

Костно-мышечные нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких

А.К. Сулейманова, И.А. Баранова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Информация об авторах

Сулейманова Ангелина Курбановна – аспирант и ассистент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 078-94-59; e-mail: angelina.suleymanova91@gmail.com

Баранова Ирина Александровна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru

Резюме

В обзоре представлены данные о костно-мышечных нарушениях у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Рассматриваются основные факторы риска и патогенетические механизмы остеопороза и дисфункции периферических скелетных мышц у пациентов с ХОБЛ, такие как табакокурение, низкая физическая активность, воспаление, прием глюкокортикостероидов и т. п. Описано влияние низкого уровня витамина D на развитие и прогрессирование костно-мышечных нарушений у больных ХОБЛ, при этом особое внимание уделено саркопении и перекрестным синдромам – кахексии и немощности; показаны основные критерии диагностики, а также вопросы их дифференциации. Приводится разъяснение нового медицинского термина «остеосаркопения», обосновано исследование и оценка этого синдрома у пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, остеопороз, дисфункция скелетных мышц, мышечная атрофия, костная плотность, двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, остеопоротические переломы, дефицит витамина D, саркопения, кахексия, немощность, глюкокортикостероиды, воспаление.

Для цитирования: Сулейманова А.К., Баранова И.А. Костно-мышечные нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 94–105. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-94-105

Musculoskeletal disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Angelina K. Suleymanova, Irina A. Baranova

N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Author information

Angelina K. Suleymanova, PhD student and Assistant Lecturer, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 078-94-59; e-mail: angelina.suleymanova91@gmail.com

Irina A. Baranova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru

Abstract

Musculoskeletal disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were reviewed in the article. Main risk factors of osteoporosis and peripheral musculoskeletal dysfunction in those patients are smoking, low physical activity, chronic systemic inflammation, and treatment with glucocorticoids. Low levels of vitamin D could contribute to development and progression of musculoskeletal disorders in COPD patients. The authors described main diagnostic and differentiation criteria of sarcopenia and cachexia-frailty overlap syndrome. Recently, a new term "osteosarcopenia" is used and can also be applied to COPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, osteoporosis, skeletal muscle dysfunction, muscle wasting, bone density; absorptiometry, photon; fragility fractures, vitamin D deficiency, sarcopenia, cachexia, frailty, glucocorticoids; inflammation.

For citation: Suleymanova A.K., Baranova I.A. Musculoskeletal disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (1): 94–105 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-94-105

Классическое определение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) как заболевания, которое характеризуется постоянной и прогрессирующей обструкцией дыхательных путей, не охватывает системных проявлений ХОБЛ, таких как дисфункция скелетной мускулатуры, сердечно-сосудистая патология, снижение массы тела (МТ), остеопороз (ОП), анемия, метаболический синдром и т. п. [1].

Наличие экстрапульмональных проявлений позволяет определить ХОБЛ как системное заболевание, особенно у тяжелых больных [2].

Развитие коморбидных состояний ХОБЛ, предположительно, происходит при наличии общих факторов риска, системных взаимосвязей и прямых взаимодействиях различных патологических процессов. При развитии тех или иных сопутствующих

заболеваний определенную роль могут играть также побочные эффекты терапии ХОБЛ. В ряде исследований продемонстрирована взаимосвязь степени тяжести бронхообструкции, установленной согласно критериям Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) с риском развития значимых сопутствующих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, нормоцитарная анемия, сахарный диабет, метаболический синдром, ОП и т. д.

К одинаковым факторам риска при ХОБЛ и других коморбидных заболеваниях, которые оказывают существенное влияние на здоровье и качество жизни (КЖ) этих больных, относятся прежде всего курение, пожилой возраст, гиподинамия [3]. Ограничение воздушного потока и особенно гиперинфляция оказывают влияние на сердечную функцию и газообмен [1]. Медиаторы воспаления, молекулярные триггеры и сигнальные молекулы, в частности, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), протеолизиндуцирующий фактор, ядерный фактор каппа-В, миостатин и т. п., циркулирующие в кровяном русле, а также окислительный стресс и дисрегуляция системы «протеолиз–антипротеолиз» не только способствуют истощению и атрофии скелетных мышц, но и инициируют или усугубляют другие сопутствующие патологии [4]. Эти сложные взаимодействия на основе хронического системного воспаления, хронической гипоксии, а также нескольких общих predisposing факторов в настоящее время активно исследуются и анализируются учеными многих стран.

В настоящем обзоре описываются основные костно-мышечные нарушения у больных ХОБЛ.

Остеопороз

ОП является одним из основных коморбидных состояний у больных ХОБЛ [5], которое часто недооценивается, но приводит к еще большему ухудшению КЖ и неблагоприятным прогнозам.

ОП – это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы (КМ), нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме. При ХОБЛ низкая минеральная плотность кости (МПК) наблюдается даже у больных среднего возраста, с небольшим стажем курения и не принимавших системные глюкокортикостероиды (сГКС) [6]. Состояние пациентов с ХОБЛ еще больше усугубляется при переломах тел позвонков и ребер, ухудшая эвакуацию мокроты и приводя к прогрессированию дыхательной недостаточности за счет уменьшения легочных объемов. По данным исследований у лиц, не страдающих заболеваниями органов дыхания, каждый перелом грудного позвонка приводит к снижению форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) приблизительно на 9 % [7]. Схожие данные получены в исследовании *I. Lombardi Jr. et al.*, при этом выявлена сильная отри-

цательная линейная корреляция между углом кифоза, сформировавшегося в результате компрессионных переломов позвонков, и ФЖЕЛ, а также объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [8]. Первоначально ассоциация между переломами позвоночника и нарушением легочной функции малозаметна, но она становится клинически значимой при тяжелом ОП и пульмонологических заболеваниях. Существует ряд доказательств о связи низкой МПК с эмфиземой легких [9], снижением показателей ОФВ₁ и жизненной емкости легких у больных ХОБЛ [10].

Факторы риска развития остеопороза у больных хронической обструктивной болезнью легких

Развитию ОП при ХОБЛ способствуют многие известные факторы риска, среди которых следует выделить основные.

Табакокурение является основной причиной развития ХОБЛ и одновременно значимым фактором риска остеопоротических переломов. Патологические механизмы, лежащие в основе ОП у курильщиков, изучены неполностью. Считается, что при табакокурении увеличивается резорбция костной ткани, оказывая влияние на абсорбцию кальция в кишечнике; отмечается также повышение уровня эндогенного кортизола, способствующего снижению МПК [11]. По данным метаанализов, МПК у курильщиков в 1,5–2 раза ниже, чем у некурящих. Риск переломов любой локализации у курящих по сравнению с некурящими возрастает в 1,25 раза, а переломов бедра – в 1,84 раза [12]. МПК у женщин в постменопаузе достоверно ниже у курящих, чем у некурящих, и эта разница линейно увеличивается с возрастом. Установлено, что риск перелома бедра у курильщиков в возрасте 60 лет увеличивается на 17 %, 70 лет – на 41 %, 80 лет – на 71 %, 90 лет – на 108 % [13]. У пожилых женщин 1 из 8 случаев перелома бедра обусловлен курением. Наконец, риск падения у пожилых курящих пациентов выше, чем у некурящих людей аналогичного возраста [14]. При табакокурении в прошлом риск переломов также повышается.

