

Сулейманова Ангелина Курбановна

СИНДРОМ ОСТЕОСАРКОПИИ У ПАЦИЕНТОВ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

14.01.25 - Пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Баранова Ирина Александровна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Дворецкий Леонид Иванович

профессор кафедры госпитальной терапии №2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Доктор медицинских наук, профессор

Зайцев Андрей Алексеевич

главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 года в __ часов на заседании

Диссертационного совета Д 208.072.18 при ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Дубровская Мария Игоревна



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Limpawattana 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 клинико-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 клинико-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 остеосаркопии 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 остеосаркопии. 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(ОН)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. Саркопии у пациентов с ХОБЛ имеет генерализованный характер, определена взаимосвязь изменений в периферических и респираторных скелетных мышцах.

5. Саркопии и остеосаркопии 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 саркопии – 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Обзорное поперечное одномоментное исследование выполнено в 2017-2020 гг. на базе ГБУЗ «ГКБ имени Д.Д. Плетнева ДЗМ» (главный врач – Назарова И.А.) (Рисунок 1).

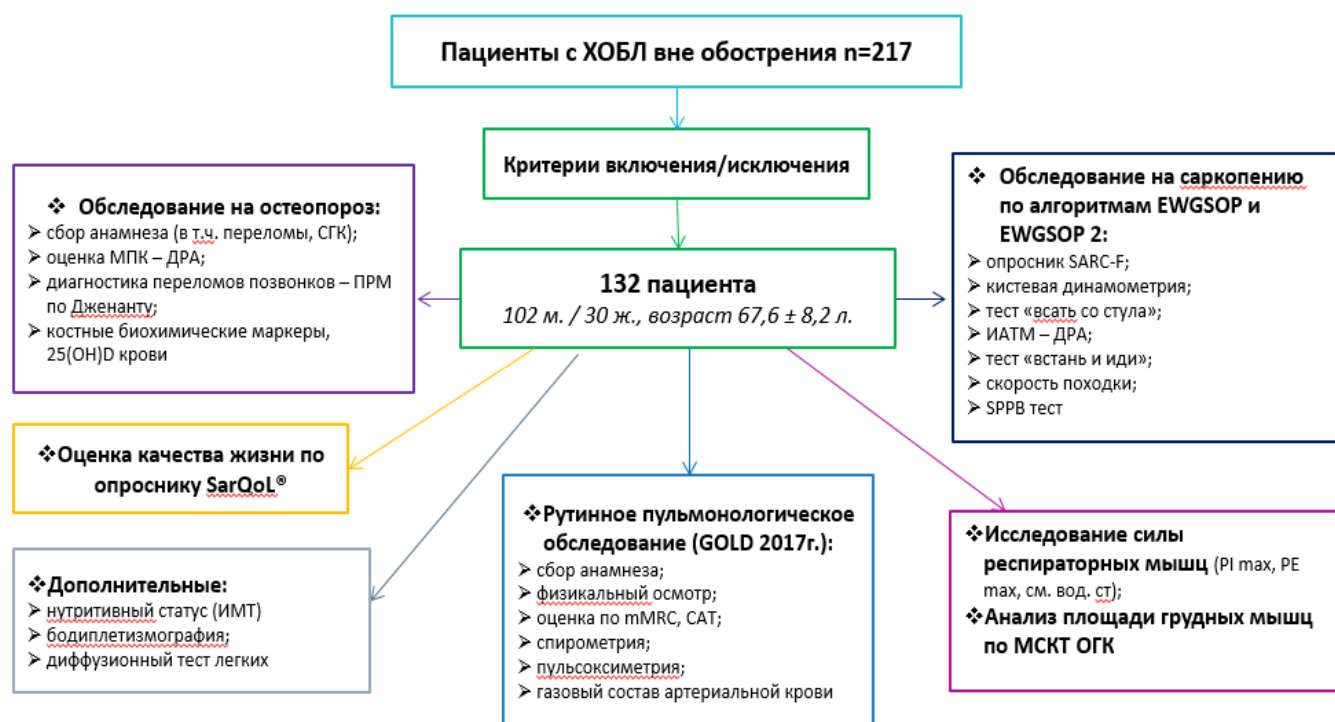


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Исследование одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (протокол заседания № 201 от 19.10.2020г.).

Критерии включения в исследование: пациенты с документированной ХОБЛ вне обострения по рекомендациям GOLD 2017г.; наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, подписанное лично пациентом.

Критерии исключения: 1) отказ пациента от исследования; 2) тяжелая сопутствующая патология; 3) терапия антиостеопоротическими препаратами в течение последних 5 лет; 4) применение добавок кальция и витамина D на момент исследования; 5) наличие злокачественных опухолей в последние 5 лет; 6) злоупотребление алкоголем; 7) психические

заболевания; 8) наличие других заболеваний или состояний, вызывающих развитие вторичного остеопороза, помимо ХОБЛ и терапии СГК.

