походки $\leq 0,7$ м/с была информативна в 100% случаев, что даже ниже, чем в рекомендациях EWGSOP2, комплекс SPPB – в 10,2%, а тест «встань и иди» – только в 2,3%.

Наглядно результаты сравнения диагностической ценности алгоритмов 2010 и 2018 гг. на выборе пациентов с ХОБЛ представлены на Рисунке 15.

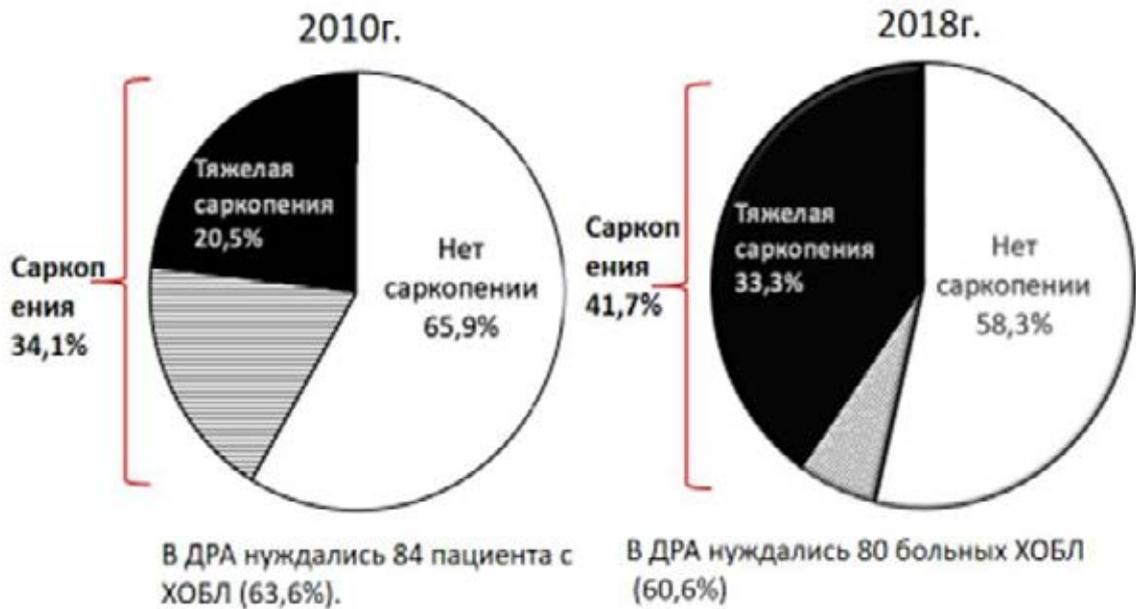


Рисунок 15 – Частота выявления саркопии по алгоритмам EWGSOP 2010 г. и EWGSOP2 2018 г. (n=132)

Сравнение диагностических алгоритмов саркопии EWGSOP и EWGSOP2 на одной и той же выборке больных ХОБЛ определило преимущество рекомендаций 2018 г. по сравнению с более старой версией (2010 г.) в отношении лучшей выявляемости саркопии (41,7% против 34,1%) и тяжелой ее стадии (33,3% против 20,5%) у пациентов с ХОБЛ, но при этом сокращении числа лиц, нуждающихся в проведении денситометрии. Такие результаты связаны с существенным расширением диагностических тестов в пересмотренном алгоритме EWGSOP2 по сравнению с рекомендациями EWGSOP 2010 г., а именно включением скрининга саркопии по опроснику SARC-F, а также измерения силы не только рук (кистевая динамометрия), но и ног (тест «встать со стула»). Как уже было показано ранее, тест «встать со стула» оказался более эффективным в выявлении вероятной саркопии, чем кистевая динамометрия, что может быть связано с неравномерным снижением мышечной силы в верхних и нижних конечностях при ХОБЛ с большей чувствительностью последних к гипоксии и окислительному стрессу, а также гиподинамией больных, проявляющейся прежде всего сокращением времени пребывания «на ногах», что

особенно выражено при тяжелом течении заболевания. Об этом заявляют и члены Американского торакального общества и Европейского респираторного общества, приводя в пример пациентов с ХОБЛ, прекращающих физические упражнения, в основном, из-за жалоб на усталость ног [178]. Оценка тяжести саркопении по алгоритму EWGSOP2 в отличие от рекомендаций EWGSOP включала несколько способов оценки физической работоспособности пациентов (тест SPPB, тест «встань и иди», определение скорости походки), что позволило в 1,6 раз чаще диагностировать тяжелую стадию саркопении у больных ХОБЛ. Интересно, что по новому алгоритму скорость походки должна оцениваться в последнюю очередь – после подтверждения диагноза, в то время как по рекомендациям 2010 г. диагностика саркопении начиналась с данного метода исследования. Авторы никак такое решение не объясняют, но мы предполагаем, что скорость походки, действительно, определяется не только сократительной способностью мышечного волокна – силой мышц нижних конечностей, но и их выносливостью, то есть способностью эффективно выполнять свою функцию некоторое количество времени, что в конечном счете и отражает мышечную работу, вероятно, поэтому определение скорости походки оказалось наиболее эффективным способом оценки тяжести саркопении.

3.6.2. Основные факторы риска, прогностическая значимость саркопении

Нами был проведен множественный регрессионный анализ и установлены основные предикторы саркопении у пациентов с ХОБЛ. Основными факторами, влияющими на саркопению у больных ХОБЛ являлись низкий ИМТ, длительный приём СГК, ОФВ1, группа ХОБЛ D, уровень 25(ОН)D сыворотки крови ($p < 0,05$) (Таблица 16).

Таблица 16 – Основные факторы риска саркопении у больных ХОБЛ

Параметры больных ХОБЛ	p	ОШ	95%-й ДИ	
			Верхний	Нижний
ИМТ, кг/м ²	0,001	1,30	1,16	1,43
ОФВ1, % должн.	0,025	1,03	1,00	1,06
Длительная терапия СГК				
Нет (сравнение)		1,00		
Да	0,027	3,83	1,16	12,66
Уровень витамина D крови, нг/мл	0,047	1,16	1,00	1,33
Группа ХОБЛ				
Группа А (сравнение)		1,00		
Группа D	0,026	4,03	1,18	13,7

Так при уменьшении ОФВ1 на 10% риск саркопении возрастал примерно в 10 раз ($p < 0,03$), при снижении ИМТ на 10 кг/м² – в 13 ($p < 0,01$), при снижении уровня 25(ОН)D в сыворотке на 10 нг/мл риск саркопении увеличивался в 11,6 раз ($p < 0,05$). При тяжелом течении ХОБЛ (группа D) риск саркопении увеличивался более, чем в 4 раза по сравнению с группой А, при длительном приёме СГК – также почти в 4 раза ($p < 0,03$). У больных ХОБЛ с установленным диагнозом саркопении переломы диагностировали в 2,8 раз чаще, чем у пациентов, не страдающих саркопенией (ОШ 2,8 (95%-й ДИ 1,3–6,2), $p = 0,016$). Мы не получили взаимосвязи саркопении с полом, возрастом и фенотипом ХОБЛ.

По результатам диагностики саркопении у больных ХОБЛ по алгоритму EWGSOP2 саркопения была частой патологией у данных пациентов (41,7%) и встречалась во всех группах ХОБЛ, а также при различной степени тяжести обструкции дыхательных путей. Такие факторы риска, как низкий уровень витамина D крови, тяжелое течение заболевания, сопровождающееся выраженными симптомами и частыми обострениями, длительный приём СГК, значимо повышали риск развития саркопении у пациентов, также наблюдалась взаимосвязь с тяжестью

бронхообструкции, ИМТ ($p < 0,05$). Некоторыми авторами подтверждается связь саркопении и тяжелого течения ХОБЛ [66; 140]. По нашему мнению, это связано с развитием некоторого порочного круга, когда, с одной стороны, выраженная одышка вследствие тяжелой и крайне тяжелой обструкции дыхательных путей, а также частые обострения заболевания, в том числе заканчивающиеся госпитализацией, вынуждают больных снижать свою физическую активность вплоть до полного ее отсутствия, что влечет за собой прогрессирование скелетно-мышечных нарушений. Снижение адекватной перфузии и оксигенации мышечной ткани, метаболические нарушения у таких пациентов также приводят к ее дисфункции и атрофии. Саркопения, в свою очередь, усугубляет вентиляционные нарушения, снижает эффект от проводимой терапии и легочной реабилитации в результате нарастания общей мышечной слабости и атрофии, которые, по всей видимости, затрагивают не только периферические мышцы, но и респираторные. Полученная связь с ИМТ связана прежде всего с мышечной атрофией, нежели с потерей жировой массы, в результате преобладания катаболических процессов над анаболическими, энергетического дисбаланса у данных больных. Это объясняет тот факт, что у большей части исследуемых пациентов наблюдались сохраненные и даже повышенные показатели ИМТ (35,6% и 56,1%, соответственно). На развитие саркопении, по нашим данным, непосредственно влияют и системные глюкокортикоиды, к которым нередко прибегают больные с тяжелой ХОБЛ, как говорилось ранее. Так называемые стероид-индуцированные миопатии, характеризующиеся мышечной атрофией и дисфункцией были описаны и другими исследователями [87; 215]. Особого внимания заслуживает связь саркопении с уровнем витамина D крови. Многими учеными подчеркивается важность витамина D для метаболизма скелетных мышц, в том числе его влияние на пролиферацию и дифференцировку, а также регенерацию мышечных волокон, поддержание адекватной работы мышечного аппарата [37, 90, 105, 106, 110, 171, 177, 193, 208]. Более того, несколько мета-анализов, включивших РКИ, показали положительное влияние добавок витамина D на мышечную силу и физическую работоспособность [51, 54, 189, 223]. Отсутствие взаимосвязи саркопении с возрастом и полом в нашем

исследовании подчеркивает вторичный характер данной патологии, а значит, необходимость тщательного обследования на саркопению всех пациентов с ХОБЛ.

Частота выявления саркопении по нашим данным была несколько выше, чем в ранее опубликованных исследованиях [79, 104, 140]. Это объяснимо тем, что в основном все они проводились по рекомендациям EWGSOP 2010 г. [79, 140], а в странах Азии – по алгоритму Азиатской рабочей группы по саркопении, несколько отличающемуся от Европейского [104]. Также различия могут быть связаны с использованием некоторыми авторами БИА для оценки мышечной массы [140], несмотря на то, что имеются свидетельства в пользу преимущественного использования ДРА для исследования качественного состава тела по сравнению с БИА [65].

Важность обследования на саркопению пациентов с ХОБЛ заключается не только в связи данной патологии с тяжестью основного заболевания, но и высоким риском развития низкоэнергетических переломов у таких больных.

3.7. Оценка качества жизни по опроснику SarQoL®

Всем пациентам ХОБЛ проводилась оценка качества жизни при помощи валидизированной русскоязычной версии опросника SarQoL®, который заполнялся участниками исследования самостоятельно. Результат анализировался по суммарному количеству баллов за каждый ответ (0 – наихудшее качество жизни, 100 – наилучшее). Результаты анкетирования представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Среднее количество баллов по опроснику SarQoL® в различных группах ХОБЛ

Группы ХОБЛ (n=132)	Me (Q1; Q3)
A (n=30)	68,2 (60,8; 73,6)
B (n=32)	56,3 (47,4; 67,6)
C (n=33)	57,8 (50,2; 66,3)
D (n=37)	47,0 (41,7; 57,0)
GOLD 1 (n=30)	67,9 (59,5; 73,6)
GOLD 2 (n=30)	56,3 (47,4; 66,7)
GOLD 3 (n=37)	55,1 (43,3; 64,4)
GOLD 4 (n=35)	52,2 (43,3; 60,9)

По данным проведенного анализа, среднее количество баллов в данной выборке больных ХОБЛ по опроснику SarQoL® составило 57,5 (47; 67,7), что свидетельствует о низком качестве жизни пациентов, независимо от тяжести течения заболевания.

Наличие синдрома саркопении у больных ХОБЛ приводило к значимому снижению качества жизни. Так, у больных ХОБЛ с подтвержденным диагнозом саркопении среднее количество баллов по опроснику SarQoL® составило $50,4 \pm 15,7$, а у пациентов без саркопении – $64,1 \pm 13,6$ ($p < 0,05$). Установлена взаимосвязь результатов оценки по опроснику SarQoL® с тяжестью ХОБЛ, выраженностью БОС (Рисунок 16 и Рисунок 17, соответственно).

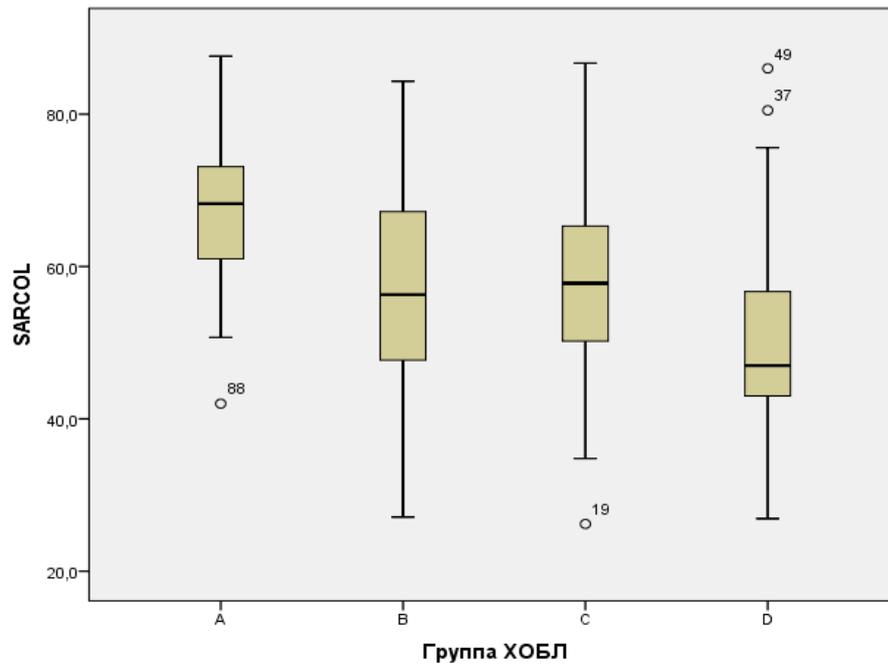


Рисунок 16 – Оценка качества жизни по опроснику SarQoL® в различных группах ХОБЛ, $p < 0,05$ ($n=132$)

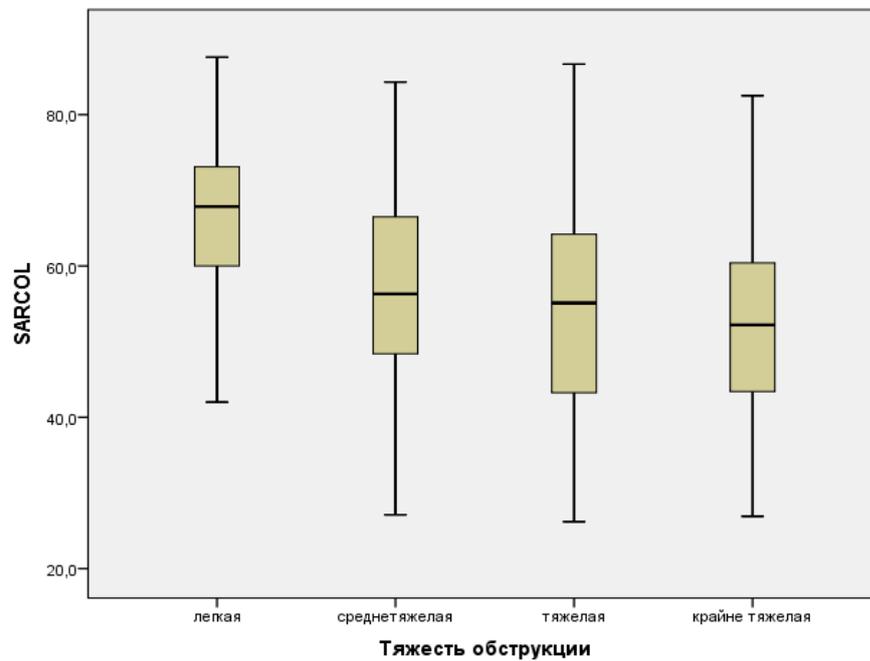


Рисунок 17 – Оценка качества жизни по опроснику SarQoL® в зависимости от тяжести обструкции, $p < 0,05$ ($n=132$)

Наиболее низкие показатели качества жизни наблюдались у больных группы D (в среднем 47 баллов из 100) и пациентов с резко выраженной бронхообструкцией (52,2 балла).

