

Федеральное государственное образовательное учреждение
высшего образования
«Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Беззубцева Екатерина Николаевна

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО
МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Специальность

3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор Л.В. Васильева

Воронеж -2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Эпидемиологические, этиопатогенетические и клинические аспекты ХОБЛ и метаболического синдрома.....	14
1.2. Характеристика показателей системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких и метаболическом синдроме.....	16
1.2.1. Интерлейкин-4 как составляющая системного воспаления.....	16
1.2.2. Интерлейкин-6 как маркер цитокинового профиля.....	17
1.2.3. Интерлейкин – 18 как биомаркер провоспалительных составляющих.....	18
1.2.4. Оценка фактора некроза опухоли - α как системного биомаркера.....	19
1.2.5. Роль резистина как провоспалительного цитокина.....	20
1.2.6. С-реактивный белок как лабораторный маркер воспаления при ХОБЛ и метаболическом синдроме.....	21
1.3. Изменения минеральной плотности костной ткани у пациентов с ХОБЛ и метаболическим синдромом.....	22
1.4. Генетические предикторы развития остеопороза.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1. Общая характеристика материалов и методов исследования.....	34
2.1.1. Методы обследования пациентов.....	36
2.2. Математическая и статистическая обработка данных.....	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	46
3.1. Клиническая характеристика больных.....	46
3.2. Сравнительная оценка параметров метаболизма костной ткани в исследуемых группах.....	53
3.3. Сравнительная оценка воспалительных и иммунологических маркеров в исследуемых группах.....	55
3.4. Сравнительная оценка биохимических маркеров и показателей общего анализа крови в исследуемых группах.....	57

3.5. Сравнительная оценка параметров функции дыхания в исследуемых группах.....	61
3.6. Оценка взаимосвязи генетических мутаций с показателями минеральной плотности костной ткани.....	62
3.7. Результаты дискриминантного анализа параметров в исследуемых группах.....	64
3.8. Клинические примеры.....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	82
ВЫВОДЫ.....	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	127
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	128
ПРИЛОЖЕНИЕ 3.....	129

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АГ – артериальная гипертензия
- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ИЛ- 4 – интерлейкин – 4
- ИЛ - 6 – интерлейкин – 6
- ИЛ - 18 – интерлейкин -18
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР - инсулинорезистентность
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- МОС₂₅ – максимальная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ
- МОС₅₀ - максимальная объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ
- МОС₇₅- максимальная объемная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ
- МПКТ – минеральная плотность костной ткани
- МС – метаболический синдром
- ОК – остеокальцин
- ОП – остеопороз
- ОПГ – остеопротегерин
- ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
- СРБ – С- реактивный белок
- ПОС – пиковая объемная скорость выдоха
- ПТГ – паратиреоидный гормон
- ФЖЕЛ – функциональная жизненная емкость легких
- ФНО – α – фактор некроза опухоли альфа
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- ЩФ – щелочная фосфатаза
- A/G-VsmI – полиморфизм гена рецептора витамина Д
- A/C-AraI – полиморфизм гена рецептора витамина Д

b-CrossLaps – C-концевой телопептид коллагена I типа

ER – Estrogenreceptor – эстрогеновый рецептор

ER α –Estrogen Receptors Alpha- альфа – тип эстрогенового рецептора

ER β –Estrogen Receptors Beta- бета – тип эстрогенового рецептора

CALCR, Pro447Leu – ген рецептора кальцитонина

CAT – COPD – chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

C/T-TaqI – полиморфизм гена рецептора витамина Д

C/T-FokI – полиморфизм гена рецептора витамина Д

HbA1c – гликированный гемоглобин

IL-6R – мембранный рецептор интерлейкина-6

mMRC - шкала Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – шкала оценки тяжести одышки

NO – оксида зота

NLR -like receptors – NOD-подобные рецепторы

Leu/Leu – аминокислота лейцин /лейцин

Pro/Leu – аминокислота пролин/лейцин

Pro/Pro –аминокислота пролин/ пролин

RANK– активатор рецептора ядерного фактора транскрипции каппа В

RANKL– лиганд активатора рецептора ядерного фактора транскрипции каппа В

RIG-I-likereceptors (Retinoicacid-Inducible GeneI) – ген-I-подобные рецепторы, индуцируемые ретиноевой кислотой

SGRQ – The Saint George’s Respiratory Questionnaire – Респираторный опросник Святого Георгия

Toll-like receptors – Toll -подобные рецепторы

VDR – ген рецептора витамина Д

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу инвалидизирующих заболеваний [1,152] и занимает третье место по причине смерти по всем мире, от которой в 2019 г. умерло 3,23 млн человек [153]. Около 90% случаев смерти от ХОБЛ среди людей старше 70 лет регистрируется в странах с низким и средним уровнем дохода. Проблема ХОБЛ отражена в Глобальном плане действий ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними и в Повестке дня Организации Объединенных Наций в области устойчивого развития на период до 2030 г.

Имеются данные о коморбидности ХОБЛ с заболеваниями опорно-двигательного аппарата [42], кардиоваскулярной патологией [208], онкологией [234], психическими расстройствами [216], когнитивными дисфункциями [89], гастроэнтерологической [102] и эндокринологической патологией [114], хронической болезнью почек [196], метаболическим синдромом (МС) [13], которые взаимно отягощая друг друга, приводят как к возрастанию частоты госпитализаций, так и увеличению уровня летального исхода независимо от стадии ХОБЛ [24, 247].

Особое внимание следует обратить на сочетание ХОБЛ и метаболического синдрома, при которых развивающееся системное воспаление, связанное с продукцией воспалительных цитокинов (интерлейкина-4 [70], интерлейкина-6 [55], интерлейкина -18 [166, 169, 193]), фактора некроза опухоли альфа (ФНО – α) [294], С-реактивного белка (СРБ) [281] и метаболических гормонов (резистин) [84] приводит к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [200] и в конечном итоге к развитию остеопении и остеопороза [213], которым уделяется большая медико-социальная значимость, так как манифестация остеопороза возможна с патологического перелома – низкоэнергетического [5, 29], то есть с высоты

собственного роста. Поэтому изменение МПКТ является одной из самых актуальных коморбидных патологий у больных ХОБЛ и МС.

Остеопороз – это серьезное социально значимое системное проявление ХОБЛ, которое приводит к материальным затратам в области здравоохранения и высокому уровню нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность, затрагивая социально-экономический статус пациента [58]. Встречаемость остеопороза у больных с ХОБЛ варьирует от 14 до 66,6% [213]. По данным других исследователей, частота распространенности остеопороза при ХОБЛ колеблется от 60,0 до 86,7%, [252], причем процент выявления остеопороза учащается по мере прогрессирования дисфункции легких [101]. У пациентов с терминальной стадией патологии легочной ткани (в том числе ХОБЛ), которых ожидает трансплантация легких, наблюдалась высокая встречаемость остеопороза [188].

Риск развития перелома костей скелета определяет клиническую значимость остеопороза. Исследования показывают, что у больных ХОБЛ и ОП достоверно чаще развиваются компрессионные переломы позвоночного столба, увеличивается частота госпитализаций, сроки пребывания в стационаре, а также уровень смертности и имеется неблагоприятный прогноз в виде риска летального исхода в последующие два года (50% против 32,1%) [161]. Проведенная двойная рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника у восьмидесяти четырех пациентов с ХОБЛ показала снижение МПКТ в 15,48 раз выше по сравнению со здоровыми лицами [229]. Вовлечение в остеопоротический процесс грудного отдела позвоночника приводит к усилению выраженности кифоза данной зоны, формированию болевого синдрома, на фоне которых происходит развитие рестриктивных нарушений легких [5]. Риск переломов проксимального отдела бедра у пациентов с ХОБЛ возрастал в 1,23 раза у женщин и в 1,34 раза у мужчин [158]. В период обострения ХОБЛ риск перелома бедренной кости увеличивается в 2,5 раза независимо от применения системных

гормональных препаратов и возрастает, если за год до его возникновения было обострение основного заболевания [75].

В настоящее время имеет большое значение определение молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к остеопорозу [2]. Изучались такие гены -кандидаты как COL1A1 (проколлаген а-1) [86], CYP2R1 (член 1 подсемейства R семейства цитохромов P450 2) [113, 150], ESR1 (эстрогеновый рецептор 1) [77], LCT (лактаза) [190], LRP5 (белок 5, родственный рецептору ЛПНП) [195], VDR (рецептор витамина Д) [270]. Целью данных работ было исследование специфичных и доступных показателей остеопороза для обнаружения патологического процесса до манифестации его клинических симптомов при обследовании пациентов с подозрением на остеопороз для определения плана лечения и формирования групп риска.

Степень разработанности темы исследования

Исследования показали, что манифестация остеопороза находится в зависимости не только от сопутствующей соматической патологии, но и от генетических факторов, причем важную роль играет полиморфизм гена рецептора кальцитонина CALCR (Pro447Leu).

При этом варианты оценки вероятности клинически значимых изменений МПКТ на ранних стадиях у пациентов с ХОБЛ и при сочетании этой патологии с МС разработаны в крайне скудном объеме, они сложны, громоздки, что затрудняет использование на практике. Взаимосвязь изменений минеральной плотности кости с генетическими детерминантами изучена слабо, что обуславливает актуальность проводимого исследования.

Цель исследования:

Разработать алгоритм ранней диагностики и профилактических мероприятий по выявлению изменений МПКТ у пациентов с ХОБЛ и в сочетании с метаболическим синдромом для улучшения качества жизни пациентов и снижения риска инвалидизации.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние костной ткани у больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом путем исследования параметров внешнего дыхания (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ), минеральной плотности костной ткани (Z и T-критерий), анамнеза низкоэнергетических переломов, антропометрических параметров (рост, вес, индекс массы тела, окружность талии).

2. Определить уровень воспалительных цитокинов сыворотки крови ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α , СРБ, адипокинов (резистина) и маркеров метаболизма костной ткани: С-концевого терминального телопептида коллагена-1 (β -CrossLaps), остеокальцина (ОК), остепротегерина (ОПГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), а так же паратиреоидного гормона (ПТГ) в исследуемых группах.

3. Провести генетическое исследование на предмет выявления полиморфизма гена рецептора кальцитонина в исследуемых группах.

4. Выявить наличие взаимосвязей между плотностью костной ткани и генетическими, воспалительными и метаболическими маркерами в исследуемых группах.

5. Разработать алгоритм диагностики изменения МПКТ у пациентов с ХОБЛ и МС с учетом полученных данных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Научная новизна:

1. Проведена комплексная оценка клинико-функциональных (ФВД, ИМТ, Z и T-критерий) и биохимических показателей (цитокинового профиля- фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-4, интерлейкин-6, интерлейкин-18, резистина, показателей углеводного и липидного обмена), подтвердившая наличие выраженного системного воспаления на фоне снижения минеральной плотности костной ткани у больных ХОБЛ с метаболическим синдромом.

2. Изучен анализ частоты встречаемости генетического полиморфизма гена рецептора кальцитонина (CALCR=Pro447Leu), и установлена тесная взаимосвязь у больных ХОБЛ с МС, имеющих полиморфизм Leu/Leu, с изменением параметров минеральной плотности кости (ПТГ, ОПГ, Т-критерий).

3. Разработан алгоритм диагностики изменения минеральной плотности костной ткани у пациентов с ХОБЛ и МС с учетом полученных данных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработанный алгоритм диагностики изменения МПКТ и, как следствие, риска переломов, может быть использован в работе лечебных учреждений как первичного звена здравоохранения, так и профильных стационаров: пульмонологических, ревматологических, эндокринологических. Это позволит своевременно скорректировать лечение, привлечь к консультации специалистов смежных специальностей, снизить затраты на лечение, риск инвалидизации и количество нетрудоспособного населения, повысить качество жизни пациентов.

Теоретическое значение заключается в получении новых сведений о взаимосвязи генетических мутаций с процессами метаболизма маркеров, сопряженных с активацией процесса изменения МПКТ, разработке новых расчетных методов выявления изменений уровня параметров и косвенной оценки вероятности наличия генетических мутаций.

Методология и методы исследования

Исследование являлось открытым, проспективным. Проводился сбор анамнеза и жалоб пациентов, работа с амбулаторными картами и историями болезни, а также оценка антропометрических данных. Выраженность клинических симптомов заболевания оценивали с помощью опросников (ВАШ, mMRC, CAT). Лабораторные методы исследования включали общий анализ крови, биохимический анализ крови, а также иммуноферментный

анализ с определением ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-18, резистина, ФНО- α , С-концевого терминального телопептида коллагена-1 (β -CrossLaps), остеокальцина (ОК), остепротегерина (ОПГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), электрохемилюминесцентный анализ с определением ПТГ, генетический анализ с определением полиморфизма гена рецептора кальцитонина CALCR. В качестве инструментальных методов использованы спирометрия, денситометрия, рентгенографическое исследование позвоночника. Математическая и статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Excel.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ХОБЛ в сочетании с МС по сравнению с группой ХОБЛ без МС и группой контроля достоверно выше уровень воспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-18, адипокинов (резистина), а также маркеров метаболизма костной ткани.

2. У пациентов с ХОБЛ в сочетании с МС по сравнению с группой ХОБЛ без МС и группой контроля достоверно чаще встречается гомозиготный полиморфизм гена рецептора кальцитонина (Leu/Leu).

3. Разработан алгоритм диагностики изменений МПКТ у пациентов с полиморфизмом гена рецептора кальцитонина CALCR с учетом уровней ПТГ, резистина, глюкозы крови и ЛПНП на основе установленных взаимосвязей гена рецептора кальцитонина (CALCR=Pro447Leu).

Личный вклад

Автором выполнена работа с литературой, электронными медицинскими ресурсами для решения вопроса о современном состоянии проблемы, выбранной в качестве темы диссертационного исследования, разработан дизайн исследования. Произведен набор материала по теме диссертационной работы. Проведены работа с историями болезни, анкетирование исследуемых групп пациентов, клинические исследования с применением общеклинических и инструментальных методов,

статистическая обработка полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты работы соответствуют пунктам 2,3,5 паспорта научной специальности Внутренние болезни (медицинские науки).

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных данных определена репрезентативностью сформированной выборки, использованием математических методов частного и графического анализа, статистических методик с расчетом оптимального числа пациентов для получения достоверных результатов.

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в исследовании, были апробированы и внедрены в процесс лечебно-диагностической деятельности БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника № 18» (главный врач – Колягина Н.М.) и учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (заведующий кафедрой - д.м.н., профессор Васильева Л.В.).

Апробация результатов

Основные результаты были доложены и обсуждались на следующих научно-практических конференциях: VI Междисциплинарном медицинском форуме с международным участием «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи и профессионального медицинского образования» (г. Белгород, 2021); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2021, 2022); научно-практической конференции «Современные Медицинские исследования на языке мировой науки» (г. Воронеж, 2021); XVI Национальном конгрессе Терапевтов с Международным Участием, посвященным 150-летию со дня Рождения Д.Д.

Плетнева (г. Москва, 2021); Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни Ревматологии в Санкт-Петербурге-2021» (г. Санкт-Петербург, 2021).

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 научных работ в изданиях регионального и центрального уровня, из них 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и Высшего образования Российской Федерации, 9 - в журналах, индексируемых базой РИНЦ, 1 свидетельство о регистрации базы данных (RU 2022622394 от 04.10.22 г).

Объем и структура диссертационной работы

Общий объем текста диссертационной работы составляет 129 страниц машинописного текста, в том числе содержит 17 таблиц и 10 рисунков. Диссертационная работа включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, заключение и обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы. Список литературы состоит из 296 источников, в том числе 72 отечественных и 224 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологические, этиопатогенетические и клинические аспекты ХОБЛ и метаболического синдрома

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является гетерогенным заболеванием, приобретающим в современных условиях большую медико-социальную значимость [1,152]. В Российской Федерации в 2017 г. зарегистрировано 2,5 млн больных ХОБЛ, но по оценке Российского респираторного общества их реальное число может составлять 16 млн человек [48, 66]. Исследование «Глобального бремени болезней» путем экстраполяции данных многочисленных исследований выявило большую географическую неоднородность распространенности ХОБЛ среди лиц в возрасте <50 лет по странам: распространенность наиболее высока у мужчин в Папуа-Новой Гвинее (4,99%) и Объединенных Арабских Эмиратах (4,35%), а также у женщин в Папуа-Новой Гвинее (6,16%) и Тайване (6,01%) [260]. Появление в структуре населения лиц пожилого и старческого возраста приводит к значительному увеличению числа остеопоротических переломов, особенно у женщин в постменопаузе. Увеличение продолжительности жизни населения может способствовать тому, что к 2050 г. количество остеопоротических переломов увеличится в 2,4 раза [182].

Факторы риска [6] развития ХОБЛ можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. К первым можно отнести курение [15, 30], профессиональные вредности (вдыхание кадмия [78, 98, 121], угольной пыли [3, 107, 242, 248, 276]), сварочного аэрозоля (оксида серы, оксида азота) [189, 199], низкий социально-экономический статус [197, 258].

Ко вторым- дефицит α -1 антитрипсина [61, 119, 249, 264], низкую массу тела при рождении [82, 227], высокий уровень иммуноглобулина E [130], бронхиальную гиперреактивность [105, 111, 274], генетическую предрасположенность [16, 54, 151, 272].

Патогенез [104, 221] ХОБЛ можно представить следующим образом. Вдыхаемые частицы и патогены распознаются специальными рецепторами на

плазматической мембране альвеолярных эпителиальных клеток и макрофагов. Существует несколько типов таких рецепторов: TOLL-подобные рецепторы, цитозольные NOD-подобные рецепторы (NLR) и RIG-I-подобные рецепторы [183], активируемые молекулярными паттернами, которые высвобождаются после повреждения ткани. Это приводит к выработке воспалительных цитокинов по механизму, зависящему от каспазы-1, и образованию нуклеотид-связывающего домена олигомеризации, подобного рецептору (NLR) P3 инфламмосомы, что в свою очередь запускает секрецию интерлейкина ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-33 и ИЛ-18 [79]. Индуцированные ИЛ-1 β и ИЛ-18 активируют нейтрофилы, макрофаги, хелперные Т (Th) 1 и Th -17 лимфоциты, что приводит к воспалению дыхательных путей.

Альвеолярные макрофаги играют центральную роль в воспалении дыхательных путей. Эти клетки секретируют множество хемокинов и цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), которые индуцируют экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, облегчая миграцию различных воспалительных клеток [94]. Альвеолярные макрофаги также продуцируют металлопротеиназы и катепсины для разрушения альвеолярных структур и индукции медиаторов фиброза, запускающих ремоделирование дыхательных путей [94].

Морфологические и функциональные изменения претерпевает эпителий дыхательных путей [31, 73, 159]. Реснички эпителия укорачиваются, а на некоторых участках бронхов отсутствуют полностью, что приводит к снижению мукоцилиарного клиренса и гиперплазии бокаловидных клеток [109, 251] и еще большему изменению структуры дыхательных путей.

1.2. Характеристика показателей системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких и метаболическом синдроме

1.2.1. Интерлейкин-4 как составляющая системного воспаления

Ключевым фактором патогенеза ХОБЛ является системное воспаление [12, 269, 275], вызванное нарушением равновесия в работе про-и противовоспалительных цитокинов [12]. Среди противовоспалительных цитокинов особую роль играет ИЛ-4. Он представляет собой небольшой (15–19 кДа) одноцепочечный гликопротеин, который является членом семейства цитокинов с четырьмя пучками α -спиралей. Он продуцируется главным образом активированными Th2-лимфоцитами, тучными клетками и базофилами [123]. Его роль заключается в подавлении воспаления, непосредственном блокировании продукции провоспалительных цитокинов в макрофагах [134, 138, 184, 235] и дифференцировке Т-хелперных клеток 2-го типа (Th2) (участвующих в аллергических реакциях и в секреции противовоспалительных медиаторов) при подавлении дифференцировки Th1-клеток, способствующих воспалению [139, 263].

В исследованиях было показано, что у пациентов с различными стадиями ХОБЛ вне стадии обострения уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 оставался ниже референтного значения на всех стадиях заболевания [55, 291]. В другом исследовании получены данные по повышению сывороточного уровня ИЛ-4 по мере прогрессирования ХОБЛ вне периода обострения [12]. Также представлены данные, что в период обострения ХОБЛ наблюдается значительное повышение уровня ИЛ-4, что говорит о положительной динамике смещения баланса цитокинов в сторону противовоспалительных [40].

У пациентов же с ожирением и метаболическим синдромом отмечается повышение уровня ИЛ-4 [67]. Это возможно объяснить функциональными возможностями жировой ткани. В состав жировой ткани включены 2 вида макрофагов [268]: с фенотипом M1 («воспалительные» макрофаги), которые

активируются провоспалительными медиаторами, и с фенотипом M2 («противовоспалительные» макрофаги), продуцирующие ИЛ-4 и другие. Для избыточной массы тела и ожирения характерно наличие нарушений липидного обмена [126], индуцирующих переключение фенотипа макрофагов с M2 на M1, что в последствии запускает процесс воспаления. Поэтому данные об уровне ИЛ-4 весьма противоречивы.

1.2.2. Интерлейкин-6 как маркер цитокинового профиля

Интерлейкин – 6 – цитокин, который продуцируется дендритными клетками и макрофагами и отвечает за формирование системного воспаления [11], выполняя как провоспалительные, при классическом пути реализации сигнала (через мембранный рецептор IL-6R), так и противовоспалительные функции [246, 278] с помощью ИЛ-6 сигналинга – трансигналинга – через растворимые формы рецептора (sIL-6R).

Для регулирования системной воспалительной реакции при ХОБЛ важно достижение равновесия между про – и противовоспалительными цитокинами. При превалировании провоспалительных цитокинов в организме активизируются процессы достижения цитокинового баланса. Возможно, одним из таких механизмов является переключение провоспалительной активности ИЛ-6 на противовоспалительную за счет передачи сигнала в клетку по классическому пути, опосредованному IL-6R.

У лиц с метаболическим синдромом уровень ИЛ-6 в сыворотке крови в 3 раза выше, чем у здоровых лиц, к тому его содержание увеличено у пациентов с ожирением 2 степени (почти в 2 раза превышая показатели больных с низким индексом массы тела), а также у больных с артериальной гипертензией 2 степени [20].

У коморбидных по метаболическому синдрому пациентов уровень ИЛ-6 был увеличен на 44,57% и его содержание ИЛ-6 тесно взаимосвязано с длительностью течения ХОБЛ и частотой обострений данного заболевания [64]. Таким образом, на фоне МС имеют место быть выраженные изменения

со стороны иммунной системы организма, которые проявляются дисбалансом цитокинового профиля, при этом выраженность нарушений, преимущественно ИЛ- 6, связана с клиническими особенностями МС.

1.2.3. Интерлейкин-18 как биомаркер провоспалительных составляющих

Интерлейкин – 18 – является провоспалительным цитокином [129, 253], который синтезируется как неактивный предшественник, требующий процессинга каспазой-1 в активный цитокин. Платформа для активации каспазы-1 известна как инфламмосома – множественный белковый комплекс [191, 285]. Расщепленный активной каспазой-1, зрелый ИЛ-18 секретируется из моноцитов/макрофагов, хотя более 80% предшественника ИЛ-18 остается непереработанным внутри клетки, причем макрофаги и дендритные клетки являются первичными источниками высвобождения активного ИЛ-18, тогда как неактивный предшественник остается во внутриклеточном компартменте мезенхимальных клеток [162, 163].

Исследовался уровень ИЛ-18 у пациентов с никотиновой зависимостью, некурящих и бывших курильщиков. В отличие от никогда не куривших, где уровни иммунореактивного ИЛ-18 были обнаружены в эпителиальных слоях дыхательных путей, а в макрофагах экспрессия отсутствовала, у курильщиков и куривших повышенный уровень ИЛ-18 обнаружен в альвеолярных макрофагах [108].

Другое исследование [176] показало, что ИЛ-18 экспрессируется в 80% альвеолярных макрофагов и некоторых инфильтрирующих мононуклеарные клетки как в бронхиальном, так и в альвеолярном эпителии в легких у пациентов с очень тяжелой ХОБЛ (GOLD стадия IV). У больных ХОБЛ с никотиновой зависимостью наблюдалась значительная отрицательная корреляция между уровнями ИЛ-18 в сыворотке и ОФВ1%, чего не наблюдалось ни у некурящих, ни у бывших курильщиков. Наконец, иммуногистохимический анализ тканей легких показал, что ИЛ-18 –

продуцирующие CD8+ Т-клетки были увеличены в легких пациентов с очень тяжелым течением ХОБЛ.

В исследовании, проведенном с участием 955 человек в возрасте от 27 до 77 лет, установлено, что увеличение содержания уровня ИЛ-18 наблюдалось у лиц с инсулинорезистентностью (ИР), ожирением и ассоциировалось с повышенными значениями ИЛ-6 и С-реактивного белка [50]. Показатели ИЛ-18 сыворотки крови прямо коррелировали с ИМТ, окружностью талии, уровнем триглицеридови обратно – с ХС ЛПВП [137]. В последующем исследовании установлено, что жировая ткань не может быть главным источником ИЛ-18 у больных с ожирением и метаболическим синдромом [175]. Таким образом, точная роль ИЛ-18 при данных состояниях требует дальнейшего изучения.

1.2.4. Оценка фактора некроза опухоли - α как системного биомаркера

ФНО- α входит в число провоспалительных цитокинов, выработка которого осуществляется макрофагами и лимфоцитами в ответ на повреждение клеток [283], а также адипоцитами [76].

У пациентов с ХОБЛ увеличение данного маркера происходит в 4,38 раза [45], причем вне зависимости от статуса курения. Повышение данного показателя также коррелирует с утяжелением течения заболевания, частотой обострений и снижением функции легких [273]. При изучении [59] ФНО- α в мокроте, смывах из бронхов у 98 больных ХОБЛ с различной степенью тяжести в фазе стихающего обострения обнаружено, что уровень ФНО- α достоверно более высок при 1-й и 2-й стадиях ХОБЛ из-за преобладания макрофагальной реакция, оставаясь также высоким на 3-й стадии ХОБЛ.

Обнаружена взаимосвязь между составляющими МС и воспалением, а именно между висцеральным ожирением и воспалением [192]. Висцеральная жировая ткань способна к индукции воспаления и продукции

провоспалительных цитокинов: ФНО- α , С-реактивного белка, ИЛ-6 и других маркеров воспаления [155].

В большинстве исследований отмечена положительная зависимость между ФНО- α и окружностью талии, окружностью бедер, ИМТ, систолическим АД [8]. ФНО- α играет ключевую роль в развитии инсулинорезистентности, которая может развиваться как в результате стимуляции липолиза в адипоцитах [135, 232], так и за счет активации ядерного транскрипционного фактора каппа В, что сопровождается гиперпродукцией оксида азота (NO), запускающего оксидативный стресс [259, 266].

1.2.5. Роль резистина как провоспалительного цитокина

Резистин – или адипоцит-специфический секреторный фактор – является пептидом, состоящим из 114 аминокислотных остатков [239], относится к семейству провоспалительных цитокинов, который вырабатывается главным образом клетками воспалительной системы, такими как моноциты, макрофаги и нейтрофилы [240], и участвует в активации множества воспалительных сигнальных путей [211, 241], а также способен ингибировать дифференцировку миогенных миобластов [244]. Исследование [84] показало, что средние уровни резистина у пациентов с саркопенией были в 2 раза выше, чем у здоровых лиц в группе контроля. У больных ХОБЛ наблюдалась отрицательная корреляционная связь между $ОФВ_1$ и уровнем резистина в сыворотке крови [237]. Также исследования показали, что уровень резистина в крови связан с остеопорозом у пациентов с ХОБЛ [280].