Низкие показатели индекса массы тела и индекса тощей массы. Риск переломов, в частности, шейки бедра, достоверно повышается при низких показателях индекса массы тела (ИМТ) и индекса тощей массы. Хотя по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сниженное значение ИМТ составляет < 18 кг / м² [15], при ХОБЛ обычно используется пороговый уровень 21 кг / м², соответствующий < 90 % идеальной МТ согласно таблицам страхования жизни (*Metropolitan Life Insurance Tables*) [16]. При использовании классификации ВОЗ распространенность сниженной МТ возросла с утяжелением течения ХОБЛ. У женщин при ХОБЛ IV стадии по GOLD распространенность низкой МТ достигает 30 % [17]. Механизмы, лежащие в основе потери МТ при данном заболевании, до конца не изучены, существует ряд предположений по этому поводу, например, недостаточное потребление

пищи, повышенный расход энергии и превалирование катаболических процессов, системное воспаление, тканевая гипоксия, влияние медикаментозной терапии [18]. При ХОБЛ также определяется более низкий индекс тощей массы [19].

Низкий уровень физической активности. Многие больные ХОБЛ с тяжелой бронхиальной обструкцией и дыхательной недостаточностью вынуждены часто находиться в условиях стационара, вести малоактивный образ жизни. Отсутствие постоянной физической нагрузки может приводить к потере костной ткани. По данным эпидемиологического исследования [20] установлено, что при малоактивном образе жизни МПК на 30 % ниже, чем при обычной физической активности. Результатом соблюдения длительного постельного режима (> 2 мес.) является потеря 0,3–0,4 % объема КМ ежемесячно. В данном случае уменьшается не только костная, но и мышечная масса (ММ), что может являться дополнительным фактором риска как ОП, так и падений, переломов костей [21].

Дыхательная недостаточность (гипоксемическая и гиперкапническая) также может приводить к развитию ОП. Данные некоторых исследований свидетельствуют о взаимосвязи МПК и тяжести гипоксии, при этом наиболее низкие показатели МПК наблюдались у пациентов, нуждающихся в трансплантации легких [22]. Выявлена положительная корреляция между МПК и улучшением функциональных показателей у больных ХОБЛ после резекции эмфизематозных булл [23].

Злоупотребление алкоголем. Лица с доказанным наличием синдрома алкогольной зависимости составляют до 17 % пациентов пульмонологических отделений [24]. Наличие синдрома алкогольной зависимости у больных ХОБЛ особенно актуально, т. к. алкоголь способен выступить модифицирующим фактором при легочной патологии. Сочетание ХОБЛ и алкоголизма обусловлено общими механизмами возникновения. Зависимость от никотина и алкоголя формируется по сходному принципу и затрагивает одни и те же структуры головного мозга (ствол, лимбическая система). Установлено, что дыхательные пути являются общей «точкой приложения» токсических эффектов алкоголя и табака [24]. Повреждение этанолом предполагает, в первую очередь, поражение сосудистых и клеточных мембран, что вызывает дистрофические, некротические, атрофические и склеротические изменения в сосудах микроциркуляции и артериях более крупного калибра; нарастание объема эритроцитов, ригидности их цитолеммы и нарушение кровотока. Сочетание этих процессов приводит к хронической гипоксии. Среди органов-мишеней воздействия алкоголя чаще всего упоминается желудочно-кишечный тракт, однако органы дыхания не являются исключением в каскаде полиорганного токсического поражения [24]. Одновременно с деструктивными

морфологическими изменениями развиваются приспособительно-компенсаторные процессы во внутренних органах, в т. ч. перифокальная эмфизема легких*. Иммуносупрессивный эффект этанола реализуется в нарушении образования альвеолярных макрофагов. Этому способствует и непосредственное выделение легкими продуктов метаболизма этанола [25]. На фоне токсического поражения центральной нервной системы склонность к аспирации и явления иммуносупрессии обуславливают повышение вероятности развития тяжелых инфекций легких. Также доказано негативное влияние употребления высоких доз алкоголя на мукоцилиарный клиренс [26].

Влияние алкоголя на остеогенез связано с его прямым антипролиферативным эффектом на остеобласты [20]. Приводятся данные об изменении уровня паратиреоидного гормона, кальцитонина и витамина D на фоне приема различных доз алкоголя [27], нарушениях абсорбции кальция и витамина D. Очевидно, что при злоупотреблении алкоголем повышается склонность к падениям, следовательно, возрастает риск переломов костей. Фактором риска ОП и переломов является потребление > 36 мл в пересчете на чистый этанол [28].

Терапия глюкокортикостероидами. Использование сГКС является, очевидно, одним из наиболее важных факторов, определяющих хрупкость костей при ХОБЛ. Связь между приемом ингаляционных ГКС и переломами обнаружена в некоторых фармакоэпидемиологических исследованиях, однако при этом не полностью учитывались степень тяжести ХОБЛ или число обострений и их лечение [1]. Длительное (≥ 3 мес.) применение сГКС считается одним из главных факторов риска ОП и переломов. ОП, обусловленный приемом ГКС, является основной формой вторичного ОП [29]. Наиболее выраженное снижение МПК наблюдается в первый год применения сГКС. В поясничном отделе позвоночника КМ может уменьшиться на 30 % за первые 6 мес. лечения [30]. Более высокая по сравнению с физиологической скорость снижения МПК отмечается в течение всего периода лечения сГКС. В процесс вовлекается как трабекулярная, так и кортикальная костная ткань. По данным метаанализа 66 исследований ($n = 2\ 891$), предметом изучения которых являлась МПК при приеме сГКС, показано, что потеря КМ превышает ожидаемую по возрасту и полу в поясничном отделе позвоночника и бедре на 11 %, а в дистальном отделе предплечья – на 12 % [31]. По данным ряда исследований установлено, что после прекращения приема сГКС потеря КМ частично обратима [32]. Для лиц, получающих сГКС, относительный риск переломов выше, чем в популяции. Риск развития переломов резко увеличивается сразу после начала терапии сГКС и так же резко снижается после ее прекращения [32], оставаясь тем не менее выше такового в популяции [33].

* Ерохин Ю.А. Патологическая анатомия алкогольной болезни: Дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2009. Доступно на: <http://www.disscat.com/content/patologicheskaya-anatomiya-alkogolnoi-bolezni>

Факторы риска, такие как возраст, ИМТ, применение сГКС, курение в настоящее время, злоупотребление алкоголем, входят в компьютерный алгоритм FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*), разработанный ВОЗ. ХОБЛ относится к основным заболеваниям, приводящим к вторичному ОП, и при оценке FRAX в графе «Вторичный остеопороз» следует подчеркнуть ответ «Да», если у пациента установлена ХОБЛ.

К другим не менее важным факторам риска относятся низкий уровень витамина D и системный воспалительный процесс.