Участие в исследовании было предложено 217 пациентам ХОБЛ, направленным на консультацию в ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ». Добровольное информированное согласие было подписано 187 больными. Критерии исключения были установлены у 105 пациентов. В исследование вошли 132 пациента (102 мужчины / 30 женщин, средний возраст $67,6 \pm 8,2$ года).

Клинический осмотр включал сбор анамнеза (сведений о течении заболевания, статусе табакокурения, терапии СГК, низкоэнергетических переломах), оценку физикальных данных и ИМТ. Выраженность симптомов ХОБЛ оценивали при помощи опросников и шкал: Modified Medical Research Council (mMRC), COPD Assessment Test (CAT).

Тяжесть БОС была оценена в соответствии с критериями GOLD после пробы с бронхолитиком. Спирометрию проводили по стандартной методике (рекомендации Американского Торакального Общества и Европейского Респираторного Общества (ATS, ERS, 2005) на аппарате Master Screen Body (“Erich Jaeger”, Германия).

Силу дыхательных мышц (МИД, МЭД) измеряли при помощи бодиплетизмографа Master Screen Body (“Erich Jaeger”, Германия) с модулем определения силы ДМ согласно установленным нормативам, в зависимости от возраста, пола, роста и массы тела пациентов (Enright P.L. et al., 1994), (Wilson S.H. et al., 1984).

ППС грудных мышц оценивали при помощи МСКТ ОГК (Rozenberg, 2015). по программе DICOM Vidar Dicom Viewer, версия 3.

Обследование на саркопению проводили по рекомендациям Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей 2010 и 2018 гг. (EWGSOP и EWGSOP2, соответственно) (Cruz-Jentoft A.J., 2010; Cruz-Jentoft A.J., 2019).

Алгоритм диагностики саркопении 2010 г. состоял из трех этапов: 1) определения скорости походки при прохождении дистанции в 4 м.; 2) измерения силы рук на кистевом динамометре; 3) анализа массы ПСМ при помощи ДРА по программе «Все тело» на денситометре (Lunar Prodigy Advance, США) с последующим подсчетом ИАТМ, который определялся по отношению суммарной тощей массы верхних и нижних конечностей (кг) к росту, возведенному в квадрат (m^2).

Диагностика саркопении по алгоритму EWGSOP2 2018 г. состояла из четырех этапов: 1) проведения скрининга на саркопению при помощи опросника SARC-F (Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs, Falls); 2) оценки вероятности саркопении при исследовании мышечной силы рук (кистевая динамометрия) и ног (тест «встать со стула»); 3) подтверждения диагноза саркопении при исследовании массы ПСМ методом ДРА; 4) оценки

тяжести саркопении при помощи функциональных тестов (тест SPPB (Short Physical Performance Battery), тест «встань и иди» и определение скорости походки).

Толерантность к физической нагрузке дополнительно оценивали при проведении теста с 6-минутной ходьбой (Т6МХ) (ATS statement, 2002).

Анализ качества жизни пациентов с саркопенией проводили с помощью валидизированной русскоязычной версии опросника SarQoL® (Ю.А. Сафонова, 2019), который заполнялся больным самостоятельно.

Исследование МПК аксиальных отделов скелета (поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости) проводили методом ДРА на денситометре (Lunar Prodigy Advance, США). Диагноз остеопороза устанавливали на основании рекомендаций ВОЗ (ВОЗ, 1994).

Для диагностики переломов тел позвонков проводили ПРМ по Дженанту при стандартной рентгенографии или ДРА с использованием программы VFA — vertebral fracture assessment (Genant H.K., 2003).

Костные биохимические маркеры (С-концевой телопептид коллагена Iго типа (CTX), остеокальцин) и 25(ОН)D крови исследовали методом иммуноанализа на анализаторе COBAS 6000 (ROCHE) и сопоставляли с утвержденными референсными значениями.

Статистический анализ проводился с применением 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; 75 квартили ($Q1$; $Q3$)). Для анализа категориальных переменных в подгруппах использовался χ^2 или точный метод Фишера. Мерой риска являлось отношение шансов (ОШ, 95% доверительный интервал (95% ДИ)), вычисляемое с помощью таблиц сопряженности и логистического регрессионного анализа. Взаимосвязи между количественными данными оценивали с помощью корреляционного анализа по Пирсону и Спирмену. 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные параметры больных и результаты оценки функции внешнего дыхания представлены в Таблице 1 и Таблице 2, соответственно.