Исследование Health 2000 [238] по оценке здоровья у 1508 финских мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет с диагностированным метаболическим синдромом установило, что уровни резистина были выше у субъектов с метаболическим синдромом по сравнению с субъектами без метаболического синдрома ($p < 0,05$ для каждого критерия метаболического синдрома), а в логистическом регрессионном анализе высокий уровень резистина выступил независимым предиктором распространенности

метаболического синдрома ($p < 0,05$ для каждого критерия МС). Резистин положительно ассоциировался с окружностью талии, фактором некроза опухоли- α и резистентностью к инсулину, и был обратно пропорционален общему холестерину, холестерину липопротеинов высокой плотности и холестерину липопротеинов низкой плотности после поправки на возраст, пол и массу тела ($p < 0,05$).

1.2.6. С-реактивный белок как лабораторный маркер воспаления при хронической обструктивной болезни легких и метаболическом синдроме

С – реактивный белок представляет собой пентамерный белок, состоящий из пяти идентичных нековалентно связанных субъединиц 206 аминокислотных остатков с молекулярной массой ~ 23 кДа [220]. СРБ как воспалительный маркер связан с повышенным риском развития инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, нестабильной стенокардии и внезапной коронарной смерти [243]. У пациентов с ХОБЛ отмечается повышение уровня СРБ, однако, среди пациентов с ХОБЛ средний уровень СРБ у курильщиков и бывших курильщиков существенно не отличался, как показало исследование [120]. В исследовании ECLIPSE [142] у пациентов с ХОБЛ количество лейкоцитов и сывороточные уровни СРБ, ИЛ-6 и фибриногена имели тенденцию к повышению с увеличением тяжести ограничения воздушного потока. Также у пациентов с ХОБЛ при повышении уровня СРБ наблюдалась большая выраженность симптомов, более высокий общий балл по респираторному опроснику Святого Георгия (SGRQ) [233].

У 50 больных с метаболическим синдромом [157] уровень СРБ был выше, чем в контрольной группе, и коррелировал с индексом массы тела ($p < 0,001$), окружностью талии ($p < 0,001$), соотношением окружности талии и бедер ($p < 0,01$), общим холестерином ($p < 0,001$), уровнем холестерина ЛПНП ($p = 0,033$), триглицеридами ($p = 0,023$) и уровнем глюкозы в крови натощак

($p=0,043$), что позиционирует абдоминальное ожирение как прогностически неблагоприятный показатель.

1.3. Изменения минеральной плотности костной ткани у пациентов с ХОБЛ и метаболическим синдромом

Остеопороз – прогрессирующее многофакторное системное поражение скелета, проявляющееся уменьшением МПКТ, нарушением ее микроархитектоники, хрупкостью костных структур и развитием переломов [71].

Остеопороз занимает ведущее место среди всех заболеваний опорно-двигательного аппарата по распространённости, социально-экономической и медицинской значимости [49]. В ряде исследований говорится о коморбидности ХОБЛ и остеопороза [5, 49], причем, описана корреляция между прогрессированием легочной патологии и появлением новых случаев остеопороза [27, 52, 171]. Другой источник сообщает, что снижение МПКТ положительно коррелирует с выраженностью эмфиземы легких [225]. При скрининге 95 пациентов с ХОБЛ (30 женщин, 65 мужчин), средний возраст которых составил $54,2 \pm 1,4$ года, длительность болезни от 4 до 22 лет, было обнаружено, что прогрессирование снижения ОФВ1 сопровождалось закономерным уменьшением плотности костной ткани ($r=-0,86$) [43].

Национальное обследование состояния здоровья и питания (NHANES), в которое были включены 14 828 человек в возрасте 45 лет и старше, отметило распространенность остеопороза у 16,9% пациентов с ХОБЛ по сравнению с 8,5% у пациентов без сопутствующей ХОБЛ [277]. В систематическом обзоре [122] 13 исследований с участием 775 пациентов с ХОБЛ сообщили об общей распространенности остеопороза 35,1% (диапазон 9-69%) и остеопении 38,4% (диапазон 27-67%). Пациентов мужского пола было больше (67% против 33%).

Различают генетически обусловленные (немодифицируемые) и модифицируемые предикторы развития остеопороза. Роль наследственной

предрасположенности не вызывает сомнения так же, как и влияние внешних факторов: недостаточное поступление витамина Д в организм, недостаток белка в пище, отсутствие физической активности, дефицит массы тела, прием ГКС, нарушение функции внешнего дыхания, активное или пассивное курение [4].

Табакокурение приводит к развитию остеопоротических переломов различной локализации в 1,29 раз, перелома шейки бедра – в 1,8 раз [198,257] путем нарушения механизма костеобразования в результате костной резорбции за счет уменьшения всасывания кальция в кишечнике [128]. МПКТ у курящих (более 20 пачек/ лет) на 12 % ниже по сравнению с некурящими [110, 255], а риск переломов позвоночного столба и бедренной кости у курящих превышает таковой у некурящих. Причем, у бывших курильщиков показатели минеральной плотности костной ткани были на 0,064 единицы выше за каждые 10 лет ремиссии [256].

Несколько исследований показали связь между курением и некоторыми характеристиками метаболического синдрома: высоким уровнем триглицеридов, низким уровнем ЛПВП, высоким ИМТ и абдоминальным ожирением [85, 265, 293]. В крупном популяционном когортном исследовании [92] с участием около 60 000 человек установлено, что курение связано с более высоким риском метаболического синдрома у обоих полов и во всех классах ИМТ.

Рассматривая переломы как закономерный исход остеопоротического процесса необходимо отметить, что наиболее частой их локализацией в позвоночном столбе являются уровни Th7- Th8, Th12-L1 [116]. Около 60–70% переломов вертеброгенной локализации протекают бессимптомно и не диагностируются своевременно, что приводит к неуклонному прогрессированию остеопороза [170]. Кроме того, кифотическая деформация вызывает напряжение паравертебральных мышц для поддержания позы, что увеличивает нагрузку на тела позвонков и объясняет последующее развитие переломов [79]. Пациенты с анамнезом перелома позвонков вследствие

остеопороза связаны с 2,8-кратным увеличенным риском перелома бедра и 5-кратным увеличенным риском последующего перелома позвоночника в течение трех лет [222, 230]. Некоторые исследования говорят о том, что вместе с тем до 20% пациентов, испытавших патологический перелом тела позвонка, перенесут второй перелом уже в течение следующего года [146, 236].

Вертеброгенные остеопоротические переломы могут проявлять себя болевым синдромом [51], причем пациенты зачастую указывают на отсутствие какого-либо травмирующего фактора в этот момент. Остро возникший перелом в грудном отделе позвоночника требует проведения дифференциального диагноза с жизнеугрожающими заболеваниями как органов грудной клетки, так и органов брюшной полости [292].

Длительно же существующий болевой синдром у таких пациентов можно объяснить вовлечением в патологический процесс скелетного и мышечного каркаса грудной клетки: формирование кифосколиотической деформации грудного отдела позвоночника способствует механическому сдавлению связок и мышц, а уменьшение роста вызывает перенапряжение связок и развитие артритов межпозвонковых суставов, спазм параспинальных мышц [51], а также давление ребер на гребни подвздошных костей [53] по причине уменьшения расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей меньше ширины 2 пальцев, которое было подтверждено в исследовании [112] 63 пациентов с остеопорозом. Заподозрить компрессионный перелом можно по снижению роста на 2 см и более за 1-3 года или на 4 см и более за жизнь [38].

Переломы бедра являются наиболее серьезными среди переломов, вызванных остеопорозом, из-за их высокой заболеваемости и смертности. Смертность, связанная с самой операцией, составляет 4% [206], а годовая смертность колеблется от 14% до 36% [127, 267]. Последствиями переломов шейки бедра являются потеря самостоятельности, неоднократное обращение за медицинской помощью, депрессия, когнитивные нарушения, высокая

стоимость лечения и повышенный риск перелома в дальнейшем [147]. В датском когортном исследовании сообщили о повышении риска смерти после перелома бедра у пациентов с ХОБЛ на 60–70% в сравнении с пациентами без ХОБЛ [106].

Снижение МПКТ у пациентов коморбидных по ХОБЛ и МС реализуется на фоне гиперпродукции воспалительных цитокинов [53, 69, 193] через лиганд- рецепторную систему – RANK / RANKL / OPG [262]. RANKL активирует специфический рецептор - RANK, расположенный на остеокластах [149, 179], обуславливая резорбтивную функцию зрелого остеокласта [174, 223]. Эффектам, оказываемым RANKL, препятствует остеопротегерин (ОПГ), механизм действия которого основан на невзаимодействии RANKL/RANK на поверхности преостеокластов и ингибировании заключительной ступени дифференцировки остеокластов и резорбции кости [215]. При обследовании 55 пациентов, страдающих ХОБЛ, у 43 был диагностирован остеопенический синдром: уровень ОПГ в сыворотке крови был ниже, чем в контроле и с утяжелением стадии ХОБЛ отмечался более низкий уровень ОПГ [245].

У лиц с метаболическим синдромом [279] показана положительная зависимость между уровнем ОПГ в сыворотке крови и индексом массы тела, соотношением талии и бедер, уровнем С-реактивного белка и инсулинорезистентностью.

Лабораторная оценка состояния МПКТ у коморбидных пациентов включает в себя определение маркеров метаболизма костной ткани, которые разделяются на маркеры резорбции и образования. С-концевой телопептид коллагена 1-го типа (b-CrossLaps) является показателем резорбции и представляет собой белковый фрагмент, который образуется при разрушении коллагена 1 типа [35]. Для оценки МПКТ было обследовано 95 больных с ХОБЛ и обнаружено, что содержание b-CrossLaps резко увеличено, превышая аналогичный показатель в контроле почти в 3 раза, являясь максимальным при тяжелой степени тяжести ХОБЛ [43]. Следовательно,

утяжеление респираторных симптомов при ХОБЛ сопровождается достоверным увеличением костных потерь. Другое исследование [60] подтверждает повышение концентрации β -СТХ у больных ХОБЛ в 2,5 раза по сравнению с группой контроля и наличие обратной корреляционной связи между концентрацией β -СТХ и МПК как в поясничном отделе ($r = -0,59$, $p < 0,01$), так и в шейке бедра ($r = -0,66$, $p < 0,001$).

Основными маркерами формирования костной ткани являются остеокальцин (ОК) и щелочная фосфатаза (ЩФ). Остеокальцин – это неколлагеновый белок, зависимый от витамина К и синтезируемый остеобластами [26]. При оценке данного параметра у тех же 95 пациентов с ХОБЛ [43] было установлено, что значения сывороточного ОК по всей группе больных ХОБЛ достоверно не отличался от таковых в контроле ($p < 0,05$), но внутригрупповой анализ показал снижение ОК у пациентов с тяжелой степенью тяжести ХОБЛ по сравнению с группой контроля. При легкой форме содержание ОК превышало контрольные значения, а при среднетяжелом течении его концентрация была существенно ниже, чем при тяжелом ($p < 0,05$).

Костно-специфическая щелочная фосфатаза – маркер костеобразования – представляет собой тетрамерный гликопротеин, обнаруженный на клеточной поверхности остеобластов, уровень которого положительно коррелирует со скоростью костеобразования [160]. Данный маркер достаточно точно отражает активность остеобластов ввиду отсутствия метаболизма в печени и выведения почками. Однако, в литературе представлены данные по исследованию уровня именно общей щелочной фосфатазы, которые достаточно противоречивы [28, 32].

Проведенное обследование [32] 128 пациентов с ХОБЛ не выявило различий между показателями минерального обмена и активностью общей щелочной фосфатазы у больных, имеющих различную степень обструкции, но ее активность была достоверно выше у лиц с дефицитом МПКТ в сравнении с группой пациентов с нормальными показателями МПК (105

[101; 108] против 95,5 [83; 101], $p=0,025$), что говорит о ремоделировании костной ткани у данной категории пациентов. В другом исследовании [28] при обследовании 95 пациентов с ХОБЛ активность общей щелочной фосфатазы в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ по сравнению с группой контроля была снижена ($37,64 \pm 1,7$ и $64,2 \pm 2,4$ ЕД/л соответственно, $p < 0,01$), но ее уровень находился в пределах референсных значений.

Комплексная оценка МПКТ включает в себя определение уровня ПТГ крови. ПТГ представляет собой одноцепочечный пептидный гормон из 84 аминокислот, кодируемый геном на коротком плече хромосомы 11 и вырабатываемый паращитовидными железами в ответ на снижение внеклеточной концентрации ионизированного кальция (Ca^{++}) [261]. Его основная роль заключается в повышении содержания кальция в сыворотке крови, что достигается за счет стимуляции высвобождения кальция из кости и его реабсорбции почками в дистальных канальцах. ПТГ также стимулирует активность фермента 1-альфа-гидроксилазы в проксимальных канальцах почек, усиливая синтез 1,25-дигидроксивитамина D ($1,25OH_2D$), активного метаболита витамина D, который, в свою очередь, увеличивает всасывание кальция в кишечнике и влияет по принципу обратной связи на секрецию ПТГ на уровне паращитовидных желез. ПТГ также снижает почечную реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах, тем самым уменьшая уровень фосфатов в сыворотке [261]. Кроме того, ПТГ стимулирует костеобразование, и это свойство в настоящее время используется в клинической практике для лечения остеопороза [207].

Установлено, что гиповитаминоз D широко распространен у пациентов с ХОБЛ [287, 290]. Низкий уровень 25-гидроксивитамина D ($25(OH)D$) в сыворотке крови считается признаком дефицита витамина D. Содержание $25(OH)D$ в крови ниже нормы приводят к снижению уровня кальцитриола, который ограничивает всасывание кальция в кишечнике, вызывая тенденцию к гипокальциемии. Это снижение уровня кальция в сыворотке увеличивает секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ), который стимулирует выработку

кальцитриола в почках, так что кальцитриол в сыворотке поддерживается на нормальном уровне за счет более высокого уровня ПТГ в сыворотке (вторичный гиперпаратиреоз). Следовательно, в общей популяции существует отрицательная корреляция между уровнями ПТГ и 25(ОН)D [218, 250]. У пациентов с ХОБЛ [44] с утяжелением стадии отмечалось повышение уровня ПТГ ($p=0,031$) на фоне увеличения уровня С-терминального телопептида коллагена 1 типа и дефицита витамина Д.

При обследовании 144 пациентов с ХОБЛ установлено [156], что распространенность гиповитаминоза D у больных ХОБЛ составила 89,3%, распространенность вторичного гиперпаратиреоза на фоне гиповитаминоза D — 22,9%, а дальнейший анализ показал, что пациенты, принадлежащие к группе с высоким уровнем ПТГ и низким уровнем 25(ОН)D, имели более высокий риск обострений ХОБЛ средней степени тяжести (ОР 1,81 (ДИ 95% 1,043–3,127), $p = 0,035$) и госпитализаций (ОР 5,45) (ДИ 95% 2,018–14,720, $p = 0,002$) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ПТГ и низким уровнем 25(ОН)D.

Взаимосвязь МПКТ и метаболического синдрома изучена в ряде работ. В исследовании [93] с участием 420 мужчин (средний возраст $74,2 \pm 9,7$) и 676 женщин (средний возраст $74,4 \pm 10,9$) у 23,5% мужчин и 18,2% женщин диагностирован МС, причем частота остеопоротических невертебральных переломов была значительно выше у женщин с метаболическим синдромом (ОШ = 3,76, 95% ДИ 1,27–11,13), но не у мужчин, однако, и мужчины, и женщины имели низкую МПКТ в области тазобедренного сустава в отличие от лиц без МС.

В ретроспективном же исследовании, проведенном в США с участием 8197 человек в возрасте 20 лет и старше, у 22% которых был выявлен метаболический синдром, установлено, что у пациентов с МС МПКТ шейки бедра выше по сравнению с пациентами без метаболического синдрома ($0,86 \text{ г/см}^2$ против $0,80 \text{ г/см}^2$) [187].

В исследовании [178] 398 пациентов (291 женщины, 107 мужчин, возраст которых составил $44,1 \pm 14,2$ года, а ИМТ $35,8 \pm 5,9$ кг/м²) установлено, что у 37 % (n = 146) этой популяции МПК поясничного отдела позвоночника была значительно ниже ожидаемой: у 33 % (n = 98) женщин T-критерий составил $-1,84 \pm 0,71$, а у 45 % (n = 48) мужчин $-1,88 \pm 0,64$. После разделения исследуемой группы на категории лиц с избыточной массой тела ($25 \text{ кг/м}^2 < \text{ИМТ} < 29,9 \text{ кг/м}^2$) и ожирением ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) установлена нейтральная или защитная функция избыточного веса для МПК, в то время как ожирение было связано с низкой костной массой.

Также в исследовании женщин с ожирением в постменопаузальном периоде [10] по оценке влияния составляющих липидного профиля на МПКТ выявлена слабая отрицательная связь МПКТ проксимального отдела бедренной кости с содержанием ОХС и положительная связь с уровнем ТГ, в то время как между уровнем ХС ЛПВП и МПКТ во всех измеренных отделах скелета наблюдалась отрицательная связь, сохранившаяся в регрессионном анализе только с МПКТ шейки бедра.

В ряде экспериментальных работ на животных гиподинамия была признана фактором риска снижения МПКТ [165], которое выражалось измененным качеством микроархитектоники костного матрикса: уменьшение его минерализации и поперечных сшивок коллагенового волокна [165]. В условиях же вынужденной гиподинамии среди населения, например, при травмах нижних конечностей, требующих периода иммобилизации, снижение МПК сохраняется в течение 10 лет и дольше [212, 214] и приводит к увеличению частоты переломов на 37% по сравнению с неповрежденной конечностью [181]. Так же было показано, что ограничение нагрузки у пациентов с хирургическим вмешательством на тазобедренном суставе вызывает изменения в трабекулярном отделе большеберцовой кости на 7% в течение 8-недельного периода [133].

1.4. Генетические предикторы развития остеопороза

Вклад немодифицируемого фактора риска в виде генетической составляющей в развитие снижения плотности костной ткани был изучен в ряде работ [17, 26, 33, 46]. У пациентов с ХОБЛ распространенность остеопороза примерно в два-пять раз выше, чем в той же возрастной группе без ограничения воздушного потока [118].

Среди множества генов-кандидатов, исследованных при остеопорозе, рецептор витамина D (VDR) был первым [228], и он активно обсуждался в других исследованиях [117, 205, 226, 270]. Ген VDR состоит из 5'-промотора (от экзона 1a до f), кодирующих экзонов (экзон 2-9) и 3'-нетранслируемой области в хромосоме 12q13.1 [90]. Полиморфизмы, расположенные на 3'-конце гена VDR, определяемые рестрикционными ферментами Bsm I, Apa I и Taq I, связаны с МПК [228]. Ген VDR представлен четырьмя полиморфизмами (rs1544410, rs7975232, rs731236 и rs10735810) наиболее изученными при рассмотрении ассоциации МПК с остеопорозом [39, 87, 91, 288, 289, 296].

В исследовании [88], в которое было включено 200 пациентов с ХОБЛ, произведена оценка генетического анализа полиморфизма VDR rs1544410 (A/G-BsmI), rs7975232 (A/C-ApaI), rs731236 (C/T-TaqI) и rs10735810 (C/T-FokI) и их влияния на МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедра. Установлено, что больные ХОБЛ и остеопорозом были носителями аллеля rs7975232 C по сравнению с пациентами с нормальной МПКТ. Галотипы GCT и GAT были ассоциированы с остеопорозом. У пациентов с отсутствием GAT гаплотипа наблюдалось уменьшение T-критерия в шейке бедра и высокий риск развития остеопороза (отношение шансов [OR] = 2,78, 95% доверительный интервал [CI] = 1,20-6,48, P=0,018).

Полиморфизм гена рецептора кальцитонина (CALCR) рассматривается как немодифицируемый фактор возникновения остеопороза [21]. Кальцитонин —это гормон, образующийся в парафолликулярных клетках щитовидной железы и регулирующий обмен кальция и фосфора в организме.

Костная ткань для кальцитонина – это орган - мишень, а торможение резорбции кости – основной его эффект. CALCR занимает положение 7q21.3 и кодирует изоформу -1 высокочувствительного рецептора для гормона кальцитонина. Замена цитозина на тимин в экзоне 17 гена CALCR в положении 1340 ведет к замене аминокислоты пролина (CCG) на лейцин (CTG) в положении 463 молекулы белка-рецептора и влияет на плотность кости [80, 81]. Однако, в доступных к изучению источниках нет информации о связи между полиморфизмом гена рецептора кальцитонина и остеопорозом у пациентов с ХОБЛ.

Учитывая факт наличия в исследуемых группах – ХОБЛ и ХОБЛ+МС (88 % и 70% соответственно) – женщин в менопаузе, представляется актуальным рассмотреть генетические предикторы изменений МПКТ у данной категории лиц. Среднегодовая скорость потери костной массы составляет около 2%, начиная с 1-3 лет до менопаузы и продолжаясь от 5 до 10 лет, что приводит к средней потере МПК на 10-12% в позвоночнике и тазобедренном суставе во время перехода к менопаузе [100]. К 80 годам женщины теряют в среднем около 30% своей пиковой костной массы [209]. Эстрогены играют важную роль в развитии и дальнейшем поддержании структуры костной ткани [115, 231, 284], осуществляя контроль созревания и закрытия зоны роста, регуляцию метаболизма кортикальной и губчатой костей, достижение максимальной костной массы и ингибирование ее потерь. Популяционные исследования указывают, что эстрогены необходимы для регуляции скелетного гомеостаза и у мужчин [140, 185]. Свою функцию эстрогены оказывают путем связывания с эстрогеновыми рецепторами (ER) [140, 194], а именно ER α и ER β , которые кодируются разными генами. Обе изоформы ER экспрессируются в остеобластах, остеокластах и стромальных клетках костного мозга [97], однако, ER α преобладает в кортикальной кости [141], а ER β – в трабекулярной [74, 143]. В исследовании [47] 200 жительниц Московской области с остеопорозом по частотному распределению полиморфизмов генов ER α и ER β не установлено достоверных ассоциаций в

группах пациентов с остеопорозом и группой контроля, однако, для генотипа ХХРР в группе остеопороза выявлена тенденция к более низкой МПКТ по сравнению с носителями других генотипов.

К генам ремоделирования костной ткани относится ген лактазы LCT (LPH) [46] 13910 T>C, функция которого заключается в кодировании аминокислотной структуры фермента лактазы, который синтезируется в тонком кишечнике и важен для расщепления молочного сахара. Обычно данный фермент функционирует у детей, а у взрослых перестает вырабатываться, что ведет к функциональным нарушениям в работе кишечника вследствие неусвоения лактозы. Мутация на участке LCT (LPH) 13910 приводит к изменению транскрипционной активности гена лактазы, причем нормальный вариант полиморфизма С коррелирует со снижением выработки лактазы у взрослых, а мутантный Т- с ее сохранением. Поэтому гомозиготы по аллели С не могут усваивать лактозу, а гомозиготы по аллели Т способны к ее усвоению. Лица женского пола в периоде менопаузы, имеющие аллель С, подвержены развитию остеопороза и требуют назначения препаратов кальция.

Ремоделирование костной ткани – динамический процесс, который состоит из трех фаз [202, 254]: 1 – резорбция костной ткани остеокластами, 2 – переход от резорбции к формированию новой кости и 3 – образование костной ткани остеобластами. Физиологический процесс ремоделирования кости важен для консолидации переломов и адаптации скелета к выполнению его функций, а также для гомеостаза кальция [124]. Нарушение равновесия между процессами резорбции и формирования костной ткани сопровождается развитием поражения скелета и развитию его заболеваний. Например, неконтролируемая резорбция остеокластами без соответствующего количества сформированной кости остеобластами приводит к потере костной массы и остеопорозу [186]. Поэтому баланс между образованием и резорбцией кости важен и зависит от согласованности в действии местных и системных факторов [203, 210, 224].

Цикл ремоделирования запускается в полости кости [148] и сопровождается формированием временного анатомического каркаса - базовой многоклеточной единицы, именно в нем в виде конуса происходит миграция группы остеокластов и остеобластов, связанных с кровеносными сосудами и нервным волокном [136]. Взаимодействие остеокластов с костной тканью вызывает секрецию гидролитических лизосомальных ферментов (кислой и щелочной фосфатазой, лизоцима и др.), которые разрушают главную субстанцию костного органа и фибриллы коллагена, затем в полость резорбции мигрируют клетки-предшественники остеобластов, которые формируют органический матрикс (остеокальцин, гликозаминогликан, молекулы коллагена), заполняющий образовавшееся пространство [63].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика материалов и методов исследования

Научно-исследовательская работа была выполнена на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России (заведующий кафедрой - д.м.н., профессор Л.В. Васильева) при БУЗ ВО «ВГКБ № 20».

План проведения научно-исследовательской работы был одобрен на заседании этического комитета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, протокол № 6 от 06.10.2020 г.

В исследование включены 110 человек: 90 больных ХОБЛ и 20 здоровых лиц. В число больных ХОБЛ вошли 53 (58,8%) мужчины и 37 (41,2%) женщин, впоследствии разделенных на две равные по численности группы. В первую группу вошли 45 человек, из которых 17 пациентов имели среднетяжелое течение ХОБЛ (II степень), и 28 пациентов – тяжелое течение ХОБЛ (III степень).

Вторая группа включала также 45 пациентов, но с коморбидным ХОБЛ метаболическим синдромом, из которых 24 пациента имели среднетяжелое течение ХОБЛ (II степень), и 21 пациент – тяжелое течение ХОБЛ (III степень).

Группой контроля служили данные обследования 20 практически здоровых добровольцев.

Диагноз ХОБЛ устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями Российского Респираторного общества [65] и GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020) [153].

Метаболический синдром определяли на основании клинических рекомендаций по ведению больных с метаболическим синдромом [35, 64].

Критерии включения в исследование:

1. Клинически подтвержденная ХОБЛ среднетяжелого (II степень): $ОФВ1\ 50\% \leq ОФВ1 < 80\%$, $ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7$ (70%) или тяжелого течения (III степень): $ОФВ1\ 30\% \leq ОФВ1 < 50\%$, $ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7$ (70%).
2. Длительность заболевания не менее четырех лет.
3. Наличие метаболического синдрома.
4. Добровольное согласие на участие.

Критериями исключения из исследования служило наличие следующих параметров:

1. Сочетанные заболевания бронхолегочной системы (бронхиальная астма, саркоидоз, облитерирующий бронхит, пневмония, туберкулез, бронхоэктатическая болезнь, фиброзирующие заболевания легких);
2. Патология щитовидной и паращитовидных желез, гематологические заболевания, ревматологическая патология;
3. Курс лечения с назначением глюкокортикостероидных гормонов и другой заместительной гормональной терапии, в том числе витамина D и антирезорбтивных средств;
4. Нестабильные гемодинамические параметры, в том числе снижение сатурации (SpO_2) ниже 90 %, требующей респираторной поддержки;
5. Злокачественные опухоли различной локализации, в том числе указанные в анамнезе;
6. Злоупотребление алкоголем, а именно прием дозы, эквивалентной 20 мл чистого этанола в сутки;
7. Дефицит массы тела ($ИМТ < 18,5\text{ кг/м}^2$);
8. Психические заболевания и состояния, препятствующие сбору анамнеза и общению с пациентом;
9. Цирроз печени;
10. Хроническая болезнь почек СЗб и более, а также пациенты, получающие заместительную почечную терапию.