Низкий уровень витамина D. Согласно клиническим рекомендациям Международного эндокринологического общества, недостаток витамина D определяется при уровне 25(ОН)D сыворотки крови 20–30 нг / мл (50–75 нмоль / л), а дефицит витамина D – < 20 нг / мл (< 50 нмоль / л) [34]. Безусловно, низкий уровень витамина D является фактором риска ОП. Витамин D имеет значение для абсорбции кальция в кишечнике и почках, ремоделирования костной ткани. Недостаточность и дефицит витамина D приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза, ускоряющего метаболизм в костной ткани. Имеются данные о снижении образования активных форм витамина D и экспрессии его рецептора (VDR) с возрастом, что способствует активации провоспалительных цитокинов в скелетных мышцах, повышению адипогенеза в костном мозге и внутримышечной жировой ткани [35]. Патологические механизмы развития ОП связаны не только с недостатком / дефицитом витамина D, но и с нарушением синтеза D-гормона, снижением числа VDR и / или потерей их чувствительности в органах-мишенях. В результате изменяется активность костных клеток, нарушаются процессы ремоделирования и минерализации костной ткани. Снижение продукции D-гормона и аффинности VDR приводит к нарушению нормального функционирования нейромышечного аппарата. У людей пожилого возраста параллельно со снижением прочности кости происходит потеря ММ и силы, изменяются походка и осанка, повышается риск падений.

В подобранных по возрасту контролируемых исследованиях показано, что у пациентов с ХОБЛ наблюдаются значительно более низкий уровень витамина D в сравнении с контрольной группой, а дефицит витамина D независимо связан с частыми обострениями и госпитализациями в течение 1 года [36]. *W.Janssens et al.* показано, что дефицит витамина D встречается чаще (60–77 %) в случае ХОБЛ по сравнению с курильщиками с нормальной функцией легких (31 %) [36]. Доказанными факторами риска недостатка и дефицита витамина D являются истощение, курение, пожилой возраст, низкая физическая активность, применение сГКС, что часто наблюдается при ХОБЛ [35, 37].

Хотя роль дефицита витамина D при обострениях ХОБЛ до сих пор обсуждается, вероятно участие витамина D в производстве антимикробных пептидов, регуляции воспалительного ответа и ремодели-

ровании дыхательных путей. Витамин D подавляет выработку ряда провоспалительных цитокинов и приводит к снижению активности Т-лимфоцитов, вовлеченных в патогенез ХОБЛ. Кроме того, иммунные клетки, клетки респираторного эпителия способны преобразовывать неактивную форму витамина D в его активную форму (1,25(ОН)₂D) [38]. На сегодняшний день по результатам исследований показано, что низкий уровень витамина D связан с увеличением частоты респираторных инфекций как при ХОБЛ, так и у здоровых лиц [39].

Воспалительная реакция, возникающая вследствие воздействия различных патогенов или при повреждении тканей организма, включает активацию клеток иммунной системы и выработку цитокинов (TNF- α , интерлейкины (IL), хемокины, интерфероны и т. п.). Воспалительный процесс при ХОБЛ может затрагивать различные органы и системы, в т. ч. кость, где он оказывает влияние на ремоделирование костной ткани. Предполагается, что провоспалительные цитокины TNF- α , IL-1, IL-6 и т. п. могут стимулировать остеокласты и усиливать резорбцию костной ткани, повышать каталитическую активность ферментов, способствуя тем самым развитию ОП. ОП и повышенная частота переломов описаны при многих других воспалительных заболеваниях – хронических воспалениях суставов (ревматоидный артрит, спондилоартропатии, псориатический артрит), кишечника, системных патологиях (системная красная волчанка, системные васкулиты и т. д.) [40].

Частые обострения при ХОБЛ также могут являться причиной снижения МПК, т. к. во время обострений увеличивается влияние всех перечисленных факторов.

Диагностика остеопороза

Диагноз ОП может быть установлен в следующих случаях:

- клинически на основании низкоэнергетичного перелома в анамнезе;
- при остеоденситометрии аксиального скелета (поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра) у женщин в постменопаузе и мужчин не моложе 50 лет при показателях МПК по Т-критерию $\leq (-2,5)$ стандартных отклонений. У лиц такого же возраста, но принимающих длительно (≥ 3 мес.) сГКС, диагноз ГКС-обусловленного ОП устанавливается при более высоких показателях МПК (Т-критерий $\leq (-1,5)$ стандартных отклонений);
- при отсутствии низкоэнергетичных переломов в анамнезе и невозможности проведения остеоденситометрии аксиального скелета диагноз вероятного ОП может быть поставлен на основании высокого абсолютного риска переломов по FRAX, превышающего порог терапевтического вмешательства. FRAX применяется только у женщин после наступления менопаузы и мужчин 50 лет и старше, ранее не получавших лечение по поводу ОП. У женщин возможно использование модели с 40 лет (при ранней менопаузе).

У больных, длительно (≥ 3 мес.) принимающих сГКС, лечение антиостеопоротическими препаратами также назначается при высокой суточной дозе сГКС ($\geq 7,5$ мг в эквиваленте к преднизолону) и / или лицам в возрасте 70 лет и старше [41].

Дисфункция периферических скелетных мышц

При ХОБЛ патологический процесс затрагивает не только дыхательную, но и периферическую скелетную мускулатуру. Дисфункция мышц конечностей является частым проявлением ХОБЛ [42]. Наблюдаются мышечная слабость, атрофия, структурные (например, преобладание мышечных волокон 2-го типа) и метаболические изменения. Доказана взаимосвязь дисфункции мышц конечностей с неблагоприятным прогнозом независимо от показателей функции легких [43] со снижением КЖ и большей потребностью в медицинской помощи.

ММ и функция мышц в различных группах мышц снижаются неодинаково. Наиболее уязвимы мышцы нижних конечностей, однако страдают и мышцы верхних конечностей, особенно в проксимальных отделах [44]. Снижение силы мышц в большинстве случаев отражает снижение ММ. Однако в некоторых случаях эта взаимосвязь нарушается, обычно это наблюдается у лиц, длительно принимающих сГКС.

Во время обострения ХОБЛ снижается сила мышц как нижних, так и верхних конечностей. По некоторым данным сила четырехглавой мышцы восстанавливается только через 3 мес. после стационарного лечения по поводу обострения ХОБЛ [44]. Показано, что снижение силы кисти ассоциировано с повышенным риском повторной госпитализации по поводу обострения ХОБЛ [45].

Таблица

Этиология мышечной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких (адаптировано из [42])

Table

Etiology of muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (modified from [42])

Этиология мышечной дисфункции при ХОБЛ:
• неиспользование (низкий уровень физической активности)
• воспаление
• окислительный стресс
• гипоксемия
• гиперкапния
• низкий уровень анаболических гормонов и факторов роста
• терапия сГКС
• дефицит витамина D
Факторы, способствующие восприимчивости мышц к усталости:
• центральная усталость – афферентная передача от мышц конечностей
• снижение доставки O_2 (снижение сердечного выброса, капиллярности, конкурирование между кровотоком конечностей и легочным кровотоком)
• нарушение метаболизма мышцы (снижение активности окислительных ферментов, функции митохондрий)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; сГКС – системные глюкокортикостероиды.

Причины дисфункции мышц конечностей

Основные причины мышечной дисфункции приведены в таблице.

Низким уровнем физической активности у больных ХОБЛ в определенной степени можно объяснить изменения (слабость, атрофия, снижение площади поперечного сечения, потеря волокон 1-го типа, снижение активности окислительных ферментов, уменьшение отношения капилляров и мышечных волокон, раннее накопления лактата, снижение скорости ресинтеза креатинфосфата после тренировки, нарушение окислительно-восстановительного статуса), происходящие при дисфункции мышц конечностей. У здоровых людей такие изменения обратимы после тренировок.