Таблица 1 - Основные характеристики пациентов с ХОБЛ (n=132), M±SD или Me (Q1; Q3)

Параметр	Данные пациентов			p
	Общее (n=132)	Мужчины (n=102)	Женщины (n=30)	
Возраст, годы	67,6 ± 8,2	67,0 ± 8,2	66,8 ± 7,8	0,862
ИМТ, кг/м²	25,9 (22;30,4)	25,2 (20,9;29,6)	29 (24,4;33,8)	0,13
Индекс коморбидности Чарлсона	4,49 ± 1,6	4,5 ± 1,6	4,3 ± 1,6	0,936
Индекс табакокурения, пачка/лет	40 ± 12,9	43,7± 11,9	34 ± 13,7	0,001
Постоянный прием СГК, % (абс.)	22,7 (30)	22,5 (23)	23,3 (7)	0,573
25 (ОН)D сыворотки, нг/мл	13,2 (12;18,7)	13,4 (12;18,7)	13 (11,9;18,7)	0,791
Преимущественный фенотип ХОБЛ, % (абс.)				
Бронхитический	57,6 (76)	52,9 (54)	73,3 (22)	0,04
Эмфизематозный	42,4 (56)	47,1 (48)	26,7 (8)	
Группы ХОБЛ, % (абс.)				
A	22,7 (30)	19,6 (20)	33,3 (10)	0,406
B	24,2 (32)	21,6 (22)	16,7 (5)	
C	25 (33)	31,4 (32)	23,3 (7)	
D	28 (37)	27,5 (28)	26,7 (8)	

Пациенты обоего пола значительно не различались по основным параметрам выраженности БОС, за исключением индекса табакокурения, который был выше у больных мужского пола (p=0,001). Бронхитический фенотип ХОБЛ преобладал как у мужчин, так и у женщин, однако преимущественно эмфизематозный фенотип почти в 2 раза чаще встречался у мужчин (ОШ 1,8 (95% ДИ 0,94-3,3), p=0,04)). Пациенты групп A, B, C, D были сопоставимы по полу, возрасту и индексу коморбидности Чарлсона.

Таблица 2 - Показатели спирометрии, M± SD или Me (Q1; Q3)

Показатель	Результаты обследования
ОФВ1, % должн.	47 (29;64)
Степень обструкции, %; абс.	
Легкая	22,7; 30
Умеренная	22,7; 30
Выраженная	28; 37
Резко выраженная	26,5; 35

Пациенты обоего пола значительно не различались по выраженности БОС.

По результатам ДРА большинство пациентов с 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 больных сообщили о низкотравматических переломах при сборе анамнеза, а у 17 пациентов (12,9%) компрессионные переломы тел позвонков протекали бессимптомно и были выявлены только при ПРМ по Дженанту, причем у большинства наблюдались множественные компрессионные переломы тел позвонков (n=10). Общее количество пациентов, у которых были определены множественные переломы различных локализаций, составило 18 человек (13,6%). В основном, переломы диагностировали у больных с МПК, соответствующей ОП (26 пациентов), однако у 9 - остеопении. Частота переломов зависела от выраженности бронхообструкции и тяжести заболевания (Рисунок 2).

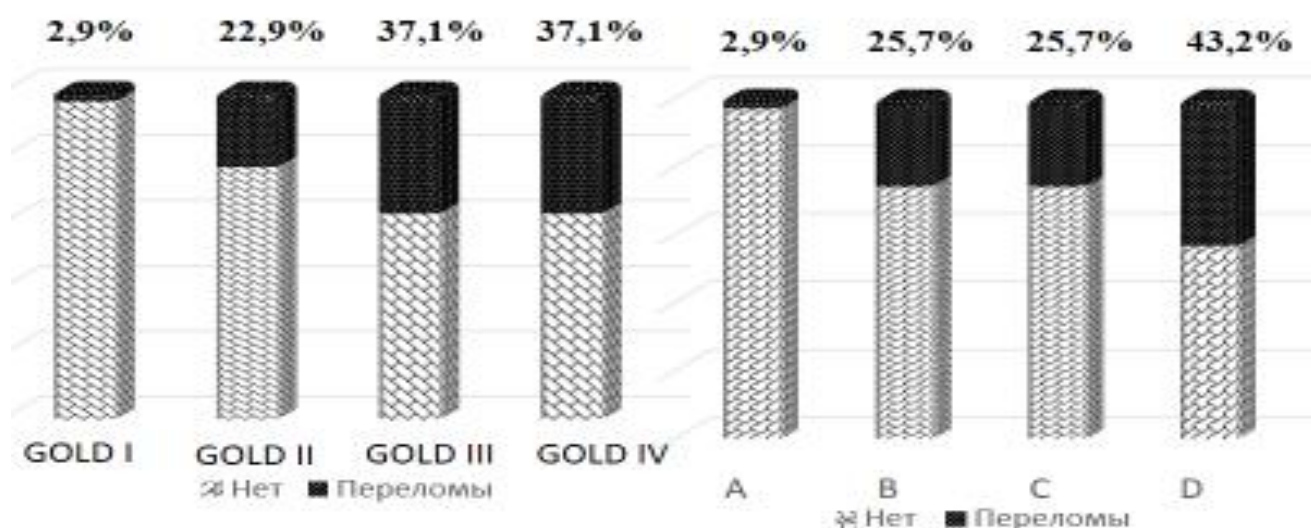


Рисунок 2 – Частота переломов в зависимости от выраженности БОС и в группах ХОБЛ (А, В, С, D) (n=132)

Переломы встречались при любой степени 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) основная часть больных имели диссоциацию костного обмена (72,7%), которая была связана со снижением МПК и, как следствие, высоким риском ОП по сравнению с

пациентами, имеющими высокий костный обмен (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, а также силой ДМ ($p<0,05$).