2.1.1. Методы обследования пациентов

Сбор анамнеза включал в себя данные о длительности заболевания, наследственной отягощенности, гиподинамии, количестве госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ, наличии артериальной гипертензии, переломов, для лиц женского пола уточнялось наличие менопаузы, никотиновой зависимости с дальнейшим расчетом индекса курения (ИК): $ИК = (\text{число сигарет, выкуриваемых в день}) \times \text{Количество лет курения} / 20$.

У всех исследуемых пациентов оценивали антропометрические параметры: рост (см), вес (кг) по стандартной методике с использованием ростомера и медицинских весов и расчетом ИМТ (индекса Кетле) ($\text{кг}/\text{м}^2$) и последующей интерпретацией, где ИМТ $< 18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$ – дефицит массы тела, ИМТ $18,5- 24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ – нормальная масса тела, ИМТ $25,0-29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ – избыточная масса тела (предожирение), ИМТ $30,0-34,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ – ожирение I степени, ИМТ $35,0-39,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ – ожирение II степени, ИМТ $> 40,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ – ожирение III степени (морбидное).

Измерение окружности талии (см) проводили с помощью измерительной ленты горизонтально на уровне наиболее высокой части гребней подвздошных костей вокруг живота без сдавления кожи в конце выдоха.

Для оценки жалоб пациентов: заложенность в грудной клетке, кашель, мокрота использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) в баллах от 0 до 10). Для оценки степени тяжести одышки использовали шкалу одышки modified Medical Research Council (mMRC) в баллах от 0 до 4. Степень выраженности симптомов ХОБЛ и влияния заболевания на повседневную деятельность пациентов оценивали с помощью теста оценки ХОБЛ – COPD Assessment Test (CAT) в баллах от 0 до 45.

Оценку функции внешнего дыхания осуществляли с помощью спирометра «Диамант-С» с определением значения ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ после пробы с 400 мкг сальбутамола с учетом системы должных нормативов [25].

Изменения МПКТ подтверждали согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике остеопороза [62] по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрии) по Z и T-критерию, определяемому по величине стандартного отклонения (SD) МПКТ пациента, измеренной в соответствующей локализации, от среднего пикового значения костной массы у здоровых молодых лиц, а также у учетом клинических методов исследования. К нормальным значениям МПКТ относятся показатели выше -1SD от референтной базы данных по T-критерию, значения от -1SD до -2.5 SD классифицируются как остеопения, отклонение ниже -2,5 SD – остеопороз.

Так же пациентам проводилось рентгенографическое обследование грудного и поясничного отдела позвоночника в двух проекциях.

Для характеристики выраженности болевого синдрома в костях использовали ВАШ в баллах, интерпретируемую как: 0-24 отсутствие или слабая боль, 25-49 – умеренная, 50 -74 сильная и 75-100 баллов- очень сильная боль.

Уровни показателей воспалительных цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α -определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА): для ИЛ-4 - набор реагентов кат. № BMS225 (производство ВСМ), для ИЛ-6 – набора реагентов кат. № BMS213 (производство BenderMedsystems), ИЛ-18 - набора реагентов кат. № BMS267 (производство BenderMedsystems), ФНО- α - набора реагентов кат. № BMS223HS (производство BenderMedsystems).

Уровень резистина определяли количественным методом с помощью иммуноферментного анализа набором реагентов кат. № RD191016100 Human ResistinElisa (производство «БиоВендор-Лабораторни медицина а.с. Чешская Республика).

Показатели метаболизма костной ткани определяли с помощью следующих методик: С-концевой терминальный телопептид коллагена 1 типа- иммуноферментный анализ, набор реагентов кат. № AC-02F1

производство IDS (США); остеопротегерин- иммуноферментный анализ, набор реагентов кат. № RD191016100 Human ResistinElisa производство «БиоВендор-Лабораторни медицина а.с. (Чешская Республика); остеокальцин – иммуноферментный анализ, набор реагентов кат. № MG 59071 производство IBL (США); щелочная фосфатаза – иммуноферментный анализ, набор реагентов кат. № 8012 производство QUIDEL (США), паратиреоидный гормон – электрохемилюминесцентный иммуноанализ, Cobas e601(Roche).

Для генотипирования полиморфизмов гена рецептора кальцитонина Pro447Leu (Лаборатория ООО «МедЛаб» СПб) применялись набор реагентов производства ООО НПФ «Литех» (Москва) кат. № 01274-100 и набор производства ЗАО «Синтол» (Москва). Всем пациентам производился забор венозной крови в вакуумные пробирки, содержащие двукалийную соль этилендиаминтетраацетата (ЭДТА K2), предпочтительную и рекомендуемую Международной Комиссией по Стандартизации в Гематологии. Далее происходил процесс выделения структуры ДНК для определения полиморфизма гена рецептора кальцитонина (CALCR) с последующей комплектацией: комбинация Pro/Pro соответствует норме; Pro/Leu – имеется патологический аллель, гетерозиготная мутация; Leu/Leu – наличие патологических аллелей, гомозиготная мутация.

Определяли следующие показатели общего анализа крови: эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, базофилы, лимфоциты, СОЭ, гематокрит. Определение показателей общего анализа крови осуществлялось с использованием автоматического анализатора MINDRAY BC-5300 (КНР).

Оценка биохимического анализа крови с помощью автоматического анализатора MINDRAY BS-200E (КНР) включала в себя определение глюкозы, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов и гликированного гемоглобина, СРБ. Забор крови осуществлялся утром натощак.

2.2. Математическая и статистическая обработка данных.

Статистическая обработка включала оценку среднего арифметического и его ошибки и других параметров описательной статистики. Среднее арифметическое определяется суммированием всех полученных значений (которые называются вариантами) и его делением на число вариант:

$$M = \frac{\sum V}{n},$$

где \sum - знак суммирования;

V - полученные в исследовании значения (варианты);

n- число вариант.

Средняя ошибка среднего арифметического говорит о величине колебаний вариант около их средней величины и рассчитывается по формуле:

$$m = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}}, \text{ где}$$

σ - стандартное отклонение;

n – количество наблюдений (объем выборки).

Распределение показателей на параметрические и непараметрические.

Нормальность распределения показателей определяли с вычислением параметров β_1 и β_2 по формулам:

$$\beta_1 = \left[\frac{1}{n\sigma^3} \sum_{j=1}^n (x_j - \bar{x})^3 \right]^2 \quad \beta_2 = \left[\frac{1}{n\sigma^3} \sum_{j=1}^n (x_j - \bar{x})^3 \right]^2$$

Где X_j – значение параметра

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum (X - \bar{X})^2} \text{ - среднеквадратичное отклонение}$$

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n X_j \text{ - среднее значение параметра}$$

Если значения β_1 и β_2 на специальной диаграмме попадали в зону нормального распределения, то данные показатели являлись

параметрическим, если же они выходили за ее пределы, то трактовались как непараметрические.

Как показала математическая обработка, изучаемые параметры – гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, сегментоядерные нейтрофилы, палочкоядерные нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, базофилы, лимфоциты, СОЭ, гематокрит, гликированный гемоглобин, резистин, глюкоза, общий холестерин, ЛПНП, триглицериды, ЛПВП, ФНО- α , СРБ, мг/л, ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, ПОС, МОС 25, МОС 50, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-18, b-CrossLapsserum, остеокальцин, щелочная фосфатаза, остеопротегерин, ПТГ - относились к нормальному распределению, следовательно для статистического анализа было допустимо использование параметрического критерия.

Для определения репрезентативности выборки (то есть оптимального количества пациентов в группе) использовалась формула:

$$n = \frac{\sigma_1^2 - \sigma_2^2}{M1 - M2},$$

где величины M1 и M2 - средние значения показателей в группе, σ_1 и σ_2 – средние квадратические отклонения.

Кроме того, были использованы такие методы, как:

1. Описательная статистика с определением математического ожидания, стандартной ошибки, эксцесса, асимметрии, минимального и максимального значения ряда данных, необходимых для получения информации о центральной тенденции и изменчивости входных данных;
2. Парный двухвыборочный t-тест Стьюдента для проверки гипотезы о различии средних для двух выборок данных. Одним из результатов теста является совокупная дисперсия, вычисляемая по формуле:

$$S = \frac{n_1 S_1^2 + n_2 S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

где: n_1 – объем первой выборки, S_1 – дисперсия первой выборки;

n_2 – объем второй выборки, S_2 – дисперсия второй выборки;

Корреляционный анализ для количественной оценки взаимосвязи двух наборов данных, представленных в безразмерном виде.

Коэффициент корреляции выборки представляет собой ковариацию двух наборов данных, деленную на произведение их стандартных отклонений.

$$\rho_{X,Y} = \frac{\text{Cov}(X,Y)}{\sigma_X * \sigma_Y}$$

где:

$\sigma_X = 1/n * \sum (X_i - \mu_x)^2$ (стандартное отклонение первой выборки);

$\sigma_Y = 1/n * \sum (Y_i - \mu_y)^2$ (стандартное отклонение второй выборки);

Для обработки и представления результатов использовался пакет статистического анализа SPSS и электронной таблицы Excel 7.0 в операционной среде Windows

Сбор и обработка полученных данных производились спомощью персонального компьютера Acer на основе процессора AMD Athlon (tm) Processor 1750 МГц 512 МБ ОЗУ с операционной системой Microsoft Windows XP Professional версия 2002 года ServicePack 1 с использованием стандартного пакета прикладных программ MS Excel, а также STATISTICA.

Статистический этап анализа состоял из следующих действий:

1. определение достаточного объема выборки;
2. аналитическо-статистический анализ эмпирических данных;
3. выявление зависимостей между исследуемыми показателями на основе построения регрессионных моделей;
4. разработка модели для прогнозирования минеральной плотности костной ткани.

Далее полученные данные оформлялись в виде абсолютных, средних и относительных величин, сгруппированных в статистические таблицы. Метод простой случайной выборки на основе выборочного исследования определял статистическую выборочную совокупность. Репрезентативность выборочной совокупности обеспечивалась математическим расчетом нужного числа

обследуемых. Подготовка приемлемого объема выборочной совокупности в медико-биологических исследованиях затруднена присутствием широкого спектра изучаемых параметров и внушающим комплексом факторов, воздействующих на них, поэтому в большинстве исследований объем выборки должен составлять не менее 200 респондентов (в данном исследовании – 110). Представленная ниже формула использовалась для определения необходимого объема выборки:

$$n = t^2 \times \sigma^2 / \Delta^2,$$

где:

n – объем выборки,

t – стандартное отклонение,

Δ – доверительный интервал,

σ – среднеквадратичное отклонение.

При этом допускался прием преобразования формулы: отношение σ^2/Δ^2 выражалось как **K** - коэффициент точности, уровень которого в пределах от 0,5 до 0,1 выбирается самим исследователем по специальной таблице (табл.1).

Таблица 1 – Определение необходимого объема выборочной совокупности по коэффициенту точности

Вид исследования по точности	Желаемая точность исследования K	t = 2 P = 0,95	t = 2,5 P = 0,98	t = 3 P = 0,99
ориентировочное знакомство	0,5	16	25	36
	0,4	25	39	36
	0,3	44	69	100
исследование высокой точности	0,2	100	156	225
исследование повышенной точности	0,1	400	625	900

В таблице 1 указано, что минимально необходимый объем выборки для получения высокоточных результатов с достаточной степенью уверенности и точности составляет 100 вариант ($K = 0,2$, $P = 0,95$). Поэтому объем выборки в данном исследовании ($n = 110$ чел.) полностью соответствует желаемому уровню точности.

В группированных выборках для количественных показателей каждой из исследуемых групп определялись средние значения ($\bar{x}_{ср.}$), степень разброса признаков в вариационном ряду оценивалась с помощью дисперсии ($D = \sigma^2$) и среднего квадратического отклонения (σ).

Для установления границ, в которых находится генеральная средняя, определялась предельная ошибка выборки (m) или доверительный интервал ($\pm \Delta = \pm tm$), рассчитываемый для 5%-го уровня значимости ($p = 0,05$).

При наличии нормального распределения значений исследуемых признаков для обнаружения различий между средними величинами исследуемых параметров в различных группах или в одной группе на разных этапах исследования использовался параметрический t – критерий Стьюдента для малых выборок (т.е. выборок менее 100 вариант). При этом предположение о нормальности распределения в выборке проверялось при помощи критерия согласия Пирсона:

$$\chi_p^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(N_i - Np_i)^2}{Np_i},$$

где:

- ✓ k – число i -х интервалов эмпирического графика распределения ($i = 1, K$);
- ✓ N_i – число попаданий в i – интервал значений y по эмпирической плотности вероятности;
- ✓ N – объем выборки;
- ✓ P_i – вероятность попадания в i – интервал в соответствии с нормальным законом распределения.

Полученное значение χ^2 сравнивалось с критическим, взятым из таблицы. При превышении критической величины гипотеза о нормальном распределении случайной величины принималась.

Проверку гипотезы о равенстве выборочных дисперсий проводили посредством расчета **F**- критерия Фишера. Вероятность нулевой гипотезы P_0 принимали при условии $F_{\text{расчетн.}} < F_{\text{критич.}}$, где $F_{\text{критич.}} = 2,94$ (при числе степеней свободы $f_1 = f_2 = 20; P_0 = 0,05$).

При отсутствии нормального распределения признака в группе или определении достоверного различия дисперсий использовался непараметрический критерий Вилкоксона.

Для проверки правильности дифференциации респондентов на контрастные группы по объективным критериям был применен непараметрический критерий различия Вилкоксона-Манна-Уитни **U**. Согласно методике, был составлен единый ранжированный ряд из трех попарно сопоставляемых выборок. При этом варианты расставлялись по степени нарастания признака, а наименьшему значению приписывается наименьший ранг. Общее количество рангов получилось равным:

$$N = n_1 + n_2 + n_3, \text{ где:}$$

n_1 – количество единиц в первой выборке (группа 1),

n_2 – количество единиц во второй выборке (группа 2),

n_3 – количество единиц в третьей выборке (группа 3).

Дискриминантный анализ выбран с целью выделения группы параметров и конкретного параметра из групп этой группы, величина отклонения от нормы которого наиболее точно соответствует его диагностической значимости по отношению к оценке влияния генетических мутаций. Дискриминантный анализ призван выделить набор признаков, в наибольшей степени отражающий различия между исследуемыми группами. Результатом дискриминантного анализа является построение дискриминантной модели (дискриминантной функции), которая имеет вид

$$D = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_kX_k,$$

где D – группирующая (зависимая) переменная;

b_k – коэффициенты дискриминантной функции;

b_0 – свободный член (константа);

x_{ii} – дискриминационные (независимые) переменные.

Построенные с учетом изложенных выше теоретических предпосылок изменений МПКТ и алгоритмические схемы прогнозирования представлены в последующих главах.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика больных

Результаты расчетов средних значений исследованных параметров в группах исследования и степень статистической значимости выявленных различий между ними показали следующее (табл. 2-6).

По возрасту пациенты обеих групп статистически значимо отличались от практически здоровых добровольцев ($26,7 \pm 5,8$ года), но различия между группой пациентов с ХОБЛ ($63 \pm 5,7$ года) и пациентов с ХОБЛ в сочетании с МС ($63,1 \pm 5,2$ года) были не значимы.

Различия между такими антропометрическими данными, как половая принадлежность и рост не имели статистической значимости между всеми группами исследования.

По величине индекса массы тела, длительности заболевания и количеству госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ группы пациентов, у которых ХОБЛ сочеталась с МС, выявлены статистически значимые различия.

По величине окружности талии между всеми тремя группами выявлены статистически значимые различия.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика возрастно-половых, антропометрических и анамнестических данных в исследуемых группах

($M \pm \sigma$)

Параметры	Группы исследования n=110			Достоверность различий, p		
	Группа контроля, n=20	ХОБЛ, n=45	ХОБЛ+МС, n=45	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Возраст (годы)	26,7±5,8	63±5,7	63,18±5,2	0,0001*	0,0001**	0,8778
Пол (мужчин/женщин %)	45,0/55,0	51,1/48,9	66,7/33,3	0,6576	0,11622	0,1367
Рост (см)	170,85±1,89	168,78±1,33	168,98±1,08	0,3756	0,396435	0,9074
Масса тела (кг)	69,2±7,24	67,87±7,54	99,73±9,71	0,5050	0,0001**	0,0001#
ИМТ (кг/м ²)	23,72±1,39	23,78±1,27	34,95±2,87	0,8686	0,0001**	0,0001#
Окружность талии, см	78,45±1,25	84,2±6,13	97,1±3,12	0,0006*	0,0001**	0,0001#
Длительность заболевания (годы)	нет	10,2±0,86	13,96±0,92	–	–	0,0037#
Госпитализации по поводу обострений ХОБЛ	нет	1,67±0,07	1,87±0,05	–	–	0,0251#

Примечание: n – здесь и последующих таблицах – число участников исследования; p₁₋₂ – уровень значимости различий 1 и 2 группы, p₁₋₃ – уровень значимости различий 1 и 3 группы, p₂₋₃ – уровень значимости различий 2 и 3 группы; * - различия между группами 1 и 2 достоверны при p<0,001; ** - различия между группами 1 и 3 достоверны при p<0,001; # - различия между группами 2 и 3 достоверны при p<0,05.

Таблица 3 – Распределение пациентов в зависимости от степени ХОБЛ

Параметры	Группы исследования, n=90	
	ХОБЛ (n=45)	ХОБЛ+МС (n=45)
ХОБЛ II степень	17	24
Абсолютное значение	38	53
ХОБЛ III степень	28	21
%	62	47

Оценка отношения к курению у испытуемых показала, что в группе контроля курящих не было, в группе ХОБЛ их число составляло 27 человек (60%), а в группе ХОБЛ+МС – 39 человек (87%) (рис.1).

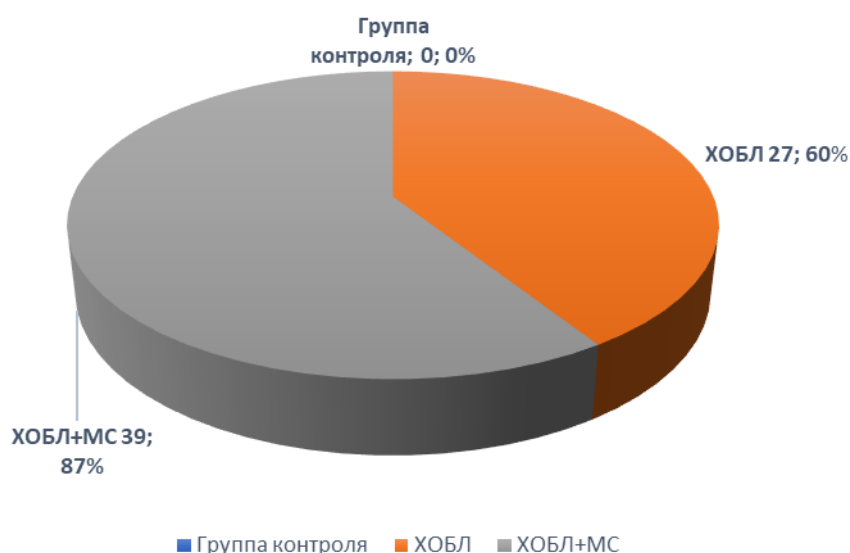


Рисунок 1 – Отношение к курению в группах исследования

Распределение больных женщин, находящихся в периоде менопаузы (рис. 2), что является существенным фактором риска снижения минеральной плотности кости и патологических переломов, в группах ХОБЛ и ХОБЛ+МС были сопоставимы (88% и 70% от численности женщин в каждой из групп соответственно).

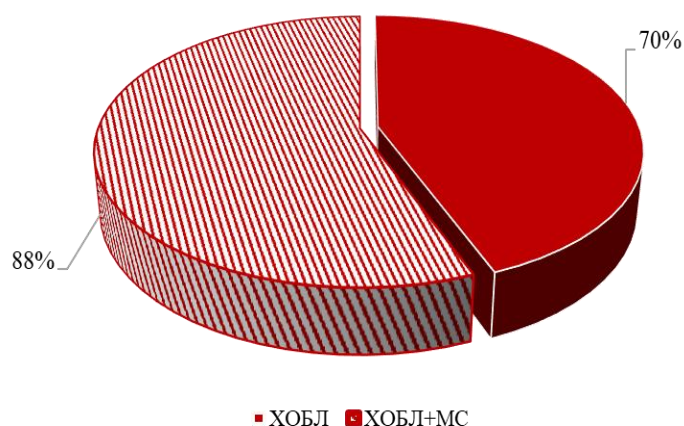


Рисунок 2 – Распределение пациенток, находящихся в периоде менопаузы в группах исследования.

Наследственный анамнез по ХОБЛ отмечен менее, чем у двух процентов пациентов в обеих группах (рис. 3), патологические переломы у пациентов с ХОБЛ встречались в 24% случаев (11 человек), у пациентов группы ХОБЛ+МС – в 36% случаев (16 человек), статистической значимости эти различия не имели ($p=0,255$).

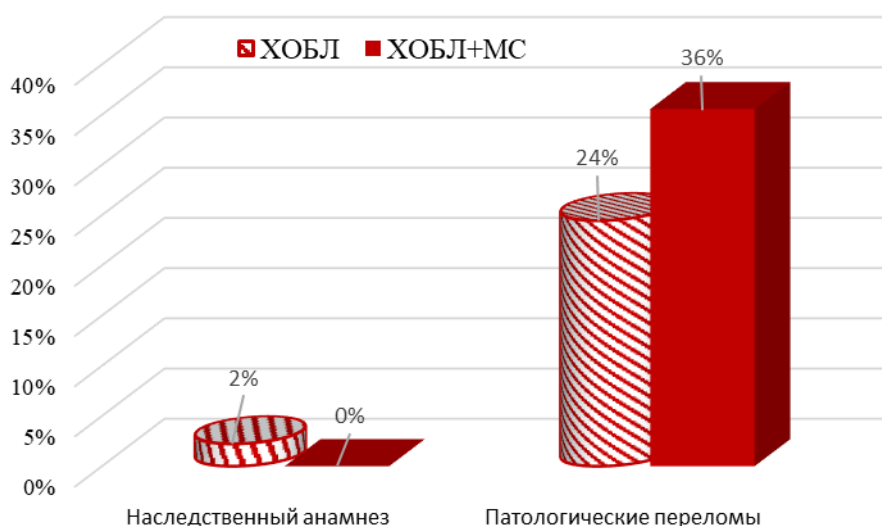


Рисунок 3 – Частота встречаемости наследственного анамнеза и патологических переломов у пациентов исследуемых групп

Таблица 4 – Характеристика низкоэнергетических переломов в исследуемых группах (Me [Q1; Q3])

Параметры	Группа контроля, (n=20)	ХОБЛ, (n=45)	ХОБЛ+МС, (n=45)
Общее количество низкоэнергетических переломов (абс. число)	0	11	16
Возраст перелома	0	62,2 [51;70]	63 [55;70]
ВАШ, см	0	49 [25;65]	72 [65;80]
Частота перелома поясничного отдела позвоночника (абс. число)	0	2	4
Частота перелома шейки бедра (абс. число)	0	3	5
Частота перелома луча в типичном месте (абс. число)	0	6	7

Пациентам групп ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с МС выполнена рентгенография грудного и поясничного отдела позвоночника, показавшая наличие изменений костных структур (табл. 5)

Таблица 5 – Рентгенологические изменения грудного и поясничного отделов позвоночника в группах исследования.

Параметры	Группы исследования, n=90	
	ХОБЛ, n=45	ХОБЛ+ МС, n=45
уменьшение рентгенопрозрачности, появление вертикальной исчерченности, уменьшение переднезаднего размеров тел позвонков с клиновидной деформацией, %	89,1	92,4
старые компрессионные переломы 4-5 поясничных позвонков, %	4,4	8,9

Наличие гиподинамии отметили все пациенты групп ХОБЛ и сочетания ХОБЛ и метаболического синдрома, на фоне отсутствия этого состояния у исследуемых группы контроля. Артериальная гипертензия выявлена у каждого (100%) пациента группы ХОБЛ+МС, и у 35,6% группы пациентов, страдающих только ХОБЛ.

При оценке выраженности клинических симптомов у пациентов разных групп, оцененных с использованием различных опросников (табл. 6) статистически значимых отличий между группами пациентов не выявлено только по жалобам на кашель и отделение мокроты.

Таблица 6 – Выраженность клинических симптомов проявлений ХОБЛ в группах пациентов, оцениваемых при помощи тестовых опросников ($M \pm m$)

Параметры		Пациенты с ХОБЛ, n=90		Достоверность различий по критерию Стьюдента, p (t)
		ХОБЛ, n=45	ХОБЛ+МС, n=45	
ВАШ (баллы)	Заложенность в грудной клетке	4,31±0,07	4,64±0,07	0,0013#
	Кашель	4,69±0,08	4,78±0,06	0,372002
	Мокрота	4,84±0,05	4,89±0,05	0,540464
	Одышка	3±0	3,29±0,07	0,00017#
	Боли	49,9±1,79	72,5±0,59	0,0001#
САТ (баллы)		28,31±0,3 5	30,13±0,1	0,0001#
mMRC, степень		2,98±0,02	3,29±0,07	0,0001#

Примечание: # – статистически значимые различия между пациентами группы ХОБЛ и группы сочетания ХОБЛ+МС.

По жалобам на заложенность в груди, одышке, шкалам САТ и mMRC различия составляют не более 5-7%. Жалоб на боли пациенты группы ХОБЛ+МС предъявляли в полтора раза больше, чем пациенты группы ХОБЛ (72,5 и 49,9 балла соответственно).

По большинству анамнестических показателей в группах пациентов ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с МС статистически значимых различий не выявлено, что позволяет сделать вывод о правомерности сравнения результатов по другим исследованным в работе блокам параметров.

3.2. Сравнительная оценка параметров метаболизма костной ткани в исследуемых группах

При исследовании показателей, отражающих активность процессов метаболизма костной ткани (табл. 7) у пациентов обеих групп, установлено их существенное отличие в абсолютном и статистическом выражении от уровня группы практически здоровых добровольцев.

Статистически значимая разница выявлена и между группами ХОБЛ и ХОБЛ+МС по всем показателям блока, кроме уровня остеокальцина.

Показатель плотности костной ткани – Т-критерий – наиболее низкий, соответствующий уровню остеопении, граничащей с остеопорозом был выявлен у пациентов группы ХОБЛ+МС (-1,93 SD). У пациентов группы ХОБЛ этот показатель также был ниже нормы (-1,64 SD), что соответствует уровню остеопении.

При изучении показателей, отражающих метаболизм костной ткани, установлено, что уровень С-концевого терминального телопептида (8,54 против 11,92 нг/мл), паратиреоидного гормона (16,38 и 22,19 пмоль/л) выше, а щелочной фосфатазы и остеопротегерина ниже, в среднем у пациентов группы ХОБЛ+МС, чем у пациентов группы ХОБЛ (28,57 и 32,08 Ед/л, 2,35 и 3,71 нмоль/л соответственно).