Такие результаты являются следствием субъективного восприятия пациентом обременяющего тяжелого течения ХОБЛ, характеризующегося выраженными симптомами одышки, частыми обострениями, что проявляется не только снижением физической активности таких больных, но и плохой социальной адаптацией, замкнутым образом жизни и депрессией. Мы считаем, что опросник SarQoL®, который был разработан для оценки качества жизни больных с саркопенией, может быть использован не только для больных с подтвержденным диагнозом саркопении, а для всех пациентов с ХОБЛ прежде всего в качестве индикатора психоэмоционального расстройства, лучшего понимания специалистом личностных переживаний больного, а также с целью оценки динамики проводимого лечения.

3.8. Взаимосвязь периферических и респираторных мышц

ХОБЛ сопровождается ремоделированием респираторных мышц, проявляющимся количественными, качественными и функциональными их изменениями. Респираторные мышцы, как и периферические, относятся к поперечнополосатой мускулатуре. По аналогии с исследованием мышц конечностей мы провели оценку основных параметров (функциональных и количественных) ДМ, а также проанализировали взаимосвязи периферических и респираторных мышц.

3.8.1. Дисфункция дыхательных мышц

Известно, что дисфункция дыхательных мышц (ДДМ) является одной из основных причин дыхательной недостаточности [197]. На сегодняшний день имеется широкий арсенал оценки функции дыхательных мышц при различных

респираторных заболеваниях [1, 63, 67, 124; 174; 209]. В некоторых ситуациях ДДМ можно заподозрить при проведении стандартной спирометрии [36]. Однако при бронхообструкции дыхательная мускулатура всегда выполняет большой объем работы, поэтому выраженность функциональных нарушений респираторных мышц неодинакова при различной выраженности БОС [2]. Достоинствами тестов для оценки максимальных инспираторных и экспираторных давлений в полости рта является их относительная простота, хорошая переносимость больными, возможность проведения исследований во всех возрастных группах, а также наличие принятых нормативов [1, 95, 240].

После проведения исследования силы респираторных мышц (МИД, МЭД) ДДМ была установлена у 82 больных ХОБЛ (62,1%).

Нами был проведен регрессионный анализ (Таблица 18).

Таблица 18 – Основные факторы риска дисфункции дыхательных мышц

Параметры больных ХОБЛ	р	ОШ	95%-й ДИ	
			Верхний	Нижний
ИМТ, кг/м ²	0,001	1,2	1,1	1,4
ОФВ1, % должн.	0,0001	1,05	1,02	1,08
Уровень витамина D крови, нг/мл	0,003	1,16	1,07	1,4
Число обострений за год, абс.	0,022	1,6	1,068	2,336

При проведении множественного логистического регрессионного анализа основными предикторами ДДМ являлись низкий ИМТ ($p = 0,001$), тяжесть бронхообструкции ($p < 0,001$), число обострений за год ($p < 0,05$), низкий уровень витамина D крови ($p = 0,003$). Не было найдено статистически значимых взаимосвязей с полом, возрастом, индексом табакокурения, приемом СГК и ИГКС, фенотипом, группой и длительностью ХОБЛ, выраженностью симптомов заболевания. Так при снижении ИМТ на 10 кг/м², риск ДДМ повышался в 1,2 раза, при каждом новом обострении заболевания – в 1,6 раз, при снижении ОФВ1 на

10% риск дисфункции дыхательных мышц увеличивался в 10,5 раз, а при уменьшении уровня витамина D в крови на 10 нг/мл – в 12,1 раз ($p < 0,05$). Наглядно показатели концентрации 25ОНD сыворотки крови у пациентов с ХОБЛ, имеющих установленную ДДМ, и с нормальной силой респираторных мышц представлен на Рисунке 18.

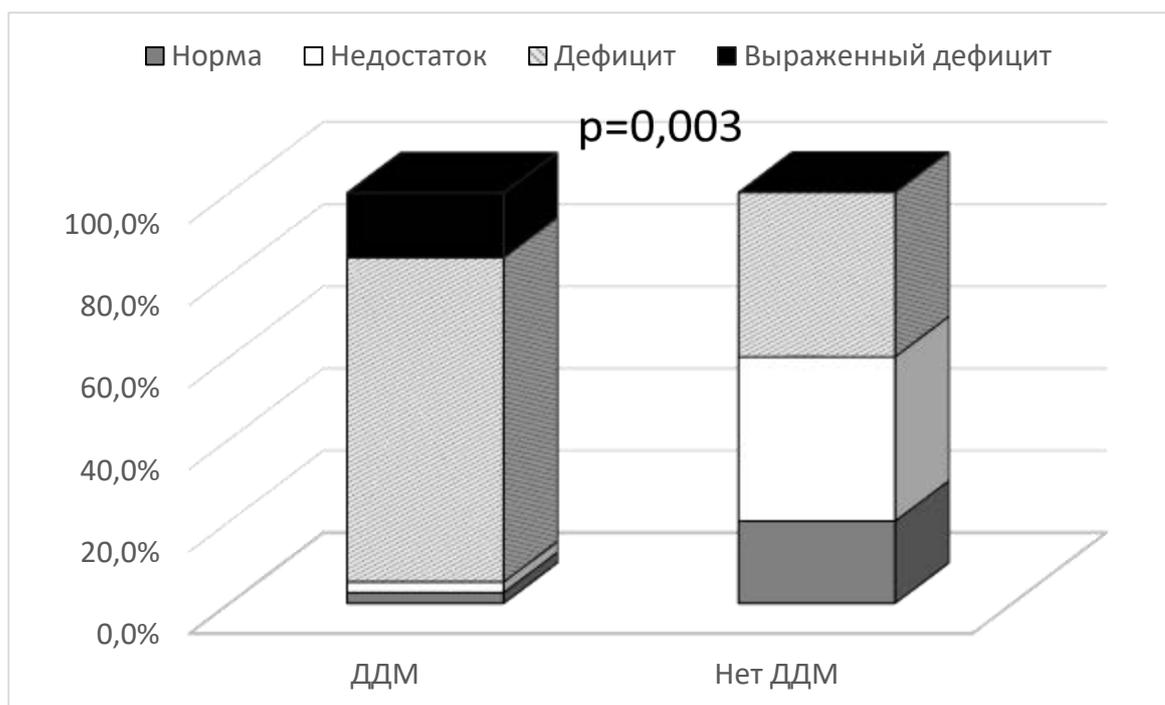


Рисунок 18 – Взаимосвязь уровня витамина D крови и дисфункции дыхательных мышц (ДДМ) (n=77).

Так у пациентов с ДДМ, нормальный уровень 25ОНD диагностировали только в 2,6%, в то время как у больных, не имеющих снижение силы ДМ – в 20% случаев. При ДДМ недостаток витамина D выявлялся в 2,6% случаев, дефицит – в 78,9%, выраженный дефицит – в 15,8%. Пациенты с нормальной функцией респираторных мышц не имели выраженный дефицит 25ОНD сыворотки крови, однако недостаток и дефицит витамина D встречались в 80% случаев.

Взаимосвязь силы ДМ и ОФВ1 неоднократно подчеркивалась в предыдущих исследованиях [69, 142, 168]. Очевидно, что чем тяжелее бронхообструкция, тем большую нагрузку претерпевают респираторные мышцы,

при этом работающие в «невыгодных» условиях гиперинфляции и гипоксии. По этим же причинам, вероятно, и частые обострения заболевания, сопровождающиеся, как правило, одышкой и тахипноэ, также приводят к ДДМ. Интересно, что дефицит витамина D, как и в случае с саркопенией, оказался значимым фактором риска дисфункции дыхательных мышц, что еще раз подчеркивает его непосредственное влияние на работу периферической скелетной мускулатуры в целом. Несмотря на то, что в литературе нет пока четких данных о положительном влиянии витамина D на функцию респираторных мышц [205], имеются свидетельства того, что добавление к стандартной терапии витамина D снижает частоту обострений ХОБЛ [159], что указывает на необходимость дальнейшего развития этой области.

3.8.2. Взаимосвязь силы дыхательных и периферических мышц

Были установлены статистически значимые взаимосвязи между параметрами силы и функции периферических скелетных мышц и показателями силы дыхательной мускулатуры (Таблица 19).

Таблица 19 – Корреляция между показателями силы и функции периферических и респираторных мышц

Функциональные параметры периферических скелетных мышц	МИД, см.вод.ст.	МЭД, см.вод.ст.
SPPB, баллы	0,546**	0,549 **
Скорость походки, м/с	0,540 **	0,604**
Тест «встань и иди», сек.	-0,226**	-0,183 *
Тест «встать со стула», сек.	-0,393**	-0,362**
Мышечная сила кисти, кг	0,324**	0,272**
Т6МХ, метры	0,562**	0,650**
<i>Примечание.</i> ** – уровень значимости различий $p < 0,01$, * – уровень значимости различий $p < 0,05$		

Выявлены взаимосвязи между всеми показателями силы и функции периферических скелетных мышц, такими как мышечная сила кист, данные тестов «встать со стула», «встань и иди» и SPPB, скорость походки, а также результаты ТБМХ и параметрами силы дыхательных мышц (МИД, МЭД). Одна из таких корреляций показана на Рисунке 19.

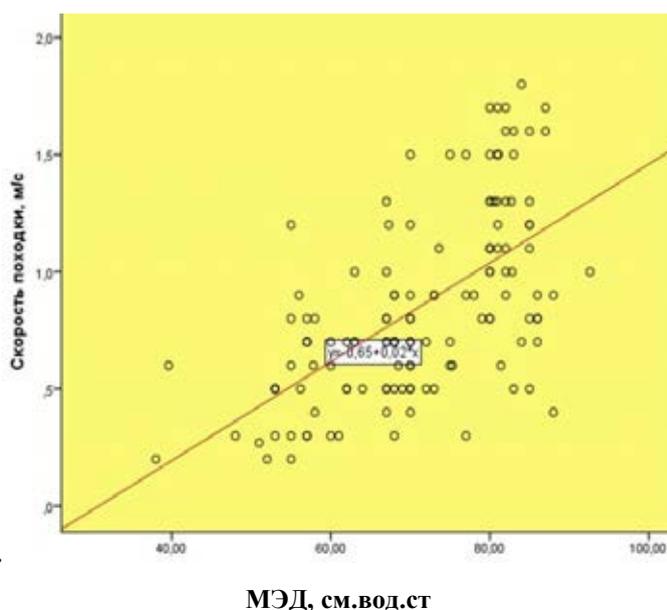


Рисунок 19 – Пример корреляции между максимальным экспираторным давлением и скоростью походки (n=132)

3.8.3. Площадь грудных мышц. Взаимосвязь массы периферических скелетных мышц и площади поперечного сечения грудных мышц

При оценке площади поперечного сечения всех групп грудных мышц при помощи компьютерной томографии органов грудной клетки, мы не могли интерпретировать полученные данные, т. к. на сегодняшний день референсные значения для этих показателей не разработаны. Нами был проведен корреляционный анализ для оценки взаимосвязи ППС грудных мышц с показателями массы периферических скелетных мышц (Таблица 20, 21, 22).

Таблица 20 – Взаимосвязь площади поперечного сечения грудных мышц с массой периферических скелетных мышц (ИАТМ, кг/м²)

Грудные мышцы	R	p
Грудные (большие+малые), мм ²	0,599	< 0,01
Параспинальные, мм ²	0,470	< 0,01
Передние зубчатые, мм ²	0,609	< 0,01
Широчайшие мышцы спины, мм ²	0,442	< 0,01
Межреберные, мм ²	0,508	< 0,01
Сумма всех дыхательных мышц, мм ²	0,661	< 0,01

Наблюдались корреляции средней силы между площадью поперечного сечения всех групп грудных мышц и ИАТМ (Рисунок 20).

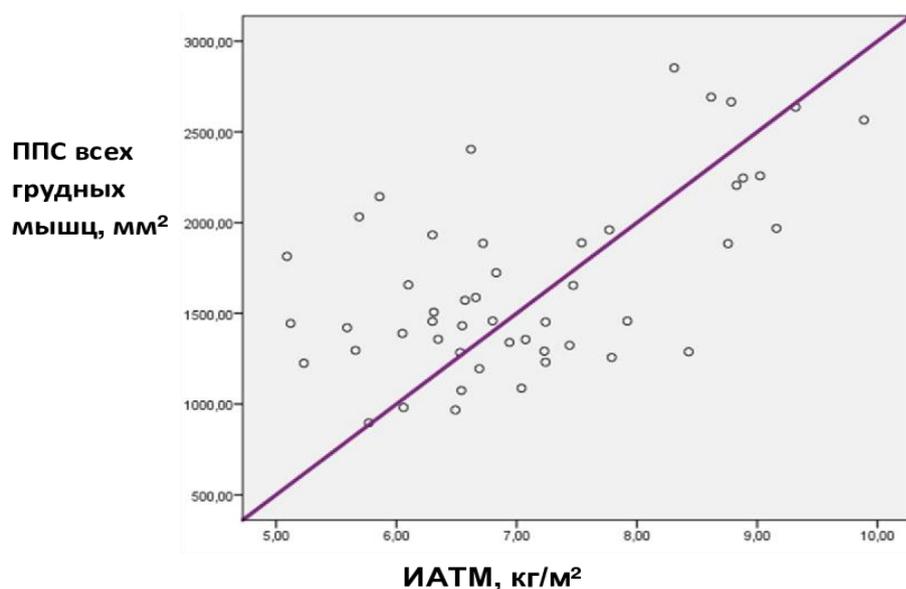


Рисунок 20 – Взаимосвязь площади поперечного сечения (ППС) всех грудных мышц с массой периферических скелетных мышц (ИАТМ) (n=132)

Нам было интересно проанализировать взаимосвязи ППС не только с ИАТМ, но и с основными клинико-функциональными параметрами пациентов с ХОБЛ, а также с силой респираторных мышц (Таблица 21 и Таблица 22, соответственно).