Большинство пациентов (96%) имели сниженную концентрацию 25(ОН)D сыворотки крови, которая была значимо связана с частотой обострений и тяжестью симптомов заболевания (Рисунок 3).

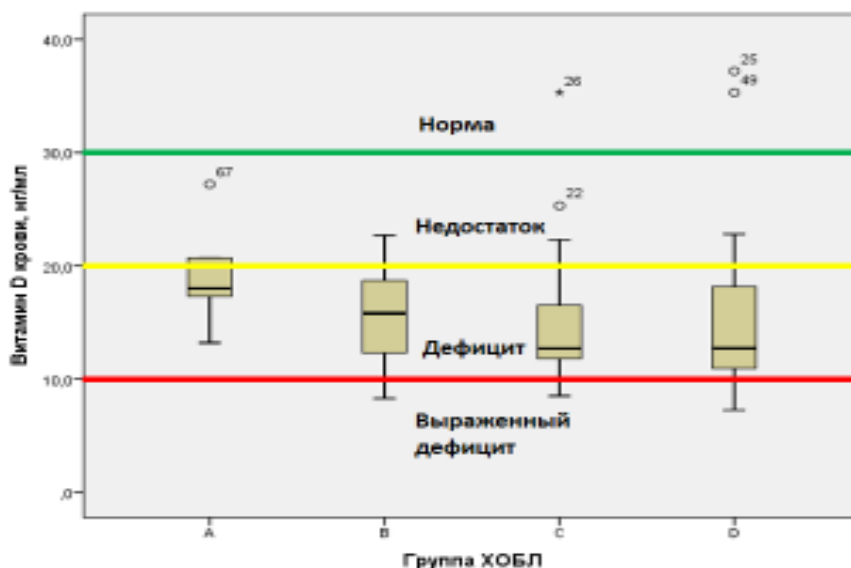


Рисунок 3 – Уровень витамина D у пациентов в А, В, С, D группах ХОБЛ (n=77)

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.

Были также 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 ($p = 0,01$). Более того, нами установлена взаимосвязь между концентрацией 25(ОН)D сыворотки крови и силой респираторных мышц пациентов с ХОБЛ (Рисунок 4).

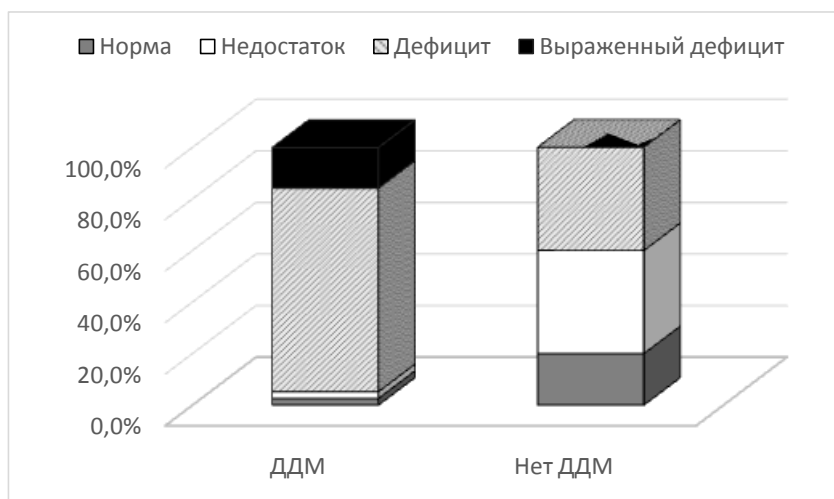


Рисунок 4 – Различные концентрации витамина D сыворотки крови в зависимости от дисфункции дыхательных мышц (ДДМ) (n=77)

Так у пациентов с ДДМ, нормальный уровень 25(ОН)D 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% ($p < 0,05$).

Обследование на саркопению было проведено по алгоритмам EWGSOP 2010 г. и EWGSOP2 2018 г. с целью сравнения их диагностической ценности (Рисунок 5).



Рисунок 5 - Частота саркопии и тяжелой саркопии по алгоритмам EWGSOP 2010 г. и EWGSOP2 2018 г. (n=132)

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 всем 132 пациентам с ХОБЛ провели скрининг по опроснику SARC-F, который позволил выявить «возможную саркопению» у 96 больных (72,7%). 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 (73%), а сила мышц рук – у 41 (31%). Мы сравнили диагностическую ценность обоих методов исследования силы периферических мышц (Рисунок 6).