Таблица 7 – Показатели метаболизма костной ткани в исследуемых группах (Ме [Q1; Q3])

Параметры	Группы исследования, n=110			Достоверность различий по критерию Стьюдента, p (t)		
	Группа контроля, n=20	ХОБЛ, n=45	ХОБЛ+ МС, n=45	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Z-критерий, SD	1,66 [0,8;2,4]			0,0001*	0,0001**	0,0001#
T-критерий, SD		-1,64 [-2; -1,1]	-1,93 [-2,6; -1,5]			
С-концевой терминальный телопептид коллагена первого типа, нг/мл	0,34 [0,18;0,54]	8,54 [4,85; 12,53]	11,92 [5,19; 14,85]	0,0001*	0,0001**	0,0001#
Щелочная фосфатаза, Ед/л	82,4 [36;146]	32,08 [23,7;44,6]	28,57 [20,1;44]	0,0001*	0,0001**	0,0001#
Остеокальцин, нг/мл	28,05 [15;42]	10,2 [1,5;45,3]	8,22 [2;15]	0,0001*	0,0001**	0,1636
Остеопротегерин, нмоль/л	5,63 [4,34;7,01]	3,71 [1,1;7,8]	2,35 [0,3;3,9]	0,0001*	0,0001**	0,0001#
Паратиреоидный гормон, пмоль/л	5,08 [3,02;6,47]	16,38 [9,1;19,92]	22,19 [19,64; 24,91]	0,0001*	0,0001**	0,0001#

Примечание: p₁₋₂ – уровень значимости различий 1 и 2 группы, p₁₋₃ – уровень значимости различий 1 и 3 группы, p₂₋₃ – уровень значимости различий 2 и 3 группы; * - различия между группами 1 и 2 достоверны при p<0,001; ** - различия между группами 1 и 3 достоверны при p<0,001; # - различия между группами 2 и 3 достоверны при p<0,001.

3.3. Сравнительная оценка воспалительных и иммунологических маркеров в исследуемых группах

По блоку показателей, включающему воспалительные маркеры и маркеры иммунной защиты (табл. 8), уровень СРБ и ФНО- α в группах пациентов статистически значимо не отличались, в то время как от группы практически здоровых добровольцев у пациентов достоверные отличия выявлены.

Установленные статистически значимые различия уровня интерлейкинов достоверно выше у пациентов с сочетанием ХОБЛ+МС, чем у пациентов с ХОБЛ.

Известно, что резистин влияет на инициацию воспалительных реакций, активацию эндотелия и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, что выводит этот параметр в число наиболее значимых, его уровень в 2,5 раза был выше у пациентов с ХОБЛ обеих групп исследования в сравнении с практически здоровыми добровольцами. В группе ХОБЛ+МС на 11% выше, чем в группе ХОБЛ. Различия статистически значимы.

Таблица 8 – Уровни воспалительных и иммунологических маркеров в исследуемых группах (Me [Q1; Q3])

Параметры	Группы исследования n=110			Достоверность различий по критерию Стьюдента, p (t)		
	Группа контроля, n=20	ХОБЛ, n=45	ХОБЛ+ МС, n=45	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
СРБ, мг/л	1,85 [0,11;4,2]	4,59 [0,25;19,2]	3,89 [0,61;19,3]	0,0001*	0,0089**	0,5286
ФНО-α, пг/мл	4,66 [1,4;7,1]	14,8 [8,2;20]	15,13 [9;20,5]	0,0001*	0,0001**	0,6249
IL-4, пг/мл	4,92 [1,2;9,1]	14,94 [10,1;19,5]	16,76 [10;21,8]	0,0001*	0,0001**	0,0001#
IL-6, пг/мл	4,84 [1,8;7,6]	14,34 [7,3;19,6]	18,32 [8,9; 29,9]	0,0001*	0,0001**	0,0001#
IL-18, пг/мл	76,72 [27,19; 95,11]	143,6 [33,18; 240,4]	173,9 [111,68; 425,2]	0,0001*	0,0001**	0,0216#
Резистин, нг/мл	6,72 [4,5;11]	16,69 [12,7;19,3]	17,42 [14,5;21]	0,0001*	0,0001**	0,0375#

Примечание: Примечание: p₁₋₂ – уровень значимости различий 1 и 2 группы, p₁₋₃ – уровень значимости различий 1 и 3 группы, p₂₋₃ – уровень значимости различий 2 и 3 группы; * - различия между группами 1 и 2 достоверны при p<0,001; ** - различия между группами 1 и 3 достоверны при p<0,05; # - различия между группами 2 и 3 достоверны при p<0,05.

3.4. Сравнительная оценка биохимических маркеров и показателей общего анализа крови в исследуемых группах

По блоку параметров биохимического анализа крови, исследованных в нашей работе (табл. 9), достоверных отличий между группами пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ+МС не выявлено только по уровню липопротеидов низкой плотности (3,09 и 2,78 ммоль/л соответственно). Уровень глюкозы и общего холестерина у пациентов, страдающих ХОБЛ в сочетании с МС был выше, чем у пациентов, страдающих только ХОБЛ (7,58 и 5,32 ммоль/л ($p < 0,0001$), а также 6,16 и 4,42 ммоль/л соответственно ($p < 0,0001$)).

Уровень липопротеидов высокой плотности, напротив, существенно ниже у пациентов, с сочетанием ХОБЛ+МС, в сравнении с группой пациентов с ХОБЛ, а также контрольной группой (0,99 против 1,54 и 1,45 ммоль/л соответственно ($p < 0,001$)).

Таблица 9 – Результаты оценки параметров биохимического анализа крови в исследуемых группах (Me [Q1; Q3])

Параметры	Группы исследования n=110			Достоверность различий по критерию Стьюдента, p (t)		
	Группа контроля, n=20	ХОБЛ, n=45	ХОБЛ+ МС, n=45	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
НbA1c, %	3,65 [2;6]	4,47 [2;6,48]	7,47 [6,5;8]	0,0130*	0,0001**	0,0001#
Глюкоза, ммоль/л	4,97 [3,99;5,96]	5,32 [4,15;6,48]	7,58 [6;12]	0,0100*	0,0001**	0,0001#
Общий холестерин, ммоль/л	4,63 [3,56;6,2]	4,42 [3,17;5,89]	6,16 [3,21;7,24]	0,2652	0,0001**	0,0001#
Триглицериды, ммоль/л	1,23 [1;1,5]	1,42 [1;1,6]	2,08 [1,9;2,4]	0,0001*	0,0001**	0,0001#
ЛПНП, ммоль/л	3,55 [1,71;4,67]	3,09 [1,71;4,84]	2,78 [1,45;4,34]	0,0001*	0,0001**	0,0976
ЛПВП, ммоль/л	1,45 [0,86;2,11]	1,54 [0,86;2,23]	0,99 [0,12;2,23]	0,4193	0,0001**	0,0001#

Примечание: p₁₋₂ – уровень значимости различий 1 и 2 группы, p₁₋₃ – уровень значимости различий 1 и 3 группы, p₂₋₃ – уровень значимости различий 2 и 3 группы; * - различия между группами 1 и 2 достоверны при p<0,05; ** - различия между группами 1 и 3 достоверны при p<0,001; # - различия между группами 2 и 3 достоверны при p<0,001.

Результаты оценки параметров общего анализа крови (табл.10) выявлены статистически значимые различия между группами ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с МС и практически здоровыми добровольцами. Уровень гемоглобина был выше в группе ХОБЛ+ МС, чем в группе контроля (143 г/л против 135 г/л (p <0,001)). Также выявлены статистически значимые различия по уровню лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов между группой контроля и группой ХОБЛ (6,45 10⁹/л против 8,62 10⁹/л (p <0,001), 2,8% против 5,1%(p <0,001) и 7,4 % против 9% (p <0,001),

соответственно), а также группой контроля и группой ХОБЛ в сочетании с МС ($6,45 \cdot 10^{*9}/л$ против $8,4 \cdot 10^{*9}/л$ ($p < 0,001$), 2,8% против 6% ($p < 0,001$), 7,4% против 8,9% ($p < 0,001$), соответственно).

Так же выявлены статистически значимые по уровню эозинофилов между группами ХОБЛ в сочетании с МС и группой контроля (4,5 против 2,5% ($p < 0,001$), а также группой ХОБЛ (4,5 % против 3,3% ($p < 0,001$)).

Однако, значимость этих показателей для построения моделей прогноза влияния генетических мутаций и других клинических и лабораторных показателей на минеральную плотность костной ткани крайне низка.

Таблица 10 – Результаты оценки параметров общего анализа крови в исследуемых группах (Me [Q1; Q3])

Параметры	Группы исследования n=110			Достоверность различий по критерию Стьюдента, p (t)		
	Группа контроля, n=20	ХОБЛ, n=45	ХОБЛ+ МС, n=45	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Нв, г/л	135 [121;157]	141 [116;166]	143 [125;167]	0,0176	0,0001**	0,4447
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,42 [3,45;5,67]	4,6 [3,9;5,36]	4,6 [3,8;5,35]	0,1646	0,1796	0,9435
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,45 [4,1;10,9]	8,62 [5,2;18,3]	8,4 [5,1;15]	0,0001*	0,0001**	0,7015
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	245 [174;350]	235 [150;321]	239 [151;322]	0,4246	0,6368	0,6490
с/я нейтрофилы, %	62 [49;71]	67 [34;89]	66 [35;88]	0,0374	0,0546	0,8709
п/я нейтрофилы, %	2,8 [1;6]	5,1 [1;10]	6 [2;10]	0,0001*	0,0001**	0,0670
Эозинофилы, %	2,5 [1;5]	3,3 [0;7]	4,5 [2;8]	0,0639	0,0001**	0,0001#
Моноциты, %	7,4 [6;8]	9,0 [4;15]	8,9 [4;12]	0,0001*	0,0001**	0,6866
Базофилы, %	0,35 [0;1]	0,58 [0;1]	0,58 [0;1]	0,0936	0,0936	1,0000
Лимфоциты, %	32 [20,6;55,1]	27 [11;57,7]	26 [12;43]	0,0298	0,0090	0,6401
СОЭ, мм/ч	7,3 [2;18]	7,0 [2;10]	7,9 [6;10]	0,7840	0,4434	0,0346
Гематокрит, %	42 [35;56]	43 [35;55]	44 [35;54]	0,5844	0,3291	0,5664

Примечание: p₁₋₂ – уровень значимости различий 1 и 2 группы, p₁₋₃ – уровень значимости различий 1 и 3 группы, p₂₋₃ – уровень значимости различий 2 и 3 группы; * - различия между группами 1 и 2 достоверны при p<0,001; ** - различия между группами 1 и 3 достоверны при p<0,001; # - различия между группами 2 и 3 достоверны при p<0,001.

3.5. Сравнительная оценка параметров функции дыхания в исследуемых группах

Изучение функции внешнего дыхания показало, что параметры функции внешнего дыхания (табл. 11) в группах пациентов ХОБЛ и в сочетании ХОБЛ+МС не имеют статистически значимых различий, за исключением ФЖЕЛ (71,55% и 68,35% соответственно). Все другие показатели значимо отличаются от уровня группы контроля, и всего на несколько процентов, статистически не достоверно, в группах пациентов ХОБЛ и ХОБЛ+МС, что подтверждает правильность формирования групп, адекватность оценки других измеряемых показателей и достоверность сделанных в работе выводов.

Таблица 11 – Результаты оценки параметров функции внешнего дыхания (M±m)

Параметры	Группы исследования n=110			Достоверность различий по критерию Стьюдента, p (t)		
	Группа контроля, n=20	ХОБЛ, n=45	ХОБЛ+ МС, n=45	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ФЖЕЛ, л	2,7±0,16	1,99±0,1	1,77±0,09	0,0001*	0,0001**	0,1128
ФЖЕЛ, %	90,09±1,0 3	71,55±0,5 4	68,35±0,8 5	0,0001*	0,0001**	0,0001#
ОФВ1, л	2,3±0,13	1,18±0,06	1,11±0,05	0,0001*	0,0001**	0,3906
ОФВ1, %	87,52±1,2	66,88±2	63,53±1,0 6	0,0001*	0,0001**	0,1418
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	85,82±1,1 6	68,29±2,2 4	65,59±2,3 2	0,0001*	0,0001**	0,4067
ПОС, л/с	6,14±0,31	3,3±0,18	3,51±0,22	0,0001*	0,0001**	0,4625
МОС 25, л/с	5,53±0,28	2,05±0,19	2,26±0,21	0,0001*	0,0001**	0,4394
МОС 50, л/с	3,34±0,22	1,05±0,09	1,24±0,11	0,0001*	0,0001*	0,1867
МОС 75, л/с	1,51±0,13	0,53±0,04	0,66±0,06	0,0001*	0,0001*	0,0728

Примечание: p₁₋₂ – уровень значимости различий 1 и 2 группы, p₁₋₃ – уровень значимости различий 1 и 3 группы, p₂₋₃ – уровень значимости различий 2 и 3 группы; * - различия между группами 1 и 2 достоверны при p<0,001; ** - различия между группами 1 и 3 достоверны при p<0,001; # - различия между группами 2 и 3 достоверны при p<0,001.

3.6. Оценка взаимосвязи генетических мутаций с показателями минеральной плотности костной ткани

В то же время наибольший интерес вашей работе представляет оценка частоты генетических мутаций гена рецептора кальцитонина, CALCR=Pro447Leu и их взаимосвязей с параметрами минеральной плотности костной ткани, а также клиническими показателями, в частности, вероятностью патологических переломов.

Этот ген несет функцию контроля гомеостаза кальция, его взаимодействие с клеточным рецептором сопровождается снижением концентрации кальция в крови за счет ингибирования резорбции кости остеокластами, снижения реабсорбции кальция почками и снижения всасывания кальция в кишечнике. По данным, предоставленным нам лабораторией, выполнявшей анализ, возможны следующие варианты сочетания аллелей: Pro/Pro норма, ген функционирует в полном объеме, соответствие физиологической функции; Pro/Leu – замещена одна аллель, патологическая гетерозиготная мутация; Leu/Leu – замещены обе аллели, патологическая гомозиготная мутация. При варианте замещения нормальных аллелей снижается активность рецептора и чувствительность клеток-мишеней к действию гормона.

Установлено, что в исследованном нами контингенте пациентов и практически здоровых лиц распределение частоты встречаемости нормальных и патологических пар аллелей существенно отличается (рис. 4).

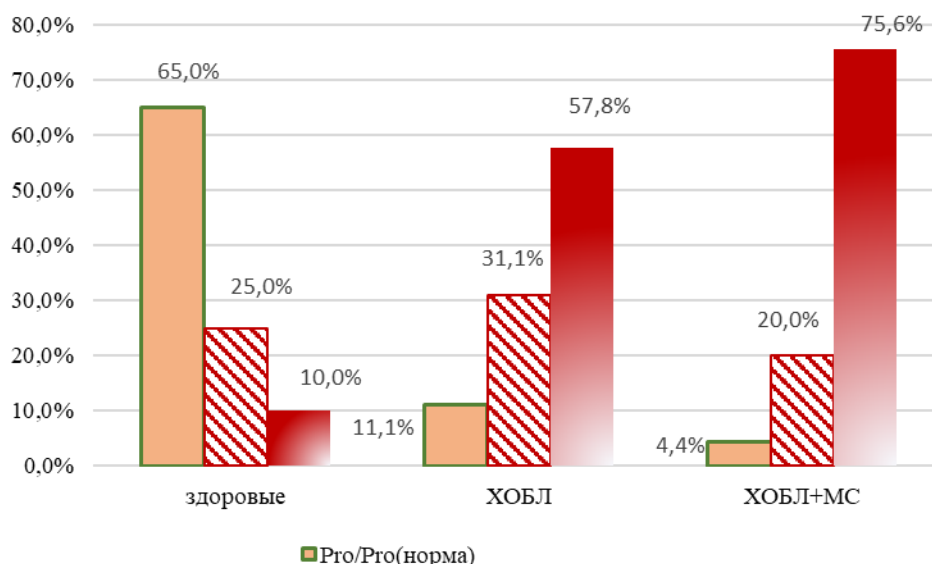


Рисунок 4 – Частота встречаемости мутаций гена рецептора кальцитонина у практически здоровых лиц и пациентов в группах исследования (%)

Соответствующее норме сочетание аллелей (Pro/Pro) характерно для 65,0% группы практически здоровых добровольцев. У больных с ХОБЛ такое сочетание встречается в 11,1% случаев, у пациентов с ХОБЛ коморбидных по МС только 4,4% случаев.

Закономерность частот встречаемости гомозиготных мутаций (Leu/Leu) обратно пропорциональна – в группе ХОБЛ+МС их 75,6% от численности обследованных, в группе ХОБЛ 57,8%, у практически здоровых добровольцев только 10,0%. Различия частот встречаемости одинаковых вариантов сочетания аллелей между группами наблюдения были статистически значимы.

Таким образом, нами установлен факт линейной зависимости высокой частоты встречаемости патологических сочетаний аллелей (Pro/Leu и Leu/Leu) у пациентов с коморбидным ХОБЛ метаболическим симптомом – в 7,6 раза чаще при сочетании ХОБЛ+МС в сравнении с практически здоровыми. Обратная зависимость характерна для частот встречаемости нормального сочетания аллелей (Pro/Pro) – у практически здоровых они встречаются 14,6 раза чаще, чем у пациентов с ХОБЛ+МС и 5,9 раза чаще, чем у пациентов с ХОБЛ.

3.7. Результаты дискриминантного анализа параметров в исследуемых группах

Выявленные закономерности сформировали план построения следующей части нашего исследования, а именно выявление с использованием дискриминантного анализа групп, наиболее подверженных изменению параметров в каждом из приведенных выше блоков, а именно метаболизма костной ткани, воспалительных и иммунологических маркеров, биохимического анализа крови, функции внешнего дыхания и анамнестических данных.

В приведенных ниже таблицах и рисунках приняты следующие понятия и обозначения. Первая стандартизированная функция различения F_1 (гипотеза – различия значимы, определенное сочетание аллелей генов оказывает влияние на уровень показателей), вторая стандартизированная функция различения F_2 (гипотеза – различия не значимы, сочетание аллелей генов не оказывает влияния на уровень показателей).

В таблице 12 представлены результаты расчетов коэффициентов классификации для показателей метаболизма костной ткани.

Таблица 12 – Коэффициенты классификационной функции для генетических мутаций по блоку параметров метаболизм костной ткани

Параметр оценки метаболизма костной ткани	Классифицирующий фактор – наличие генетических мутаций				
	нет	гетерозиготная мутация	гомозиготная мутация		
С- концевой терминальный телопептид коллагена 1 типа, нг/мл	-0,227091	0,139264	0,642652		
Остеокальцин, нг/мл	0,79784	0,700979	0,715187		
Щелочная фосфатаза, Ед/л	0,219609	0,250216	0,266512		
Остеопротегерин, пмоль/л	4,41732	5,14467	4,90983		
ПТГ, пмоль/л	2,27632	2,44242	2,30437		
Т-критерий, SD	-3,07439	-3,52931	-3,52146		
Константа	-36,0921	-42,9595	-45,0289		
дискриминантная функция	собственное значение	относительный процент	каноническая корреляция	лямбда Уилкса	Р-значение
F1 (различия значимы)	1,11986	92,28	0,72682	0,431341	0,0000*
F2 (различия НЕ значимы)	0,0936374	7,72	0,29261	0,91438	0,0958

Примечание: * – статистически значимые различия.

Установлено, что этот набор показателей статистически значимо позволяет дифференцировать (различать) наличие и форму мутаций гена CALCR.

Центроид класса, в который собраны данные исследуемых не имевших мутаций расположен вне зоны значений тех пациентов, которые имели мутации (рис. 5), наборы данных этого блока также не имеют наложений у имевших и не имевших мутации. Наборов данных, полученных у

исследуемых с гомо- или гетерозиготными мутациями имеют частичные пресечения. Наиболее значимые показатели, при оценке по величине коэффициентов дискриминации – уровень остеопротегерина (4,41 усл.ед.), Т-критерия (-3,07 усл.ед.) и ПТГ (2,27 усл.ед.).

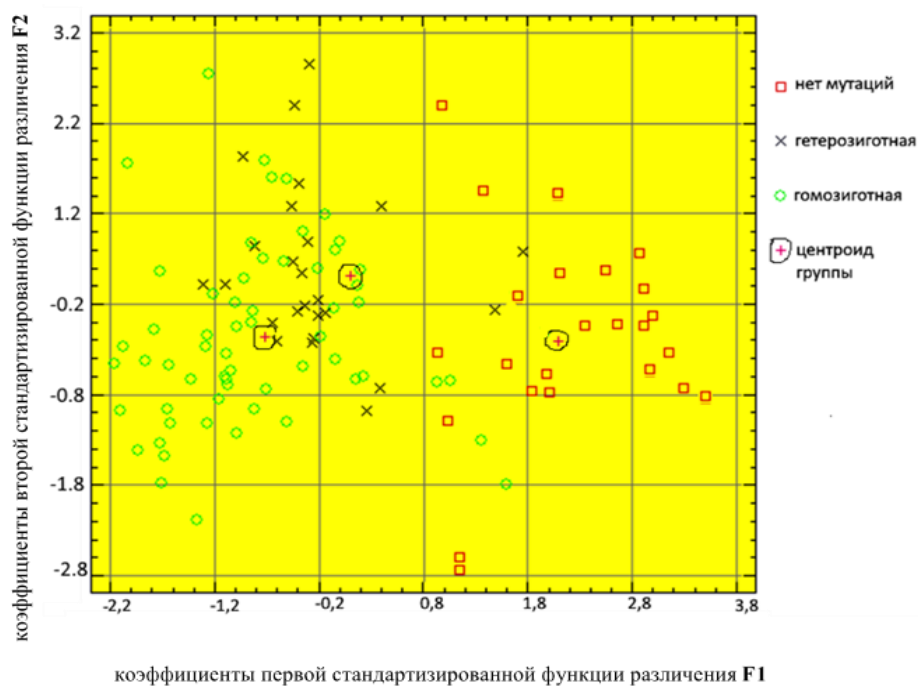


Рисунок 5 – Дискриминантная функция оценки различий признака мутации гена CALCR Pro447Leu по блоку параметров метаболизма костной ткани

В таблице 13 представлены результаты расчетов коэффициентов классификации для показателей, отражающих уровень воспалительных и иммунологических маркеров.

Таблица 13 – Коэффициенты классификационной функции для генетических мутаций по блоку параметров воспалительных и иммунологических маркеров

Иммунологические маркеры	Классифицирующий фактор – наличие генетических мутаций				
	нет	гетерозиготная	гомозиготная		
СРБ, мг/л	0,00443035	0,0371398	0,0869393		
ФНО- α , пг/мл	0,035307	-0,0173304	-0,0193797		
IL-4, пг/мл	0,00869518	0,0589895	-0,0471416		
IL-6, пг/мл	-0,0316825	0,102609	0,200767		
IL-18, пг/мл	0,0108973	0,019669	0,0198116		
Резистин, нг/мл	0,752756	1,04969	1,2433		
Константа	-5,28641	-11,4566	-14,6725		
дискриминантная функция	собственное значение	относительный процент	каноническая корреляция	лямбда Уилкса	P-значение
F1 (различия значимы)	0,85374	97,77	0,67864	0,529147	0,0000 *
F2 (различия НЕ значимы)	0,0194713	2,23	0,13820	0,980901	0,8470

Примечание: * – статистически значимые различия.

Центроид класса и набор данных для данных исследуемых не имевших мутаций значимо дискриминирует этот блок с данными пациентов, имевших мутации (рис. 6). Наборы данных, полученных у исследуемых с гомо- или гетерозиготными мутациями имеют частичные пресечения. Наиболее значим показателем, по величине коэффициента дискриминации в этом блоке является – уровень резистина (0,75 усл.ед.).

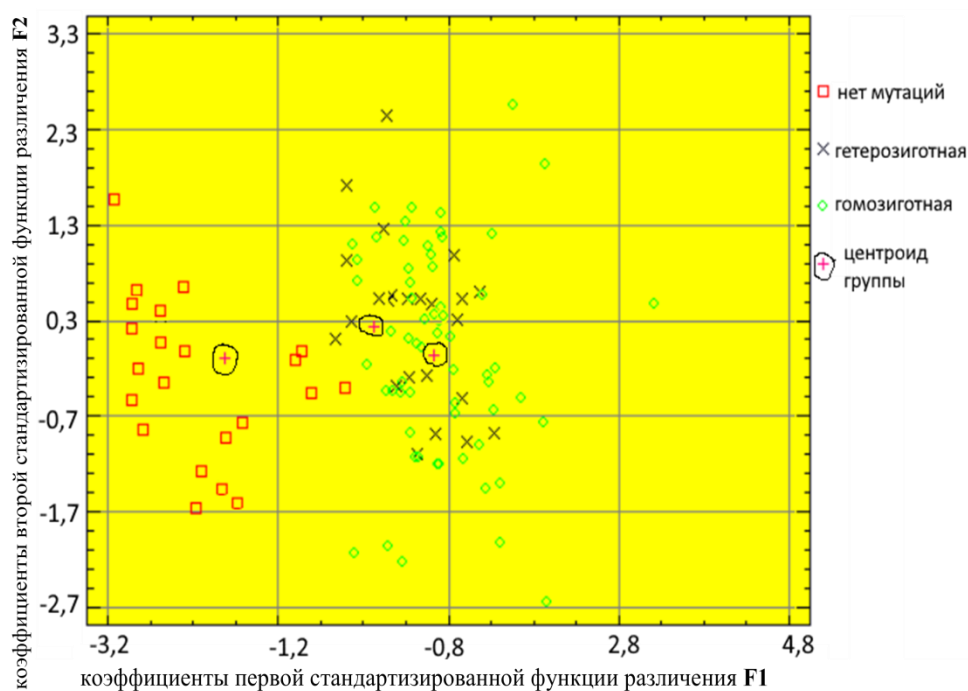


Рисунок 6 – Дискриминантная функция оценки различий признака мутации гена CALCR Pro447Leu по блоку параметров системные биомаркеры

В таблице 14 представлены результаты расчетов коэффициентов классификации для показателей биохимического анализа крови.

Таблица 14 – Коэффициенты классификационной функции для генетических мутаций по блоку параметров биохимического анализа крови

Параметр оценки биохимического анализа крови	Классифицирующий фактор – наличие генетических мутаций				
	нет	гетерозиготная	гомозиготная		
НbA1c, %	-0,850452	-0,683327	-0,480446		
Общий холестерин, ммоль/л	2,8022	2,60352	2,94264		
Триглицериды, ммоль/л	4,02382	4,56367	4,70952		
ЛПНП, ммоль/л	6,19593	4,74413	4,06318		
ЛПВП, ммоль/л	3,16474	3,85959	3,12534		
Глюкоза, ммоль/л	10,9967	10,3383	11,4596		
Константа	-35,8162	-35,3416	-37,4227		
дискриминантная функция	собственное значение	относительный процент	каноническая корреляция	лямбда Уилкса	Р-значение
F1 (различия значимы)	0,503967	85,07	0,57887	0,610895	0,0000*
F2 (различия НЕ значимы)	0,0884175	14,93	0,28502	0,918765	0,1150

Примечание: * – статистически значимые различия.