Таблица 21 – Взаимосвязь между площадью поперечного сечения грудных мышц и клиническими параметрами пациентов с ХОБЛ

Респираторные мышцы	Длительность ХОБЛ, годы	Индекс табакокурения, пачка/лет	ИМТ, кг/м ²	САТ, баллы
Грудные (большие + малые), мм ²	-0,104	-0,015	0,273*	-0,175
Параспинальные, мм ²	-0,168	-0,225*	0,356**	-0,100
Передние зубчатые, мм ²	-0,106	-0,285**	0,595**	-0,122
Широчайшие мышцы спины, мм ²	-0,166	-0,130	0,181	-0,223*
Межреберные, мм ²	-0,234*	-0,087	0,466**	-0,233*
Сумма всех дыхательных мышц, мм ²	-0,181	-0,231*	0,525**	-0,224*
<i>Примечание.</i> ** – уровень значимости различий $p < 0,01$; * – уровень значимости различий $p < 0,05$				

Таблица 22 – Взаимосвязь площади поперечного сечения грудных мышц и силы дыхательной мускулатуры (МИД, МЭД)

Респираторные мышцы	МИД, см. вод. ст.	МЭД, см. вод. ст.
Грудные (большие + малые), мм ²	0,147	0,226*
Передние зубчатые, мм ²	0,227*	0,219*
Широчайшие мышцы спины, мм ²	0,265*	0,187
Сумма всех дыхательных мышц, мм ²	0,231*	0,083
<i>Примечание.</i> * – уровень значимости различий $p < 0,05$		

ППС всех групп грудных мышц (большие и малые грудные, параспинальные, передние зубчатые, широчайшие мышцы спины, межреберные) коррелировала с индексом табакокурения, длительностью ХОБЛ, ИМТ, выраженностью симптомов по данным теста САТ.

Прямая связь ППС всех анализируемых групп грудных мышц с ИМТ свидетельствует о преобладании катаболических процессов при ХОБЛ, что также ранее было отмечено и в исследовании периферической мускулатуры. Очевидно, что более длительное и тяжелое течение ХОБЛ, сопровождающееся выраженными симптомами (тест САТ), а также высокий индекс табакокурения способствуют уменьшению площади грудных мышц посредством прогрессирования метаболических нарушений, гипоксии, хронического системного воспаления. В свою очередь, атрофия грудных мышц, а, следовательно, и нарушение их эффективной работы, усугубляет течение основного заболевания, приводя еще к большему усугублению вентиляционных расстройств. Это подтверждается полученными корреляциями между показателями силы респираторных мышц и ППС грудных мышц по МСКТ ОГК.

Таким образом, патологические процессы при ХОБЛ затрагивают не только периферические скелетные мышцы (мышцы конечностей), но и дыхательную мускулатуру. Установлена четкая взаимосвязь между функциональными и количественными параметрами этих групп мышц. Так, сила респираторных мышц значимо коррелирует с силой и функцией периферической скелетной мускулатуры, а площадь всех групп грудных мышц значимо взаимосвязана с массой периферических мышц. Хотя в определении EWGSOP 2 указано, что саркопения является генерализованным заболеванием скелетных мышц, диагностический алгоритм строится только на исследовании мышц конечностей.

В нашей работе мы впервые провели оценку основных параметров скелетной мускулатуры (функции и количества), как того требует EWGSOP 2, не только периферических, но и дыхательных мышц у пациентов с ХОБЛ. Наши результаты подтверждают генерализованный характер саркопении при ХОБЛ, что, по нашему мнению, позволяет применять данный термин для изменений не

только в периферических, но и в респираторных мышцах. Так Lee S. с соавт. предложили термин «Саркопения грудных мышц» в работе, посвященной изучению ППС грудных мышц у кандидатов на трансплантацию легких [158]. Мы также понимаем, что широкое применение КТ у больных ХОБЛ затруднено высокой лучевой нагрузкой данного метода исследования, а также большими экономическими затратами. Методы определения силы респираторных мышц, вероятно, тоже могут быть не совсем удобны для рутинного использования, так как требуют специального оборудования и подготовки специалистов. В связи с этим мы предполагаем, что относительно простой алгоритм диагностики EWGSOP 2 может быть достаточным для комплексной оценки периферической скелетной мускулатуры у больных ХОБЛ, в том числе для исключения саркопении дыхательных мышц. В качестве дополнительного маркера мышечных расстройств определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови следует проводить всем больным ХОБЛ, в том числе для дальнейшей коррекции проводимой терапии.

3.9. Остеосаркопении

Диагноз остеосаркопении ставился на основании сочетания саркопении, установленной по алгоритму EWGSOP2 (41,7%), с остеопенией (38,6%) или остеопорозом (46,2%) (Рисунок 21).

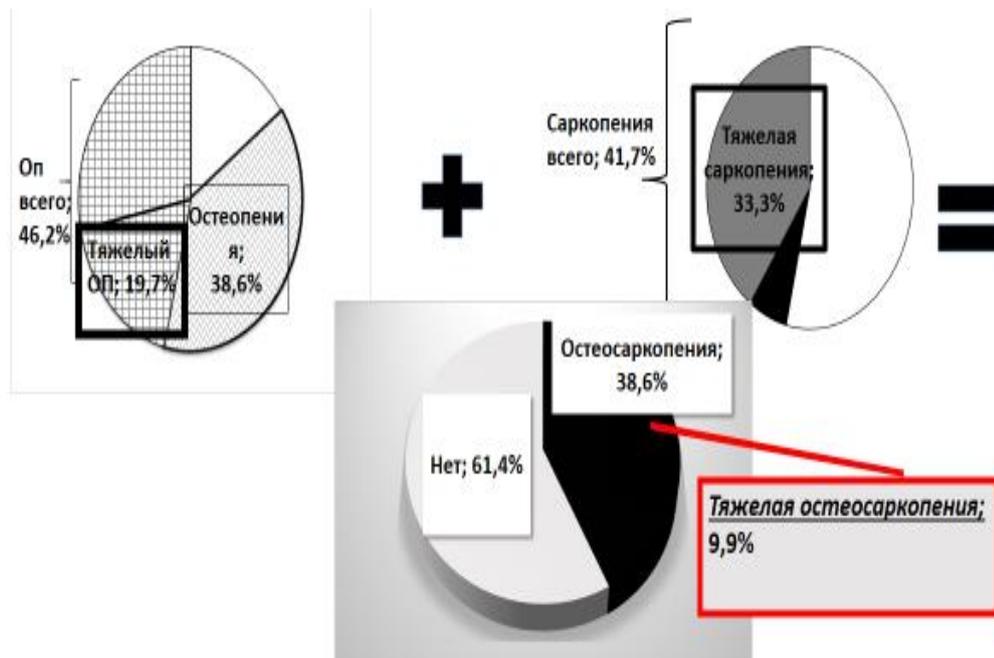


Рисунок 21 – Частота остеосаркопении и тяжелой остеосаркопении у больных ХОБЛ (n=132)

Частота остеосаркопении у больных ХОБЛ составила 38,6% (n = 51). Учитывая тот факт, что рекомендации EWGSOP2 позволили установить тяжелую саркопению в 33,3% случаев, а тяжелый остеопороз (ОП по данным ДРА в сочетании с низкоэнергетическими переломами) наблюдался в 19,7% случаев, мы решили предложить новый термин «тяжелая остеосаркопения» для ситуаций, при которых имеет место сочетание тяжелой саркопении и тяжелого ОП. В результате, у 13 больных была диагностирована тяжелая остеосаркопения (9,9%).

Был проведен множественный логистический регрессионный анализ (Таблица 23).

Таблица 23 – Основные взаимосвязи между характеристиками остеосаркопении и клиническими, функциональными параметрами пациентов с ХОБЛ

Показатели	р	ОШ	95%-й ДИ	
			Верхний	Нижний
ИМТ, кг/м ²	< 0,01	1,261	1,084	1,311
Длительная терапия СГК				
Нет (сравнение)		1,0		
Да	0,027	3,4	1,075	10,5
Тяжесть бронхообструкции				
GOLD I (сравнение)		1,0		
GOLD IV	0,011	5,747	1,4	2,0
Группа ХОБЛ				
Показатели	р	ОШ	95%-й ДИ	
			Верхний	Нижний
Группа А (сравнение)		1,0		
Группа D	0,022	4,675	2,52	55,070
25ОНD сыворотки крови, нг/мл	0,008	1,2	1,05	1,4
≥20 нг/мл (сравнение)		1,0		
< 20 нг/мл	0,03	10,5	1,30	83,3
10-19,99 нг/мл (дефицит)	0,04	9,09	1,09	76,9
< 10 нг/мл (выраженный дефицит)	0,01	20,83	1,94	25,0

Основными факторами риска остеосаркопении при ХОБЛ являлись: резко выраженный БОС, постоянный прием СГК, снижение ИМТ, крайне тяжелое течение заболевания (группа D), низкий уровень витамина D сыворотки крови. Так риск развития остеосаркопении у пациентов группы D был выше в 4,7 раз, чем у больных группы А (ОШ 4,7 (95%-й ДИ 2,5–55,0), $p = 0,02$), а при резко выраженном БОС – в 5,8 раз по сравнению с легкой обструкцией дыхательных путей (ОШ 5,8 (95%-й ДИ 1,4–2,0), $p = 0,01$). Длительный прием СГК повышал

риск развития остеосаркопении в 3,4 раза (ОШ 4,7 (95%-й ДИ 1,1–10,5), $p = 0,03$), а каждое снижение ИМТ на 1 кг/м² увеличивало этот риск в 1,3 раза (ОШ 1,3 (95%-й ДИ 1,1–1,3), $p < 0,01$). Наличие у пациента дефицита витамина D сыворотки крови повышало риск остеосаркопении в 10,5 раз (ОШ 10,5 (95%-й ДИ 1,3–83,3)? $p = 0,03$), а выраженного дефицита – примерно в 21 раз (ОШ 20,8 (95%-й ДИ 1,9–25,0)? $p = 0,01$). Не было установлено влияния возраста, пола, какого-либо фенотипа, длительности ХОБЛ, индекса табакокурения на развитие остеосаркопении у исследуемых пациентов. Основные взаимосвязи между характеристиками остеосаркопении и клиническими, функциональными параметрами пациентов с ХОБЛ представлены в Таблице 23.

По нашим данным, остеосаркопения являлась частой патологией у пациентов с ХОБЛ (38,6%), причем у каждого десятого диагностировали тяжелую стадию остеосаркопении, характеризующуюся генерализованной мышечной слабостью и атрофией, низкоэнергетическими переломами. Остеосаркопения встречалась у пациентов различных групп (А, В, С, D) ХОБЛ, а также при любой степени ограничения респираторной функции, однако были установлены значимые предикторы остеосаркопении при ХОБЛ. Одни и те же основные факторы риска, влияющие на саркопению и остеопороз у больных ХОБЛ, такие как снижение ИМТ, длительный прием СГК, крайне тяжелая обструкция дыхательных путей и тяжелое течение основного заболевания, низкий уровень 25ОНD сыворотки крови оказывали существенное влияние на развитие остеосаркопении у этих пациентов. Это подтверждает общие причины и патогенетические механизмы развития как скелетных, так и мышечных нарушений при ХОБЛ, а также непосредственное влияние этих изменений на само течение основного заболевания.

3.9.1. Влияние остеосаркопении на качество жизни пациентов с ХОБЛ

Нам было интересно провести оценку качества жизни по опроснику SarQoL® в зависимости от наличия синдрома остеосаркопении у пациентов с ХОБЛ (22).

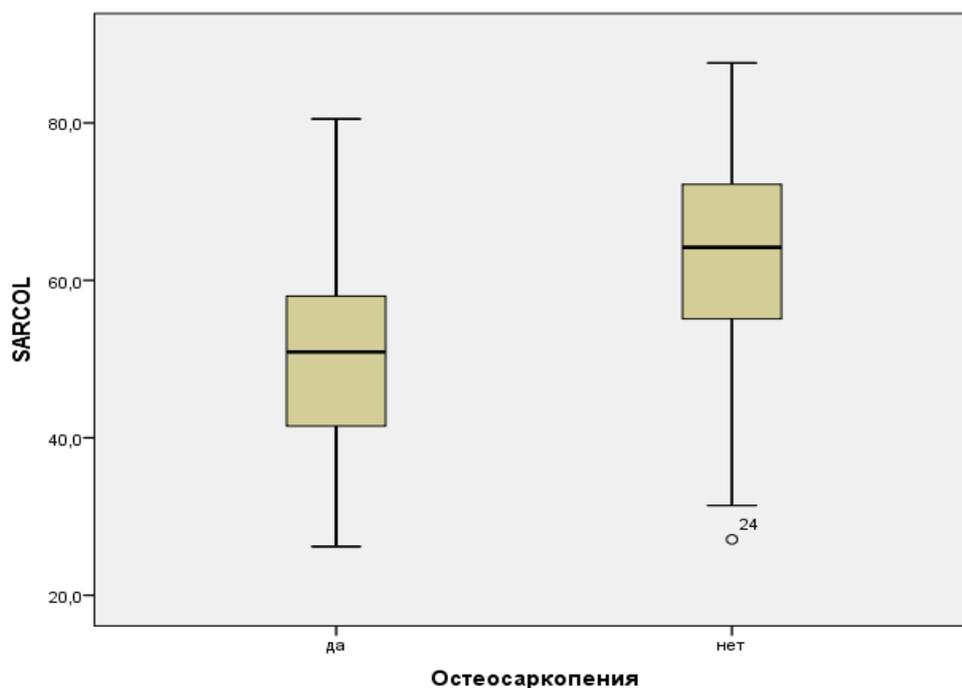


Рисунок 22 – Оценка качества жизни по опроснику SarQoL® в зависимости от наличия синдрома остеосаркопении, $p < 0,5$ ($n=132$)

У больных ХОБЛ с установленным синдромом остеосаркопении качество жизни по опроснику SarQoL® было ниже (50,9 (40,3; 58,2)), чем у пациентов, не страдающих остеосаркопенией (72,5 (54,5; 72,5)) ($p < 0,05$).

Резюме. Таким образом, остеосаркопения является частой патологией при ХОБЛ (38,6%), встречается при любой степени тяжести течения заболевания, и выраженности БОС, сопровождается развитием низкотравматических переломов (9,9%), в том числе множественных переломов тел позвонков.