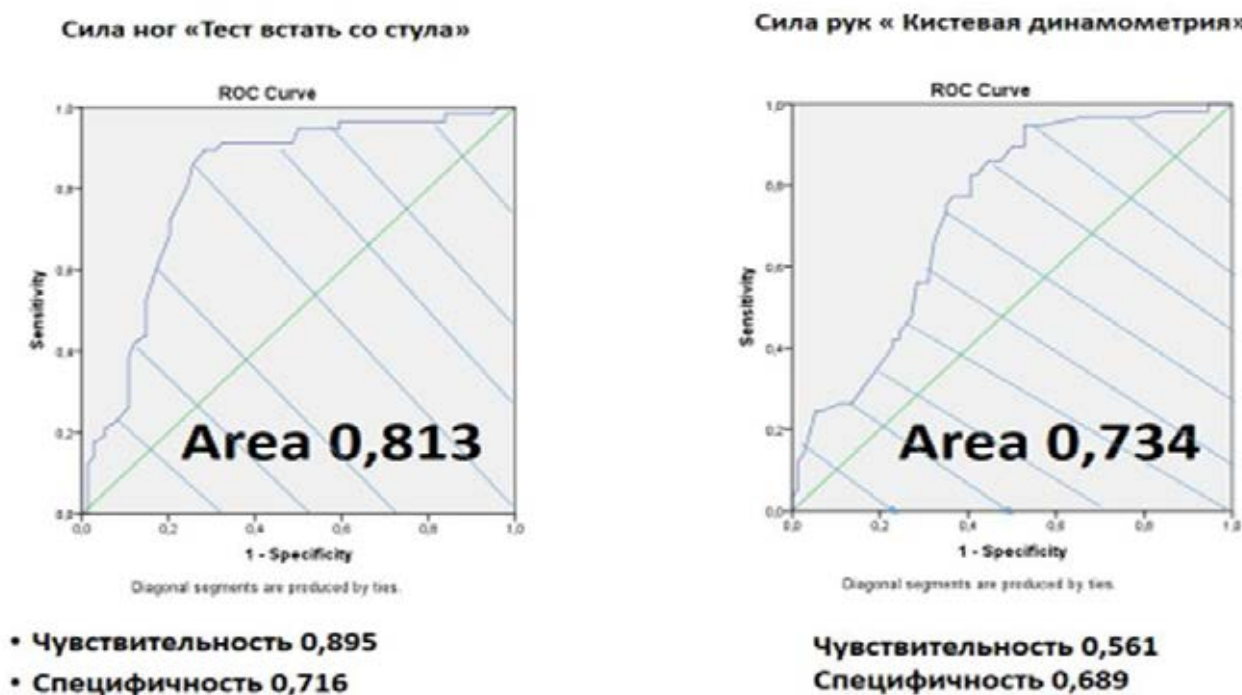


Рисунок 6 – Чувствительность и специфичность показателей теста «встать со стула» и кистевой динамометрии (n=132)

По нашим данным, тест «встать со стула» обладал большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с кистевой динамометрией в отношении прогнозирования низкой мышечной массы.

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%), при этом тяжелая саркопения была выявлена у 44 больных (33,3%).

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 пациентов с ХОБЛ приводило к значимому снижению качества жизни ($p<0,05$), а также увеличивало риск переломов (ОШ 2,8 (95% ДИ 1,3-6,2) $p=0,016$). У больных с подтвержденным диагнозом саркопении среднее количество баллов по опроснику SarQoL® составило $50,4\pm15,7$, а у пациентов без саркопении – $64,1\pm13,6$ ($p<0,05$). 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).

По аналогии с исследованием периферических мышц мы оценили силу и ППС ДМ, а также проанализировали взаимосвязи между функциональными и количественными показателями ПСМ и ДМ (Таблица 3).

Таблица 3 - Корреляция между показателями силы и функции периферических и респираторных мышц (МИД, МЭД)

Функциональные параметры ПСМ	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**

Примечание: *-уровень значимости различий $p<0,05$, **-уровень значимости различий $p<0,01$

Корреляционный анализ показал значимые взаимосвязи между всеми параметрами силы (тест «встать со стула», сила рук) и функции (скорость походки, SPPB тест, тест «встань и иди», Т6МХ) ПСМ и показателями силы респираторных мышц (МИД, МЭД).

Были найдены взаимосвязи между массой периферических скелетных мышц или индексом аппендикулярной тощей массы и площадью 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 ($r=0,7$), ($p<0,01$) по данным МСКТ ОГК (Рисунок 7).