Предметом обсуждения в последние годы является вопрос о том, не усугубляются ли дисфункция и клеточные изменения при ХОБЛ развитием миопатии (т. е. более выраженными изменениями мышц конечностей, которые не могут быть объяснены только неактивностью пациента и являются не полностью обратимыми при физических тренировках). В качестве доказательств развития миопатии при ХОБЛ приводятся следующие аргументы:

- мышечная функция (сила или выносливость) не коррелирует или плохо коррелирует со степенью физической активности, оцененной с помощью вопросников или измерений;
- при одинаково низкой физической активности наблюдаются различия между функцией мышц и / или ее структурой у пациентов с ХОБЛ и здоровых;
- при тренировках некоторые характеристики улучшаются, но не меняется мышечная типология (не увеличивается доля волокон 1-го типа, что обычно наблюдается у здоровых);
- слабость четырехглавой мышцы наблюдается при любой тяжести ХОБЛ [42].

Воспаление. Несмотря на некоторые противоречия результатов различных исследований, влияние системного воспаления на мышцы конечностей активно изучается не только при обострении, но и при стабильном течении ХОБЛ.

В случае несбалансированного окислительного стресса может увеличиться деградация протеинов мышц, нарушающая их целостность [42].

Гипоксемия приводит к снижению ММ. При низком содержании кислорода культивируемые миобласты медленнее пролиферируют и дифференцируются [46]. Кроме того, гипоксемия способствует течению процессов, вызванных воспалением и окислительным дисбалансом.

Гиперкапния. Снижение рН тканей и развивающийся ацидоз приводит к нарушению синтеза и разрушению контрактильных протеинов [47].

Низкий уровень анаболических гормонов и факторов роста. Сама болезнь – ХОБЛ, а также хроническая гипоксемия и терапия ГКС могут способствовать снижению уровня тестостерона и развитию гипогонадизма у мужчин. Однако по результатам попереч-

ных исследований получены достаточно противоречивые данные о взаимосвязи между уровнем тестостерона сыворотки крови и параметрами функции мышц конечностей [42]. Более интересным представляется изучение миостатина (представителя семейства трансформирующих факторов роста- β , оказывающего негативное воздействие на пролиферацию миоцитов). При ХОБЛ выявлено повышение транскрипции мРНК миостатина и экспрессии белка в четырехглавой мышце, а также повышение уровня миостатина в сыворотке крови [42].

Энергетический дисбаланс может привести к атрофии мышц конечностей. Он связан с воздействием комплекса факторов, включая плохое питание, повышенный расход энергии, нарушение между синтезом и распадом мышечного белка, усиление липолиза, увеличение легочных и системных воспалительных медиаторов. Тахипноэ приводит не только к увеличению энергетических затрат организма, но и снижению потребления пищевых продуктов. Для сохранения энергии больной становится менее активным, что наблюдается не только во время обострения, но и в течение 1 мес. после. При частых обострениях физическое состояние восстанавливается в меньшей степени, чем при редких.

При ХОБЛ постоянное или частое использование сГКС способствует развитию мышечной атрофии и слабости, а использование фторированных форм сГКС приводит к выраженной атрофии волокон 2-го типа [48]. Механизмы воздействия включают нарушение образования сократительных белков и подавление регуляторных процессов инсулиноподобного фактора роста-1, повышение протеолиза вследствие повышения уровня миостатина [49].

Дефицит витамина D распространен у больных ХОБЛ. В 60–70 % случаев ХОБЛ тяжелой степени уровень 25ОНD составляет < 20 нг / мл [42].

В недавних исследованиях обнаружена связь дефицита витамина D с мышечной дисфункцией как у взрослых, так и у детей. Установлено, что для нормального функционирования мышечного аппарата у взрослых уровень витамина D в сыворотке крови должен составлять > 30 нг / мл. Известно, что пациенты с ХОБЛ, как правило, старше, физически менее активны, реже пребывают вне дома и меньше подвергаются воздействию ультрафиолетовых лучей, что также может способствовать развитию дефицита витамина D [36]. Низкий уровень витамина D в пожилом возрасте связан с уменьшением доли мышечных волокон 2-го типа, что повышает риск падений [50]. По данным обсервационных исследований показана связь между витамином D, мышцами и физической работоспособностью в пожилом возрасте [48].

Табакокурение не является основной причиной развития дисфункции скелетной мускулатуры, а только одним из предрасполагающих факторов. Курение коррелирует со снижением площади поперечного сечения и долей волокон 1-го типа, снижением активности цитохромоксидазы, повышением активности лактатдегидрогеназы и высоким уровнем

окисления протеинов в четырехглавой мышце [42].

Исследование мышц конечностей

Исследуются следующие параметры:

- физическая работоспособность (применяются клинические тесты — измерение скорости походки (при дистанции 6 и 4 м), а также специальные тесты (SPPB (*Short Physical Performance Battery*)), включающие пробы на баланс, скорость ходьбы; тест «Встать со стула»);
- сила мышц измеряется с помощью медицинских динамометров;
- ММ; при этом стандартное исследование ИМТ не позволяет охарактеризовать нарушения скелетной мускулатуры при ХОБЛ и оценить показатели состава тела (жировая масса, тощая масса и т. п.), поэтому при хронических заболеваниях, в т. ч. ХОБЛ, состав тела оценивается с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), менее аккуратным методом является биоимпедансный анализ (БИА). К методам локальной оценки ММ относятся компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование;
- морфологические и биохимические характеристики, оцениваемые после биопсии.

Синдромы кахексии, саркопении и немощности

Наибольшее число исследований при ХОБЛ направлены на изучение мышц конечностей, прежде всего четырехглавой мышцы (в связи с простотой оценки). Однако мышечная дисфункция также оценивается при ряде клинических синдромов, каждый из которых имеет различный диагностический алгоритм.

Кахексия (от греческого *cac* — плохой, *hexis* — состояние) представляет собой сложный метаболический синдром, обусловленный влиянием основного заболевания, и характеризуется снижением МТ и ММ [51]. Чаще всего термин «кахексия» используется при обследовании онкологических больных, лиц с терминальной стадией болезни почек и сердечной недостаточности, но редко применяется у больных ХОБЛ. Основными критериями кахексии, которые оцениваются исключительно в динамике, являются снижение МТ $\geq 5\%$ в течение 12 мес. и ИМТ < 20 кг / м². Дополнительные критерии включают снижение мышечной силы, индекса тощей массы, утомляемость, анорексию, изменения лабораторных показателей крови (снижение уровня альбумина ($< 3,2$ г / дл); анемия (гемоглобин < 12 г / дл); повышение воспалительных маркеров (уровень С-реактивного белка $> 5,0$ мг / л; IL-6 $> 4,0$ пг / мл) [51]. Для установления диагноза кахексия необходимо наличие всех основных критериев и ≥ 3 дополнительных [51]. Кахексия часто связана с воспалением, резистентностью к инсулину, анорексией и повышенным распадом мышечных белков.

Из области геронтологии пришли такие понятия, как «саркопения» (СП) и «немощность». Эти синдромы являются важными медико-социальными

проблемами ввиду их значительной распространенности и ассоциации с неблагоприятным исходом.