По этому блоку параметров набор данных имевших и не имевших генетических мутаций значимо дискриминирует (рис. 7). У исследуемых с гомо- или гетерозиготными мутациями имеют частичные пресечения наборов данных, не имевшие мутаций выделены в значимо отстоящий блок. Наиболее

значим показателем, по величине коэффициента дискриминации в этом блоке является – уровень глюкозы (10,99 усл.ед.) и липопротеины низкой плотности (6,19 усл.ед.).

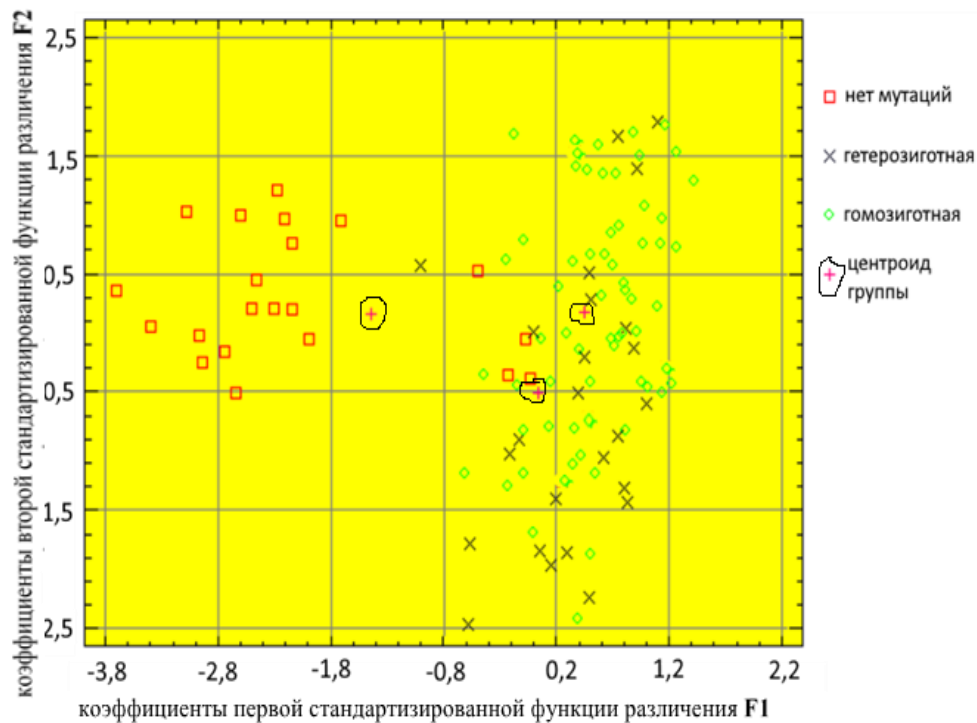


Рисунок 7 – Дискриминантная функция оценки различий признака мутации гена CALCR Pro447Leu по блоку параметров биохимического анализа крови

В таблице 15 представлены результаты расчетов коэффициентов классификации для параметров функции внешнего дыхания.

Таблица 15 – Коэффициенты классификационной функции для генетических мутаций по блоку параметров функции внешнего дыхания

Параметр оценки функции внешнего дыхания	Классифицирующий фактор – наличие генетических мутаций				
	нет	гетерозиготная	гомозиготная		
ФЖЕЛ, л	7,2163	7,10749	7,76768		
ФЖЕЛ, %	1,37971	1,30379	1,30551		
ОФВ1, л	-7,0313	-8,92191	-10,3022		
ОФВ1, %	-0,00396641	0,000895286	0,00262157		
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	0,536316	0,555948	0,537399		
ПОС, л/с	5,70741	6,39356	6,37578		
МОС 25, л/с	-6,69927	-8,07667	-7,4959		
МОС 50, л/с	-5,24073	-2,95147	-5,24621		
МОС 75, л/с	3,76962	0,643472	4,14498		
Константа	-76,4621	-68,8949	-67,9489		
дискриминантная функция	собственное значение	относительный процент	каноническая корреляция	лямбда Уилкса	Р-значение
F1 (различия значимы)	0,520235	84,28	0,58498	0,599604	0,0000*
F2 (различия НЕ значимы)	0,0970453	15,72	0,29742	0,911539	0,2988

Примечание: * – статистически значимые различия.

В этом блоке параметров центроиды наборов данных имевших и не имевших генетических мутаций значимо дискриминирует (рис. 8), однако имеются единичные пересечения отдельных исследуемых. Показатели этого блока следует признать не в полной мере применимыми для включения в функцию прогнозирования минеральной плотности костной ткани.

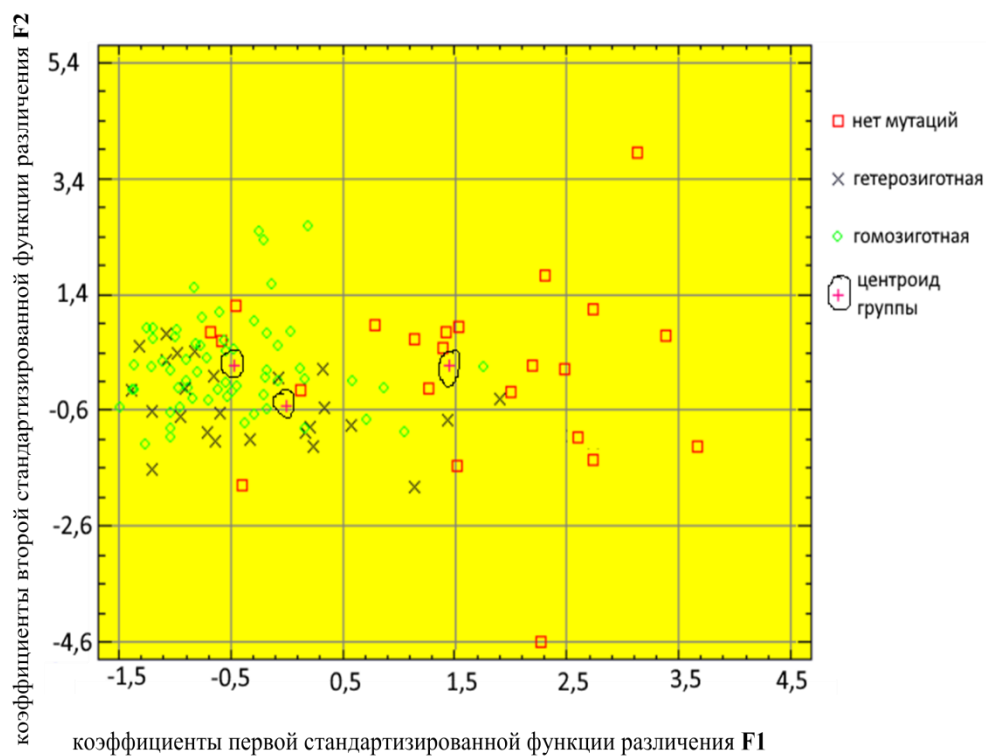


Рисунок 8 – Дискриминантная функция оценки различий признака мутации гена CALCR Pro447Leu по блоку параметров функции внешнего дыхания

В таблице 16 представлены результаты расчетов коэффициентов классификации для параметров анамнестического блока.

Таблица 16 – Коэффициенты классификационной функции для генетических мутаций по блоку анамнестических данных

Параметр оценки анамнестических данных	Классифицирующий фактор – наличие генетических мутаций				
	нет	гетерозиготная мутация	гомозиготная мутация		
Степень ХОБЛ	14,3363	16,0894	16,1395		
Длительность заболевания	0,929068	0,966572	1,00892		
Рост (см)	67,3248	67,1683	67,185		
Масса тела (кг)	-67,7584	-67,6359	-67,5955		
Индекс массы тела, кг/м ²	223,881	223,68	223,496		
Интерпретация ИМТ	-179,762	-180,602	-179,586		
Окружность талии, см	-5,02843	-5,02344	-5,02127		
Константа	-5866,8	-5847,26	-5849,55		
дискриминантная функция	собственное значение	относительный процент	каноническая корреляция	лямбда Уилкса	Р-значение
F1 (различия значимы)	0,629044	90,03	0,62140	0,573862	0,0000
F2 (различия НЕ значимы)	0,0696949	9,97	0,25525	0,934846	0,3202

Примечание: * – статистически значимые различия.

Расчеты и графическая интерпретация распределения параметров этого блока показали (рис.9), что центры наборов данных различимы, однако имеются практически полные наложения показателей исследуемых, имевших и не имевших мутации. Показатели этого блока следует исключить из набора, пригодного для расчета функции прогнозирования минеральной плотности костной ткани.

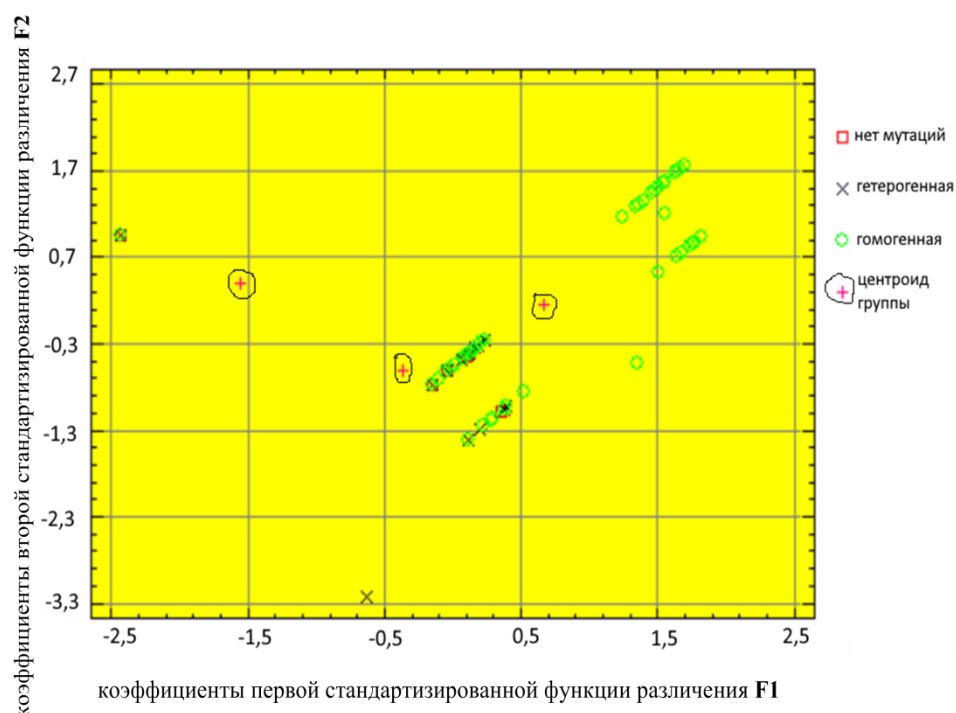


Рисунок 9 – Дискриминантная функция оценки различий признака мутации гена CALCR Pro447Leu по блоку анамнестических параметров

Расчетные коэффициенты и их графическая интерпретация распределения дискриминантной функции оценки различий признака мутации гена CALCR Pro447Leu по блоку параметров общего анализа крови показали, что центры классов не обладают различительными характеристиками (табл.17). Для каждого из трех вариантов сочетания аллелей гена коэффициенты находятся в смежных диапазонах.

Таблица 17 – Коэффициенты классификационной функции для генетических мутаций по блоку общий анализ крови

Параметр оценки общего анализа крови	Классифицирующий фактор – наличие генетических мутаций				
	нет	гетерозиготная мутация	гомозиготная мутация		
Нв, г/л	1,44191	1,47454	1,54636		
Эритроциты, $10^{12}/л$	13,4955	13,2814	12,7467		
Лейкоциты, $10^9/л$	1,13009	1,08877	1,20153		
Тромбоциты, $10^9/л$	0,235252	0,23151	0,235585		
нейтрофилы, с/я %	0,251021	0,277863	0,220166		
нейтрофиты, п/я %	0,521652	0,591547	0,860874		
эозинофилы, %	-0,575536	-0,67737	-0,483322		
моноциты, %	4,48747	4,96413	5,05895		
базофилы, %	-3,19034	-2,14376	-2,64625		
лимфоциты, %	0,719519	0,636339	0,67616		
СОЭ, мм/ч	-0,171952	-0,144026	-0,28226		
Гематокрит, %	2,61687	2,65216	2,75677		
Константа	-252,846	-260,606	-273,543		
дискриминантн ая функция	собствен ное значение	относительный процент	каноническ ая корреляция	лямбда Уилкса	Р- значение
F1 (различия значимы)	0,431113	79,43	0,54886	0,628595	0,0032
F2 (различия НЕ значимы)	0,111617	20,57	0,31688	0,89959	0,4653

Путем последовательного исключения из каждого блока параметров тех конкретных показателей, которые по данным наших расчетов в наименьшей степени подвержены влиянию генетических факторов отобраны четыре показателя, которые в наибольшей степени зависят от мутаций гена рецептора кальцитонина, CALCR=Pro447Leu. В их число вошли уровень паратиреоидного гормона, резистина, глюкозы крови и липопротеинов низкой плотности. С использованием именно этих показателей в качестве влияющих было построено регрессионное уравнение для прогноза величины минеральной плотности кости, оцениваемой по Т-критерию – количеству стандартных отклонений от среднего значения МПК здоровых лиц в возрасте 20-40 лет (рис.10).

Формула имеет вид:

$$\text{МПК}_{\text{прогноз}} = 2,295 - 0,149751 * \text{уровень паратиреоидного гормона} - 0,091207 * \text{уровень резистина} + 0,163271 * \text{уровень глюкозы крови} - 0,221643 * \text{уровень ЛПНП крови}.$$

Величины показателей, рассчитанных по этой формуле, для каждого из участвующих в нашем исследовании, позволили выявить средние значения коэффициента прогнозирования минеральной плотности костной ткани для трех групп:

когда МПК в норме (Т-критерий от +2,5 до – 0,9 SD) величина МПК_{прогноз} составляет +1,65 усл.ед. и более;

когда МПК соответствует остеопении (Т-критерий от -1 до – 2 SD) величина МПК_{прогноз} лежит в диапазоне от -1,7 до - 2,2 усл. ед.;

когда МПК соответствует пограничной с остеопорозом остеопении (Т-критерий менее – 2 SD) величина МПК_{прогноз} равна или менее 2,2 усл. ед. (рис. 10).

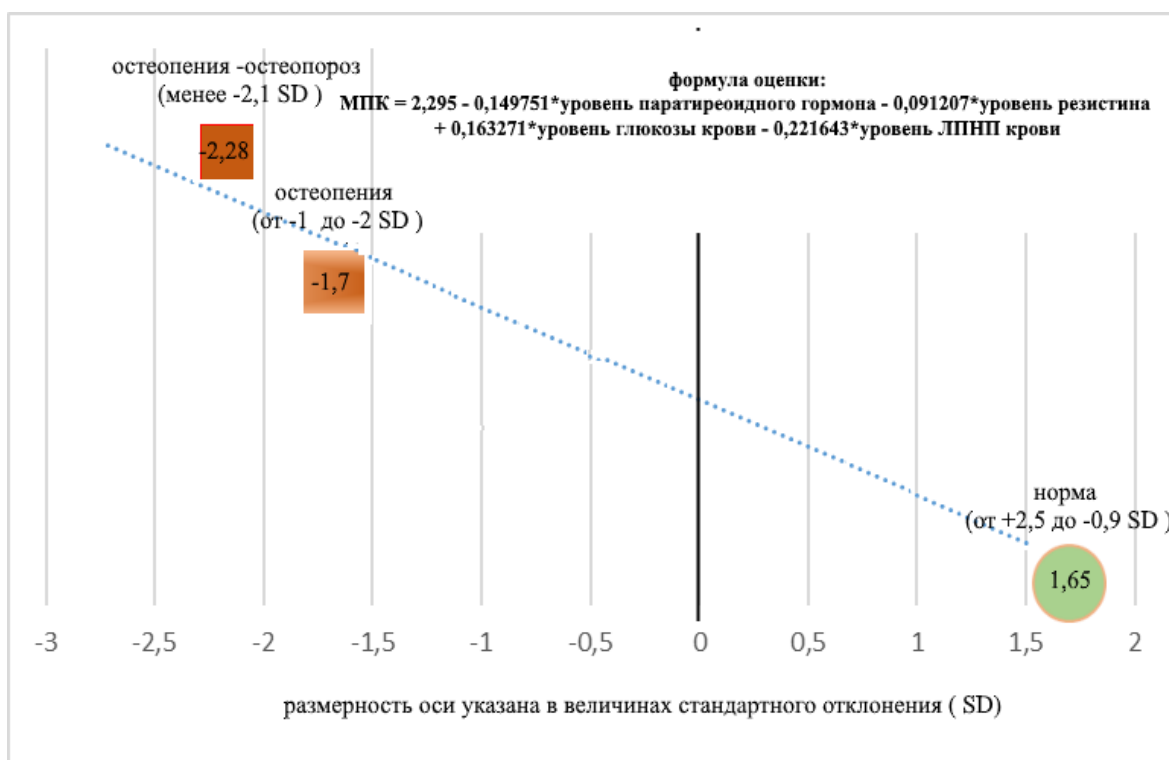


Рисунок 10 – Графическое представление модели расчетной функции прогнозирования минеральной плотности костной ткани по T-критерию.

В качестве иллюстрации возможного применения прогностической модели прогнозирования минеральной плотности костной ткани ниже приведены клинические примеры.

3.8. Клинические примеры

Клинический пример 1.

Больной Ч., 67 лет. Диагноз: Основной: ХОБЛ 2 с частыми обострениями, выраженными симптомами (CAT=26, mMRC ≥ 2). Осложнения: Пульмосклероз. ДН 0. Сопутствующие: Гипертоническая болезнь 2 ст., 3 ст., риск ССО 4.

При осмотре предъявлял жалобы на дыхательный дискомфорт при физической нагрузке, чувство нехватки воздуха, малопродуктивный кашель, повышение АД до цифр 180/100 мм.рт.ст., а также боли в области левого бедра, усиливающиеся при физической нагрузке

Оценка выраженности симптомов основного заболевания проводилась с применением шкал: ВАШ заложенности грудной клетки – 4 см, ВАШ кашля – 5 см, ВАШ мокроты – 5 см, ВАШ боли – 50 баллов, САТ – 26 баллов, mMRC – 3 балла.

Считает себя больным в течение 23 лет, частота обострений за последний год 2 раза, из них с госпитализацией – 2. Индекс курильщика 24 пачка/лет. В анамнезе перелом луча в типичном месте (производственная травма в 42 года).

При осмотре: Рост 1,68м., вес 70 кг, ИМТ 24,8 кг/м². Окружность талии – 80 см. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Тоны сердца ритмичны, приглушены. АД 160/90 мм.рт.ст. ЧСС 94 уд/мин. Грудная клетка обычной формы. Перкуторно над легкими коробочный звук. При аускультации дыхание жесткое, сухие рассеянные хрипы по всем легочным полям. ЧДД 18 в минуту. SpO₂ 95%. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 10x8x7 см. Периферических отеков нет. Физиологические оправления без особенностей.

Данные лабораторных методов обследования:

Общий анализ крови: эритроциты $4,89 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 147 г/л, лейкоциты $8,3 \times 10^9/л$, э – 5 %, п – 7 %, с – 74 %, л – 30,9 %, м – 10 %, тромбоциты – $256 \times 10^9/л$, СОЭ 4 мм/час, гематокрит 41%.

Исследование крови: глюкоза 5,07 ммоль/л, холестерин общий 5,06 ммоль/л, холестерин ЛПНП 1,73 ммоль/л, холестерин ЛПВП 1,45 ммоль/л, триглицериды 1,3 ммоль/л, HbA_{1c} - 4%, СРБ – 4,16 мг/л, ИЛ-4 – 13,3 пг/мл, ИЛ-6 11,6 пг/мл, ИЛ-18 – 185,4 пг/мл, ФНО-α – 11,9 пг/мл, резистин – 17,6 нг/мл.

Спирометрия: ОФВ₁ - 38,52 % должного, ФЖЕЛ - 69,72 % должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ - 55,24 % должного.

ЭКГ: ритм синусовый правильный, ЧСС 94 уд в мин., ЭОС отклонена вправо. БПНПГ.

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): Легочные поля без очаговых и инфильтративных теней. Легочный рисунок усилен за счет перибронхиального пневмосклероза. Корни уплотнены. Синусы свободны.

Для оценки МПКТ была применена разработанная прогностическая модель:

$$\text{МПК прогноз} = 2,295 - 0,149751 * 14,7 - 0,091207 * 17,6 + 0,163271 * 5,07 - 0,221643 * 1,73 = -1,07$$

Спрогнозированная МПКТ составила -1,07 усл.ед. Полученный показатель не попадает в обозначенный выше диапазон прогноза. Однако, учитывая жалобы пациента, основное заболевание, а также отрицательное значение данного показателя, было принято решение о необходимости расширения спектра обследований с целью уточнения диагноза. Пациент был направлен на проведение денситометрии проксимального отдела бедренной кости слева, а также генетическое исследование МПКТ. Согласно данным денситометрии Т-критерий проксимального отдела бедренной кости слева составил -1,9 SD, что соответствует остеопении, а данные генетического анализа МПКТ показали наличие гетерозиготной мутации Pro/Leu. Пациент консультирован врачом-ревматологом. Лечение скорректировано, рекомендации даны.

Клинический пример 2.

Больной К., 65 лет. Диагноз: Основной: ХОБЛ 3 с частыми обострениями, выраженными симптомами (CAT=34, mMRC ≥ 2). Осложнения: Пульмосклероз. ДН 0. Сопутствующие: Гипертоническая болезнь 2 ст., 3 ст., риск ССО 4. Ожирение 2 степени (ИМТ 35,26 кг/2) экзогенно-конституционального генеза.

При осмотре предъявлял жалобы на одышку при физической нагрузке, повышение АД до цифр 180/100 мм.рт.ст., а также боли в области поясничного отдела позвоночника, чувство скованности в данном отделе.

Оценка выраженности симптомов основного заболевания проводилась с применением шкал: ВАШ заложенности грудной клетки – 5 см, ВАШ кашля – 4 см, ВАШ мокроты – 5 см, ВАШ боли – 70 баллов, САТ – 34 балла, mMRC – 3 балла.

Считает себя больным в течение 15 лет, частота обострений за последний год 2 раза, из них с госпитализацией – 1. Индекс курильщика 16 пачка/лет. В анамнезе перелом луча в типичном месте (бытовая травма в 60 лет).

При осмотре: Рост 1,65 м., вес 96 кг, ИМТ 35,26 кг/м². Окружность талии – 95 см. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Тоны сердца ритмичны, приглушены. АД 140/80 мм.рт.ст. ЧСС 83 уд/мин. Грудная клетка бочкообразной формы. Перкуторно над легкими коробочный звук. При аускультации дыхание жесткое, ослабленное, сухие рассеянные хрипы по всем легочным полям. ЧДД 18 в минуту. SpO₂ 95%. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Периферических отеков нет. Физиологические оправления без особенностей.

Данные лабораторных методов обследования:

Общий анализ крови: эритроциты $3,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 129 г/л, лейкоциты $7,5 \times 10^9/л$, э – 6 %, п – 8 %, с – 81 %, л – 38,2 %, м – 8,7 %, тромбоциты – $246 \times 10^9/л$, СОЭ 9 мм/час, гематокрит 50%.

Исследование крови: глюкоза 6,64 ммоль/л, холестерин общий 6,25 ммоль/л, холестерин ЛПНП 2,7 ммоль/л, холестерин ЛПВП 0,9 ммоль/л, триглицериды 2,4 ммоль/л, HbA_{1c} -6,5%, СРБ – 3,1 мг/л, ИЛ-4 – 12,8 пг/мл, ИЛ-6 17,9 пг/мл, ИЛ-18 – 122,5 пг/мл, ФНО-α – 17,4 пг/мл, резистин – 16,3 нг/мл.

Спирометрия: ОФВ₁ - 41,35 % должного, ФЖЕЛ - 68,13 % должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ - 60,69 % должного.

ЭКГ: ритм синусовый правильный, ЧСС 83 уд в мин., ЭОС горизонтальное положение.

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): Объем легких увеличен. Легочный рисунок усилен за счет перибронхиального пневмосклероза. Корни уплотнены. Синусы свободны.

Для оценки МПКТ была применена разработанная прогностическая модель:

$$\text{МПК прогноз} = 2,295 - 0,149751 * 21,53 - 0,091207 * 16,3 + 0,163271 * 6,64 - 0,221643 * 2,7 = -1,9$$

Спрогнозированная МПКТ составила -1,9 усл.ед. Полученный показатель попадает в обозначенный выше диапазон прогноза от -1,7 до - 2,2 усл. ед., что соответствует критериям остеопении. Однако, учитывая жалобы пациента, основное заболевание, а также значение данного показателя, было принято решение о необходимости расширения спектра обследований с целью уточнения диагноза. Пациент был направлен на проведение денситометрии поясничного отдела позвоночника, а также генетическое исследование МПКТ. Согласно данным денситометрии T-критерий поясничного отдела позвоночника составил -2,6 SD, что соответствует остеопорозу, а данные генетического анализа показали наличие патологической гомозиготной мутации Leu/Leu. Пациент консультирован врачом-ревматологом. Лечение скорректировано, рекомендации даны.

Сформулированное выше правило позволяет практическому врачу используя ограниченный набор диагностических маркеров с минимальными затратами времени принять решение о необходимости расширения объема диагностических процедур, в том числе и выполнении генетического исследования, а также выборе адекватной схемы персонифицированной терапии пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучение МПКТ у больных ХОБЛ коморбидных по метаболическому синдрому имеет теоретический и практический интерес, обусловленный распространенностью остеопенических и остеопоротических нарушений и повышенным риском переломов [51, 79, 103, 116]. Большое значение играет социальная значимость остеопороза, обусловленная инвалидизацией или снижением трудоспособности работающего населения, смертностью лиц пожилого возраста, денежными и другими материальными затратами в области здравоохранения [18, 19, 95]. Критическим звеном, составляющим патогенетическую основу ХОБЛ и МС, служит системный воспалительный процесс, приводящий к ухудшению течения ХОБЛ и нарастанию костной резорбции [131, 167]. Зачастую, клиническая симптоматика остеопенического синдрома у пациентов отсутствует либо ее проявления не специфичны, в связи с чем в литературе остеопороз называют «немой» эпидемией [23, 125].

Абдоминальное ожирение, дислипидемия, гипергликемия и гипертония являются основой метаболического синдрома, оказывая влияние на МПКТ [271]. Исследования показали, что абдоминальное ожирение приводит к возникновению остеопенического синдрома [96, 180]. Дислипидемия участвует в ингибировании дифференцировки остеобластов и усилении остеокластогенеза [164]. Высокий уровень глюкозы крови способствует накоплению конечных продуктов гликирования, которые приводят к образованию неферментативных поперечных сшивок в коллагене, уменьшающих пластичность матрицы, в связи с чем кость разрушается [72]. Вклад артериальной гипертензии в развитие остеопенических нарушений многогранен. Артериальная гипертензия связана с высоким потреблением хлорида натрия (NaCl), что вызывает увеличение экскреции кальция с мочой (гиперкальциурия) [286], вследствие конкуренции между ионами натрия и кальция в проксимальных канальцах почек [201]. Нарушение сосудодвигательного тонуса артериол в виде усиления вазоконстрикции или

ослабления вазодилатации, нарушение микроструктуры капиллярных артериол в виде увеличения соотношения между толщиной сосудистой стенки и просветов данного сосуда, уменьшение плотности капилляров и сокращение суммарной поверхности обменных сосудов – все это формирует гипоперфузию костной ткани [56].