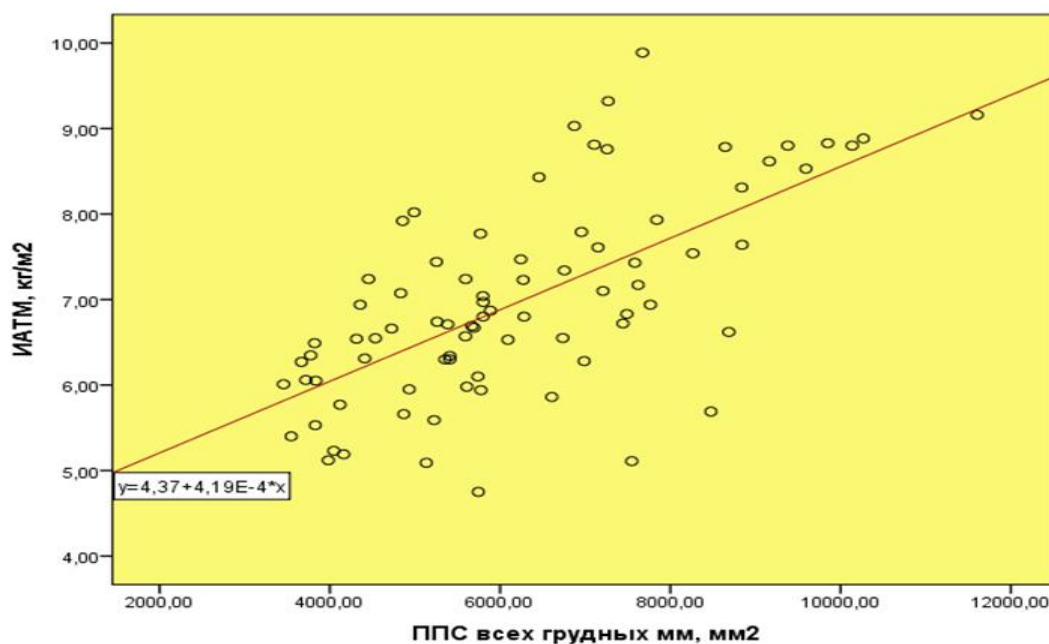


Рисунок 7 – Взаимосвязь площади поперечного сечения (ППС) всех грудных мышц с массой периферических скелетных мышц (ИАТМ) (n=132)

Диагноз остеосаркопении ставился на основании сочетания саркопении, установленной по алгоритму EWGSOP2 (41,7%), с остеопенией (38,6%) или остеопорозом (46,2%) (Рисунок 8).

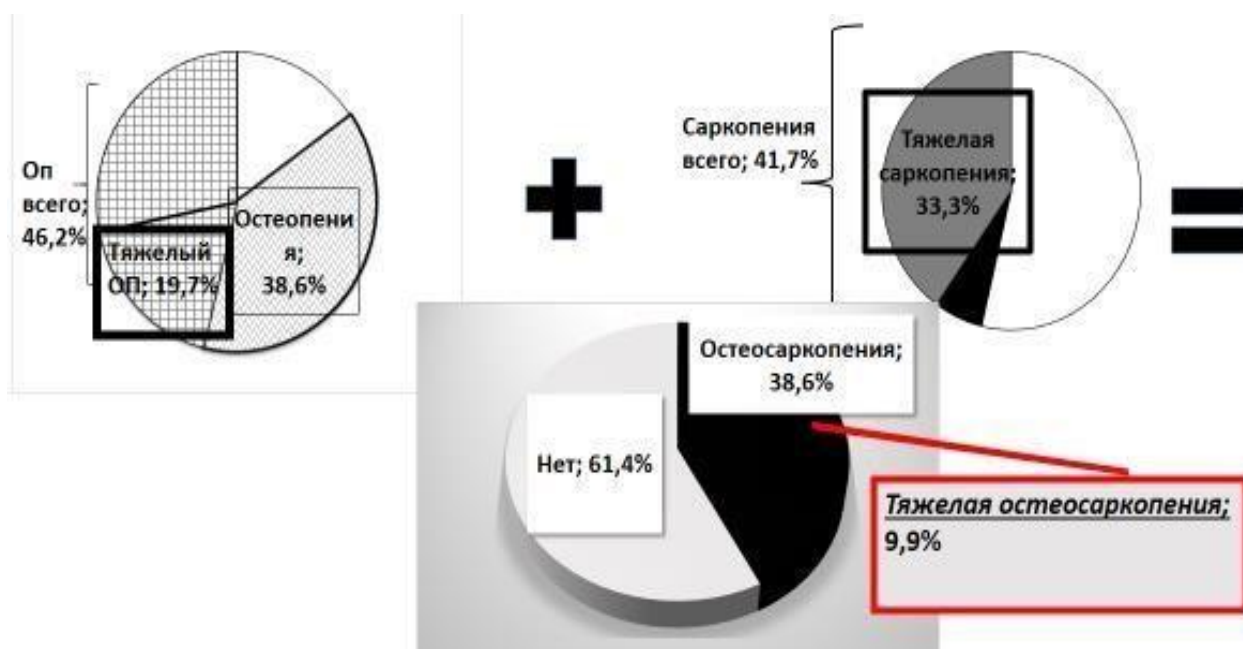


Рисунок 8 – Частота остеосаркопении и тяжелой остеосаркопении у больных ХОБЛ (n=132)

Частота остеосаркопении у пациентов с 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%).