Немощность (хрупкость, старческая астения) — клинический синдром, характеризующий состояние здоровья пациента пожилого, старческого возраста и отражающий потребность в специальном уходе. Немощность является более широким синдромом, чем СП, поскольку охватывает физические, социальные, когнитивные и психологические домены. Немощность развивается в результате возрастного снижения функционирования многих систем организма, что приводит к постепенному уменьшению физиологического резерва и повышенной уязвимости к внезапным изменениям в состоянии здоровья в ответ на незначительный стресс, например, небольшую инфекцию. Согласно определению *L.P.Fried et al.*, старческая астения устанавливается при наличии следующих 5 критериев:

- потеря МТ;
- доказанное динамометрическое снижение силы кисти;
- выраженная слабость;
- повышенная утомляемость;
- снижение скорости походки [52].

У лиц с хроническими легочными заболеваниями распространенность немощности возрастает, составляя, по данным различных исследований, от 5 до 65 % [52]. Выявлена корреляция с большим числом факторов, таких как гиподинамия, тяжесть одышки, нарушение легочной функции, наличие сопутствующих заболеваний. Сочетание немощности с указанными критериями является фактором негативного прогноза.

Саркопения занимает особое место среди дегенеративно-мышечных заболеваний. СП — это прогрессирующее генерализованное заболевание скелетной мускулатуры, которое связано с высоким риском неблагоприятных исходов, таких как падения, переломы, инвалидность и смерть [53]. Термин «саркопения» (от греч. *sarx* и *penia* — потеря плоти) получил свое распространение в медицине относительно недавно. Впервые он был предложен *I.H.Rozenberg* (1989) и применялся для описания возрастной потери ММ. Однако в дальнейшем показано, что многие генетические факторы, образ жизни и факторы окружающей среды (например, курение, отсутствие физической активности, неправильная диета) вносят свой вклад и ускоряют развитие СП независимо

от возраста (рис. 1). Поэтому, хотя СП чаще развивается у пожилых людей (старше 65 лет), она может возникать и у лиц более молодого возраста. В связи с этим выделяются первичная СП — при отсутствии явных причин для ее развития, кроме возраста, и вторичная — когда эти причины очевидны. Вторичная СП менее изучена, она может быть обусловлена образом жизни (например, длительная иммобилизация), дефицитом питания (например, мальабсорбция, анорексия) и тяжелыми хроническими заболеваниями, в т. ч. воспалительными.

Согласно Европейскому консенсусу, обследование на СП проводится у лиц в возрасте старше 65 лет; у больных моложе 65 лет применение диагностического алгоритма возможно при наличии факторов риска [53]. Для выявления больных с возможной СП используется опросник для скрининга саркопении (*A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia* — SARC-F). На 1-м этапе диагностики оценивается мышечная сила как наиболее надежная характеристика функции мышц. Для этого рекомендуется использовать кистевой динамометр или тест «Встать со стула». При низких показателях мышечной силы диагноз СП считается вероятным. Диагноз подтверждается при снижении ММ и качества мышц после проведения более сложных методов исследования, таких как ДРА, БИА, КТ, МРТ. Например, ММ при ДРА можно оценить с помощью индекса аппендикулярной тощей массы (ИАТМ), который определяется как соотношение суммарной тощей массы верхних и нижних конечностей (кг) и роста (м²). Значения ИАТМ ≤ 7,0 кг / м² у мужчин и ≤ 6,0 кг / м² у женщин указывают на наличие СП [53]. Заключительным этапом диагностики является оценка степени тяжести СП. СП считается тяжелой, если помимо уменьшения мышечной силы, ММ и качества мышц, снижается также физическая активность. Алгоритм диагностики СП приведен на рис. 2.

Число исследований, направленных на изучение СП и немощности при ХОБЛ, невелико. По данным [54], распространенность СП у больных со стабильной ХОБЛ составила 15 %, при этом выявлена взаимосвязь СП с тяжестью течения заболевания.

Перекрест синдромов / фенотипов

По данным исследования [55], у больных ХОБЛ (*n* = 707) проанализирована распространенность



Рис. 1. Основные причины саркопении (адаптировано из [53])
Figure 1. Main causes of sarcopenia (modified from [53])

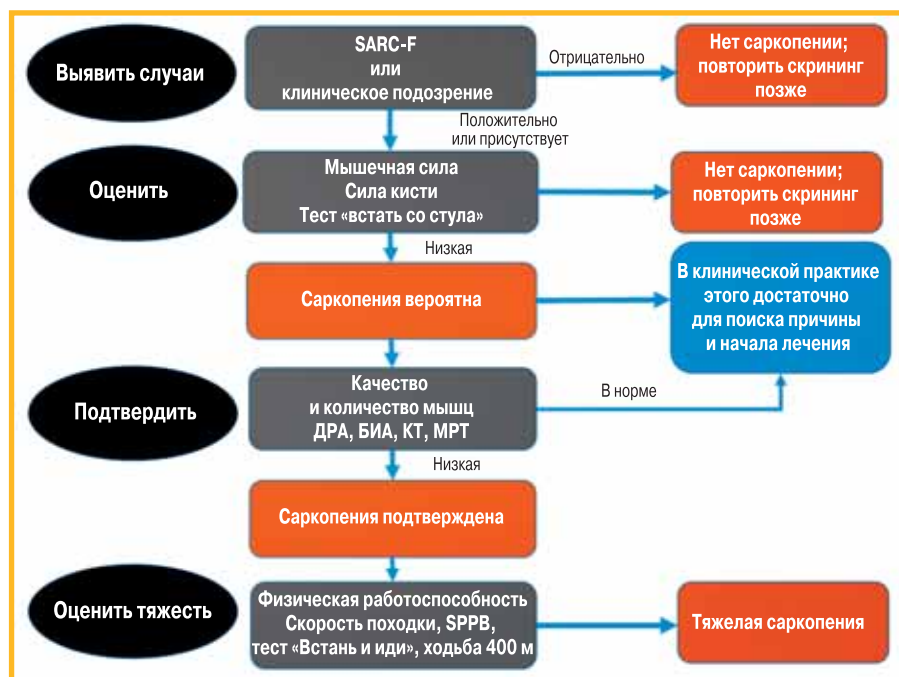


Рис. 2. Алгоритм диагностики саркопении (адаптировано из [53])
Примечание: SARC-F (*A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia*) – опросник для скрининга саркопении); ДРА – двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; БИА – биоимпедансный анализ; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; SPPB (*short physical performance battery*) – стандартизованный тест «Короткая физическая характеристика». Figure 2. A diagnostic algorithm for sarcopenia (modified from [53])

снижения силы четырехглавой мышцы, СП и немощности. Показано, что эти разные клинические фенотипы сочетаются друг с другом (рис. 3). Слабость квадрицепса наблюдалась чаще (57 %), немощность – в 23 % случаев, СП – в 12 %. У 64 % пациентов со слабостью четырехглавой мышцы СП и немощность не установлены; только у 16 % больных с синдромом немощности не отмечено ни СП, ни слабости квадрицепса; в 3 % случаев определены все 3 фенотипа.