Остеосаркопения, включающая изменения МПК и ПСМ, может быть определена с помощью стандартных методов обследования больных на остеопороз и саркопению без применения каких-либо дополнительных трудоемких или дорогостоящих методик. Остеосаркопению следует исключать у всех пациентов ХОБЛ, но в первую очередь у тех, кто длительно принимает СГК, имеет тяжелое течение заболевания (группа D), резко выраженные обструктивные нарушения, дефицит витамина D сыворотки крови, низкий ИМТ. Дисфункция дыхательных мышц является одним из проявлений генерализованной саркопении при ХОБЛ. Учитывая значимую взаимосвязь количественных и функциональных параметров ПСМ и ДМ, в рутинной практике может быть достаточно измерения силы и массы мышц конечностей, чтобы предположить аналогичные патологические изменения в респираторных мышцах. Помимо влияния основного заболевания важными звеньями в понимании патогенеза остеосаркопении при ХОБЛ являются диссоциация маркеров костного обмена и снижение уровня витамина D крови, которые отражают изменения МПК, ПСМ. Развитие остеосаркопении сопровождается резким увеличением частоты переломов, особенно переломов позвонков, которые обусловлены не только снижением МПК, но и качественными изменениями костной и мышечной структур, влиянием саркопении. Инвалидизирующие переломы, генерализованная мышечная слабость и атрофия значительно снижают качество жизни пациентов, усугубляют течение основного заболевания, уменьшают эффективность проводимого лечения. Все это указывает на необходимость внедрения и широкого применения диагностического алгоритма обследования на остеосаркопению пациентов с ХОБЛ.

3.10. Алгоритм диагностики остеосаркопении у пациентов с ХОБЛ

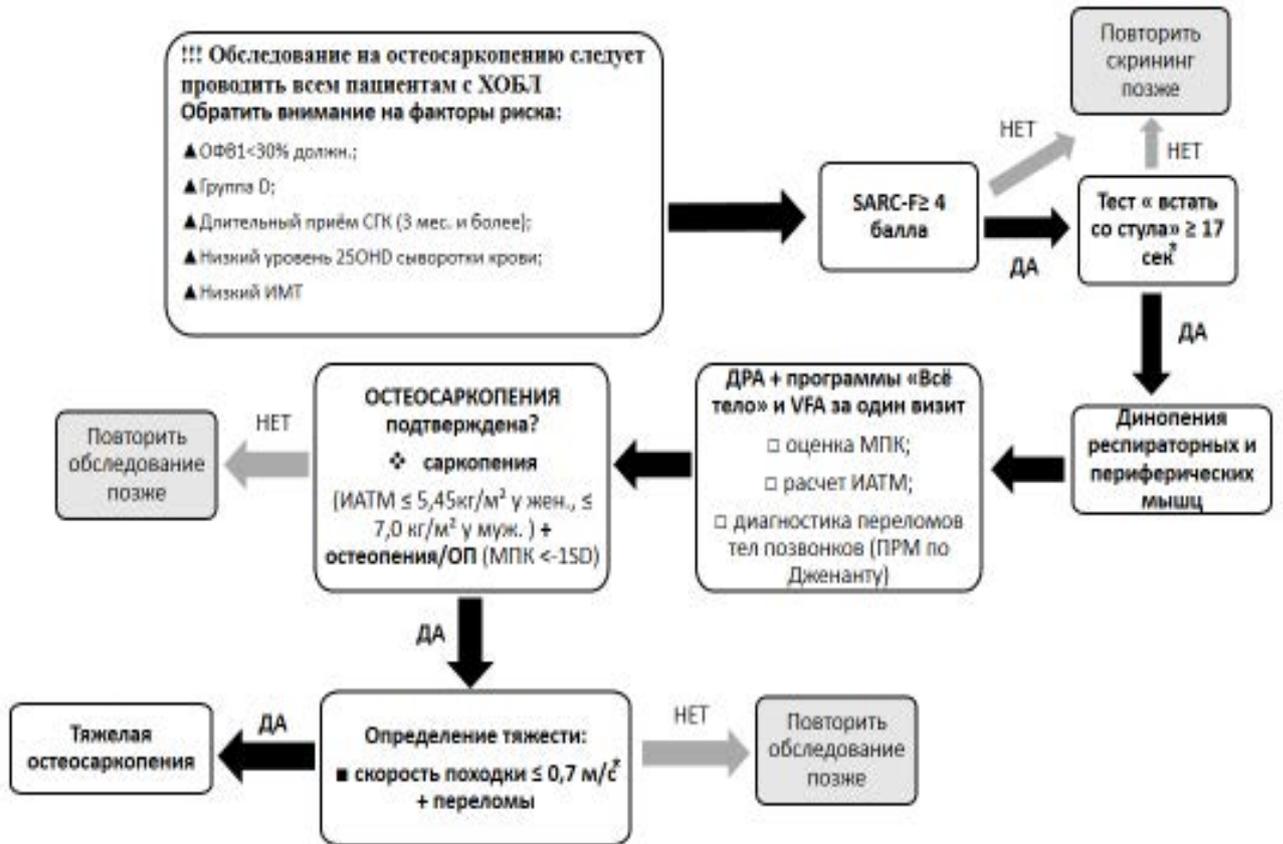
Обследование на остеосаркопению целесообразно проводить всем пациентам с ХОБЛ. Особую настороженность следует иметь в отношении пациентов, имеющих факторы риска остеосаркопении при ХОБЛ, такие как резко выраженное снижение $ОФВ_1$, крайне тяжелое течение ХОБЛ (группа D), сниженную концентрацию витамина D сыворотки крови, длительное лечение СГК, низкий ИМТ.

Первоначально целью исследования являлось упрощение алгоритма диагностики остеосаркопении у больных ХОБЛ для внедрения в рутинную практику. Однако полученные результаты показали, что полностью отказаться от инструментальных методов обследования невозможно, учитывая необходимость проведения двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с целью оценки минеральной плотности костной ткани, а также исследования массы периферических скелетных мышц.

Для своевременной диагностики остеопоротических переломов позвонков, часто протекающих бессимптомно и встречающихся у больных с МПК выше значений, соответствующих ОП, следует проводить полуколичественную рентгеновскую морфометрию позвонков по Дженанту в рамках рутинной ДРА по программе VFA.

Для оценки силы периферических мышц наиболее информативным, а также не требующим специального оборудования и подготовки специалиста, является тест «встать со стула». Для оценки тяжести саркопении следует определять скорость походки пациента на дистанции в 4 метра. Перед выполнением функциональных тестов важно исключить отсутствие ограничений к их проведению.

Диагностический алгоритм обследования на остеосаркопению пациентов с ХОБЛ представлен на Рисунке 23.



**Примечание:* * – при отсутствии ограничений к проведению; ИМТ – индекс массы тела; SARC-F – Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs, Falls, ДРА – двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; МПК – минеральная плотность кости; ИАТМ – индекс аппендикулярной тощей массы; VFA – vertebral fracture assessment; ПРМ – полуколичественная рентгеноморфометрия; SD – стандартные отклонения

Рисунок 23 – Диагностический алгоритм остеосаркопении и тяжелой остеосаркопении у пациентов с ХОБЛ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на постоянное усовершенствование диагностических и лечебных подходов, инвалидность и смертность пациентов с хронической обструктивной болезнью легких по-прежнему остаются на высоком уровне.

Известно, что в разнообразии клинической картины ХОБЛ вносит вклад коморбидная патология, влияющая на течение и прогноз основного заболевания, эффективность проводимой медикаментозной терапии. К наиболее частым коморбидным состояниям при ХОБЛ относят остеопороз и скелетно-мышечную дисфункцию [42]. Однако до сих пор нет четкого понимания, являются ли эти заболевания сопутствующими для ХОБЛ или же его системными внелегочными проявлениями [177]. В любом случае, диагностика ОП и СМД является актуальной и значимой задачей, ввиду взаимоусугубляющего влияния костных и мышечных изменений друг на друга и на течение основного заболевания, приводящих к тяжелым инвалидизирующим переломам, ухудшению качества жизни и росту смертности таких больных.

Исследования СМД до недавних пор были ограничены отсутствием единого алгоритма диагностики скелетно-мышечных нарушений и сложностью интерпретации полученных данных. Эта ситуация кардинальным образом изменилась с появлением термина «саркопения» и разработкой Европейской рабочей группой по саркопении у пожилых людей (EWGSOP) методов ее диагностики [80]. Алгоритм диагностики саркопении, разработанный EWGSOP в 2010 г. и усовершенствованный в 2018 г. [81], был принят врачами и учеными всего мира и способствовал росту научного интереса к этой проблеме.

Учитывая накопленные знания в области костно-мышечного взаимодействия, в 2017г. Hirschfeld Н. был предложен термин «остеосаркопения» для ситуаций, при которых имеет место сочетание саркопении и остеопении/остеопороза [123]. Определение закономерности развития и прогностической значимости остеосаркопении у пациентов с ХОБЛ стало для нас приоритетной задачей, ввиду отсутствия опубликованных работ по данной

проблеме. Тяжелые последствия остеосаркопении, такие как множественные инвалидизирующие переломы, которые были продемонстрированы нами в исследовании, обуславили необходимость внедрения в клиническую практику единого и простого алгоритма диагностики скелетных и мышечных нарушений у пациентов с ХОБЛ с целью своевременной коррекции проводимого лечения и профилактики осложнений.

Обзорное поперечное одномоментное исследование выполнено в 2017-2020 гг. на базе ГБУЗ «ГКБ имени Д.Д. Плетнева ДЗМ». Объектом исследования являлись 132 пациента с документированной ХОБЛ вне обострения (102 мужчины / 30 женщин, средний возраст $67,6 \pm 8,2$ года). Пациенты обоего пола были сопоставимы по основным параметрам (пол, возраст, индекс коморбидности Чарлсона, выраженность БОС, тяжесть заболевания) и распределены по группам А, В, С, D, а также по тяжести бронхообструкции согласно рекомендациям GOLD с примерно равным количеством больных в каждой группе.

По результатам ДРА большинство больных ХОБЛ (около 85%) в исследуемой выборке имели снижение МПК. Остеопения установлена у 51 пациента (38,6%), ОП– у 61 больного (46,2%), норма – у 20 пациентов (15,2%). ОП диагностировался примерно с одинаковой частотой как у мужчин (45%), так и у женщин (50%). Остеопоротические переломы были диагностированы у 35 пациентов (26,5%). Из них 18 пациентов сообщили о них при сборе анамнеза, у 17 больных (12,9%) компрессионные переломы тел позвонков протекали бессимптомно и были выявлены только при ПРМ, причем у большинства наблюдалось более 1 перелома ($n=10$). Общее количество пациентов, у которых были определены множественные переломы, составило 18 человек (13,6%). В основном, переломы диагностировали у больных с МПК, соответствующей ОП (26 пациентов), однако у 9 - остеопении. Переломы были выявлены у пациентов с любой степенью тяжести ХОБЛ, но чаще диагностировались у пациентов группы D (ОШ 14,9 (95% ДИ 1,39-158,5) ($p=0,03$) по сравнению с группой А), а также у больных с выраженным и резко выраженным БОС (ОШ 29,4 (95% ДИ 0,4-30,5) $p=0,003$) в сравнении с лицами, имеющими легкое и умеренное снижение ОФВ1).

По данным исследования костных биохимических маркеров крови (СТХ, остеокальцина) большинство больных имели диссоциацию костного обмена (72,7%), которая была связана со значительным снижением МПК и, как следствие, высоким риском ОП по сравнению с остальными пациентами (ОШ 6,2 (95% ДИ 2,0-19,6) ($p=0,01$)). Концентрации СТХ и остеокальцина крови коррелировали не только с МПК, но и основными параметрами ПСМ (силой рук, ИАТМ, Т6МХ), выраженностью симптомов ХОБЛ ($p<0,05$).

Большинство пациентов (96%) имели сниженную концентрацию 25(ОН)D сыворотки крови. У 13,3% ($n = 10$) больных была диагностирована недостаточность витамина D (20-30 нг/мл), 68,0% ($n = 51$) – дефицит (10-20 нг / мл) и у 14,7% ($n = 11$) – выраженный дефицит витамина D (<10 нг/мл). Уровень 25(ОН)D прогрессивно снижался с нарастанием тяжести заболевания ($r=0,3$; $p<0,05$). Наименьшие показатели определены у пациентов группы D.

Обследование на саркопению мы проводили по алгоритмам EWGSOP 2010 г. и EWGSOP2 2018 г. с целью сравнения их диагностической ценности. Применение алгоритма EWGSOP 2010 г. позволило выявить саркопению у 45 больных ХОБЛ (34,1%), тяжелую саркопению, включающую снижение силы, массы и скорости походки - у 27 пациентов (20,5%), при этом в проведении ДРА для оценки мышечной массы нуждались 84 пациента с ХОБЛ (63,6%), у которых фиксировали снижение скорости походки или силы рук. Следуя рекомендациям EWGSOP2 2018 г., сначала пациентам провели скрининг по опроснику SARC-F, который выявил 96 больных с возможной саркопенией. Этим пациентам была измерена мышечная сила не только рук (при кистевой динамометрии), но и ног (тест «встать со стула»). В результате, сила квадрицепса была снижена у 70 больных ХОБЛ, а сила мышц рук – у 41. По нашим данным, тест «встать со стула» обладал большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с кистевой динамометрией в отношении прогнозирования низкой мышечной массы. Таким образом, алгоритм EWGSOP2 позволил выявить большее количество больных с саркопенией и тяжелым ее течением, но уменьшить число направлений на ДРА, являющейся дорогостоящим методом обследования.

Наличие синдрома саркопении у больных ХОБЛ приводило к значимому снижению качества жизни. Так у больных ХОБЛ с подтвержденным диагнозом саркопении среднее количество баллов по опроснику SarQoL® составило $50,4 \pm 15,7$, а у пациентов без саркопении – $64,1 \pm 13,6$ ($p < 0,05$). Установлена статистически значимая взаимосвязь результатов оценки по опроснику SarQoL® с тяжестью ХОБЛ, выраженностью БОС. Наиболее низкие показатели качества жизни наблюдались у больных группы D (в среднем 47 баллов из 100) и пациентов с резко выраженной бронхообструкцией (52,2 балла).

У больных ХОБЛ с установленным диагнозом саркопении переломы диагностировали в 2,8 раз чаще, чем у пациентов, не страдающих саркопенией (ОШ 2,8 (95% ДИ 1,3-6,2) $p = 0,016$).

В исследовании мы оценили не только функцию и массу ПСМ, но и силу и ППС ДМ. Дисфункция дыхательных мышц (ДДМ) была установлена у 62,1% пациентов ($n = 82$). Корреляционный анализ показал взаимосвязи между параметрами силы периферических и респираторных мышц ($p < 0,05$). Были найдены также корреляции между ИАТМ и ППС грудных ($r = 0,6$), параспинальных ($r = 0,5$), передних зубчатых ($r = 0,6$), межреберных мышц ($r = 0,5$), широчайших мышц спины ($r = 0,4$), а также суммарной площадью всех грудных мышц ($r = 0,7$), ($p < 0,01$).