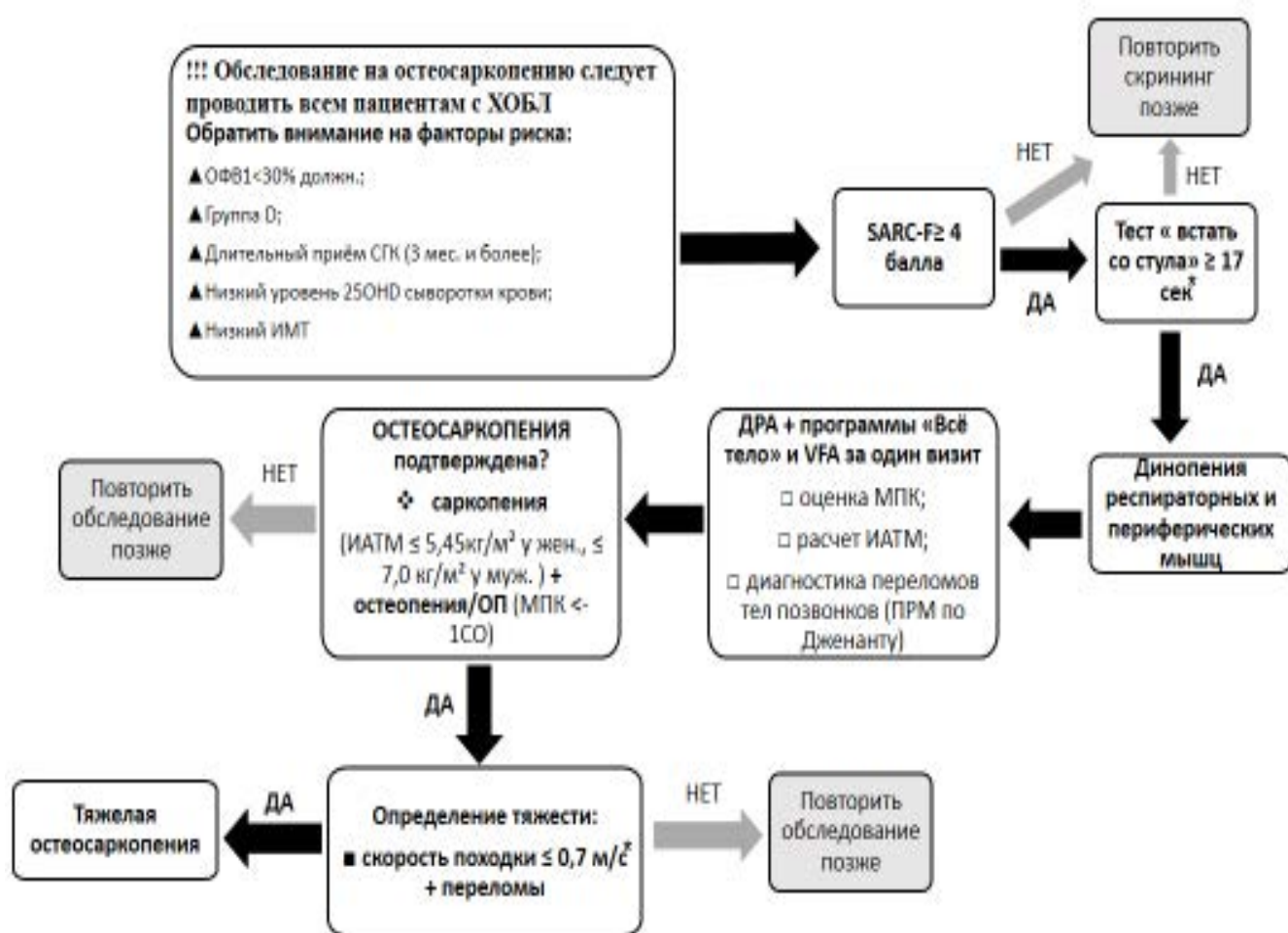
Установлены основные предикторы остеосаркопении у больных ХОБЛ: резко выраженный бронхообструктивный синдром, длительный прием СГК, снижение ИМТ, частые обострения и выраженные симптомы заболевания (группа D), низкий уровень витамина D сыворотки крови. Так риск развития остеосаркопении у пациентов группы D был выше в 4,7 раз, чем у больных группы A (ОШ 4,7 (95% 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% ДИ 1,4-2,0) $p=0,01$). Длительный прием СГК (≥ 3 мес.) повышал риск развития остеосаркопении в 3,4 раза (ОШ 4,7 (95% ДИ 1,1-10,5) $p=0,03$), а каждое снижение ИМТ на 10 кг/м² увеличивало этот риск в 13 раз (ОШ 1,3 (95% ДИ 1,1-1,3) $<0,01$). 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) $p=0,01$). Не было установлено влияния возраста, пола, какого-либо фенотипа, длительности ХОБЛ, индекса табакокурения на развитие остеосаркопении у исследуемых пациентов.

Таким образом, остеосаркопения является частой патологией при ХОБЛ, встречается при любой степени тяжести течения заболевания и выраженности БОС. Остеосаркопения, 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 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 периферических и дыхательных мышц, 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 сыворотки крови, которые отражают изменения не только минеральной плотности костной ткани, но и состояние периферической и дыхательной скелетной мускулатуры.