Сочетание скелетных и мышечных нарушений

Таким образом, развитие ОП и дисфункции периферических скелетных мышц имеют общие причины, особенно у пожилых людей, страдающих тяжелыми хроническими заболеваниями. В ряде исследований у женщин в постменопаузе показано, что при ОП ММ конечностей достоверно ниже, чем при нормальной МПК. Развитие СП отмечено у 50 % женщин с ОП и 25 % женщин с остеопенией [56].

Совсем недавно появился термин «остеосаркопения», поскольку имеются многочисленные доказательства того, что изменения МПК тесно связаны



Рис. 3. Взаимосвязь понятий «немощность», «саркопения», «слабость квадрицепса» у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких по данным исследования M. Maddocks et al. (адаптировано из [55])

Figure 3. A relationship between terms “weakness”, “sarcopenia” and “weakness of quadriceps” in patients with chronic obstructive pulmonary disease according to M. Maddocks et al. (modified from [55])

с состоянием скелетной мускулатуры. Этот термин предлагается использовать для лиц, имеющих одновременно СП и сниженные ($< (-1)$ стандартного отклонения) показатели МПК (остеопения или ОП). При СП повышается риск падений, переломов, снижается КЖ.

СП и ОП имеют общие патофизиологические механизмы развития, факторы риска, подходы к диагностике и лечению, однако это относительно новая область исследования, еще не полностью изученная. Одним из возможных механизмов считается повышение концентрации воспалительных цитокинов в сыворотке крови, преимущественно IL-6 и TNF- α [57], которые связаны с системной воспалительной реакцией. Еще одним патофизиологическим механизмом, вероятно, является снижение уровня белка остеокальцина – маркера остеосинтеза, который стимулирует пролиферацию β -клеток и секрецию инсулина, а также оказывает прямое влияние на рост ММ [58]. Мышечная ткань участвует в секреции некоторых активных молекул, которые влияют на костный обмен, например, инсулиноподобный фактор роста-1, остеоглицин, иризин, остео-нектин, фактор роста фибробластов-2, IL-6, IL-15 и миостатин [59].

В настоящее время данных о распространенности и проявлениях остеосаркопении у больных ХОБЛ в литературе не найдено. Ожидается, что остеосаркопения является часто встречающимся синдромом при ХОБЛ, что, вероятно, связано не только с возрастом, но и ассоциировано с тяжестью течения основного заболевания, нарушениями легочной функции, частотой и тяжестью обострений, а также с дисфункцией и атрофией дыхательных мышц. Очевидно, что развитие остеосаркопении у больных ХОБЛ оказывает значимое воздействие на физическую активность и КЖ, при этом ухудшается прогноз у больных и увеличиваются экономические потери.

Заключение

Таким образом, костно-мышечные нарушения, такие как ОП и дисфункция периферических скелетных мышц являются распространенными заболеваниями при ХОБЛ. Развитие СП и перекрестных с ней фенотипов (немощность, кахексия) у больных ХОБЛ связано не только с возрастом – заболевание носит вторичный характер, ассоциировано с тяжестью течения основного заболевания, частотой и тяжестью обострений. В литературе представлено множество доказательств общих патофизиологических механизмов развития, факторов риска и подходов к диагностике ОП и СП. Для определения сочетания костных и мышечных нарушений относительно недавно введен термин «остеосаркопения». Эта новая область медицины требует дальнейшего изучения, однако уже сейчас очевидно, что при развитии синдрома остеосаркопении у больных ХОБЛ ухудшается прогноз, увеличивается количество госпитализаций, затрат на лечение, экономических потерь вследствие временной нетрудоспособности пациентов, ухудшается социальная адаптация больных ХОБЛ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
- Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1165–1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
- Parker C.M., Voduc N., Aaron S.D. et al. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 420–428. DOI: 10.1183/09031936.05.00136304.
- Jackman R.W., Kandarian S.C. The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2004; 287 (4): 834–843. DOI: 10.1152/ajpcell.00579.2003.
- Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (1): 204–212. DOI: 10.1183/09031936.00114307.
- Jaramillo J.D., Wilson C., Stinson D.J. et al. Reduced bone density and vertebral fractures in smokers. Men and COPD patients at increased risk. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (5): 648–656. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201412-591OC.
- Leech J.A., Dulberg C., Kellie S. et al. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141 (1): 68–71. DOI: 10.1164/ajrccm/141.1.68.
- Lombardi I. Jr, Oliveira L.M., Mayer A.F. et al. Evaluation of pulmonary function and quality of life in women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005; 16 (10): 1247–1253. DOI: 10.1007/s00198-005-1834-3.
- Bon J., Fuhrman C.R., Weissfeld J.L. et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (7): 885–890. DOI: 10.1164/rccm.201004-0666OC.
- Jorgensen N.R., Schwarz P., Holme I. et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease – A cross sectional study. *Respir. Med.* 2007; 101 (1): 177–185. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.03.029.
- Baron J.A., Comi R.J., Cryns V. et al. The effect of cigarette smoking on adrenal cortical hormones. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 272 (1): 151–155.
- Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005; 16 (2): 155–162. DOI: 10.1007/s00198-004-1640-3.
- Law M.R., Hackshaw A.K. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture; recognition of a major effect. *Br. Med. J.* 1997; 315 (7112): 841–846. DOI: 10.1136/bmj.315.7112.841.
- Nelson H.D., Nevitt M.C., Scott J.C. et al. Smoking, alcohol, and neuromuscular and physical function of older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA.* 1994; 272 (23): 1825–1831.
- Biskobing D.M. COPD and osteoporosis. *Chest.* 2002; 121 (2): 609–620.
- 1983 metropolitan height and weight tables. *Stat. Bull. Metrop. Life Found.* 1983; 64 (1): 3–9.
- Schols A.M., Soeters P.B., Dingemans A.M. et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147 (5): 1151–1156. DOI: 10.1164/ajrccm/147.5.1151.
- Jones A., Fay J.K., Burr M. et al. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (1): CD003537. DOI: 10.1002/14651858.CD003537.
- Jorgensen N.R., Schwarz P., Holme I. et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir. Med.* 2007; 101 (1): 177–185. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.03.029.
- Jain R.K., Vokes T. Physical activity as measured by accelerometer in NHANES 2005–2006 is associated with better bone density and trabecular bone score in older adults. *Arch. Osteoporos.* 2019; 14: 29. DOI: 10.1007/s11657-019-0583-4.
- Le Jemtel T.H., Padeletti M., Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (2): 171–180. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.046.
- Adler R.A., Funkhouser H.L., Petkov V.I. et al. Osteoporosis in pulmonary clinic patients. Does point-of-care screening predict central dual-energy X-ray absorptiometry? *Chest.* 2003; 123 (6): 2012–2018.
- Mannino D.M., Buist A.S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet.* 2007; 370 (9589): 765–773. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61380-4.
- Москаленко В.Д. Медицинские последствия наркомании и алкоголизма. *Наркология.* 2007. (7): 52–54.
- Sisson J.H. Alcohol and airways function in health and disease. *Alcohol.* 2007; 41 (5): 293–307. DOI: 10.1016/j.alcohol.2007.06.003.
- Maurer D.R., Liebman J. Effects of ethanol on in vitro ciliary motility. *J. Appl. Physiol.* 1985; 65 (4): 1617–2000. DOI: 10.1152/jappl.1988.65.4.1617.
- Лесняк О.М., Евстигнеева Л.П., Кузьмина Л.И. и др. Эпидемиология переломов позвоночника и периферических костей в старших возрастных группах жителей г. Екатеринбурга. *Остеопороз и остеопатии.* 1999; (2): 2–4.