Частота остеосаркопении у больных ХОБЛ составила 38,6% ($n = 51$). Мы предлагаем ввести новый термин «тяжелая остеосаркопения» для ситуаций, при которых имеет место сочетание тяжелых форм саркопении и ОП. Тяжелая остеосаркопения была диагностирована у 13 больных (9,9%). Установлены основные предикторы остеосаркопении у больных ХОБЛ, которыми являлись резко выраженный БОС (ОШ 5,8 (95% ДИ 1,4-2,0) $p = 0,01$), длительный прием СГК (ОШ 4,7 (95% ДИ 1,1-10,5) $p = 0,03$), снижение ИМТ (ОШ 1,3 (95% ДИ 1,1-1,3) $p < 0,01$), крайне тяжелое течение заболевания (группа D) (ОШ 4,7 (95% ДИ 2,5-55,0) $p = 0,02$), низкий уровень витамина D сыворотки крови. Наличие у пациента дефицита витамина D сыворотки крови повышало риск остеосаркопении в 10,5 раз

(ОШ 10,5 (95% ДИ 1,3-83,3) $p=0,03$), а выраженного дефицита – примерно в 21 раз (ОШ 20,8 (95% ДИ 1,9-25,0) $p=0,01$).

Таким образом, остеосаркопения является частой патологией при ХОБЛ, встречается при любой степени тяжести течения заболевания, и выраженности БОС. Остесаркопения, включающая изменения МПК и ПСМ, может быть определена с помощью стандартных методов обследования больных на ОП и саркопению без применения каких-либо дополнительных трудоемких или дорогостоящих методик. Остеосаркопению следует исключать у всех пациентов ХОБЛ, но в первую очередь у лиц, имеющих установленные факторы риска. ДДМ является одним из проявлений генерализованной саркопении при ХОБЛ. Учитывая значимую взаимосвязь количественных и функциональных параметров ПСМ и ДМ, в рутинной практике может быть достаточно измерения силы и массы мышц конечностей, чтобы предположить аналогичные патологические изменения в респираторных мышцах. Помимо влияния основного заболевания важными звеньями в понимании патогенеза остеосаркопении при ХОБЛ являются диссоциация маркеров костного обмена и снижение уровня витамина D крови, которые отражают изменения МПК, ПСМ. Развитие остеосаркопении сопровождается резким увеличением частоты переломов, особенно переломов позвонков, которые обусловлены не только снижением МПК, но и качественными изменениями костной и мышечной структур, влиянием саркопении. Инвалидизирующие переломы, генерализованная мышечная слабость и атрофия значимо снижают качество жизни пациентов, усугубляют течение основного заболевания, уменьшают эффективность проводимого лечения. Все это указывает на необходимость внедрения и широкого применения диагностического алгоритма обследования на остеосаркопению пациентов с ХОБЛ.

ВЫВОДЫ

1. Остеосаркопения выявлена у 51 пациента с ХОБЛ (38,6%), из них тяжелую остеосаркопению имели 13 больных (9,9%). Саркопения увеличивала риск низкоэнергетических переломов у пациентов с ХОБЛ (ОШ 2,8 (95%-й ДИ 1,3–6,2), $p = 0,016$). Остеопоротические переломы, в том числе множественные, диагностированы у 26,5% пациентов с ХОБЛ. Переломы чаще встречались у пациентов группы D (ОШ 14,9 (95% ДИ 1,39-158,5) ($p=0,03$), с резко выраженными бронхообструктивными нарушениями (ОШ 29,4 (95% ДИ 0,4-30,5) $p=0,003$) и развивались при МПК, соответствующей ОП (74,3%) и остеопении (25,7%).
2. Основными независимыми предикторами развития остеосаркопении у пациентов с ХОБЛ являлись крайне тяжёлое течение основного заболевания (группа D) (ОШ 4,7 (95%-й ДИ 2,5–55,0), $p = 0,02$), резко выраженные бронхообструктивные нарушения (GOLD IV) (ОШ 5,7 (95%-й ДИ 1,4–2,0), $p = 0,01$), низкий ИМТ (ОШ 1,3 (95%-й ДИ 1,1–1,3), $p < 0,01$) и дефицит витамина D сыворотки крови (ОШ 1,2 (95%-й ДИ 1,0–1,4), $p < 0,01$), длительная терапия СГК (ОШ 3,4 (95%-й ДИ 1,1–1,3), $p < 0,01$).
3. Большинство пациентов с ХОБЛ имели диссоциацию костного обмена (72,7%), которая значимо повышала риск ОП (ОШ 6,2 (95% ДИ 2,0-19,6) ($p=0,01$)). 96% пациентов с ХОБЛ имели сниженный уровень витамина D сыворотки крови, который прогрессивно снижался с нарастанием тяжести заболевания ($r=0,3$; $p<0,05$).
4. Саркопения у пациентов с ХОБЛ имела генерализованный характер, определена значимая взаимосвязь между функциональными показателями периферической и дыхательной мускулатуры, а также между массой мышц конечностей и площадью грудных мышц ($p < 0,01$).
5. Наличие синдромов саркопении и остеосаркопении у пациентов с ХОБЛ приводило к значимому снижению качества жизни по опроснику SarQoL ($p < 0,05$). Наиболее низкие показатели качества жизни наблюдались у

больных группы D (в среднем 47 баллов из 100) и пациентов с резко выраженными бронхообструктивными нарушениями (52,2 балла из 100).

6. Алгоритм EWGSOP2 2018 г. по сравнению с алгоритмом EWGSOP2 2010 г. позволял выявить большее число пациентов с саркопенией и тяжелой саркопенией (41,7% и 33,3% против 34,1% и 20,5%, соответственно). Для определения силы мышц тест «встать со стула» по сравнению с кистевой динамометрией имел большую чувствительность и специфичность (0,895 и 0,716 против 0,561 и 0,689, соответственно). Для диагностики тяжелой стадии саркопении только скорость походки $\leq 0,7$ м/с была информативна в 100% случаев. Компрессионные переломы тел позвонков в 50% случаев протекали бессимптомно и были диагностированы только при полуколичественной рентгеновской морфометрии по Дженанту.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исследование на остеосаркопению необходимо проводить всем больным ХОБЛ, особенно пациентам, имеющим факторы риска, такие как крайне тяжелое течение заболевания (группа D), резко выраженная бронхообструкция, дефицит витамина D сыворотки крови, длительная терапия СГК, низкий ИМТ.
2. При диагностике саркопении на этапе исследования силы мышц рекомендовано применять тест «встать со стула», считать пороговым значением ≥ 17 сек. Для оценки тяжести использовать скорость походки при преодолении дистанции в 4 метра.
3. Мы рекомендуем за один визит пациента на остеоденситометрию оценивать не только МПК, но и мышечную массу (ИАТМ, кг/м²) по программе «всё тело» и проводить диагностику переломов тел позвонков с помощью программы VFA, которыми оснащены все современные аппараты.
4. Больных ХОБЛ с установленным диагнозом саркопении следует рассматривать как пациентов, имеющих дисфункцию и атрофию респираторных мышц.
5. Рекомендовано определять уровень витамина D сыворотки крови всем пациентам с ХОБЛ и при необходимости проводить его коррекцию.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БИА – биоимпедансный анализ

БОС – бронхообструктивный синдром

ВГО – внутригрудной объем газа

ДДМ – дисфункция дыхательных мышц

ДМ – дыхательные мышцы

ДН – дыхательная недостаточность

ДРА – двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

ДСЛ – диффузионная способность легких

ИАТМ – индекс аппендикулярной тощей массы

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

МИД – максимальное инспираторное давление

МПК – минеральная плотность костной ткани

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки

МЭД – максимальное экспираторное давление

ОЕЛ – общая емкость легких

ООЛ – остаточный объем легких

ОП – остеопороз

ОФV₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПРМ – полуколичественная рентгеноморфометрия

ППС – площадь поперечного сечения

ПСМ – периферическая скелетная мускулатура

РАОП – Российская ассоциация по остеопорозу

РКИ – рандомизированные клинические исследования

СГК – системные глюкокортикоиды

СМД – скелетно-мышечная
дисфункция

СРБ – С-реактивный белок

Т6МХ – тест с шестиминутной
ходьбой

ФЖЕЛ – форсированная жизненная
емкость легких

ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

ХОБЛ – хроническая
обструктивная болезнь легких

BODE – Body-mass index, airflow
Obstruction, Dyspnea, and Exercise

CAT – COPD Assessment Test

СТХ – С-концевой телопептид
коллагена 1-го типа

FRAX® – Fracture Risk
Assessment Tool

GOLD – Global Initiative for
Chronic Obstructive Lung Disease

mMRC – Modified British Medical
Research Council questionnaire

NHANES – National Health and
Nutrition Examination Survey

NTX – N-концевой телопептид
коллагена 1-го типа

SARC-F – Assistance in Walking, Rise
from a chair, Climb stairs, Falls

SD – стандартные отклонения

SarQoL® – Sarcopenia & Quality of
Life

VFA – vertebral fracture assessment

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С.Н. Оценка силы дыхательных мышц в клинической практике / С.Н. Авдеев // Практическая пульмонология. – 2008. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-sily-dyhatelnyh-myshts-v-klinicheskoy-praktike>.
2. Алатарцева, С.А. Состояние экспираторных мышц у больных бронхиальной астмой / С.А. Алатарцева, В.С. Ларина, В.В. Батаева // Материалы 13-го международного конгресса пульмонологов. – Санкт Петербург. – 2003. – С. 45.
3. Баранова, И.А. Остеопороз в практике пульмонолога / И.А. Баранова // Фарматека (Спецвып.: Остеопороз). – 2013. - № 5–13. – С. 14–20.
4. Баранова, И.А. Остеопороз и низкоэнергетические переломы у пациентов пульмонологического профиля: фокус на хроническую обструктивную болезнь легких // И.А. Баранова, А.К. Сулейманова // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Том 16, № 19. – С. 52–57.
5. Дворецкий, Л.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и остеопороз / Л.И. Дворецкий // РМЖ. – 2004. - № 14. – С. 821.
6. Дедов, И.И. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Ж.Е. Белая [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57, № 1. – С. 35–45.
7. Евстигнеева, Л.П. Эпидемиология остеопоротических переломов позвоночника по данным рентгеноморфометрического анализа среди популяционной выборки жителей г. Екатеринбурга 50 лет и старше / Л.П. Евстигнеева, О.М., Лесняк, А.И. Пивень // Остеопороз и остеопатии. – 2001. – № 2. – С. 2–6.
8. Зильбер, А.П. Дыхательная недостаточность Руководство / А. П. Зильбер. – М. : Медицина, 1989. – 512 с.

9. Зильбер, А.П. Оценка инспираторной активности по индексу P100 в пульмонологии / А.П. Зильбер, М.С. Раввин, А.Н. Тарасов // Пульмонология. – 1991. – № 1. – С. 24–27.

10. Иванцова, Н.Л. Дефицит витамина D как «фактор отягощения» развития системной воспалительной реакции и иммунного дисбаланса у больных хроническим обструктивным заболеванием легких / Н.Л. Иванцова // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Том 13, – № 4 (52). – С. 68–71.

11. Кочеткова, Е.А. Молекулярно-генетические маркеры дисфункции костного метаболизма при хронической обструктивной болезни легких / Е. А. Кочеткова, О.Ю. Григорьева, С.А. Албавичус, Б.И. Гельцер // Бюл. физ. и пат. дых. – 2006. – № 23. – С. 11–14.

12. Кунафина, Т.В. Электромиостимуляция как альтернатива физической тренировке у пациентов с ХОБЛ / Т.В. Кунафина, А.Г. Чучалин, А.С. Белевский, Н.Н. Мещерякова, Е.Н. Калманова, О.В. Кожевникова // Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. – 2018. – N 3. – С. 61–66.

13. Лемешевская, С.С. Минеральная плотность кости у мужчин с хронической обструктивной болезнью / С.С. Лемешевская, А.П. Шепелькевич, Н.А. Васильева // Медицинский журнал. – 2012. – № 3 (41). – С. 143–148.

14. Лесняк, О.М. Клинические рекомендации «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше» / О.М. Лесняк, И.А. Баранова, Н. В. Торопцова – Ярославль : ИПК «Литера», 2013. – 48 с.

15. Лесняк, О.М. Эпидемиология переломов позвоночника и периферических костей в старших возрастных группах жителей г. Екатеринбурга / О.М. Лесняк, Л.П. Евстигнеева, Л.И. Кузьмина [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – № 2. – С. 2–4.

16. Мазуров, В.И. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция

Экспертного совета Российской ассоциации по остеопорозу / В. И. Мазуров, О. М. Лесняк, К. Ю. Белова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 57–65.

17. Марданова, О.А. Различия в метаболизме костной ткани у мужчин, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, и женщин в постменопаузе / О.А. Марданова, Н.И. Кокина, Л. Л. Шептулина, [и др.] // Клиницист. 2012. – № 6 (1). – С. 46–50.

18. Мельниченко, Г.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Г.А. Мельниченко, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63, № 6. – С. 392–426.

19. Москаленко, В.Д. Медицинские последствия наркомании и алкоголизма / В.Д. Москаленко // Наркология. – 2007. – 7. – С. 52–54.

20. Организация долговременного ухода за гражданами пожилого возраста и инвалидами в городе Москве. – М., 2018. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://gerontolog.info/docpdf/jul18/metod.pdf>.

21. Петак, С.М. Денситометрия: интерпретация результатов исследования. Методические указания Международного общества клинической денситометрии. / С.М. Петак // Остеопороз и остеопатии. – 2004. – № 2. – С. 11–13.

22. Поворознюк, В.В. Маркеры метаболизма костной ткани и их клиническое значение при хронической обструктивной болезни легких / В.В. Поворознюк, Н.П. Масик // Журнал ГрГМУ. – 2013. – №2 (42). – С. 65–68.

23. Респираторная медицина: руководство: в 3 томах / под ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Литтерра, 2017. – Т. 3. – 464 с.

24. Руденко, Э.В. Проблема дефицита витамина D в белорусской популяции / Э.В. Руденко, О.Ю. Самоховец, Е.В. Руденко [и др.] // Медицина. – 2012. – № 2. – С. 4–12.

25. Сафонова, Ю.А. Русский перевод и валидация SarQoL® – опросника качества жизни для пациентов с саркопенией / Ю.А. Сафонова, О.М. Лесняк, И.А. Баранова [и др.] // Наука и практика ревматологии. – 2019. – № 57 (1). – С. 38–45.

26. Сеницына, О.С. Модель прогнозирования вероятности развития перелома проксимального отдела бедренной кости (ППОБ) у мужчин в возрасте до 70 лет / О.С. Сеницына, О.Б. Ершова, К.Ю. Белова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – № 2. – С. 25.

27. Торопцова, Н.В. Глюкокортикоидный остеопороз: особенности терапии / Н.В. Торопцова, И.А. Баранова // Современная ревматология. – 2013. – № 4. – С. 33–37.

28. Угай, Л.Г. Витамин D и болезни органов дыхания: молекулярные и клинические аспекты / Л.Г. Угай, Е.А. Кочеткова, В.А. Невзорова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 115–120.

29. Угай, Л.Г. Связь между лептином, адипонектином и костным метаболизмом при хронической обструктивной болезни легких / Л.Г. Угай, Е.А. Кочеткова, В.А. Невзорова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 10–13.

30. Чучалин, А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин, З. Р. Айсанов, С.Н. Авдеев [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2014, 4 марта. – № 5.

31. Шапорова, Н.Л. Вторичный остеопороз у пациентов с хронической обструктивной патологией легких / Н.Л. Шапорова, В.Н. Трофимов // Медицинский совет. – 2013. - № 11. – С. 54 – 57.