Развитие остеосаркопии при ХОБЛ сопровождается резким увеличением частоты переломов, особенно переломов позвонков, которые обусловлены не только снижением МПК, но и качественными изменениями костной и мышечной структур, влиянием основного заболевания. 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 остеосаркопию пациентов с ХОБЛ (Рисунок 9).



*Примечания: *- 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; СО – стандартные отклонения

Рисунок 9 – Диагностический алгоритм остеосаркопии и тяжелой остеосаркопии у 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Сулейманова А.К.** Исследование скелетной мускулатуры у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: обзор литературы / А.К. Сулейманова, И.А. Баранова // Практическая пульмонология. - 2018. - №4. – С.20-28.
2. **Сулейманова, А.К.** Костно-мышечные нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.К. Сулейманова, И.А. Баранова // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 94-105.
3. **Сулейманова А.К.** Частота саркопении у пациентов со стабильной хронической обструктивной болезнью легких: сравнение диагностических алгоритмов Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (редакции 2010 и 2018 гг.) / А.К. Сулейманова, Ю.А. Сафонова, И.А. Баранова // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, №5. – С. 564-570.
4. Сафонова Ю.А. Русский перевод и валидация SarQoL® – опросника качества жизни для пациентов с саркопенией / Ю.А. Сафонова, О.М Лесняк, И.А. Баранова, **А.К. Сулейманова** и др. // Научно-практическая ревматология – 2019. – Т. 57, №1. - С. 38-45.
5. **Сулейманова А.К.** Оценка взаимосвязи параметров периферической скелетной и дыхательной мускулатуры у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.К. Сулейманова, И.А. Баранова // Терапевтический архив. - 2020. – Т. 92., №3. - С. 36-41.
6. Баранова И.А. Остеопороз и низкоэнергетические переломы у пациентов пульмонологического профиля: фокус на хроническую обструктивную болезнь легких / Баранова И.А., **Сулейманова А.К.** // Эффективная фармакотерапия - 2020. - Т. 16, № 19. - С. 52–57.
7. Сулейманова А.К. Остеосаркопения у больных ХОБЛ / А.К. Сулейманова, И.А. Баранова // XXIX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса -

2019. – С. 135.

8. Suleymanova A. The relationship between the parameters of respiratory and skeletal muscles in COPD / Suleymanova A., Baranova I. // European Respiratory Journal 54 (suppl 63) – 2019. – P. 348.
9. Suleymanova A. Main predictors and correlations of COPD-induced sarcopenia / Suleymanova A., Baranova I. // European Respiratory Journal 54 (suppl 63) – 2019. - P. 4304.
10. Suleymanova A. Quality of life in COPD patients with sarcopenia / Suleymanova A., Baranova I. // European Respiratory Journal 54 (suppl 63) – 2019. - P. 695.
11. Suleymanova A. Osteosarcopenia in COPD patients: The first results of the study / Suleymanova A., Baranova I. // Osteoporos Int. – 2018. - P. 409-408
12. Suleymanova A. Relationship between the disease severity parameters and osteoporosis in the patients included in the lung transplantation waiting list / Suleymanova A., Baranova I. // Osteoporos Int – 2018. - P. 416
13. Suleymanova A. Russian validation of the SarQoL®: A quality of life questionnaire specific to sarcopenia / Suleymanova A., Baranova I. // Osteoporos Int. – 2019. - P661
14. Suleymanova A. The predictors of sarcopenia in COPD patients / Suleymanova A., Baranova I. // Osteoporos Int. – 2019. - P. 568
15. Suleymanova A. Incidence of saropenia in stable COPD patients: Comparison of EWGSOP and EWGSOP2 diagnostic algorithms / Suleymanova A., Baranova I. // Osteoporos Int. – 2019. - P. 571
16. Suleymanova A. Osteosarcopenia and severe osteosarcopenia in COPD patients / Suleymanova A., Baranova I. // Osteoporos Int. – 2020. - P. 455
17. Suleymanova A. Vitamin D deficiency in COPD patients / Suleymanova A., Baranova I. // Osteoporos Int. – 2020. – P. 456

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДДМ – дисфункция дыхательных мышц

ДМ – дыхательные мышцы

ДРА – двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

ИАТМ – индекс аппендикулярной тощей массы

МИД – максимальное инспираторное давление

МПК – минеральная плотность костной ткани

МСКТ ОГК– мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки

МЭД – максимальное экспираторное давление

ОП - остеопороз

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПРМ – полуколичественная рентгеноморфометрия

ППС – площадь поперечного сечения

ПСМ – периферическая скелетная мускулатура

СГК – системные глюкокортикоиды

СМД – скелетно-мышечная дисфункция

Т6МХ – тест с шести-минутной ходьбой

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

СТХ – С-концевой телопептид коллагена 1-го типа

FRAX® – Fracture Risk Assessment Tool

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

SD – стандартные отклонения

SarQoL® – Sarcopenia & Quality of Life

VFA – vertebral fracture assessment