28. Евстигнеева Л.П., Лесняк О.М., Пивень А.И. Эпидемиология остеопоротических переломов позвоночника по данным рентгеноморфометрического анализа среди популяционной выборки жителей г. Екатеринбурга 50 лет и старше. *Остеопороз и остеопатии*. 2001; (2): 2–6.
29. Торопцова Н.В., Баранова И.А. Глюкокортикоидный остеопороз: особенности терапии. *Современная ревматология*. 2013; 7 (4): 33–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2013-2436.
30. Lukert V.P., Johnson B.E., Robinson R.G. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J. Bone Miner. Res.* 1992; 7 (9): 1063–1069. DOI: 10.1002/jbmr.5650070909.
31. Laan R.F., van Riel P.L., van de Putte L.B. et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119 (10): 963–968.
32. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002; 13 (10): 777–787. DOI: 10.1007/s001980200108.
33. Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. Meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19 (6): 893–899. DOI: 10.1359/JBMR.040134.
34. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (7): 1911–1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
35. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006; 92 (1): 4–8. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016.
36. Janssens W., Lehouck A., Carremans C. et al. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease. Time to act. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (8): 630–636. DOI: 10.1164/rccm.200810-1576PP.
37. Hughes D.A., Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 158 (1): 20–25. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04001.x.
38. Quint J.K., Wedzicha J.A. Is vitamin D deficiency important in the natural history of COPD? *Thorax*. 2010; 65 (3): 192–194. DOI: 10.1136/thx.2009.129619.
39. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the third national health and nutrition examination survey. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169 (4): 384–390. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.560.
40. Geusens P., Goldring S.R., Briot K., Roux C. Chapter 11 - The role of the immune system in the development of osteoporosis and fracture risk. In: Lorenzo J., ed. *Osteoimmunology: Interactions of the Immune and Skeletal Systems*. The 2nd Edition. 2016: 187–214. DOI: 10.1016/B978-0-12-800571-2.00011-6.
41. Баранова И.А., Торопцова Н.В. Новые аспекты в диагностике и лечении глюкокортикоидного остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2013; 16 (3): 36–40.
42. Maltais F., Decramer M., Casaburi R. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (9): e15–62. DOI: 10.1164/rccm.201402-0373ST.
43. Seymour J.M., Spruit M.A., Hopkinson N.S. et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (1): 81–88. DOI: 10.1183/09031936.00104909.
44. Spruit M.A., Gosselink R., Troosters T. et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax*. 2003; 58 (9): 752–756.
45. Vilaro J., Ramirez-Sarmiento A., Martínez-Llorens J.M. et al. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations. *Respir. Med.* 2010; 104 (12): 1896–1902. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.05.001.
46. Yun Z., Lin Q., Giaccia A.J. Adaptive myogenesis under hypoxia. *Mol. Cell. Biol.* 2005; 25 (8): 3040–3055. DOI: 10.1128/MCB.25.8.3040-3055.2005.
47. England B.K., Chastain J.L., Mitch W.E. Abnormalities in protein synthesis and degradation induced by extracellular pH in BC3H1 myocytes. *Am. J. Physiol.* 1991; 260 (2): 277–282. DOI: 10.1152/ajpcell.1991.260.2.C277.
48. Decramer M., de Bock V., Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153 (6, Pt 1): 1958–1964. DOI: 10.1164/ajrccm.153.6.8665061.
49. Schakman O., Gilson H., Kalista S., Thissen J.P. Mechanisms of muscle atrophy induced by glucocorticoids. *Horm. Res.* 2009; 72 (Suppl. 1): 36–41. DOI: 10.1159/000229762.
50. Sohl E., van Schoor N.M., de Jongh R.T. et al. Vitamin D status is associated with functional limitations and functional decline in older individuals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (9): 1483–1490. DOI: 10.1210/jc.2013-1698.
51. Evans W.J., Morley J.E., Argilés J. et al. Cachexia: a new definition. *Clin. Nutr.* 2008; 27 (6): 793–799. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.06.013.
52. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J. Gerontol.* 2001; 56A (3): M146–M156.
53. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48 (1): 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
54. Jones S.E., Maddocks M., Kon S.S.C. et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2015; 70 (3): 213–218. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206440.
55. Maddocks M., Kon S.S.C., Canavan J.L. et al. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. *Thorax*. 2016; 71 (11): 988–995. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208460.
56. Walsh M.C., Hunter G.R., Livingstone M.B. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2006; 17 (1): 61–67. DOI: 10.1007/s00198-005-1900-x.
57. Demontiero O., Boersma D., Suriyaarachchi P., Duque G. Clinical outcomes of impaired muscle and bone interactions. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* 2014; 12 (2): 86–92. DOI: 10.1007/s12018-014-9164-7.
58. Mera P., Laue K., Ferron M. et al. Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise. *Cell Metab.* 2016; 23 (6): 1078–1092. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.004.
59. Tagliaferri C., Wittrant Y., Davicco M.J. et al. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res. Rev.* 2015; 21: 55–70. DOI: 10.1016/j.arr.2015.03.002.