32. Шихмирзаева, Э.К. Принцип одномоментной неинвазивной оценки центральной регуляции дыхания, усилия дыхательных мышц и функционального состояния легких: реализация в повседневной клинической практике / Э.К. Шихмирзаева // Лекции 32-го ежегодного Петрозаводского семинара для повышения квалификации специалистов, работающих в различных разделах медицины критических состояний. – Петрозаводск, 1996. – С. 14–16.

33. Щегорцова, Ю.Ю. Состояние костной ткани и факторы риска остеопороза у мужчин, больных хронической обструктивной болезнью легких /

Ю.Ю. Щегорцова, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. - № 74. – С. 45 – 52.

34. Adler, R.A. Osteoporosis in pulmonary clinic patients. Does point of-care screening predict central dual-energy X-ray absorptiometry? / R.A. Adler, H.L. Funkhauser // *Chest*. – 2003. – N 123. – P. 2012.

35. Agustí, A. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype / A. Agustí, L. D. Edwards, S. I. Rennard [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – N 7 (5). – P. e37483.

36. American Thoracic Society/European Respiratory Society: ATS/ERS statement on respiratory muscle testing // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2002. – N 166. – P. 518–624.

37. Angeline, M.E. The effects of vitamin D deficiency in athletes / M.E. Angeline, A.O. Gee, M Shindle [et al.] // *Am. J. Sports. Med*. – 2013 Feb. – N 41 (2). – P. 461–464.

38. ATS statement: Guidelines for the sixminute walk test // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2002. – N 166. – P. 111–117.

39. Bahat, G. Sarcopenia and the cardiometabolic syndrome: a narrative review. / G. Bahat, B. Ilhan // *Eur. Geriatr. Med*. – 2016. – N 6. – P. 220–23.

40. Balestrini, J.L. Extracellular matrix as a driver for lung regeneration / J.L. Balestrini, L.E. Niklason // *Ann. Biomed. Eng*. – 2015 Mar. – N 43 (3). – P. 568–576.

41. Barker, B.L. Systemic and pulmonary inflammation is independent of skeletal muscle changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease / B.L. Barker, S. McKenna, V. Mistry [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. – 2014. – N 9. – P. 975–981.

42. Barnes, P.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P. J. Barnes, B.R. Celli // *Eur. Respir. J*. 2009. – N 33 (5). – P. 1165–1185.

43. Baron, J.A. The effect of cigarette smoking on adrenal cortical hormones / J.A. Baron, R.J. Comi, V. Cryns [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. – 1995. – N 272 (1). – P. 151–155.

44. Barreiro, E. Chronic endurance exercise induces quadriceps nitrosative stress in patients with severe COPD / E. Barreiro, R. Rabinovich, J. Marin-Corral [et al.] // *Thorax*. 2009. – N 64(1). – P. 13–19.
45. Barreiro, E. Cigarette smoke-induced oxidative stress: a role in chronic obstructive pulmonary disease skeletal muscle dysfunction / E. Barreiro, V.I. Peinado, J.B. Galdiz [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – N 182 (4). – P. 477–488.
46. Barreiro, E. ENIGMA in COPD project. Cytokine profile in quadriceps muscles of patients with severe COPD / E. Barreiro, A.M. Schols, M.I. Polkey [et al.] // *Thorax*. – 2008. – N 63 (2). – P. 100–107.
47. Barreiro, E. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease / E. Barreiro, B. de la Puente, J. Minguella [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – N 171. – P. 1116–1124.
48. Bayraktar, E. Relationship between Sarcopenia and Mortality in Elderly Inpatients / E. Bayraktar, P.T. Tasar, D.N. Binici [et al.] // *Eurasian J. Med.* – 2020. – N 52 (1). – P. 29–33.
49. Beaudart, C. Development of a self-administrated quality of life questionnaire for sarcopenia in elderly subjects: the SarQoL / C. Beaudart, E. Biver, J.Y. Reginster // *Age Ageing*. – 2015. – N 44 (6). – P. 960–966.
50. Beaudart, C. Sarcopenia in daily practice: assessment and management / C. Beaudart, E. McCloskey, O. Bruyere [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2016. – N 16. – P. 170.
51. Beaudart, C. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / C. Beaudart, F. Buckinx, V. Rabenda [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014 Nov. – N 99 (11). – P. 4336–4345.
52. Benz, E. Sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis / E. Benz, K. Trajanoska, L. Lahousse [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2019 Nov 13. – N 28 (154). – P. 190049.
53. Bhattacharyya, P. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in advanced chronic obstructive pulmonary disease patients / P. Bhattacharyya, R. Paul, M. Ghosh, [et al.] // *Lung. India*. – 2011. – N 28 (3). – P. 184–186.

54. Bischoff-Ferrari, H.A. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials / H.A. Bischoff-Ferrari, B. Dawson-Hughes, H.B. Staehelin [et al.] // *BMJ*. – 2009. – N 339. – P. b3692.
55. Bitar, A.N. Osteoporosis among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence, Severity, and Therapeutic Outcomes / A.N. Bitar, S. A. Syed Sulaiman, I.A.H. Ali [et al.] // *J. Pharm. Bioallied. Sci.* – 2019. – N 11(4). – P. 310–320.
56. Black, P.N. Relationship Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Pulmonary Function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / P.N. Black, R. Scragg // *Chest*. – 2005. – N 128. – P. 3792–3728.
57. Bolton, C.E. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease / C.E. Bolton, A.A. Ionescu, K.M. Shiels [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – N 170. – P. 1286–1293.
58. Bon, J. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort / J. Bon, C.R. Fuhrman, J.L. Weissfeld [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011 Apr 1. – N 183 (7). – P. 885–890.
59. Bon, J.M. Plasma inflammatory mediators associated with bone metabolism in COPD / J.M. Bon, Y. Zhang, S.R. Duncan [et al.] // *COPD*. – 2010. – N 7 (3). – P. 186–191.
60. Bone, A.E. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease / A.E. Bone, N. Heggul, S. Kon [et al.] // *Chron. Respir. Dis.* – 2017. – N 14. – P. 85–99.
61. Boonen, S. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club / S. Boonen, J. Body, Y. Boutsen [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2005. – N 16 (3). – P. 239–254.
62. Borgström, F. International Osteoporosis Foundation. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities / F. Borgström, L. Karlsson, G. Ortsäter [et al.] // *Arch Osteoporos.* – 2020. – N 15(1) – P. 59.
63. Bourgeily, H.G. Randomised controlled trial of transcutaneous electrical muscle stimulation of the lower extremities in patients with chronic obstructive

pulmonary disease / H.G. Bourgeily, C.L. Rochester // *Thorax*. – 2002. – Vol. 57. – P. 1045–1049.

64. Buchholz, A.C. The validity of bioelectrical impedance models in clinical populations / A.C. Buchholz, C. Bartok, D.A. Schoeller // *Nutr. Clin. Pract.* – 2004. – N 19. – P. 433–446.

65. Buckinx, F. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard / F. Buckinx, F. Landi, M. Cesari [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. – 2018. – N 9. – P. 269–278.

66. Byun, M.K. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD / M. K. Byun, E.N. Cho, J. Chang [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2017. – N 12. – P. 669–675.

67. Cabral, E.E.A. Surface electromyography (sEMG) of extradiaphragm respiratory muscles in healthy subjects: A systematic review / E.E.A. Cabral, G.A.F. Fregonezi, L. Melo [et al.] // *J Electromyogr Kinesiol.* – 2018. – N 42. – P. 123 – 135.

68. Camacho, P.M. American association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis / P.M. Camacho, S.M. Petak, N. Binkley [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2016 Sep 2. – N 22 (suppl. 4). – P. 1–42.

69. Carvalho, T.M.D.C.S. Correlation of lung function and respiratory muscle strength with functional exercise capacity in obese individuals with obstructive sleep apnea syndrome / T.M.D.C.S. Carvalho, A.F. Soares, D.C.S. Climaco [et al.] // *J Bras Pneumol.* – 2018. – N 44(4). – P. 279 – 284.

70. Cawthon, P.M. Clinical definitions of sarcopenia and risk of hospitalization in community-dwelling older men: the osteoporotic fractures in men study / P.M. Cawthon, L.Y. Lui, B.C. Taylor [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2017. – N 72. – P. 1383–1389.

71. Cedeno-Veloz, B. Osteosarcopenia: una revisión narrativa [Osteosarcopenia: A narrative review] / B. Cedeno-Veloz, P. López-Dóriga Bonnardeauxa, G. Duque // *Rev Esp Geriatr Gerontol.* – 2019. – N 54(2). – P. 103 – 108.

72. Chang, K.V. Association between sarcopenia and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis / K.V. Chang, T.H., Hsu W.T. Wu [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2016. – Vol. 17, N 1164. – P. 7–64.

73. Charlson, M.E. The therapeutic efficacy of critical care units from two perspectives: a traditional cohort approach vs a new case-control methodology / M.E. Charlson, F.L Sax // *J. Chronic. Dis.* – 1987. – N 40 (1). – P. 31–39.

74. Chen, S.J. Chronic obstructive pulmonary disease and allied conditions is a strong independent risk factor for osteoporosis and pathologic fractures: a population-based cohort study / S.J. Chen, W.C. Liao, K.H. Huang [et al.] // *QJM.* – 2015. – N 108(8). – P. 633–640.

75. Chen, Y.W. Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis in Individuals With COPD: A Systematic Review and Meta-analysis / Y.W. Chen, A.H. Ramsook, H.O. Coxson, [et al.] // *Chest.* – 2019. – N 156(6). – P. 1092 – 1110.

76. Choi, K.M. Sarcopenia and sarcopenic obesity / K.M. Choi // *Korean J. Intern. Med.* – 2016 Nov. – N 31 (6). – P. 1054–1060.

77. Collier, T.A., Relative orientation of collagen molecules within a fibril: a homology model for homo sapiens type I collagen / T.A. Collier, A. Nash, H.L. Birch, N.H. de Leeuw // *J. Biomol. Struct. Dyn.* – 2019 Feb. – N 37 (2). – P. 537–549.

78. Cosman, F. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis / F. Cosman, S.J. De Beur, M.S. Leboff [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2014. – N 25 (10). – P. 2359–2381.

79. Costa, T.M. Sarcopenia in COPD: relationship with COPD severity and prognosis / T.M. Costa, F.M. Costa, C.A. Moreira [et al.] // *J. Bras. Pneumol.* – 2015. – N 41(5). – P. 415–421.

80. Cruz-Jentoft, A.J. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people / A.J. Cruz-Jentoft, J.P. Baeyens, J.M. Bauer [et al.] // *Age Ageing.* – 2010. – N 39. – P. 412–423.

81. Cruz-Jentoft, A.J. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / A.J. Cruz-Jentoft, G. Bahat, J. Bauer [et al.] // *Age Ageing*. – 2019. – N 48 (1). – P. 16–31.

82. Cruz-Jentoft, A.J. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. / A.J Cruz-Jentoft, G. Bahat, J. Bauer [et al.] // *Age and Ageing*. – 2018. – N 169.

83. Curtis, E. Determinants of Muscle and Bone Aging / E. Curtis, A. Litwic, C. Cooper, E. Dennison // *J Cell Physiol*. – 2015. – N 230(11). – P. 2618 – 25.

84. De Buyser, S.L. Validation of the FNIH sarcopenia criteria and SOF frailty index as predictors of long-term mortality in ambulatory older men / S.L. De Buyser, M. Petrovic, Y.E. Taes [et al.] // *Age Ageing*. – 2016. – N 45. – P. 602–608.

85. De Luise, C. Chronic obstructive pulmonary disease and mortality following hip fracture: a population-based cohort study / C. De Luise, M. Brimacombe, L. Pedersen, [et al.] // *Eur. J. Epidemiol*. – 2008. – N 23. – P. 115–122.

86. Decramer, M. Chronic obstructive pulmonary disease / M. Decramer, W. Janssens, M. Miravittles // *Lancet*. – 2012. – N 379. – P. 1341–1351.

87. Decramer, M. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease / M. Decramer, V. de Bock, R. Dom // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. – 1996. – N 153 (6). – P. 1958–1964.

88. Dedov, I.I. Osteoporosis: from a rare symptom of endocrine diseases to the tacit epidemic of XX–XXI centuries / I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko, Z. E. Belaya [et al.] // *Problems of Endocrinology*. – 2011. – N 57(1). – P. 35–45.

89. Degens, H. Smoking-induced skeletal muscle dysfunction: from evidence to mechanisms / H. Degens, G. Gayan-Ramirez H. W. van Hees // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. – 2015. – N 191 (6). – P. 620–625.

90. Deluca, H.F. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites / H.F. Deluca // *Bonekey Rep*. – 2014 Jan 8. – N 3. – P. 479.

91. Demontiero, O. Clinical outcomes of impaired muscle and bone interactions / O. Demontiero, D. Boersma, P. Suriyaarachchi [et al.] // *Clin. Rev. Bone. Miner. Metab.* – 2014. – N 12. – P. 86–92.
92. Dimeloe, S. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response: the role of glucocorticoids and vitamin D / S. Dimeloe, A. Nanzer, K. Ryanna [et. al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 120. – P. 86–95.
93. Drey M. FiAT intervention group. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone / M. Drey, C.C. Sieber, T. Bertsch [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2016. – N 28(5). – P. 895–899.
94. Engelen, M.P. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M.P. Engelen, A.M. Schols, J.D. Does [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – N 71. – P. 733–738.
95. Enright, P.L. Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values. Cardiovascular Health Study Research Group / P.L. Enright, R.A. Kronmal, T.A. Manolio [et al.] // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. – V. 149. – P. 430 – 438.
96. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease / A.R. Feinstein // *Journal of Chronic Disease.* – 1970 Dec. – N 23 (7). – P. 455–468.
97. Ferguson, G.T. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study / G.T. Ferguson, P.M. Calverley, J.A. Anderson [et al.] // *Chest.* – 2009. – N 136 (6). – P. 1456–1465.
98. Feroselle, C. Does oxidative stress modulate limb muscle atrophy in severe COPD patients? C. Feroselle, R. Rabinovich, P. Ausín [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2012 Oct. – N 40 (4). – P. 851–862.
99. Ferrari, R. Relation between systemic inflammatory markers, peripheral muscle mass, and strength in limb muscles in stable COPD patients / R. Ferrari, L.M. Caram, M.M. Faganello [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015. – N 10. – P. 1553–1558.

100. Finklea, J.D. Vitamin d and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies / J.D. Finklea, R.E. Grossmann, V. Tangpricha // *Adv. Nutr.* – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 244–453

101. Fountoulis, G.F Association of bone mineral density, parameters of bone turnover, and body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease / G.A. Fountoulis, M. Minas, P. Georgoulis [et al.] // *J. Clin. Densitom.* – 2012 Apr-Jun. – N 15(2). – P. 217–223.

102. Franco, C.B. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D / C.B. Franco, G. Paz-Filho, P.E. Gomes [et al.] // *Osteoporosis Int.* – 2009. – Vol. 20, № 11. – P. 1881–1887.