В проведенной нами работе представлены материалы обследования 90 пациентов, которые были разделены на две равные по численности группы по 45 человек, страдающие хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелого и тяжелого течения. В исследование не включались лица, соответствующие критериям исключения. Вторую группу составили лица с сопутствующим МС. Средний возраст пациентов варьировал в диапазоне от 48 до 70 лет. Длительность заболевания составляла от 4 до 29 лет. 66 пациентов из 90 курили: индекс курильщика в исследуемых группах составлял $11,2 \pm 1,5$ и $11,8 \pm 1,03$ пачка/лет соответственно. Анамнез низкоэнергетических переломов отягощен у 27 человек: у 11 человек группы ХОБЛ и 16 человек группы ХОБЛ с МС. Недостаточная физическая активность – гиподинамия - как независимый предиктор уменьшения МПКТ [14, 99] отмечены у 100% участников исследования.

У пациентов исследуемых групп, проводившаяся оценка клинических симптомов заболевания, таких как заложенность в грудной клетке, кашель, мокрота, одышка, показала, что в группе ХОБЛ коморбидных по МС активность вышеуказанных проявления выше, за исключением кашля и мокроты. Полученные данные можно объяснить тем, что у коморбидных по метаболическому синдрому пациентов значительно снижена толерантность к физической нагрузке, ограничена двигательная активность, что способствует развитию ожирения [7].

Спирометрическая оценка показателей функции внешнего дыхания показала, что в группе коморбидных по МС пациентов уровень ФЖЕЛ ниже (68,35%). Это можно объяснить тем, что у больных ХОБЛ, страдающих абдоминально-висцеральным ожирением, довольно высокие вентиляционные

требования: из-за высокого стояния диафрагмы нормальная легочная вентиляция затруднена, и сила дыхательной мускулатуры снижена [168].

Оценка метаболизма костной ткани включала в себя определение маркеров костной резорбции (С-концевой терминальный телопептид коллагена 1 типа), костеобразования (остеокальцин, щелочная фосфатаза, регуляторов остеокластогенеза (остеопротегерин), а также системных регуляторов ремоделирования костной ткани (паратиреоидный гормон). Исследование показало, что у пациентов коморбидных по МС по сравнению с группой ХОБЛ без МС, имеются достоверные различия по всем вышеуказанным показателям, за исключением уровня остеокальцина. Основным маркером ремоделирования костной ткани с усилением деструкции - С-концевой терминальный телопептид коллагена 1 типа - значительно повышен у коморбидных по МС пациентов (11,92 нг/мл). Низкий уровень остепротегерина у коморбидных пациентов (2,35 нмоль/л) не может быть полноценным звеном цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG, в результате чего подавление апоптоза остеокластов не возникает и запускается процесс костной резорбции.

Повышение уровня ПТГ в группе пациентов с МС (22,19 пмоль/л) говорит о развитии вторичного гиперпаратиреоза. Основные регуляторы синтеза и секреции ПТГ представлены такими элементами как кальций, фосфор сыворотки крови, 25(OH)D и магний. В Норвежском когортном одномоментном исследовании оценен уровень ПТГ у 1017 пациентов с морбидным ожирением [219], 68 % которых имели метаболический синдром. У пациентов с метаболическим синдромом [217] отмечено более низкое содержание магния в сыворотке крови ($p < 0.001$) и более высокий уровень ПТГ ($p = 0.067$), а средний уровень 25(OH)D в группах с и без метаболического синдрома не имел различий. Кроме того, среди пациентов с более высоким уровнем ПТГ (2ой- 4ый квартили) была обнаружена большая встречаемость метаболического синдрома (ОР 1.47; 2.33 и 2.09 для каждого из квартилей соответственно). Оценка МПКТ показала, что Т-критерий ниже

в группе ХОБЛ с МС и составляет $-1,93 SD$, что находит свое клиническое выражение в предъявляемых жалобах пациентов на боли в костных структурах. Болевой синдром можно объяснить мелкими костными микропереломами и раздражением периоста. Боль в пораженном грудном отделе позвоночника может ограничивать дыхательные экскурсии и усиливать дыхательную недостаточность у пациентов.

Хронический воспалительный процесс является консолидирующим звеном между МС и ассоциированным с ним заболеваниями [34], охватывающим не только местные воспалительные реакции, но и системный процесс, которое, в отличие от локального, более демонстративно и доступно для лабораторного определения. Проводимые иммунологические исследования доказывают, что разные заболевания с различной клинической картиной имеют общий патогенез, с вовлеченными в него иммунокомпетентными клетками, цитокинами и рецепторами [57].

Высокие показатели уровней воспалительных цитокинов (ИЛ-4 16,76 пг/мл, ИЛ-6 18,32 мг/мл, ИЛ-18 173,9 пг/мл) в группе коморбидных по МС пациентов доказывают главенствующую роль системного воспаления. До 30% циркулирующего ИЛ-6 – провоспалительного цитокина - синтезируется жировыми клетками, и его секреция в висцеральной жировой ткани в несколько раз выше, чем в подкожной. Он играет ключевую роль в развитии инсулинорезистентности, а также ухудшает течение артериальной гипертензии за счет избыточного формирования коллагена в сосудистой стенке [145, 172, 205]. Установлено, что после приема пищи подъем уровня ИЛ-6 коррелирует с уровнями глюкозы в сыворотке. Более высокие уровни ИЛ-6 отмечались у лиц с ожирением, особенно абдоминальным [22].

ИЛ-18, описанный в ряде исследований [154, 177], признан важным регулятором врожденных и приобретенных иммунных реакций. Он играет роль в дестабилизации атеросклеротических бляшек [144], а у пациентов с гипергликемией, которая запускает окислительный механизм, уровень его значительно повышен [173]. Установлено, что повышенный уровень ИЛ-18

является независимым предиктором развития метаболического синдрома, его концентрация как у мужчин, так и у женщин достоверно связана с рядом показателей метаболического риска, включая ИМТ, окружность талии, уровень триглицеридов, уровень ЛПВП, артериальным давлением и уровнем инсулина натощак [137], и циркулирующие уровни IL-18, IL-6 прогрессивно увеличиваются с увеличением числа метаболических признаков. ИЛ-18 функционирует как плеiotропный провоспалительный цитокин, играющий раннюю роль в каскаде воспаления. ИЛ-18 способен стимулировать выработку ИЛ-6 [177]. Повышение уровня ИЛ-4 как противовоспалительного цитокина является результатом ответной реакции на синтез провоспалительных элементов.

Статистически значимое повышение уровня резистина (17,42 нг/мл) у коморбидных по МС пациентов лишь подтверждает факт того, что жировая ткань является метаболически активным органом. Существуют данные, говорящие о том, что уровень данного адипокина повышен у курящих лиц [9]. Резистин играет ключевую роль в развитии инсулинорезистентности, сердечно-сосудистых катастроф и развитии атеросклероза.

Биохимический анализ крови у коморбидных по МС пациентов показал отличия по уровню глюкозы крови (7,58 ммоль/л), общего холестерина (6,16 ммоль/л), триглицеридов (2,08 ммоль/л), ЛПВП (0,99 ммоль/л), гликированного гемоглобина (7,47%). Дислипидемия как ключевой фактор метаболического синдрома находится под влиянием плеiotропного действия ИЛ-6, который несет ответственность за липидные нарушения. Описанное ранее повышение уровня резистина отражает наличие дислипидемии, причем повышение уровня резистина необходимо рассматривать как фактор риска прогрессирования дислипидемии [295].

Быстро развивающиеся исследования генетики нашли свое практическое применение в здравоохранении и в настоящее время являются перспективным направлением современной медицины. Это обусловлено присутствием генетического компонента в структуре многих заболеваний.

Причем патология может вызываться мутацией одного аллеля гена, комбинацией мутаций двух аллелей или сложным взаимодействием множества факторов, известных как полигенные заболевания. Знание роли «генов восприимчивости» в медицине позволяет прогнозировать прогрессирование болезни в неблагоприятных условиях, пока мутантные аллели этих генов не мешают нормальному функционированию организма после рождения. Используя профессиональную методологию интерпретации результатов молекулярных исследований, мы можем точно определить гены, ответственные за наследственные заболевания, а также гены, которые повышают риск их развития [69].

Поэтому к одной из причин, инициирующей изменение процесса минерализации костной ткани, можно отнести изменение генов, кодирующих белки, принимающих участие в этом процессе.

Ввиду отсутствия в доступных к изучению источниках информации данных о связи между полиморфизмом гена рецептора кальцитонина и изменением МПКТ у пациентов с ХОБЛ, нами был выбран для изучения именно этот ген. В норме функция гена рецептора кальцитонина (CALCR (его синонимы -CRT; CT-R; CTR; CTR1)) заключается в кодировании рецептора гормона кальцитонина, который влияет на гомеостаз кальция. Взаимодействуя с рецептором, кальцитонин обеспечивает снижение уровня кальция в крови за счет подавления резорбции кости остеокластами, уменьшения всасывания кальция почками и кишечнике.

В биохимическом эквиваленте полиморфизм (C1377T, Pro447Leu) гена рецептора кальцитонина заключается в замене нуклеотида цитозина на тимин, что приводит к замене аминокислоты пролина на лейцин в белке.

Обозначены варианты сочетания аллелей: Pro/Pro- немутантный аллель с физиологическими функциями, Pro/Leu и Leu/Leu - мутантные аллели с патологическими функциями. Тип наследования данной мутации – аутосомно-доминантный, то есть для развития заболевания нужно унаследовать один мутантный вариант гена от одного из родителей. На

молекулярном уровне эффекты мутации заключаются в снижении активности рецептора, и, как следствие, снижении чувствительности клеток-мишеней к действию кальцитонина, что приводит к снижению плотности костной ткани, развитию переломов.

У пациентов с ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом нормальное сочетание аллелей встречается в 4,4% случаев, гомозиготная патологическая аллель – в 75,6%, а низкоэнергетические переломы у 16 пациентов из 45, то есть, у каждого третьего. Проведенный дискриминантный анализ показал, что основными показателями, влияющими на состояние МПКТ в совокупности с генетическими детерминантами, являются: остеопротегерин (4,41 усл.ед.), Т-критерий (-3,07 усл.ед.), ПТГ (2,27 усл.ед.), резистин (0,75 усл.ед.), глюкоза (10,99 усл.ед.), ЛПНП (6,19 усл.ед.). Опираясь на полученные данные, была разработана формула для прогностической оценки МПКТ.

Своевременная ранняя диагностика изменений МПКТ у коморбидных пациентов представляет серьезную медико-социальную задачу. Это продиктовано в первую очередь отсутствием какого-либо возрастного ценза для возникновения переломов у коморбидных пациентов, находящихся под влиянием факторов риска. Если низкоэнергетический перелом случается у работающего лица, это в первую очередь экономические (расходы на оплату сроков временной нетрудоспособности, лекарственная терапия (профилактика венозных тромбозов у лиц с переломами нижних конечностей), оперативное вмешательство при необходимости) и трудовые потери (нахождение на больничном листе, перераспределение обязанностей на кадровый состав), снижение качества жизни, которое в среднем восстанавливается через 12-24 месяца в зависимости от локализации перелома, изменение мобильности, социальной активности.

Остеопоротические переломы у лиц пожилого возраста (60-74 года согласно возрастной классификации по ВОЗ) являются важной проблемой общественного здравоохранения из-за их высокой распространенности и

связанных с ними клинических последствий. Гиподинамия, развивающаяся при длительной иммобилизации пациента, приводит к дополнительной ускоренной потере костной массы и веса, снижению мышечной массы (развитию саркопении), что усугубляет течение заболевания.

Длительное нахождение в горизонтальном положении (у лиц с переломом шейки бедра, позвоночного столба) приводит к развитию застойных явлений в легких, нарушению мукоцилиарного клиренса и развитию пневмонии, что удлиняет пребывание в стационаре и повышает затраты на лечение. Утрата способности к самообслуживанию требует постороннего дополнительного ухода, необходимого для профилактики развития застойных явлений в легких, а также проведения противопролежневых мероприятий. Имеются убедительные доказательства того, что остеопоротический перелом увеличивает риск будущих переломов [282]. Преждевременная смертность после переломов также хорошо известна, особенно при переломах бедра и позвонков [132]. Показатели смертности в течение первого года после перелома бедренной кости составляют от 12 до 40%, причем данный показатель выше у мужчин [40]. Особенно высока летальность в течение первых 6 месяцев после перелома, которая на 5-20% выше по сравнению с этим показателем у лиц того же возраста без переломов [36].

Учитывая вышесказанное, вспомним высказывание Гиппократ: «Болезнь легче предупредить, чем лечить». Применимо к современным реалиям, превентивные мероприятия должны начинаться на этапе амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения. Большое внимание должно уделяться санитарному просвещению населения с помощью санитарных бюллетеней и школ, повествующих об отказе от табакокурения, опасности избыточной массы тела и ожирения, гиподинамии, направленных на модификацию образа жизни пациента. Установлено, что у курильщиков и лиц, злоупотребляющих алкоголем, происходит потеря костной массы на 25%, а скорость ее снижения под влиянием алкоголя примерно в 2 раза выше,

чем в норме. Отсутствие осевой нагрузки приводит к замедлению анаболических процессов, снижению активности остеобластов и повышению костной резорбции остеокластами.

Важно добиваться длительного нахождения пациентов с ХОБЛ любой стадии в состоянии ремиссии путем использования медикаментозных и немедикаментозных методов лечения для предотвращения ремоделирования бронхолегочного дерева, изменения дренажной функции бронхов, а также развития эмфиземы легких. Выявление у пациентов с ХОБЛ метаболического синдрома не вызывает затруднений ввиду нахождения данной категории граждан в III группе диспансерного наблюдения пожизненно.

Изменения МПКТ в виде развития остеопении и остеопороза у коморбидных пациентов являются метаболическими и находятся под влиянием множества факторов. Данные заболевания связаны с возрастающим процентом инвалидизации, несущей серьезную проблему здравоохранению во всем мире. Состояние проблемы отягощает несвоевременность постановки диагноза и начала терапии. Поэтому на современном этапе во главу угла становится поиск специфичных и доступных маркеров остеопороза, позволяющих обнаружить предпосылки развития заболевания до его клинической манифестации у пациентов группы риска и определения тактики ведения больного.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов ХОБЛ с метаболическим синдромом по сравнению с пациентами ХОБЛ без метаболического синдрома на фоне значимо выраженных клинических и функциональных изменений показателей наблюдается снижение ФЖЕЛ ($68,35 \pm 0,85\%$), увеличение массы тела ($99,73 \pm 9,71$ кг), индекса массы тела ($34,95 \pm 2,78$ кг/м²), окружности талии ($97,1 \pm 3,12$ см), снижение уровня минеральной плотности костной ткани (Т-критерий $-1,93$ SD).

2. Патогенетической особенностью при формировании коморбидной патологии является выраженное системное воспаление, что проявляется достоверно высоким уровнем воспалительных цитокинов (ИЛ-4 в 4,1 раза, ИЛ-6 в 1,3 раза, ИЛ-18 в 1,2 раза), адипокина (резистина в 1,1 раза) в группе больных ХОБЛ с МС, что выражается нарушением метаболизма костной ткани (увеличение в 1,4 раза С-концевого терминального телопептида коллагена первого типа и в 1,3 раза ПТГ, снижение в 1,6 раза остеопротегерина).

3. В группе ХОБЛ в сочетании с МС достоверно чаще встречается гомозиготный полиморфизм (75,6%) гена рецептора кальцитонина (CALCR=Pro447Leu). Установлен факт линейной зависимости высокой частоты патологических сочетаний аллелей (Pro/Leu, Leu/Leu) в 7,6 раза чаще в сравнении с практическими здоровыми. И обратная зависимость для частоты встречаемости нормального сочетания аллелей (Pro/Pro)- у практически здоровых в 14,6 раза чаще, чем у пациентов ХОБЛ с МС.

4. Установлены взаимосвязи связи между уровнем ПТГ (2,27 усл.ед.), резистина (0,75 усл.ед.), глюкозы крови (10,99 усл.ед.) и ЛПНП (6,19 усл.ед.) у больных с полиморфизмом гена рецептора кальцитонина (CALCR=Pro447Leu), влияющие на МПКТ.

5. Разработан алгоритм прогноза величины МПКТ с расчетом коэффициента по Т-критерию (при Т-критерии $-1,7$ до $-2,2$ усл.ед. МПКТ соответствует остеопении, пограничной с остеопорозом остеопении – при Т-

критерии $\leq -2,2$ усл.ед.) на основании показателей паратиреоидного гормона, резистина, глюкозы крови и липопротеинов низкой плотности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью раннего выявления остеопороза у больных ХОБЛ необходимо учитывать наличие коморбидной патологии в виде МС, утяжеляющего течение ХОБЛ, выраженность системного воспаления, способствующих снижению МПКТ.

У пациентов с ХОБЛ на фоне метаболического синдрома целесообразно определять полиморфизм гена рецептора кальцитонина (CALCR=Pro447Leu) для раннего проведения лечебно-диагностических мероприятий.

Предложенный способ прогнозирования степени нарушений МПКТ может быть использован для определения риска развития остеопороза или остеопении с учетом выявления полиморфизма гена рецептора кальцитонина (CALCR=Pro447Leu).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным в дальнейших разработках является комплексный подход в оценке состояния минеральной плотности костной ткани на всех этапах наблюдения на коморбидным пациентом с учетом полиморфизма генов, ответственных за метаболизм костной ткани. При сборе анамнеза, жалоб и данных методов обследования важно оценить вероятность развития поражения костных структур и определить алгоритм ведения пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С. Н. Патолофизиология обострений хронической обструктивной болезни легких / С. Н. Авдеев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Том 16, № 2. – С. 75-82.
2. Анализ молекулярно-генетических маркеров остеопороза у жителей Российской Федерации / Р. В. Полибин, А. В. Ломоносова, Е. В. Глушкова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – № 22 (3). – С. 57-63.
3. Артамонова, В. Г. Условия труда и структура профессиональной заболеваемости работников современного производства нерудных строительных материалов / В. Г. Артамонова, О. Н. Басова, Е. Л. Лашина // Медицина труда и промышленная экология. – 2009. – № 3. – С. 36-39.
4. Баранова, И. А. Остеопороз в практике пульмонолога / И. А. Баранова // Фарматека. – 2013. – № 5-13. – С. 14-20.
5. Баранова, И. А. Остеопороз и низкоэнергетические переломы у пациентов пульмонологического профиля: фокус на хроническую обструктивную болезнь легких / И. А. Баранова, А. К. Сулейманова // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Том 16, № 19. – С. 52-57.
6. Баранова, И. И. Все ли факторы риска ХОБЛ мы учитываем? / И. И. Баранова, И. В. Лещенко // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 3. – С. 200-205.
7. Будневский, А. В. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома: патофизиологические и клинические особенности / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, Н. Б. Лабжания // Терапевтический архив. – 2017. – № 89 (1). – С. 123-127.
8. Бутрова, С. А. Висцеральное ожирение - ключевое звено метаболического синдрома / С. А. Бутрова, Ф. К. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1 (1). – С. 10-16.

9. Вербовой, А. Ф. Ожирение – основа метаболического синдрома / А. Ф. Вербовой, Н. И. Вербовая, Ю. А. Долгих // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Том 18, № 2. – С. 142-149.
10. Взаимосвязь минеральной плотности костной ткани с маркерами липидного обмена у женщин в постменопаузальном периоде на фоне ожирения / Т. Х. Хашаева, М. А. Идрисова, А. Э. Эседова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – № 23 (3). – С. 111-114.
11. Виткина, Т. И. Изменение экспрессии рецептора к IL-6 на поверхности иммунокомпетентных клеток при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких / Т. И. Виткина, Ю. К. Денисенко, К. А. Сидлецкая // Медицинская иммунология. – 2017. – № 19 (2). – С. 191-196.
12. Виткина, Т. И. Уровни сывороточного ИЛ-4 и экспрессия его рецептора на Т-хелперах периферической крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Т. И. Виткина, К. А. Сидлецкая, Е. Е. Минеева // Здоровье. Медицинская Экология. Наука. – 2017. – № 4 (71). – С. 40-44.
13. Вютрих, К. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и метаболический синдром: состояние проблемы (литературный обзор) / К. А. Вютрих, Л. В. Куколь, В. В. Лазик // Вестник СПбГУ. Медицина. – 2017. – Том 12, выпуск 1. – С. 18-30.
14. Гальченко, А. В. Влияние факторов образа жизни на метаболизм костной ткани и риск развития остеопороза / А. В. Гальченко // Профилактическая медицина. – 2022. – № 25 (6). – С. 96-107.
15. Гамбарян, М. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и курение табака: принципы и пути профилактики (обзор) / М. Г. Гамбарян, О. М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2017. – № 20 (5). – С. 74-82.
16. Гендерные особенности ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов с ХОБЛ / Т. В. Викторова, Г. Ф. Корытина, Л. З. Ахмадишина

- [и др.] // Сборник трудов XXII Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Москва : ДизайнПресс, 2012. – С. 354.
17. Генетический полиморфизм рецептора витамина D определяет его метаболизм и эффективность / О. А. Яковлева, О. М. Николова, И. А. Дорошкевич, Н. В. Щербенюк // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2017. – Том 7, № 2. – С. 73-78.
 18. Дворецкий, Л. И. Пожилой больной с болями в костях, суставах и мышцах / Л. И. Дворецкий // Российский медицинский журнал. – 2007. – № 28. – С. 2113.
 19. Ершова, О. Б. Социальные последствия остеопороза и качество жизни больных. Возможности профилактики / О. Б. Ершова, О. В. Семенова // Медицина. Качество жизни. – 2003. – № 3. – С. 46-48.
 20. Изменение уровня ИЛ-6 и ИЛ-17 у пациентов с метаболическим синдромом / Н. М. Хаитова, Т. А. Авазова, Г. Т. Маджидова, Г. И. Сунатова // Журнал вестник врача. – 2012. – № 1 (3). – С. 184-186.
 21. Изучение полиморфизма rs11801197 гена рецептора кальцитонина (CALCR) у женщин и детей Москвы с различным уровнем костной прочности / Н. М. Шилина, Е. Ю. Сорокина, Т. А. Иванушкина [и др.]. – DOI 10.24411/0042-8833-2017-00017 // Вопросы питания. – 2017. – № 86 (1). – С. 28-33.
 22. Изучение факторов воспаления у больных с метаболическим синдромом / И. И. Чукаева, Н. В. Орлова, Н. Н. Хавка, М. В. Клепикова // Лечебное дело. – 2010. – № 4. – С. 50-56.
 23. Казимирко, В. К. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение / В. К. Казимирко, В. Н. Коваленко, В. И. Мальцев. – Киев : МОРИОН, 2006. – 160 с.
 24. Кароли, Н. А. Смертность при хронической обструктивной болезни легких: роль коморбидности / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клиническая медицина. – 2008. – № 3. – С. 18-21.

25. Клемент, Р. Ф. Функционально-диагностические исследования в пульмонологии : методические рекомендации / Р. Ф. Клемент, Н. А. Зильбер. – Санкт-Петербург : ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова, 1993. – 47 с.
26. Климова, Ж. А. Современная лабораторная диагностика остеопороза / Ж. А. Климова, А. А. Зафт, В. Б. Зафт // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 7 (63). – С. 74-84.
27. Клячкина, И. Л. Муколитические препараты при продуктивном кашле у больных хронической обструктивной болезнью легких / И. Л. Клячкина // Consilium Medicum. – 2007. – Том 9, № 3 – С. 58-62.
28. Кочеткова, Е. А. Биохимические маркеры костной ткани и их клиническое значение при хронической обструктивной болезни легких. / Е. А. Кочеткова, М. В. Волкова, Е. А. Коцюрбий // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 64-67.
29. Кочетова, Е. В. Минеральная плотность костной ткани у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е. В. Кочетова, Н. Н. Везикова // Терапевтический архив. – 2013. – Том 85, № 3. – С. 14-16.
30. Купаев, В. И. Какой бронходилататор выбрать, если пациент с хронической обструктивной болезнью легких продолжает курить? / В. И. Купаев, Д. А. Осипов // Пульмонология. – 2021. – Том 31, № 4. – С. 469-476.
31. Купаев, В. И. Острая респираторная вирусная инфекция и бронхообструктивный синдром: патогенетическая взаимосвязь и тактика клинициста / В. И. Купаев // Практическая пульмонология. – 2019. – № 3. – С. 94-98.
32. Лаптева, Е. А. Системные эффекты хронической обструктивной болезни лёгких на этапах её прогрессирования / Е. А. Лаптева, И. М. Лаптева, О. Н. Харевич // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Том 94, № 5. – С. 605-609.

33. Майлян, Э. А. Влияние полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе / Э. А. Майлян. – DOI 10.21886/2219-8075-2016-4-32-38 // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 4. – С. 32-38.
34. Маколкин, В. И. Метаболический синдром / В. И. Маколкин. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2010. – 144 с.
35. Машейко, И. В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе / И. В. Машейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – № 2. – С. 149-153.
36. Меньшикова, Л. В. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования) / Л. В. Меньшикова, Н. А. Храмова, О. Б. Ершова // Остеопороз и остеопатии. – 2002. – № 5 (1). – С. 8-11.
37. Метаболический синдром : учебное пособие / Ю. П. Успенский, Ю. В. Петренко, З. Х. Гулунов [и др.]. – Санкт-Петербург, 2017. – 60 с.
38. Опыт длительного применения деносумаба у женщин с остеопорозом и различными сопутствующими заболеваниями / И. А. Скрипникова, О. В. Косматова, В. Е. Новиков [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Том 24, № 2. – С. 48-55.
39. Осипов, Д. А. Витамин D и хроническая обструктивная болезнь легких. современный взгляд на проблему / Д. А. Осипов, В. И. Купаев // Практическая пульмонология. – 2019. – № 3. – С. 25-27.
40. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких / Н. Э. Блюм, А. Р. Антонов, Р. Р. Асадуллина, И. Д. Сафронов // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 22. – С. 1620.
41. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX-XXI века / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Ж. Е. Белая, Л.