Поступила 18.04.18

References

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
- Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1165–1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
- Parker C.M., Voduc N., Aaron S.D. et al. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 420–428. DOI: 10.1183/09031936.05.00136304.
- Jackman R.W., Kandarian S.C. The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2004; 287 (4): 834–843. DOI: 10.1152/ajpcell.00579.2003.
- Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (1): 204–212. DOI: 10.1183/09031936.00114307.
- Jaramillo J.D., Wilson C., Stinson D.J. et al. Reduced bone density and vertebral fractures in smokers. Men and COPD patients at increased risk. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (5): 648–656. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201412-591OC.
- Leech J.A., Dulberg C., Kellie S. et al. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141 (1): 68–71. DOI: 10.1164/ajrccm/141.1.68.
- Lombardi I. Jr, Oliveira L.M., Mayer A.F. et al. Evaluation of pulmonary function and quality of life in women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005; 16 (10): 1247–1253. DOI: 10.1007/s00198-005-1834-3.
- Bon J., Fuhrman C.R., Weissfeld J.L. et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (7): 885–890. DOI: 10.1164/rccm.201004-0666OC.
- Jorgensen N.R., Schwarz P., Holme I. et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease – A cross sectional study. *Respir. Med.* 2007; 101 (1): 177–185. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.03.029.
- Baron J.A., Comi R.J., Cryns V. et al. The effect of cigarette smoking on adrenal cortical hormones. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 272 (1): 151–155.
- Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis Int.* 2005; 16 (2): 155–162. DOI: 10.1007/s00198-004-1640-3.
- Law M.R., Hackshaw A.K. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture; recognition of a major effect. *Br. Med. J.* 1997; 315 (7112): 841–846. DOI: 10.1136/bmj.315.7112.841.
- Nelson H.D., Nevitt M.C., Scott J.C. et al. Smoking, alcohol, and neuromuscular and physical function of older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA.* 1994; 272 (23): 1825–1831.
- Biskobing D.M. COPD and osteoporosis. *Chest.* 2002; 121 (2): 609–620.
- 1983 metropolitan height and weight tables. *Stat. Bull. Metrop. Life Found.* 1983; 64 (1): 3–9.
- Schols A.M., Soeters P.B., Dingemans A.M. et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147 (5): 1151–1156. DOI: 10.1164/ajrccm/147.5.1151.
- Jones A., Fay J.K., Burr M. et al. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (1): CD003537. DOI: 10.1002/14651858.CD003537.
- Jorgensen N.R., Schwarz P., Holme I. et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir. Med.* 2007; 101 (1): 177–185. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.03.029.
- Jain R.K., Vokes T. Physical activity as measured by accelerometer in NHANES 2005–2006 is associated with better bone density and trabecular bone score in older adults. *Arch. Osteoporos.* 2019; 14: 29. DOI: 10.1007/s11657-019-0583-4.
- Le Jemtel T.H., Padeletti M., Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (2): 171–180. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.046.
- Adler R.A., Funkhouser H.L., Petkov V.I. et al. Osteoporosis in pulmonary clinic patients. Does point-of-care screening predict central dual-energy X-ray absorptiometry? *Chest.* 2003; 123 (6): 2012–2018.
- Mannino D.M., Buist A.S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet.* 2007; 370 (9589): 765–773. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61380-4.
- Moskalenko V.D. [Medical consequences of alcohol and drug abuse]. *Narkologiya.* 2007. (7): 52–54 (in Russian).
- Sisson J.H. Alcohol and airways function in health and disease. *Alcohol.* 2007; 41 (5): 293–307. DOI: 10.1016/j.alcohol.2007.06.003.
- Maurer D.R., Liebman J. Effects of ethanol on in vitro ciliary motility. *J. Appl. Physiol.* 1985; 65 (4): 1617–2000. DOI: 10.1152/jappl.1988.65.4.1617.
- Lesnyak O.M., Evstigneeva L.P., Kuz'mina L.I. et al. [Epidemiology of spine and bone fractures in elderly at Ekaterinburg]. *Osteoporoz i osteopatii.* 1999; (2): 2–4 (in Russian).
- Evstigneeva L.P., Lesnyak O.M., Piven' A.I. [Epidemiology of osteoporotic spine fractures according to radiomorphological analysis in subjects of > 50 years old at Ekaterinburg]. *Osteoporoz i osteopatii.* 2001; (2): 2–6 (in Russian).
- Toroptsova N.V., Baranova I.A. [Therapy of steroid-induced osteoporosis]. *Sovremennaya revmatologiya.* 2013; 7 (4): 33–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2013-2436 (in Russian).
- Lukert B.P., Johnson B.E., Robinson R.G. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J. Bone Miner. Res.* 1992; 7 (9): 1063–1069. DOI: 10.1002/jbmr.5650070909.
- Laan R.F., van Riel P.L., van de Putte L.B. et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119 (10): 963–968.
- Van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002; 13 (10): 777–787. DOI: 10.1007/s001980200108.
- Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. Meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19 (6): 893–899. DOI: 10.1359/JBMR.040134.
- Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (7): 1911–1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
- Lips P. Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006; 92 (1): 4–8. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016.

36. Janssens W., Lehouck A., Carremans C. et al. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease. Time to act. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (8): 630–636. DOI: 10.1164/rccm.200810-1576PP.
37. Hughes D.A., Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 158 (1): 20–25. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2009.04001.x.
38. Quint J.K., Wedzicha J.A. Is vitamin D deficiency important in the natural history of COPD? *Thorax.* 2010; 65 (3): 192–194. DOI: 10.1136/thx.2009.129619.
39. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the third national health and nutrition examination survey. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169 (4): 384–390. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.560.
40. Geusens P., Goldring S.R., Briot K., Roux C. Chapter 11 - The role of the immune system in the development of osteoporosis and fracture risk. In: Lorenzo J., ed. *Osteoimmunology: Interactions of the Immune and Skeletal Systems*. The 2nd Edition. 2016: 187–214. DOI: 10.1016/B978-0-12-800571-2.00011-6.
41. Baranova I.A., Toroptsova N.V. [New aspects in diagnosis and treatment of steroid-induced osteoporosis]. *Osteoporoz i osteopanii.* 2013; 16 (3): 36–40 (in Russian).
42. Maltais F., Decramer M., Casaburi R. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (9): e15–62. DOI: 10.1164/rccm.201402-0373ST.
43. Seymour J.M., Spruit M.A., Hopkinson N.S. et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (1): 81–88. DOI: 10.1183/09031936.00104909.
44. Spruit M.A., Gosselink R., Troosters T. et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax.* 2003; 58 (9): 752–756.
45. Vilaro J., Ramirez-Sarmiento A., Martínez-Llorens J.M. et al. Global muscle dysfunction as a risk factor of readmission to hospital due to COPD exacerbations. *Respir. Med.* 2010; 104 (12): 1896–1902. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.05.001.
46. Yun Z., Lin Q., Giaccia A.J. Adaptive myogenesis under hypoxia. *Mol. Cell. Biol.* 2005; 25 (8): 3040–3055. DOI: 10.1128/MCB.25.8.3040-3055.2005.
47. England B.K., Chastain J.L., Mitch W.E. Abnormalities in protein synthesis and degradation induced by extracellular pH in BC3H1 myocytes. *Am. J. Physiol.* 1991; 260 (2): 277–282. DOI: 10.1152/ajpcell.1991.260.2.C277.
48. Decramer M., de Bock V., Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153 (6, Pt 1): 1958–1964. DOI: 10.1164/ajrccm.153.6.8665061.
49. Schakman O., Gilson H., Kalista S., Thissen J.P. Mechanisms of muscle atrophy induced by glucocorticoids. *Horm. Res.* 2009; 72 (Suppl. 1): 36–41. DOI: 10.1159/000229762.
50. Sohl E., van Schoor N.M., de Jongh R.T. et al. Vitamin D status is associated with functional limitations and functional decline in older individuals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (9): 1483–1490. DOI: 10.1210/jc.2013-1698.
51. Evans W.J., Morley J.E., Argilés J. et al. Cachexia: a new definition. *Clin. Nutr.* 2008; 27 (6): 793–799. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.06.013.
52. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J. Gerontol.* 2001; 56A (3): M146–M156.
53. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019; 48 (1): 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
54. Jones S.E., Maddocks M., Kon S.S.C. et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax.* 2015; 70 (3): 213–218. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206440.
55. Maddocks M., Kon S.S.C., Canavan J.L. et al. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. *Thorax.* 2016; 71 (11): 988–995. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208460.
56. Walsh M.C., Hunter G.R., Livingstone M.B. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporosis Int.* 2006; 17 (1): 61–67. DOI: 10.1007/s00198-005-1900-x.
57. Demontiero O., Boersma D., Suriyaarachchi P., Duque G. Clinical outcomes of impaired muscle and bone interactions. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* 2014; 12 (2): 86–92. DOI: 10.1007/s12018-014-9164-7.
58. Mera P., Laue K., Ferron M. et al. Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise. *Cell Metab.* 2016; 23 (6): 1078–1092. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.004.
59. Tagliaferri C., Wittrant Y., Davicco M.J. et al. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res. Rev.* 2015; 21: 55–70. DOI: 10.1016/j.arr.2015.03.002.

Received April 18, 2018