103. Franssen, F.M. Whole-body resting and exercise-induced lipolysis in sarcopenic [corrected] patients with COPD / F.M. Franssen, H.P. Sauerwein, E.P. Rutten [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – N 32 (6). – P. 1466–1471.

104. Fujimoto, K. Use of Bioelectrical Impedance Analysis for the Measurement of Appendicular Skeletal Muscle Mass/Whole Fat Mass and Its Relevance in Assessing Osteoporosis among Patients with Low Back Pain: A Comparative Analysis Using Dual X-ray Absorptiometry / K. Fujimoto, K. Inage Y. Eguchi [et al.] // *Asian Spine J.* 2018. – N 12(5). – P. 839–845.

105. Garcia, L.A. 1,25(OH)₂vitamin D₃ stimulates myogenic differentiation by inhibiting cell proliferation and modulating the expression of promyogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells / L.A. Garcia, K. K. King, M. G. Ferrini [et al.] // *Endocrinology.* – 2011 Aug. – N 152 (8). – P. 2976–2986.

106. Garcia, M. Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy / M. Garcia, M. Seelaender, A. Sotiropoulos [et al.] // *Nutrition.* – 2019 Apr. – N 60. – P. 66–69.

107. Genant, H. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique / H. Genant, C. Wu, C. Van Kuijk [et al.] // *J. Bone Miner Res.* – 2009. – N 8(9). – P. 1137–1148.

108. Genant, H.K. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research / H.K. Genant, M. Jergas // *Osteoporosis Int.* 2003. – N 14(3). – P. 43–55.
109. Gilbert, C.R. Vitamin D deficiency and chronic lung disease / C.R. Gilbert, S.M. Arum, C. M. Smith // *Can. Respir. J.* – 2009. – Vol. 16, N 3. – P. 75–80.
110. Girgis, C.M. Mice with myocyte deletion of vitamin D receptor have sarcopenia and impaired muscle function / C.M. Girgis, K.M. Cha, B. So [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2019 Dec. – N 10(6). – P. 1228–1240.
111. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 report) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf.
112. González, C. Importance of noninvasively measured respiratory muscle overload among the causes of hospital readmission of COPD patients / C. González, E. Servera, J. Marín // *Chest.* – 2008. – N 133. – P. 941–947.
113. González, J. Trabecular bone score in active or former smokers with and without COPD / J. González, M. Rodríguez-Fraile, P. Rivera [et al.] // *PLoS One.* – 2019 Feb 1. – N 14 (2). – P. e0209777.
114. Goodpaster, B.H. Composition of skeletal muscle evaluated with computed tomography / B.H. Goodpaster, F.L. Thaete, D.E. Kelley // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. – N 904. – P. 18.
115. Graat-Verboom, L. CIRO Network. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: an underestimated systemic component / L. Graat-Verboom, M.A. Spruit, B.E. van den Borne [et al.] // *Respir. Med.* – 2009. – N 103 (8). – P. 1143–1151.
116. Graat-Verboom, L. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures / L. Graat-Verboom, B.E. van den Borne, F.W. Smeenk [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2011. – N 26. – P. 561–568.
117. Graat-Verboom, L. Risk factors for osteoporosis in Caucasian patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a case control study / L. Graat-

Verboom, F.W. Smeenk, B.E. van den Borne [et al.] // *Bone*. – 2012. – N 50 (6). – P. 1234–1239.

118. Graumam, R.Q. Increased rate of osteoporosis, low lean mass, and fragility fractures in COPD patients: association with disease severity / R.Q. Graumam, M.M. Pinheiro, L.E. Nery, C.H.M. Castro // *Osteoporos Int*. – 2018. – N 29(6). – P. 1457 – 1468.

119. Gruffydd-Jones, K. Utility of COPD Assessment Test (CAT) in primary care consultations: a randomised controlled trial / K. Gruffydd-Jones, H.C. Marsden, S. Holmes [et al.] // *Prim. Care Respir. J.* – 2013. – N 22 (1). – P. 37–43.

120. Harju, T. Variability in the precursor proteins of collagen I and III in different stages of COPD / T. Harju, V.L. Kinnula, P. Pääkkö [et al.] // *Respiratory Research* 2010, 11. – P. 165.

121. Hattiholi, J. Prevalence and correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients in India / J. Hattiholi, G. S. Gaude // *Lung India*. – 2014. – N 31(3). – P. 221–227.

122. Hippisley-Cox, J. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study / J. Hippisley-Cox, C. Coupland // *BMJ*. – 2012. – N 344. – P. e3427.

123. Hirschfeld, H.P. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide / H.P. Hirschfeld, R. Kinsella, G. Duque // *Osteoporos Int*. – 2017 Oct. – N 28 (10). – P. 2781–2790.

124. Holtzhausen, S. An investigation into the use of ultrasound as a surrogate measure of diaphragm function / S. Holtzhausen, M. Unger, A. Lupton-Smith, S. Hanekom // *Heart Lung*. – 2018. – N 47(4). – P. 418 – 424.

125. Hopkinson, N.S. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease / N.S. Hopkinson, R.C. Tennant, M.J. Dayer, [et al.] // *Respir. Res.* – 2007. – N 8. – P. 25.

126. Hughes, D.A. Vitamin D and respiratory health / D.A. Hughes, R. Norton // *Clin. Exp. Immunol.* – 2009. – N 158 (1). – P. 20–25.

127. Huo, Y.R. Comprehensive nutritional status in sarco-osteoporotic older fallers. / Y.R. Huo, P. Suriyaarachchi, F. Gomez [et al.] // *J. Nutr. Health Aging.* – 2015. – N 19(4). – P. 474–480.

128. 138. Huo, Y.R. Phenotype of osteosarcopenia in older individuals with a history of falling. / Y.R., Huo P. Suriyaarachchi, F. Gomez [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2015. – N 16 (4). – P. 290–295.

129. Ibrahim, K. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRIMP): study protocol / K. Ibrahim, C. May, H.P. Patel [et al.] // *Pilot Feasibility Stud.* – 2016. – N 2. – P. 27.

130. Incalzi, R.A. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease / R.A. Incalzi, P. Caradonna, P. Ranieri [et al.] // *Respir Med.* – 2000. – N 94 (11). – P. 1079–1084.

131. Inoue, D. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges / D. Inoue, R. Watanabe, R. Okazaki // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016 Mar 29. – N 11. – P. 637–648.

132. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. – 5th edition. – July 2006.

133. Ischaki, E. Body mass and fat-free mass indices in COPD: relation with variables expressing disease severity / E. Ischaki, G. Papatheodorou, E. Gaki [et al.] // *Chest.* – 2007. – N 132. – P. 164–169.

134. Jackman, R.W., Kandarian, S. C. The molecular basis of skeletal muscle atrophy / R.W. Jackman, S.C. Kandarian // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2004. – N 287 (4). – P. 834–843.

135. Janssens, W. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease. Time to act / W. Janssens, A. Lehouck, C. Carremans. [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – N 179 (8). – P. 630–636.

136. Janssens, W. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene / W. Janssens, R. Bouillon, B. Claes [et al.] // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65. – P. 215–220.

137. Jaramillo, J.D. Reduced Bone Density and Vertebral Fractures in Smokers. Men and COPD Patients at Increased Risk / J.D. Jaramillo, C. Wilson, D.S. Stinson [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2015. – N 12 (5). – P. 648–656.

138. Jones, A. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. / A. Jones, J.K. Fay, M. Burr [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2002. – N (1). – P. CD003537.

139. Jones, R.L. Airway remodelling in COPD: It's not asthma! / R.L. Jones, P.B. Noble, J. G. Elliot, A.L. James // *Respirology*. – 2016 Nov. – N 21(8). – P. 1347–1356.

140. Jones, S.E. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation / S.E. Jones, M. Maddocks, S. S. C. Kon [et al.] // *Thorax*. – 2015. – N 70. – P. 213–218.

141. Kammoun, R. Defining and grading an obstructive ventilatory defect (OVD): 'FEV1/FVC lower limit of normal (LLN) vs. Z-score' and 'FEV1 percentage predicted (%pred) vs. Z-score' / R. Kammoun, I. Ghannouchi, S. Rouatbi, H. Ben Saad // *Libyan J. Med.* – 2018 Dec. – N 13 (1). – P. 1487751.

142. Kaneko, H. Reduced Chest and Abdominal Wall Mobility and Their Relationship to Lung Function, Respiratory Muscle Strength, and Exercise Tolerance in Subjects With COPD / H. Kaneko, S. Shiranita, J. Horie, S. Hayashi // *Respir Care*. – 2016. N 61(11). – P. 1472 – 1480.

143. Kanis, J. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. / J. Kanis, C. Cooper, R. Rizzoli [et al.] // *Osteoporos Int*. – 2019. – N 30. – P. 3 – 44.

144. Kanis, J.A. Meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk / J.A. Kanis, H. Johansson, A. Oden [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2004 Jun. – N 19 (6). – P. 893–899.

145. Kanis, J.A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis / J.A. Kanis [et al.] // *Osteoporosis Int*. – 2005 Feb. – N 16 (2). – P. 155–62.

146. Kanis, J. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J. Kanis, E. McCloskey, H. Johansson [et al.] // *Osteoporos Int.* 2013. – N 24(1). – P. 23–57.

147. Kanis, J. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK / J. Kanis, O. Johnell, A. Oden [et al.] // *Osteoporosis International.* 2008. – N 19(4). – P. 385–397.

148. Kanis, J.A. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures / J.A. Kanis, N.C. Harvey, E. McCloskey [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2020. – N 31 (1). – P. 1–12.

149. Karch, A. The German COPD cohort COSYCONET: aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline / A. Karch C. Vogelmeier, T. Welte [et al.] // *Respir. Med.* – 2016. – N 114. – P. 27–37.

150. Karsenty, G. Molecular bases of the crosstalk between bone and muscle / G. Karsenty, P. Mera // *Bone.* – 2018. – N 115. – P. 43–49.

151. Kim, D.K. Clinical and radiographic correlates of hypoxemia and oxygen therapy in the COPD Gene study / D.K. Kim, F.L. Jacobson, G.R. Washko [et al.] // *Respir. Med.* – 2011. – N 105. – P. 1211–1221.

152. Kunisaki, K.M. Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health Study / K.M. Kunisaki, D.E. Niewoehner, R.J. Singh [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37, N 2. – P. 238–243.

153. Lacativa, P.G. Osteoporosis and inflammation / P.G. Lacativa, M.L. Farias // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2010. – N 54. – P. 123–132.

154. Landi, F. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from ilSIRENTE study / F. Landi, A.J. Cruz-Jentoft, R. Liperoti [et al.] // *Age Ageing.* – 2013. – N 42. – P. 203–209.

155. Langen, R.C. Muscle wasting and impaired muscle regeneration in a murine model of chronic pulmonary inflammation / R.C. Langen, A.M. Schols, M.C. Kelders [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2006. – N 35 (6). – P. 689–696.

156. Le Jemtel, T.H. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure / T.H. Le Jemtel, M. Padeletti, S. Jelic // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – N 49 (2). – P. 171–180.

157. Lee, R.C. Skeletal muscle mass and aging: regional and whole-body measurement methods / R.C. Lee, Z.M. Wang, S.B. Heymsfield // *Can. J. Appl. Physiol.* 2001. – N 26. – P. 102.

158. Lee, S. Sarcopenia of thoracic muscle mass is not a risk factor for survival in lung transplant recipients / S. Lee, H.C. Paik, S.J. Haam [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – N 8. – P. 2011–2017.

159. Lehouck, A. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial / A. Lehouck, C. Mathieu, C. Carremans [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2012 Jan 17. – N 156 (2). – P. 105–114.

160. Lenchik, L. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists / L. Lenchik, L. Rogers P. Delmas [et al.] // *AJR (Am. J. Roentgenol.)* – 2004. – N 183 (4). – P. 949–958.

161. Lesnyak, O. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model / O. Lesnyak, O., Ershova K. Belova [et al.] // *Arch. Osteoporos.* – 2012. – N 7. – P. 67–73.

162. Li, F. Vitamin D Deficiency Is Associated with Decreased Lung Function in Chinese Adults with Asthma / F. Li, M. Peng, L. Jiang [et. al.] // *Respiration.* – 2010. – Vol. 81, N 6. – P. 469–475.

163. Lian, J. Changes in body composition and associated factors for sarcopenia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. / J. Lian, D. Z. Pan, X. Q. An [et al.] // *Chinese General Practice.* – 2017. – N 20. – P. 3504–3508.

164. Liang, B. The association of low bone mineral density with systemic inflammation in clinically stable COPD / B. Liang, Y. Feng // *Endocrine.* – 2012. – N 42(1). – P. 190–195.

165. Liao, K.M. Risks of all-cause and site-specific fractures among hospitalized patients with COPD / K.M. Liao, F.W., Liang C.Y. Li // *Medicine (Baltimore).* – 2016 Oct. – N 95 (40). – P. e5070.

166. Limpawattana, P. Sarcopenia in chronic obstructive pulmonary disease: a study of prevalence and associated factors in the Southeast Asian population / P. Limpawattana, P. Inthasuwana, S. Putraveepong [et al.] // *Chronic Respir. Dis.* – 2018. – N 15. – P. 250–257.

167. Lips, P. Vitamin D physiology / P. Lips // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2006. – N 92 (1). – P. 4–8.

168. Liu, X. Evaluation of isokinetic muscle strength of upper limb and the relationship with pulmonary function and respiratory muscle strength in stable COPD patients / X. Liu, P. Li, Z. Wang [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2019. – N 14. – P. 2027 – 2036.

169. Loke, Y.K. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies / Y.K. Loke, R. Cavallazzi, S. Singh // *Thorax.* – 2011 Aug. – N 66(8). – P. 699–708.

170. Lombardi, I.Jr. Evaluation of pulmonary function and quality of life in women with osteoporosis / I.Jr. Lombardi, L.M. Oliveira, A.F. Mayer [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2005. – N 16 (10). – P. 1247–1253.

171. Lösel, R. Nongenomic actions of steroid hormones / R. Lösel, M. Wehling // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2003 Jan. – N 4 (1). – P. 46–56.

172. Lozano, R. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi K. Foreman [et al.] // *Lancet.* – 2012. – N 380. – P. 2095–2128.

173. Lukert, B.P. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss / B.P. Lukert, B.E. Johnson, R.G. Robinson // *J. Bone Miner. Res.* – 1992. – N 7. – P. 1063–1069.

174. Mador, J.M. Bilateral anterolateral magnetic stimulation of phrenic nerves can detect diaphragmatic fatigue / J.M. Mador, K. Saadat, T.J. Kufel // *Chest.* – 2002. – Vol. 121. – P. 452–458.

175. Madsen, H. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease a populationbased database study / H. Madsen, K. Brixen, J. Hallas // *Clin. Respir. J.* – 2010. – Vol. 4, N 1. – P. 22–29.

176. Malmstrom, T.K. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes / T.K. Malmstrom, D. K. Miller, E.M. Simonsick [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2016. – N 7. – P. 28–36.