- Я. Рожинская // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 57 (1). – С. 35-45.
42. Патогенетические механизмы лечения болевого синдрома в поясничной области, обусловленного остеопорозом смешанного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких / Л. В. Васильева, Е. Ф. Евстратова, В. А. Никитин, М. Н. Латышева // Фарматека. – 2019. – № 26 (5). – С. 84-88.
43. Патофизиологические аспекты пульмоногенных остеопений / Е. А. Кочеткова, М. В. Волкова, Е. Е. Петешова, Б. И. Гельцер // Бюллетень. – 2001. – № 10. – С. 42-46.
44. Поворознюк, В. В. Маркеры метаболизма костной ткани и их клиническое значение при хронической обструктивной болезни легких / В. В. Поворознюк, Н. П. Масик // Журнал Гродненского государственного университета. – 2013. – № 2. – С. 65-68.
45. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких / Д. А. Атякшин, Л. Н. Цветикова, Н. В. Лобеева [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 9-2. – С. 195-197.
46. Полиморфизм некоторых генов метаболизма костной ткани (VDR BSM1 C.IVS7G >A, LCT 13910 T>C, COL1A 12046 G->T) у представительниц русской и бурятской национальностей / С. В. Верхотурова, С. Ю. Царенок, В. В. Горбунов, Т. А. Аксенова. – DOI 10.14341/osteo201713-6 // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – № 20 (1). – С. 3-6.
47. Полиморфизмы генов эстрогеновых рецепторов α и β при постменопаузальном остеопорозе / К. А. Маслова, М. Ю. Крылов, Н. В. Торощова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2008. – Том 46, № 3. – С. 16-22.
48. Проблемы оказания медицинской помощи больным с хронической обструктивной болезнью легких на административных территориях Российской Федерации / О. А. Ризаханова, С. Н. Авдеев, М. В. Авдеева,

- Л. Ю. Никитина // Профилактическая медицина. – 2023. – № 26 (6). – С. 76-82.
49. Прогностическое значение показателей плотности костной ткани у больных хронической обструктивной болезнью лёгких / А. В. Никитин, Л. В. Васильева, Е. Ф. Евстратова, В. А. Никитин // Клиническая медицина. – 2017. – № 95 (12). – С. 1094-1097.
50. Рашидова, М. А. Ноль некоторых цитокинов (ил-1, ил-6, ил-18, ил-22, фно- α в генезе ожирения / М. А. Рашидова, М. А. Даренская, Л. И. Колесникова // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6-2. – С. 24-33.
51. Родионова, С. С. Болевой синдром при переломах тел позвонков, осложняющих течение системного остеопороза / С. С. Родионова, Л. Ю. Дарчия, У. Р. Хакимов // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – № 20 (1). – С. 28-31.
52. Рожинская, Л. Я. Концепция качества кости: влияние антирезорбтивных препаратов (Миакальцика) на прочность кости / Л. Я. Рожинская // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 9. – С. 557-631.
53. Рожинская, Л. Я. Системный остеопороз : практическое руководство для врачей / Л. Я. Рожинская. – Москва : Мокеев, 2000. – 195 с.
54. Роль межгенных взаимодействий при формировании наследственной предрасположенности к ХОБЛ / Ш. З. Загидуллин, Г. Ф. Корытина, Л. З. Ахмадишина [и др.] // Сборник трудов XXII Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2012. – С. 353.
55. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких / Е. Ю. Трушина, Е. М. Костина, Б. А. Молотилор [и др.] // Медицинская иммунология. – 2019. – Том 21, № 1. – С. 89-98.
56. Сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз: что общего? / И. Л. Федорченко, Д. В. Небиеридзе, А. С. Сафарян [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – № 86 (5). – С. 116-119.

57. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома ассоциированных с ним заболеваний / И. Д. Беспалова, Н. В. Рязанцева, В. В. Калюжин [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 5-9.
58. Состояние проблемы остеопороза в странах Евразийского региона / А. Г. Закроева, В. Н. Бабалян, Г. Х. Габдулина [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Том 23, № 4. – С. 19-29.
59. Сравнительный анализ уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стадии заболевания / Л. Ю. Долинина, А. Н. Делиева, А. П. Каклюгин [и др.] // The Russian Archives of Internal Medicine. – 2012. – № 1. – С. 64-67.
60. Угай, Л. Г. Связь между лептином, адипонектином и костным метаболизмом при хронической обструктивной болезни легких / Л. Г. Угай, Е. А. Кочеткова, В. А. Невзорова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 10-13.
61. Факторы риска развития хронических обструктивных болезней легких: управление риском, связанным с курением табака / М. Г. Гамбарян, А. М. Калинина, Н. А. Дидковский, Р. Г. Оганов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2003. – № 1. – С. 30-36.
62. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И. [и др.] // Остеопороз и остеопатии. — 2021. — Том 24, № 2. — С. 4-47.
63. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани / А. С. Аврунин, А. В. Корнилов, В. Г. Суханов, А. С. Емельянов. – Санкт-Петербург : НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, 1998. – 67 с.
64. ХОБЛ сочетания с метаболическим синдромом: особенности клинических проявлений и лабораторные показатели системного

- воспаления / С. А. Киреев, А. С. Рязанов, Н. Н. Еременко, Е. Г. Деменко // Биомедицина. – 2010. – № 4. – С. 40-45.
65. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российское респираторное общество. – Москва. – 2018. – 55 с.
66. Хроническая обструктивная болезнь легких : федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2022. – № 32 (3). – С. 356-392.
67. Цитокиновый профиль и содержание адипокинов у пациентов молодого возраста с избыточной массой тела и ожирением / В. А. Сумеркина, Л. Ф. Телешева, Е. С. Головнева [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 4. – С. 44-47.
68. Чазова, И. Е. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом : клинические рекомендации / И. Е. Чазова, С. В. Недогода. – Москва, 2013. – 43 с.
69. Частота встречаемости полиморфных вариантов генов, «ответственных» за минерализацию костной ткани у подростков / Н. Г. Плехова, Е. В. Крукович, С. В. Воронин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 12-18
70. Шаповалова, Т. Г. Цитокиновый профиль и молекулы адгезии у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с бронхиальной астмой / Т. Г. Шаповалова, М. В. Волкова, Н. В. Шелобанова // Медицинская иммунология. – 2010. – Том 12, № 6. – С. 553-558.
71. Шапорова, Н. Л. Вторичный остеопороз у пациентов с хронической обструктивной патологией легких / Н. Л. Шапорова, В. Н. Трофимов // Медицинский Совет. – 2013. – № 11. – С. 54-57.
72. Ялочкина, Т. О. Низкотравматичные переломы и костное ремоделирование при сахарном диабете 2 типа / Т. О. Ялочкина, Ж. Е. Белая // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Том 14, № 3. – С. 11-18.

73. "Ciliophagy": The consumption of cilia components by autophagy / S. M. Cloonan, H. C. Lam, S. W. Ryter [et al.] // *Autophagy*. – 2014. – № 10. – P.532-534.
74. A PCR analysis of ERalpha and ERbeta mRNA abundance in rats and the effect of ovariectomy / S. K. Lim, Y. J. Won, H. C. Lee [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 1999. – № 14. – P. 1189-1196.
75. Acute exacerbation of COPD increases the risk of hip fractures: a nested case-control study from the Korea National Health Insurance Service Korean / K. M. Gu, S. W. Yoon, S. Y. Jung [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2022. – Volume 37, № 3. – P. 631-638.
76. Adipocyte metabolism is improved by TNF receptor-targeting small RNAs identified from dried nuts / K. Aquilano, V. Ceci, A. Gismondi [et al.] // *Communications Biology*. – 2019. – Volume 317, № 2. – P. 21.
77. Age-specific effects of estrogen receptors' polymorphisms on the bone traits in healthy fertile women: the BONTURNO study / F. Massart, F. Marini, G. Bianchi [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2009. – № 7. – P. 32.
78. Airway inflammation in cadmium-exposed rats is associated with pulmonary oxidative stress and emphysema / N. Kirschvink, N. Martin, L. Fievez [et al.] // *Free Radical Research*. – 2006. – № 40 (3). – P. 241-250.
79. Alexandru, D. Evaluation and management of vertebral compression fractures / D. Alexandru, W. So // *Perm Medical journa*. – 2012. – № 16. – P. 46-51.
80. Allelic variants of human calcitonin receptor in the Japanese population / M. Nakamura, Z. Zhang, L. Shan [et al.] // *Human Genetics*. – 1997. – № 99 (1). – P. 38-41.
81. Allelic variants of human calcitonin receptor: distribution and association with bone mass in postmenopausal Italian women / L. Masi, L. Becherini, L. Gennari [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 1998. – № 245 (2). – P. 622-626.

82. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease / M. D. Eisner, N. Anthonisen, D. Coultas [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2010. – № 182. – P. 693-718.
83. Assessing causal treatment effect estimation when using large observational datasets / E. R. John, K. R. Abrams, C. E. Brightling, N. A. Sheehan. – DOI 10.1186/s12874-019-0858-x // *BMC Medical Research Methodology*. – 2019. – № 19 (1). – P. 207.
84. Assessment of leptin and resistin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Kumor-Kisielewska, D. Kierszniewska-Stępień, T. Pietras [et al.] // *PolskieArchiwumMedycynyWewnetrznej*. – 2013. – № 123 (5). – P. 215-220.
85. Association among cigarette smoking, metabolic syndrome, and its individual components: the metabolic syndrome study in Taiwan / C. C. Chen, T. C. Li, P. C. Chang [et al.] // *Metabolism*. – 2008. – № 57. – P. 544-548.
86. Association analysis of the COL1A1 polymorphism with bone mineral density and prevalent fractures in Polish postmenopausal women with osteoporosis / J. Dytfeld, M. Marcinkowska, N. Drwęska-Matelska [et al.] // *Archives of Medical Science*. – 2016. – № 12 (2). – P. 288-294.
87. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (Fok1 and Bsm1) and osteoporosis: a systematic review / Z. Mohammadi, F. Fayyazbakhsh, M. Ebrahimi [et al.] // *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. – 2014. – № 13 (1). – P. 98.
88. Association between vitamin D receptor polymorphisms and osteoporosis in patients with COPD / S. W. Kim, J. Lee, J. H. Ha [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2015. – № 10 (1). – P. 1809-1817.
89. Association of chronic obstructive pulmonary disease with mild cognitive impairment and dementia / K. Kakkerla, K. P. Padala, M. Kodali, P. R. Padala.

- DOI 10.1097/MCP.0000000000000458 // Current Opinion in Pulmonary Medicine. – 2018. – № 24 (2). – P. 173-178.
90. Association of polymorphisms in the vitamin D receptor promoter with idiopathic short stature / S. K. Choi, M. S. Park, J. K. Song [et al.] // Journal of Korean Medical Science. – 2013. – № 28 (9). – P. 1329-1333.
91. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies / G. Qin, Z. Dong, P. Zeng [et al.] // Molecular Biology Reports. – 2013. – № 40 (1). – P. 497-506.
92. Associations between smoking, components of the metabolic syndrome and lipoprotein particle size / S. N. Slagter, J. V. Vliet-Ostaptchouk, J. M. Vonk [et al.]. – DOI 10.1186/1741-7015-11-195 // BMC Medicine. – 2013. – № 11. – P. 195.
93. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: The Rancho Bernardo Study / D. Muhlen, S. Safii, S. K. Jassal [et al.] // Osteoporosis International. – 2007. – № 18. – P. 1337-1344.
94. Barnes, P. J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2016. – № 138. – P. 16-27.
95. Benevolenskaia, L. I. Issues of osteoporosis in present-day medicine / L. I. Benevolenskaia // Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk. – 2003. – № 7. – P. 15-19.
96. Blaauw, R. Body fat distribution as a risk factor for osteoporosis / R. Blaauw, E. C. Albertse, S. Hough // South African Medical Journal. – 1996. – № 86. – P. 1081-1084.
97. Bland, R. Steroid hormone receptor and action on bone / R. Bland // Clinical Science. – 2000. – № 98. – P. 217-240.
98. Blood cadmium levels are associated with a decline in lung function in males / C. M. Oh, I. H. Oh, J. K. Lee [et al.] // Environmental Research. – 2014. – № 132. – P. 119-125.

99. Bone Mass and Bone Quality Are Altered by Hypoactivity in the Chicken / E. Aguado, F. Pascaretti-Grizon, E. Goyenvalle [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – № 10 (1). – P. e0116763.
100. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women / J. S. Finkelstein, S. E. Brockwell, V. Mehta [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – № 93. – P. 861-868.
101. Bone mineral density in emphysema and chronic bronchitis phenotypes in hospitalized male chronic obstructive pulmonary disease patients / B. Yormaz, H. Cebeci, F. Yilmaz, M. Suerdem // Clinical Respiratory Journal. – 2020. – № 14 (1). – P. 47-53.
102. Broers, C. Review article: gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / C. Broers, J. Tack, A. Pauwels // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2018. – № 47 (2). – P. 176-191.
103. Brown, J. P. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada / J. P. Brown, R. G. Josse // CMAJ. – 2002. – № 167. – P. 1-34.
104. Burden of COPD among population above 30 years in India: protocol for a systematic review and proposed meta-analysis / N. Gudi, A. Mahmood, M. P. Roy [et al.] // Canadian Journal of Respiratory Therapy. – 2021. – № 57. – P. 14-17.
105. Can an airway challenge test predict respiratory diseases? A population-based international study / A. Marcon, I. Cerveri, M. Wjst [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2014. – № 133. – P. 104-110.
106. Chronic obstructive pulmonary disease and mortality following hip fracture: a population-based cohort study / C. Luise, M. Brimacombe, L. Pedersen, H. T. Sørensen // European Journal of Epidemiology. – 2008. – № 23 (2). – P. 115-122.
107. Chronic obstructive pulmonary disease patients have greater systemic responsiveness to ex vivo stimulation with swine dust extract and its

- components versus healthy Volunteers / J. R. Harting, A. Gleason, D. J. Romberger [et al.] // *Journal of Toxicology and Environmental Health*. – 2012. – № 75 (24). – P. 1456-1470.
108. Cigarette smoke selectively enhances viral PAMP and virus-induced pulmonary innate immune and remodeling responses in mice / M. J. Kang, C. G. Lee, J. Y. Lee [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2008. – № 118 (8). – P. 2771-2784.
109. Cigarette smoke-induced disruption of bronchial epithelial tight junctions is prevented by transforming growth factor-beta / A. C. Schamberger, N. Mise, J. Jia [et al.] // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2014. – № 50. – P. 1040-1052.
110. Cigarette smoking, obesity, and bone mass / C. W. Slemeda, S. L. Hui, S. Longsope [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 1996. – № 4. – P. 737-741.
111. Clinical and inflammatory determinants of bronchial hyperresponsiveness in COPD / M. Berge, J. M. Vonk, M. Gosman [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2012. – № 40. – P. 1098-1105.
112. Clinical grading of spinal osteoporosis: quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis / G. Leidig-Bruckner, H. W. Minne, C. Schlaich [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 1997. – № 12 (4). – P. 663-675.
113. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study / T. J. Wang, F. Zhang, J. B. Richards [et al.] // *The Lancet*. – 2010. – № 376. – P. 180-188.
114. Comorbidity between chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes: A nation-wide cohort twin study / H. Meteran, V. Backer, K. O. Kyvik [et al.]. – DOI 10.1016/j.rmed.2015.05.015 // *Respiratory Medicine*. – 2015. – № 109 (8). – P. 1026-1030.
115. Compston J. E. Sex steroids and bone / J. E. Compston // *Physiological Reviews*. – 2001. – № 81. – P. 419-447.

116. Cooper, C. Vertebral fractures: how large is the silent epidemic? / C. Cooper, L. J. Melton III // *British Medical Journal*. – 1992. – № 304. – P. 793-794.
117. Cooper, G. S. Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis / G. S. Cooper, D. M. Umbach // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 1996. – № 11 (12). – P. 1841-1849.
118. COPD, bone metabolism, and osteoporosis / A. Lehouck, S. Boonen, M. Decramer, W. Janssens // *Chest*. – 2011. – № 139 (3). – P. 648-657.
119. COPD: can prevention be improved? Proposal for an integrated intervention strategy / M. G. Ghambarian, A. M. Kalinina, T. Feenstra, P. Zwanikken // *Preventive Medicine*. – 2004. – № 39. – P. 337-343.
120. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers / V. M. Pinto-Plata, H. Müllerova, J. F. Toso [et al.] // *Thorax*. – 2006. – № 61 (1). – P. 23-28.
121. Cullinan, P. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / P. Cullinan // *British Medical Bulletin*. – 2012. – № 104. – P. 143-161.
122. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review / L. Graat-Verboom, E. Wouters, F. Smeenk [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2009. – № 34 (1). – P. 209-218.
123. Curtis, J. Interleukins / J. Curtis. – New York : Academic Press, 2006. – 359 p.
124. Dallas, S. L. The osteocyte: an endocrine cell ... and more / S. L. Dallas, M. Prideaux, L. F. Bonewald // *Endocrine Reviews*. – 2013. – № 34 (5). – P. 658-690.
125. Deal, C. L. Osteoporosis: Prevention, diagnosis, and management / C. L. Deal // *The American Journal of Medicine*. – 1997. – № 102 (1). – P. 35-39.
126. DeFerranti, S. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences / S. DeFerranti, D. Mozaffarian // *Clinical Chemistry*. – 2008. – Volume 54, № 6. – P. 945-955.
127. Dell, R. Is osteoporosis disease management cost effective? / R. Dell, D. Green // *Current Osteoporosis Reports*. – 2010. – № 8. – P. 49-55.

128. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis : Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline. – 5-th ed. – Text: electronic. – 2006. – URL: <https://www.icsi.org/guideline/> (датаобращения: 25.07.2024).
129. Dinarello, C. A. IL-18: a TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family / C. A. Dinarello // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 1999. – № 103 (1). – P. 11-24.
130. Disease-modifying anti-asthmatic drugs / M. Lommatzsch, G. G. Brusselle, G. W. Canonica [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(22)00331-2 // *Lancet* (London, England). – 2022. – № 399 (10335). – P. 1664-1668.
131. Disturbance of the OPG/RANK/RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis / P. Bai, Y. Sun, J. Jin [et al.] // *Respiratory Research*. – 2011. – № 12. – P. 157.
132. Economic evaluation of four treatment strategies for postmenopausal patients with osteoporosis and a recent fracture in mainland China: a cost-effectiveness analysis / L. Tian, C. Luo, Y. Li [et al.]. – DOI 10.1007/s11657-023-01309-8 // *Archives of Osteoporosis*. – 2023. – № 18. – P. 10.
133. Effect of nonweight bearing on tibial bone density measured by QCT in patients with hip surgery / M. Ito, T. Matsumoto, H. Enomoto [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. – 1999. – № 17. – P. 45-50.
134. Effects of Oleuropein and Hydroxytyrosol on Inflammatory Mediators: Consequences on Inflammaging / F. Pojero, A. Aiello, F. Gervasi [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – № 24 (1). – P. 380.
135. Effects of TNF- α on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat-cell preparations / M. H. Porter, A. Cuthins, J. B. Fine [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2002. – № 139. – P. 140-146.
136. Elefteriou, F. Regulation of bone remodeling by the central and peripheral nervous system / F. Elefteriou // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2008. – № 473 (2). – P. 231-236.
137. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance / J. Hung, B. M. McQuillan, C.

- M. Chapman [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2005. – Volume 25, № 1. – P. 1268-1273.
138. *Encyclopedia of Hormones* / editors H. L. Henry, W. Anthony. – New York : Academic Press, 2003. – 2154 p.
139. *Encyclopedia of Immunology*. – 2-nd ed. / editors P. J. Delves, I. M. Roitt. – New York : Academic Press, 1998. – 907 p.
140. Estrogen Receptor Gene Polymorphisms and the Genetics of Osteoporosis: A HuGE Review / L. Gennari, D. Merlotti, V. D. Paola [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. – 2005. – Volume 161, Issue 4. – № 15. – P. 307-320.
141. Estrogen receptors alpha and beta are differentially expressed in developing human bone / S. Bord, A. Horner, S. Beavan [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2001. – № 86. – P. 2309-2314.
142. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype / A. Agustí, L. D. Edwards, S. I. Rennard [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – № 7 (5). – P. 37483.
143. Expression of estrogen receptor beta in rat bone / Y. Onoe, C. Miyaura, H. Ohta [et al.] // *Endocrinology*. – 1997. – № 138. – P. 4509-4512.
144. Expression of IL-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability / Z. Mallat, A. Corbaz, A. Scoazec [et al.] // *Circulation*. – 2001. – № 104. – P. 1598-1603.
145. Fernandes-Real, J. M. Ricard Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome / J. M. Fernandes-Real // *Endocrine Reviews*. – 2003. – № 24 (3). – P. 278-301.
146. Fracture Intervention Research Group. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial / D. C. Bauer, P. Garnero, M. C. Hochberg [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2006. – № 21 (2). – P. 292-299.

147. Friedman, S. M. Epidemiology of fragility fractures / S. M. Friedman, D. A. Mendelson // *Clinics in Geriatric Medicine*. – 2014. – № 30. – P. 175-181.
148. Frost, H. M. Intermediary Organization of the Skeleton / H. M. Frost. – Boca Raton : CRC Press, 1986. – 317 p.
149. Fukumoto, S. Various functions of cytokines in metabolism of bones and cartilage / S. Fukumoto // *Journal Clinical Calcium*. – 2010. – № 20 (10). – P. 1457-1459.
150. Genetic and environmental predictors of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations among middle-aged and elderly Chinese in Singapore / K. Robien, L. M. Butler, R. Wang [et al.] // *British Journal of Nutrition*. – 2013. – № 14. – P. 493-502.
151. Genetic susceptibility for chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease / J. H. Lee, M. H. Cho, C. P. Hersh [et al.] // *Respiratory Research*. – 2014. – № 15. – P. 113.
152. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease : Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – Text : electronic // GOLD : Web hosting. – 2023. – URL: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>. (дата обращения: 12.07.2024).
153. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease : Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 report). – Text : electronic // GOLD : Web hosting. – 2020. – URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf. (дата обращения: 02.09.2024).
154. Gracie, J. A. Interleukin-18 / J. A. Gracie, S. E. Robertson, I. B. McInnes // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2003. – № 73. – P. 213-224.
155. Hernandez-Rodrigues, J. Elevated production of interleukin-6 is associated with a lower incidence of disease-related ischemic events in patients with

- giant-cell arteritis. Angiogenic activity of interleukin-6 as a potential protective mechanism / J. Hernandez-Rodrigues, M. Seragga, C. Vilardel [et al.] // *Circulation*. – 2003. – № 107. – P. 2428-2434.
156. High parathyroid hormone predicts exacerbations in COPD patients with hypovitaminosis / C. A. Amado, P. Muñoz, M. García-Unzueta [et al.] // *Department of Respiratory Medicine*. – 2021. – № 182. – P. 106416.
157. High-sensitivity C-reactive protein in patients with metabolic syndrome / A. Guven, A. Cetinkaya, M. Aral [et al.] // *Angiology*. – 2006. – № 57 (3). – P. 295-302.
158. Hippisley-Cox, J. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study / J. Hippisley-Cox, C. Coupland // *British Medical Journal*. – 2012. – № 344. – P. e3427.
159. Histone deacetylase 6-mediated selective autophagy regulates COPD-associated cilia dysfunction / H. C. Lam, S. M. Cloonan, A. R. Bhashyam [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2013. – № 123. – P. 5212-5230.
160. Hlaing, T. T. Biochemical markers of bone turnover – uses and limitations / T. T. Hlaing, J. E. Compston // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2014. – № 51. – P. 189-202.
161. Hospital admissions and mortality in patients with COPD exacerbations and vertebral body compression fractures / S. Pascual-Guardia, D. Badenes-Bonet, C. Martin-Ontiyuelo [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2017. – № 12. – P. 1837-1845.
162. Human dendritic cells express the IL-18R and are chemoattracted to IL-18 / R. Gutzmer, K. Langer, S. Mommert [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2003. – № 171 (6363). – P. 49.
163. Human monocyte-derived dendritic cells are chemoattracted to C3a after up-regulation of the C3a receptor with interferons / R. Gutzmer, M. Lisewski, J. Zwirner [et al.] // *Immunology*. – 2004. – № 111 (4). – P. 435-443.

164. Hypercholesterolemia promotes an osteoporotic phenotype / K. Pelton, J. Krieder, D. Joiner [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 2012. – № 181. – P. 928-936.
165. Hypodynamia Alters Bone Quality and Trabecular Microarchitecture / E. Aguado, G. Mabileau, E. Goyenvalle, D. Chappard // *Calcified Tissue International*. – 2017. – № 100 (4). – P. 332-340.
166. IL-18 induces emphysema and airway and vascular remodeling via IFN- γ , IL-17A, and IL-13 / M. J. Kang, J. M. Choi, B. H. Kim [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2012. – № 185 (11). – P. 1205-1217.
167. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology / T. S. Kwan, M. Padrines, S. Théoleyre [et al.] // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. – 2004. – № 15. – P. 49-60.
168. Impact of Obesity on the Clinical Profile of a Population-Based Sample with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / F. Garcia-Rio, J. B. Soriano, M. Miravittles [et al.] // *PIOS ONE*. – 2014. – № 10. – P. 1-10.
169. Implication of Interleukin (IL)-18 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / E. Dima, O. Koltsida, P. Katsaounou [et al.] // *Cytokine*. – 2015. – № 74 (2). – P. 313-317.
170. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-9 / C. Cooper, E. J. Atkinson, W. M. O'Fallon, L. J. Melton III // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 1992. – № 7. – P. 221-227.
171. Increased rate of osteoporosis, low lean mass, and fragility fractures in COPD patients: association with disease severity / R. Q. Graumam, M. M. Pinheiro, L. E. Nery, C. H. M. Castro // *Osteoporosis International*. – 2018. – № 29 (6). – P. 1457-1468.
172. Induction of an acute phase response in rats stimulates the expression of $\alpha 1(I)$ procollagen messenger ribonucleic acid in their livers. Possible role of

- interleukin-6 / P. Greenwel, M. J. Iraburu, M. Reyes-Romero [et al.] // *Laboratory Investigation*. – 1995. – № 72. – P. 83-91.
173. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress / K. Esposito, F. Nappo, R. Marfella [et al.] // *Circulation*. – 2002. – № 106. – P. 2067-2072.
174. Inhibition of T cell-dependent and RANKL-dependent osteoclastogenic processes associated with high levels of bone mass in interleukin-15 receptor-deficient mice / S. Djaafar, D. D. Pierroz, R. Chicheportiche [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2010. – № 62 (11). – P. 3300-3310.
175. Interleukin-18 in plasma and adipose tissue: effects of obesity, insulin resistance, and weight loss / J. M. Bruun, B. Stallknecht, J. W. Helge, B. Richelsen // *European Journal of Endocrinology*. – 2007. – № 157. – P. 465-471.
176. Interleukin-18 production and pulmonary function in COPD / H. Imaoka, T. Hoshino, S. Takei [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2008. – № 31 (2). – P. 287-297.
177. Interleukin-18: a novel cytokine that augments both acquired and innate immunity / H. Okamura, H. Tsutsui, S. Kashiwamura [et al.] // *Advances in Immunology*. – 1998. – № 70. – P. 281-312.
178. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index / E. A. Greco, R. Fornari, F. Rossi [et al.] // *International Journal of Clinical Practice*. – 2010. – № 64 (6). – P. 817-820.
179. Janja Z. The relationship between osteoclastogenic and anti-osteoclastogenic pro-inflammatory cytokines differs in human osteoporotic and osteoarthritic bone tissues / Z. Janja, K. Radko, M. Janja. – DOI 10.1186/1423-0127-19-28 // *Journal of Biomedical Science*. – 2012. – № 19. – P. 19-28.
180. Jankowska, E. A. Are general obesity and visceral adiposity in men linked to reduced bone mineral content resulting from normal ageing? A population-

- based study / E. A. Jankowska, E. Rogucka, M. Medras // *Andrologia*. – 2001. – № 33. – P. 384-389.
181. Jarvinen, M. Injury of an extremity as a risk factor for the development of osteoporosis / M. Jarvinen, P. Kannus // *The Journal of Bone & Joint Surgery*. – 1997. – № 79. – P. 263-276.
182. Kanis, J. A. On behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level : Technical Report / J. A. Kanis ; World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield. – Sheffield : WHO, 2007. – 288 p.
183. Kawai, T. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition / T. Kawai, S. Akira // *International Immunology*. – 2009. – № 21. – P. 317-337.
184. Keegan, A. D. Recent advances in understanding the role of IL-4 signaling / A. D. Keegan, W. J. Leonard, J. Zhu // *Faculty Reviews*. – 2021. – № 10. – P. 71.
185. Khosla, S. Clinical review 144: estrogen and the male skeleton / S. Khosla, L. J. Melton 3-rd, B. L. Riggs // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2002. – № 87. – P. 1443-1450.
186. Khosla, S. Estrogen and the skeleton / S. Khosla, M. J. Oursler, D. G. Monroe // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2012. – № 23 (11). – P. 576-581.
187. Kinjo, M. Bone mineral density in adults with the metabolic syndrome: Analysis in a population-based U.S. sample / M. Kinjo, S. Setoguchi, D. H. Solomon // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2007. – № 92. – P. 4161-4164.
188. Kochetova, E. V. BODE index and the risk of osteoporotic fractures in chronic obstructive pulmonary disease patients / E. V. Kochetova // *Tuberculosis and Lung Diseases*. – 2016. – № 94 (7). – P. 30-33.
189. Laboratory measurement of hazardous fumes and gases at a point corresponding to breathing zone of welder during a CO₂ arc welding / H. Saito, J. Ojima, M. Takaya [et al.] // *Independent Health*. – 2000. – № 38 (1). – P. 69-78.