177. Maltais, F. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease / F. Maltais, M. Decramer, R. Casaburi [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – N 189 (9). – P. 15–62.

178. Maltais, F. ATS/ERS Ad Hoc Committee on Limb Muscle Dysfunction in COPD An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease / F. Maltais, M. Decramer, R. Casaburi [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – N 189 (9). – P. 15–62.

179. Maltais, F. Body composition in COPD: looking beyond BMI / F. Maltais // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2014. – N 18 (1). – P. 3–4.

180. Man, W.D. Symptoms and quadriceps fatigability after walking and cycling in chronic obstructive pulmonary disease. / W.D. Man, M.G. Soliman, J. Gearing [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – N 168. – P. 562–567.

181. Marks, V. Differential diagnosis by laboratory medicine / V. Marks [et al.]. – Springer Verlag, 2002. – P. 319–320.

182. Martineau, A.R. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. / A.R. Martineau, W.Y. James, R.L. Hooper [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – N 3. – P. 120–130.

183. Mathur, S. Computed tomography derived thoracic muscle size as an indicator of sarcopenia in people with advanced lung disease / S. Mathur, N. Rodrigues, P. Mendes [et al.] // *Cardiopulm. Phys. Ther. J.* – 2017. – N 28. – P. 99 – 105.

184. McDonald, M.L. Quantitative computed tomography measures of pectoralis muscle area and disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. A cross-sectional study / M.L. McDonald, A.A. Diaz, J.C. Ross [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2014. – N 11. – P. 326.

185. Mera, P. Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise / P. Mera, K. Laue, M. Ferron [et al.] // *Cell Metab.* – 2016. – N 23 (6). – P. 1078–1092.

186. Mijnders, D.M. Muscle, health and costs: a glance at their relationship / D. M. Mijnders, Y.C. Luiking, R. J. G. Halfens [et al.] // *J. Nutr. Health Aging.* – 2018. – N 22. – P. 766–773.

187. Milic, E.J. Recent advances in the evaluation of respiratory drive / E.J. Milic // *Int. Anesthesiol. Clin.* – 1977. – Vol. 15. – P. 39–58.

188. Montes de Oca, M. Skeletal muscle inflammation and nitric oxide in patients with COPD / M. Montes de Oca, S.H. Torres, J. De Sanctis [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – N 26. – P. 390–397.

189. Muir, S.W., Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis / S.W. Muir, M.J. Montero-Odasso // *Am Geriatr Soc.* 2011 Dec. – N 59(12). – P. 2291–300.

190. Munhoz da Rocha Lemos Costa, T. Body composition and sarcopenia in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T. Munhoz da Rocha Lemos Costa, F.M. Costa, T.H. Jonasson [et al.] // *Endocrine.* – 2018 Apr. – N 60(1). – P. 95–102.

191. Nelson, H.D. Smoking, alcohol, and neuromuscular and physical function of older women / H.D. Nelson, M.C. Nevitt, J. C. Scott [et al.] // *JAMA.* – 1994. – N 272. – P. 1825–1831.

192. Okabe, R. Clinical evaluation of the Elecsys β -CrossLaps Serum assay, new assay for degradation products I type collagen C-telopeptides / R. Okabe [et al.] // *Clinical Chemistry.* – 2004. – Vol. 47. – P. 1410–1414.

193. Owens, D.J. A systems-based investigation into vitamin D and skeletal muscle repair, regeneration, and hypertrophy. Owens D.J., Sharples A.P., Polydorou I.

[et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2015 Dec 15. – N 309(12). – P. 1019–1031.

194. Parker, C.M. Physiological during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD / C.M. Parker, N. Voduc, S.D. Aaron [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – N 26(3). – P. 420–428.

195. Pasco, J.A. Musculoskeletal decline and mortality: Prospective data from the Geelong Osteoporosis Study / J.A. Pasco, M. Mohebbi, K.L. Holloway [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2017. – N 8 (3). – P. 482–489.

196. Pascual-Guardia, S. Hospital admissions and mortality in patients with COPD exacerbations and vertebral body compression fractures / S. Pascual-Guardia, D. Badenes-Bonet, C. Martin-Ontiyuelo [et al.] // *Int. J Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2017. – N 12. – P. 1837 – 1845.

197. Paulin, E. Influence of diaphragmatic mobility on exercise tolerance and dyspnea in patients with COPD / E. Paulin, W.P. Yamaguti, M.C. Chammas, S. Shiba [et al.] // *Respir Med.* – 2007. N 101. – P. 2113 – 2118.

198. Peel, N.M. Gait speed as a measure in geriatric assessment in clinical settings: a systematic review / N.M. Peel, S.S. Kuys, K. Klein // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2013. – N 68. – P. 39–46.

199. Penna, G. Treatment of experimental autoimmune prostatitis in nonobese diabetic mice by the vitamin D receptor agonist elocalcitol / G. Penna, S. Amuchastegui, C. Cossetti [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – P. 8504–8511.

200. Pinto-Plata, V.M. 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD / V.M. Pinto-Plata, C. Cote, H. Cabral [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2004 Jan. – N 23. – P. 28–33.

201. Polkey, M.I. Attacking the disease spiral in chronic obstructive pulmonary disease / M.I. Polkey, J. Moxham // *Clin. Med.* – 2006. – N 6 (2). – P. 190–196.

202. Puig-Vilanova, E. Oxidative stress, redox signaling pathways, and autophagy in cachectic muscles of male patients with advanced COPD and lung cancer / E. Puig-Vilanova, D.A. Rodriguez, J. Lloreta [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2015. – N 79. – P. 91–108.

203. Rabe, K.F. Chronic obstructive pulmonary disease / K.F. Rabe, H. Watz / *Lancet*. – 2017. – N 389. – P. 1931–1940.

204. Rabinovich, R.A., Mitochondrial dysfunction in COPD patients with low body mass index / R.A. Rabinovich, R. Bastos, E. Ardite [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29, N 4. – P. 643–650.

205. Rafiq, R. Effects of daily vitamin D supplementation on respiratory muscle strength and physical performance in vitamin D-deficient COPD patients: a pilot trial / R. Rafiq, H.J. Prins, W.G. Boersma [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2017. – N 12. – P. 2583–2592.

206. Regan, E.A. Improving Hip Fractures Outcomes for COPD Patients / E.A. Regan, T.A. Radcliff, W.G. Henderson [et al.] // *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2013. - N 10 (1). – P. 11–19.

207. Reginster, J.-Y. Recommendations for the conduct of clinical trials for drugs to treat or prevent sarcopenia / J.-Y. Reginster, C. Cooper, R. Rizzoli [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2015. – N 28(1). – P. 47–58.

208. Remelli, F. Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons / F. Remelli, A. Vitali, A. Zurlo, S. Volpato // *Nutrients*. – 2019. – N 11 (12). – P. 2861.

209. Rocha, F.R. Diaphragmatic mobility: relationship with lung function, respiratory muscle strength, dyspnea, and physical activity in daily life in patients with COPD / Rocha F.R., A.K. Brüggemann, D.S. Francisco, C.S. Medeiros [et al.] // *J Bras. Pneumol.* – 2017. – N 43(1). P. 32 – 37.

210. Rodriguez, D.A. Muscle and blood redox status after exercise training in severe COPD patients / D.A. Rodriguez, S. Kalko, E. Puig-Vilanova [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2012. – N 52 (1). – P. 88–94.

211. Rosenberg, I.H. Sarcopenia: origins and clinical relevance / I.H. Rosenberg // *J. Nutr.* – 1997. – N 127. – P. 990–991.

212. Rozenberg, D. Association of Thoracic Muscle Cross-Sectional Area and Clinical Outcomes in Lung Transplant Candidates / D. Rozenberg, L.G. Singer, P. Mendes [et al.] // *J. Heart Lung. Transplant.* – 2015. – N 34. – P. S15–16.

213. Sanders, K.M. Half the burden of fragility fractures in the community occur in women without osteoporosis. When is fracture prevention cost-effective? / K.M. Sanders, G.C. Nicholson, J.J. Watts [et al.] // *Bone*. – 2006. – N 38 (5). – P. 694–700.

214. Schaap, L.A. Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: the longitudinal aging study Amsterdam / L.A. Schaap, N.M. van Schoor, P. Lips [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2018. – N 73. – P. 1199–1204.

215. Schakman, O. Mechanisms of muscle atrophy induced by glucocorticoids / O. Schakman, H. Gilson, S. Kalista, J. P. Thissen // *Horm Res.* – 2009. – N 72 (1). – P. 36–41.

216. Schols, A.M. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / A.M. Schols, R. Broekhuizen, C.A. Weling-Scheepers, E.F. Wouters // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – N 82. – P. 53–59.

217. Seymour, J.M. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity / J.M. Seymour, M.A. Spruit, N.S. Hopkinson [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2010. – N 36 (1). – P. 81–88.

218. Shen, L.H. Association of vitamin D binding protein variants with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease / L.H. Shen, X.M. Zhang, D.J. Su [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2010. – Vol. 38, N 3. – P. 1093–1098.

219. Silva, D.R. Osteoporosis prevalence and associated factors in patients with COPD: a cross-sectional study / D.R. Silva, A.C. Coelho, A. Dumke [et al.] // *Respir. Care*. 2011. – N 56 (7). – P. 961–968.

220. Singer, F.R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice / F.R. Singer, D.R. Eyre // *Cleve. Clin. J. Med.* – 2008. – Vol. 75 (10). – P. 739–750.

221. Sousa, A.S. Financial impact of sarcopenia on hospitalization costs / A.S. Sousa, R.S. Guerra, I. Fonseca [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2016. – N 70. – P. 1046–1051.

222. Steffl, M. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis / M. Steffl, R.W. Bohannon, L. Sontakova [et al.] // *Clin. Interv. Aging.* – 2017. – N 12. – P. 835–845.

223. Stockton, K.A. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis / K.A. Stockton, K. Mengersen, J.D. Paratz [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2011 Mar. – N 22 (3). – P. 859 – 871.

224. Sullivan, P.W. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients / P.W. Sullivan, V.H. Ghushchyan, G. Globe [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018 Jan. – N 141 (1). – P. 110–116.e7.

225. Swallow, E.B. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease / E.B. Swallow, D. Reyes, N. S. Hopkinson [et al.] // *Thorax.* – 2007. – N 62. – P. 115–120.

226. Tagliaferri, C. Muscle and bone, two interconnected tissues / C. Tagliaferri, Y. Wittrant, M. J. Davicco [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2015. – N 21. – P. 55–57.

227. Tanimura, K. Quantitative assessment of erector spinae muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Novel chest computed tomography-derived index for prognosis / K. Tanimura, S. Sato, Y. Fuseya [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2016. – N 13. – P. 334.

228. Tanni, S.E. Smoking status and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients / S.E., Tanni, N.R. Pelegrino, A.Y. Angeleli [et al.] // *J. Inflamm. (Lond.)* – 2010. – N 7. – P. 29.

229. The WHOQoL Group. World Health Organization of Life Assessment (WHOQoL): position paper from the World Health Organization // *Soc. Sci. Med.* – 1995. – N 41 (10). – P. 1403–1409.

230. Thomas, D.R. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia / D.R. Thomas // *Clin. Nutr.* – 2007. – N 26. – P. 389–399.

231. Van Dort, M.J. High Imminent Vertebral Fracture Risk in Subjects With COPD With a Prevalent or Incident Vertebral Fracture / M.J. Van Dort, P. Geusens, J.H. Driessen [et al.] // *J. Bone Miner Res.* – 2018 Jul. – N 33(7). – P. 1233–1241.

232. Van Staa, T. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis / T. Van Staa, H. G. M. Leufkens, C. Cooper // *Fracture Osteoporos Int.* – 2002. – N 13. – P. 777–787.

233. Vestbo, J. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study / J. Vestbo, E. Prescott, T. Almdal, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – N 173. – P. 79–83.

234. Vestbo, J. ECLIPSE Investigators. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE) / J. Vestbo, W. Anderson, H. O. Coxson // *Eur. Respir. J.* – 2008. – N 31. – P. 869–873.

235. Vilaro, J. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations / J. Vilaro, A. Ramirez-Sarmiento, J. M. Martinez-Llorens [et al.] // *Respir. Med.* – 2010. – N 104 (12). – P. 1896–1902.

236. Washko, G.R. COPDGene Investigators. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities / G.R. Washko, G.M. Hunninghake, I.E. Fernandez [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – N 364. – P. 897–906.

237. Watanabe, R. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function / R. Watanabe, T. Tanaka, K. Aita, [et al.] // *J. Bone Miner Metab.* – 2015. – N 33. – P. 392–400.

238. Weaver, C.T. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector cell lineages / C.T. Weaver, R.D. Hatton, P.R. Mangan, L.E. Harrington // *Ann. Rev. Immunol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 821–852.

239. Weinwright, S.A. Hip fracture in women without osteoporosis / S.A. Weinwright, L.M. Marshall, K.E. Ensrud [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – N 90 (5). – P. 2787–2793.

240. Wilson, S.H. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children / S.H. Wilson, N.T. Cooke, R.H. Edwards, S.G. Spiro // *Thorax.* – 1984. – N 39(7). – P. 535–538.

241. Wolfenden, L.L. Vitamin D and bone health in adults with cystic fibrosis / L. L. Wolfenden, S.E. Judd, R. Shah [et. al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2008. – Vol. 69, –№ 3. – P. 374–381.

242. Wood, A.M. Vitamin D-binding protein contributes to COPD by activation of alveolar macrophages / A.M. Wood, C. Bassford, D. Webster [et. al.] // *Thorax*. – 2011. – Vol. 66, N 3. – P. 205–210.

243. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series. – Geneva : WHO, 1994.

244. Wright, R.J. Make no bones about it: increasing epidemiologic evidence links vitamin D to pulmonary function and COPD / R. J. Wright // *Chest*. – 2005. – Vol. 128. – P. 3781–3783.

245. Yende, S. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects / S. Yende, G.W. Waterer, E.A. Tolley [et al.] // *Thorax*. – 2006. – N 61 (1). – P. 10–16.

246. Yoo, J.I. Osteosarcopenia in Patients with Hip Fracture Is Related with High Mortality / J.I. Yoo, H. Kim, Y.C. Ha [et al.] // *J. Korean. Med. Sci.* – 2018. – N 33 (4). – P. 27.

247. Yu, S. The impact of low muscle mass definition on the prevalence of sarcopenia in older Australians. / S. Yu, S. Appleton R. Adams [et al.] // *BioMed. Res. Int.* – 2014. – N 2014. – P. 361790.

248. Yun, Z. Adaptive myogenesis under hypoxia / Z. Yun, Q. Lin, A.J. Giaccia // *Mol. Cell Biol.* – 2005. – N 25 (8). – P. 3040–3055.

249. Zeng, Y.Y. Altered serum levels of type I collagen turnover indicators accompanied by IL-6 and IL-8 release in stable COPD / Y.Y. Zeng, W.P. Hu, Y.H. Zuo [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2019. – N 14. – P. 163–168.

250. Zhu, B. Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD: a systematic review and meta-analysis. / B. Zhu, B. Zhu, C. Xiao [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015. – N 10. – P. 1907–1916.