190. LCT 13910 C/T polymorphism, serum calcium, and bone mineral density in postmenopausal women / K. Bácsi, J. P. Kósa, A. Lazáry [et al.] // *Osteoporosis International*. – 2009. – № 20 (4). – P. 639-645.
191. Lechtenberg, B. C. Structural mechanisms in NLR inflammasome signaling / B. C. Lechtenberg, P. D. Mace, S. J. Riedl // *Current Opinion in Structural Biology*. – 2014. – № 29. – P. 17-25.
192. Libby, P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby, P. M. Ridker, A. Maseri // *Circulation*. – 2002. – № 105. – P. 1135-1143.
193. Liu, X. N-Acetylcysteine (NAC) Inhibits Synthesis of IL-18 in Macrophage by Suppressing NLRP3 Expression to Reduce the Production of IFN- γ from NK Cells / X. Liu, X. Lu, Z. Hu // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. – 2021. – № 1. – P. 7596343.
194. Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss, and bone turnover in elderly men / L. Gennari, D. Merlotti, G. Martini [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2003. – № 88. – P. 5327-5333.
195. Low density lipoprotein receptor-related protein 5 gene polymorphisms and osteoporosis in Thai menopausal women / A. Kitjaroentham, H. Hananantachai, B. Phonrat [et al.] // *Journal of Negative Results in BioMedicine*. – 2016. – № 15 (5). – P. 16.
196. Low lung function and the risk of incident chronic kidney disease in the Malmö Preventive Project cohort / S. Zaigham, A. Christensson, P. Wollmer, G. Engström. – DOI 10.1186/s12882-020-01758-0 // *BMC Nephrology*. – 2020. – № 21 (1). – P. 124.
197. Low socioeconomic status is associated with chronic obstructive airway diseases / M. Kanervisto, T. Vasankari, T. Laitinen [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2011. – № 105 (8). – P. 1140-1146.
198. Lung Specific Risk Factors Associated With Incident Hip Fracture in Current and Former Smokers / J. Bon, S. M. Nourai, K. J Smith [et al.]. – DOI 10.1002/jbmr.4103 // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2020. – № 35. – P. 1952-1961.

199. Luo, J. C. Pulmonary function abnormalities and airway irritation symptoms of metal fumes exposure on automobile spot welders / J. C. Luo, K. H. Hsu, W. S. Shen // *American Journal of Industrial Medicine*. – 2006. – № 49 (6). – P. 407-416.
200. Majid, H. COPD: osteoporosis and sarcopenia / H. Majid, F. Kanbar-Agha, A. Sharafkhaneh // *COPD Research and Practice*. – 2016. – № 3. – P. 3-12.
201. Massey, L. K. Dietary salt, urinary calcium, and kidney stone risk / L. K. Massey, S. J. Whiting // *Nutrition Reviews*. – 1995. – № 53. – P. 131-139.
202. Matsuo, K. Osteoclast-osteoblast communication / K. Matsuo, N. Irie // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2008. – № 473 (2). – P. 201-209.
203. *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders* / editors L. V. Avioli, S. M. Krane. – San Diego : Academic Press, 1998. – 811 p.
204. Molecular plasticity of vascular wall during N(G)-nitro- L-arginine methylester-induced hypertension: modulation of proinflammatory signals / W. Gonzalez, V. Fontaine, M. E. Pueyo [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – № 36. – P. 103-109.
205. Molecular studies of identification of genes for osteoporosis: the 2002 update / Y. Z. Liu, Y. J. Liu, R. R. Recker, H. W. Deng // *Journal of Endocrinology*. – 2003. – № 177 (2). – P. 147-196.
206. Morris, A. H. National consensus conference on improving the continuum of care for patients with hip fracture / A. H. Morris, J. D. Zuckerman // *The Journal of Bone & Joint Surgery*. – 2002. – № 84 (4). – P. 670-674.
207. Mutational analysis of the receptor-activating region of human parathyroid hormone / T. J. Gardella, D. Axelrod, D. Rubin [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1991. – Volume 266, Issue 20. – P. 13141-13146.
208. Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / K. J. Rothnie, O. Connell, H. Müllerová [et al.]. – DOI 10.1513/AnnalsATS.201710-815OC // *Annals Of The American Thoracic Society*. – 2018. – № 15 (8). – P. 935-946.

209. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis / F. Cosman, S. J. Beur, M. S. LeBoff [et al.] // Osteoporosis International. – 2014. – № 25. – P. 2359-2381.
210. New knowledge on critical osteoclast formation and activation pathways from study of rare genetic diseases of osteoclasts: focus on the RANK/RANKL axis / J. C. Crockett, D. J. Mellis, D. I. Scott, M.H. Helfrich // Osteoporosis International. – 2011. – № 22 (1). – P. 1-20.
211. Obese subcutaneous adipose tissue impairs human myogenesis, particularly in old skeletal muscle, via resistin-mediated activation of NFκB / M. F. O’Leary, G. R. Wallace, E. T. Davis [et al.] // Scientific Reports. – 2018. – № 8. – P. 15360.
212. Osseous deficits after anterior cruciate ligament injury and reconstruction: a systematic literature review with suggestions to improve osseous homeostasis / J. Nyland, B. Fisher, E. Brand [et al.] // Arthroscopy. – 2010. – № 26. – P. 1248-1257.
213. Osteoporosis among patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of prevalence, severity, and therapeutic outcomes / A. N. Bitar, S. S. A. Syed, I. A. H. Ali [et al.] // Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. – 2019. – Volume 11, № 4. – P. 310-320.
214. Osteoporosis in men with a history of tibial fracture / P. Kannus, M. Jarvinen, H. Sievanen [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 1994. – № 9. – P. 423-429.
215. Osteoprotegerin and bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease / E. A. Kochetkova, V. A. Nevzorova, I. V. Maistrovskaia, G. Massard // Terapevticheskii arkhiv. – 2010. – № 82 (8). – P. 10-14.
216. Overview of the Impact of Depression and Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / J. Montserrat-Capdevila, P. Godoy, J. R. Marsal [et al.]. – DOI 10.1007/s00408-016-9966-0 // Lung. – 2017. – № 195 (1). – P. 77-85.

217. Parathyroid diseases and metabolic syndrome / R. Modica, A. Liccardi, R. Minotta [et al.]. – DOI 10.1007/s40618-023-02018-2 // Journal of Endocrinology Invest. – 2023. – № 46 (6). – P. 1065-1077.
218. Parathyroid hormone reference ranges in healthy individuals classified by vitamin D status / N. Yalla, G. Bobbaq, G. Guo [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2019. – № 42. – P. 1353-1360.
219. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study / J.Hjelmsaeth, D. Hofsø, E. T. Aasheim [et al.] // Cardiovascular Diabetology. – 2009. – № 8. – P. 7-13.
220. Pathak, A. Evolumeution of C-Reactive Protein / A. Pathak, A. Agrawal // Frontiers in Immunology. – 2019. – № 10. – P. 943.
221. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke / M. Hikichi, K. Mizumura, S. Maruoka, Y. Gon // Journal of Thoracic Disease. – 2019. – № 11. – P. 2129-2140.
222. Patients with prior fracture have an increased risk of future fracture: summary of the literature and statistical synthesis / C. M. Klotzbuecher, P. D. Ross, P. B. Landsman [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 2000. – № 15. – P. 721-727.
223. Peter, V. N. Bodine Wnt signaling control of bone cell apoptosis / V. N. Peter // Cell Research. – 2008. – № 18. – P. 248-253.
224. Phan, T. C. A. Interaction between osteoblast and osteoclast: impact in bone disease / T. C. A. Phan, J. Xu, M. H. Zheng // Histology and Histopathology. – 2004. – № 19 (4). – P. 1325-1344.
225. Plasma inflammatory mediators associated with bone metabolism in COPD / J. M. Bon, Y. Zhang, S. R. Duncan [et al.] // Chronic obstructive pulmonary diseases. – 2010. – № 7 (3). – P. 186-191.
226. Polymorphism of vitamin D3 receptor and its relation to mineral bone density in perimenopausal women / D. Boron, A. Kaminski, D. Kotrych [et al.] // Osteoporosis International. – 2015. – № 26 (3). – P. 1045-1052.

227. Postma, D. S. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease / D. S. Postma, A. Bush, M. Berge // *Lancet*. – 2015. – № 385. – P. 899-909.
228. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles / N. A. Morrison, J. C. Qi, A. Tokita [et al.] // *Nature*. – 1994. – № 367 (6460). – P. 284-287.
229. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in stable patients of chronic obstructive pulmonary disease in Sub-Himalayan region of Himachal Pradesh, India / N. Nayyar, R. G. Sood, M. Sarkar [et al.] // *Journal of Family Medicine and Primary Care*. – 2017. – № 6 (3). – P. 595-599.
230. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. study of Osteoporotic Fractures Research Group / D. M. Black, N. K. Arden, L. Palermo [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 1999. – № 14. – P. 821-828.
231. Prince, R. L. Estrogen effects on calciotropic hormones and calcium homeostasis / R. L. Prince // *Endocrine Reviews*. – 1994. – № 15. – P. 301-309.
232. Rabinovitch, A. Cytokines and their roles in pancreatic islet β -cell destruction and insulin-dependent diabetes mellitus / A. Rabinovitch, W. L. Suarez-Pinzon // *Biochemical Pharmacology*. – 1998. – № 55. – P. 1139-1149.
233. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD / R. Broekhuizen, E. F. Wouters, E. C. Creutzberg, A. M. Schols // *Thorax*. – 2006. – № 61 (1). – P. 17-22.
234. Reduced Expiratory Flow Rate among Heavy Smokers Increases Lung Cancer Risk. Results from the National Lung Screening Trial-American College of Radiology Imaging Network Cohort / R. J. Hopkins, F. Duan, C. Chiles Müllerová [et al.]. – DOI 10.1513/AnnalsATS.201609-741OC // *Annals Of The American Thoracic Society*. – 2017. – № 14 (3). – P. 392-402.
235. Regulation of inflammation by interleukin-4: A review of “alternatives” / I. G. Luzina, A. D. Keegan, N. M. Heller [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2012. – № 92. – P. 753-764.

236. Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate / M. J. Seibel, V. Naganathan, I. Barton, A. Grauer // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2004. – № 19 (2). – P. 323-329.
237. Resistin as a Systemic Inflammation-Related Biomarker for Sarcopenia in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease / J. Gao, M. Deng, Y. Li [et al.] // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – № 9. – P. 921399.
238. Resistin is an indicator of the metabolic syndrome according to five different definitions in the Finnish Health 2000 survey / E. Malo, O. Ukkola, M. Jokela [et al.] // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. – 2011. – № 9 (3). – P. 203-210.
239. Resistin upregulates MUC5AC/B mucin gene expression in human airway epithelial cells / S. Kwak, Y. D. Kim, H. G. Na [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2018. – № 18. – P. 30735-30736.
240. Resistin, a Novel Host Defense Peptide of Innate Immunity / Y. Li, Q. Yang, D. Cai [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – № 12. – P. 699807.
241. Resistin: Potential biomarker and therapeutic target in atherosclerosis / L. Zhou, J. Y. Li, P. P. He [et al.] // *ClinicaChimica Acta*. – 2021. – № 512. – P. 84-91.
242. Respiratory disease mortality among US coal miners; results after 37 years of follow-up / J. M. Graber, L. T. Stayner, R. A. Cohen [et al.] // *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. – 2014. – № 71 (1). – P. 30-39.
243. Ridker, P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention / P. M. Ridker // *Circulation*. – 2003. – № 107 (3). – P. 363-369.
244. Role of hormones in sarcopenia / T. Priego, A. I. Martín, D. González-Hedström [et al.] // *Vitamins and Hormones*. – 2021. – № 115. – P. 535-570.
245. Role of osteoprotegerin in the development of osteopenic syndrome in case of chronic obstructive lung disease / E. A. Kochetkova, K. A. Bourya, L. G. Ugay [et al.] // *Pacific Medical Journal*. – 2013. – № 1. – P. 20-22.

246. Rose-John, S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6 / S. Rose-John. – DOI 10.7150/ijbs.4989 // International Journal of Biology Sciences. – 2012. – № 8 (9). – P. 1237-1247.
247. Rubinsztajn, R. Mortality and comorbidity in hospitalized chronic obstructive pulmonary disease patients / R. Rubinsztajn, R. Chazan // Pneumonologia i Alergologia Polska. – 2011. – № 79 (5). – P. 343-346.
248. Santo, T. L. H. Emphysema and chronic obstructive pulmonary disease in coal miners / T. L. H. Santo // Current Opinion in Pulmonary Medicine. – 2011. – № 17 (2). – P. 123-125.
249. Senn, E. W. α 1-Antitrypsin deficiency and lung disease: risk modification by occupational and environmental inhalants / E. W. Senn, R. M. Imboden, N. M. Probst-Hensch // European Respiratory Journal. – 2005. – № 26 (5). – P. 909-917.
250. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults / J. M. Olmos, J. L. Hernandez, P. Garcia-Velasco [et al.] // Osteoporosis International. – 2016. – № 27. – P. 105-113.
251. Shaykhiev, R. Emerging biology of persistent mucous cell hyperplasia in COPD / R. Shaykhiev // Thorax. – 2019. – № 74. – P. 4-6.
252. Shchegortsova, Y. Y. The condition of the skeletal system in men with chronic obstructive pulmonary disease, depending on the risk category of exacerbations / Y. Y. Shchegortsova, V. I. Pavlenko, S. V. Naryshkina // Ural Medical Journal. – 2020. – № 4. – P. 160-164.
253. Sims, J. E. IL-1 and IL-18 receptors, and their extended family / J. E. Sims // Current Opinion in Immunology. – 2002. – № 14. – P. 117-122.
254. Sims, N. A. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption / N. A. Sims, J. H. Gooi // Seminars in Cell and Developmental Biology. – 2008. – № 19 (5). – P. 444-451.

255. Smokers with emphysema and small airway disease on computed tomography have lower bone density / E. Pompe, P. A. Jong, E. M. Rikxoort [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2016. – № 8 (11). – P. 1207-1216.
256. Smoking and bone mineral density: comprehensive analyses of the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / D. Stroyk, T. M. Gress, L. P. Breitling [et al.]. – DOI 10.1007/s11657-018-0426-8 // *Archives of Osteoporosis*. – 2018. – № 13 (1). – P. 16.
257. Smoking and fracture risk: a meta-analysis / J. Kanis, O. Johnell, A. Oden [et al.] // *Osteoporosis International*. – 2005. – № 16 (2). – P. 155-162.
258. Socioeconomic status and COPD among low- and middle-income countries / M. Grigsby, T. Siddharthan, M. A. Chowdhury [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2016. – № 11. – P. 2497-2507.
259. Sonnenberg, G. E. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome / G. E. Sonnenberg, G. R. Krakower, A. H. Kissebah // *Obesity Research*. – 2004. – № 12 (2). – P. 180-192.
260. Soriano, J. B. What is early COPD and why is it important? / J. B. Soriano, F. Polverino, B. G. Cosio // *European Respiratory Journal*. – 2018. – № 52 (6). – P. 1801448.
261. Souberbielle, J.-C. Practical considerations in PTH testing / J.-C. Souberbielle, G. Friedlander, C. Cormier. – DOI 10.1016/j.cca.2005.10.010 // *ClinicaChimica Acta*. – 2006. – Volume 366, Issues 1-2. – P. 81-89.
262. Steiner, N. K. Osteoporosis in men / N. K. Steiner, D. Milhorn, C. Hammett-Stabler // *Clinical Biochemistry*. – 2014. – № 47. – P. 950-959.
263. Steinke, J. W. Th2 cytokines and asthma—Interleukin-4: Its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists / J. W. Steinke, L. Borish // *Respiratory Research*. – 2001. – № 2. – P. 66-70.

264. Stoller, J. K. A review of α 1-antitrypsin deficiency / J. K. Stoller, L. S. Aboussouan // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2012. – № 185 (3). – P. 246-259.
265. Sun, K. Active smoking and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies / K. Sun, J. Liu, G. Ning // *PLoS One*. – 2012. – № 7. – P. e47791.
266. Sun, Z. NF- κ B activation and inhibition: a review / Z. Sun, R. Andersson // *Shock*. – 2002. – № 18. – P. 99-106.
267. Surgical management of hip fractures: an evidence-based review of the literature. I: femoral neck fractures / R. G. Miyamoto, K. M. Kaplan, B. R. Levine [et al.] // *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. – 2008. – № 16. – P. 596-607.
268. Tahergorabi, Z. The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity / Z. Tahergorabi, M. Khazaei // *ARYA Atherosclerosis*. – 2013. – Volume 9, № 4. – P. 247-253.
269. Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease / A. L. Durham, G. Caramori, K. F. Chung, I. M. Adcock // *Translational Research*. – 2016. – № 167 (1). – P. 192-203.
270. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis / A. G. Uitterlinden, S. H. Ralston, M. L. Brandi [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2006. – № 145 (4). – P. 255-264.
271. The association between metabolic syndrome, bone mineral density, hip bone geometry and fracture risk: The Rotterdam Study / T. Muka, K. Trajanoska, J. C. Kiefte-de Jong [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0129116 // *PLoS ONE*. – 2015. – № 10 (6). – P. e0129116.
272. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study / V. Kim, M. K. Han, G. B. Vance [et al.] // *Chest*. – 2011. – № 140. – P. 626-633.

273. The complex analysis of risk factors, influencing on the progression of chronic obstructive pulmonary disease / V. A. Nikitin, I. A. Starodubtseva, L. V. Vasilieva, A. V. Popov // Therapeutic archive journal. – 2018. – № 90 (1). – P. 27-30.
274. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation / D. P. Tashkin, M. D. Altose, E. R. Bleeker [et al.] // American Review of Respiratory Disease. – 1992. – № 145. – P. 301-310.
275. The Mechanisms of the Regulation of Immune Response in Patients with Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma / E. P. Kalinina, K. Denisenko, T. I. Vitkina [et al.] // Canadian Respiratory Journal. – 2016. – № 2016. – P. 1-8.
276. The mining and burning of coal: effects on health and the environment / W. M. Castleden, D. Shearman, G. Crisp, P. Finch // Medical Journal of Australia. – 2011. – № 195 (6). – P. 333-335.
277. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008 / K. Schnell, C. Weiss, O. T. Lee [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. – 2012. – № 12. – P. 26.
278. The Pro-and Anti-Inflammatory Properties of the Cytokine Interleukin-6 / J. Scheller, A. Chalaris, D. Schmidt-Arras, S. Rose-John. – DOI 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034 // Biochimica et Biophysica Acta. – 2011. – № 1813 (5). – P. 878-888.
279. The relation between osteoprotegerin, inflammatory processes, and atherosclerosis in patients with metabolic syndrome / K. Musialik, M. Szulińska, K. Hen [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2017. – № 21 (19). – P. 4379-4385.
280. The relationship between adipokines, body composition, and bone density in men with chronic obstructive pulmonary disease / S. F. Vondracek, N. F.

- Voelkel, M. T. McDermott, C. Valdez // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2009. – № 4. – P. 267-277.
281. The relationship between C-reactive protein and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease / R. Agarwal, M. S. Zaheer, Z. Ahmad [et al.] // *Multidiscip Respiratory Medicine*. – 2013. – № 8. – P. 63.
282. The role of frailty risk for fracture-related hospital readmission and mortality after a hip fracture / S. Mitsutake, Z. Sa, J. Long [et al.] // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. – 2024. – № 117. – P. 105264.
283. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics / D. I. Jang, A. H. Lee, H. Y. Shin [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Volume 22, № 5. – P. 2719.
284. Turner, R. T. Skeletal effects of estrogen / R. T. Turner, B. L. Riggs, T. C. Spelsberg // *Endocrine Reviews*. – 1994. – № 15. – P. 275-300.
285. Vance, R. E. The NAIP/NLRC4 inflammasomes / R. E. Vance // *Current Opinion in Immunology*. – 2015. – № 32. – P. 84-89.
286. Vestergaard, P. Hypertension is a risk factor for fractures / P. Vestergaard, L. Rejnmark, L. Mosekilde // *Calcified Tissue International*. – 2009. – № 84. – P. 103-111.
287. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene / W. Janssens, R. Bouillon, B. Claes [et al.] // *Thorax*. – 2010. – № 65. – P. 215-220.
288. Vitamin D receptor Fok I polymorphism is associated with low bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis focused on populations in Asian countries / D. Wang, R. Liu, H. Zhu [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2013. – № 169 (2). – P. 380-386.
289. Vitamin D receptor gene variability as a factor influencing bone mineral density in pediatric patients / E. Jakubowska-Pietkiewicz, W. Mlynarski, I.

- Klich [et al.] //Molecular Biology Reports. – 2012. – № 39 (5). – P. 6243-6250.
290. Vitamin D status and chronic obstructive pulmonary disease: a prospective general population study / T. Skaaby, L. L. Husemoen, B. H. Thuesen [et al.] // PLoS One. – 2014. – № 9. – P. 90654.
291. Vitkina, T. I. The changes in the profile of cytokines in progressing chronic obstructive pulmonary disease / T. I. Vitkina, Yu. K. Denisenko, K. A. Davydova. – DOI 10.18454/IRJ.2016.49.024 // International Research Journal. – 2016. – № 49 (7). – P. 6-8.
292. Wu, S. S. Current Medical, Rehabilitation, and Surgical Management of Vertebral Compression Fractures / S. S. Wu, E. Lachmann, W. Nagler // Journal of Women's Health. – 2003. – № 12 (1). – P. 17–26.
293. Xu, F. The association between amount of cigarettes smoked and overweight, central obesity among Chinese adults in Nanjing, China / F. Xu, X. M. Yin, Y. Wang // Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition. – 2007. – № 16. – P. 240-247.
294. Xu, Y. Novel drug delivery systems targeting oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a review / Y. Xu, H. Liu, L. Song // Journal of Nanobiotechnology. – 2020. – № 18. – P. 145.
295. Zhuravlyova, L. V. The influence of resistin on lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease in patients with normal body weight and obesity / L. V. Zhuravlyova, E. V. Ogneva // Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2018. – № 150 (2). – P. 19-23.
296. Zintzaras, E. BsmI, TaqI, ApaI and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and the risk of osteoporosis: a meta-analysis / E. Zintzaras, P. Rodopoulou, G. N. Koukoulis // Disease Markers. – 2006. – № 22 (5-6). – P. 317-326.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**

о государственной регистрации базы данных

№ 2022622394

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ КОСТНОГО
МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ХОБЛ НА ФОНЕ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**Правообладатель: *Беззубцева Екатерина Николаевна (RU)*Авторы: *Беззубцева Екатерина Николаевна (RU), Васильева
Людмила Валентиновна (RU), Гостица Елена
Владимировна (RU), Татаринцева Юлия Владимировна
(RU)*

Заявка № 2022622160

Дата поступления 09 сентября 2022 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 04 октября 2022 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственностиДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 68b80077e14e40f0a94e94ebd24145d5c7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 2.03.2022 по 26.05.2023

Ю.С. Зубов

СОГЛАСОВАНО

Проректор по НИД ФГБОУ ВО
ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава
России

Будневский А.В.

16 декабря 2022 г.

(МП)

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач БУЗ ВО
«Воронежская городская
клиническая поликлиника № 18»

Колягина Н.М.

16 декабря 2022 г.

(МП)

А К Т

внедрения результатов клинической работы: «Клинико-генетические особенности костного метаболизма у больных ХОБЛ с метаболическим синдромом»

Авторы - Васильева Л.В. заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ВГМУ им. Бурденко, Гостица Е.В. профессор кафедры, Беззубцева Е.Н. очный аспирант третьего курса обучения, Сулова Е.Ю. доцент кафедры

Комиссия в составе:

Председателя - заместителя главного врача по медицинской части Кокорева Л.В.

и членов комиссии - заместителя главного врача по поликлинике № 19 Мирошниковой И.В., заместителя главного врача по медицинской профилактике Труфановой Е.А.

удостоверяет, что результаты клинического используются в работе терапевтических, эндокринологических кабинетов и кабинетов врачей общей практики

Получен от внедрения эффект – выявления на ранних этапах заболеваний опорно-двигательного аппарата, их профилактика, улучшение качества жизни.

Количество специалистов, освоивших результаты научно-исследовательской работы:

4 врача терапевта: Анохин А.А., Жилкина С.Е., Кобзева Е.А., Кузнецова Е.Л.

1 врача эндокринолога: Зюзина О.В.

Председатель:

Кокорева Л.В.

Члены комиссии:

Мирошниковой И.В.

Труфанова Е.А.

СОГЛАСОВАНО
Проректор по УР ФГБОУ ВО ВГМУ
им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Зуйкова А.А.
« 14 » декабрь 2022 г.

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ
им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Будневский А.В.
« 15 » декабрь 2022 г.



АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы Клинико-генетические особенности костного метаболизма у больных ХОБЛ с метаболическим синдромом»

автор Беззубцева Е.Н., очный аспирант третьего курса обучения

Комиссия в составе: председателя заведующего кафедрой, д. м. н., профессора Васильевой Л.В.

и членов комиссии д.м.н., профессора Гостевой Е.В., к.м.н., доцента Карпухиной Е.П.

удостоверяет, что результаты научного исследования используются в образовательном процессе кафедры Пропедевтики внутренних болезней

Получен от внедрения эффект активизации научно-познавательной деятельности обучающихся, повышения качества их подготовки, умения определять основные патологические симптомы, синдромы заболеваний костной, бронхолегочной и эндокринологической систем.

Количество специалистов, освоивших результаты научно-исследовательской работы: 11 Васильева Л.В., Гостева Е.В., Карпухина Е.П., Евстратова Е.Ф., Малюков Д.А., Латышева М.Н., Золотарева М.А., Стародубцева И.А., Суслова Е.Ю., Попов А.В., Талькова М.И.

Председатель:

Л.В. Васильева Васильева Л.В.

Члены комиссии:

Е.В. Гостева Гостева Е.В.

Е.П. Карпухина Карпухина Е.П.