

# Оценка нутритивного статуса и его коррекция при хронической обструктивной болезни легких

По материалам: Schols A.M., Ferreira I.M., Franssen F.M. et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. Eur. Respir. J. 2014; 44: 1504–1520. DOI: 10.1183/09031936.00070914

## Резюме

При хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) активно изучаются такие научные направления, как питание и метаболизм. Однако в клинической практике существует недостаточное понимание того, что пищевые привычки, нутритивный статус и нутритивные вмешательства могут влиять на распространенность ХОБЛ, ее прогрессирование и исходы. Для анализа доказательств и описания существующей клинической практики по оценке нутритивного статуса и его коррекции у больных ХОБЛ, а также для разработки направлений будущих клинических исследований Европейским респираторным обществом создана Рабочая группа. Членами Рабочей группы проведен обзор литературы по соответствующим темам. Известно, что нутритивный статус, в частности, изменение телосложения, является самостоятельным фактором, определяющим исход ХОБЛ. Для оценки нутритивного риска Рабочей группой выделены несколько метаболических фенотипов ХОБЛ, что важно как для построения дизайна клинических исследований, так и для консультативной работы. Возможно, нутритивные вмешательства могут быть эффективными у больных с дефицитом массы тела, особенно в сочетании с физическими тренировками. Для социальной поддержки такого лечения и, как следствие, повышения его доступности необходимы доказательства его экономической эффективности. В целом согласно существующим сегодня доказательствам показано, что хорошо сбалансированное питание оказывает положительное влияние на всех больных ХОБЛ, в первую очередь за счет снижения метаболического и кардиоваскулярного риска.

**Ключевые слова:** нутритивный статус, хроническая обструктивная болезнь легких, нутритивные вмешательства, метаболический риск.  
DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-13-28

## Evaluation of nutritional status and nutritional therapy in chronic obstructive pulmonary disease

### Summary

Recently, nutrition and metabolism have been actively investigated in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) but clinicians generally underestimate the significance of dietary habits, nutritional status and nutritional interventions in COPD and their influence on progression and outcome of the disease. The European Respiratory Society organized a Task Force Group to review evidence on nutritional status evaluation and nutritional support in COPD patients and to determine future research directions. The Task Force members reviewed the literature on relevant topics. Nutritional status is recognized to be an independent factor influencing outcome of COPD. The Task Force described several metabolic phenotypes of COPD in order to nutritional risk assessment which is important for development clinical trial designs and counselling of the patients. Nutritional interventions could be useful in undernourished COPD patients especially when combined with physical rehabilitation. Evidence of cost-effectiveness of nutritional assessment and intervention are required for social support and reimbursement and for increased availability of this therapy. Generally, current evidence demonstrates that well-balanced nutrition is effective in all COPD patients mostly due to reduction in metabolic and cardiovascular risks.

**Key words:** nutritional status, chronic obstructive pulmonary disease, nutritional interventions, metabolic risk.

Питание больных является темой активных клинических исследований при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В данной статье анализируется влияние пищевых привычек, нутритивного статуса и нутритивных вмешательств на распространенность, прогрессирование и исходы ХОБЛ. Цель данной статьи — углубление знаний врачей о роли питания и нутритивного статуса у больных ХОБЛ и помощь клиницистам и исследователям в высококачественной оценке нутритивного статуса и его коррекции при ХОБЛ.

В статье обсуждаются темы нарушения метаболизма, соответствующие направления лечения ХОБЛ, коррекция пищевых привычек, результатов и экономической эффективности нутритивных вмешательств, включая рекомендации по будущим трансляционным, эпидемиологическим и клиническим исследованиям. Выбор тем основан на их научном и клиническом значении, чтобы данная статья

была интересна всем членам Европейского респираторного общества (ЕРО).

### Материалы и методы

ЕРО создана многопрофильная группа, состоящая из 12 членов, которые представляют весь спектр специалистов, участвующих в практической работе по коррекции питания, эпидемиологов и экономистов. Некоторые из них также являлись членами Европейского общества по клиническому питанию и метаболизму (ESPEN) и были призваны обеспечить оптимальный баланс между подходами ЕРО и рекомендациями ESPEN по питанию больных ХОБЛ. Конфликт интересов учитывался в соответствии со стандартной процедурой ЕРО. Таким образом, данный документ представляет собой сочетание жесткого доказательного подхода с клиническим опытом членов Рабочей группы. Однако официальная града-

ция доказательств не проводилась, поэтому в данной статье отсутствуют практические клинические рекомендации. Такой подход был одобрен всеми членами Рабочей группы. Данный документ не является простым систематическим обзором литературы; метод, с помощью которого проводился поиск и анализ литературы при работе над данным документом, был разработан ранее. Градация доказательств была предварительно согласована, при этом приоритет отдавался результатам систематических обзоров и хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований. Членами Рабочей группы проведен обзор научных доказательств, относящихся к выбранной теме. Для анализа отбирались публикации с 2006 по 2013 г. Поиск систематических обзоров и рандомизированных контролируемых исследований проводился в библиотеках *Medline / PubMed*, *EMBASE*, Центральном регистре контролируемых исследований *Cochrane*, *CINAHL* и *Cochrane Collaboration*. Кроме того, проводился поиск дополнительных доказательств по ссылкам в отобранных статьях. Первоначальный вариант обсуждался на совещании в Маастрихте (Нидерланды) в декабре 2012 г. и в Барселоне (Испания) в сентябре 2013 г. Окончательный документ был создан председателями Рабочей группы, обсуждался и был принят всеми членами Рабочей группы.

ХОБЛ является важной всемирной медицинской проблемой. Болезнь характеризуется персистирующей бронхиальной обструкцией в результате воспаления и ремоделирования дыхательных путей, иногда — эмфиземы. На тяжесть болезни и риск летального исхода также влияют системные проявления и обострения [1]. Классическое разделение больных ХОБЛ на «розовых пыхтельщиков» и «синюшных отечников» и современные статистические результаты [2, 3] подтверждают концепцию, что массой тела (МТ) и телосложением определяется фенотип болезни и прогнозируется ее исход вне зависимости от легочной функции. Включение показателей телосложения в оценку нутритивного статуса является большим шагом вперед в понимании системной патофизиологии ХОБЛ. Будучи первоначально индикатором терминальной стадии прогрессирования заболевания, сегодня непреднамеренная

потеря МТ, согласно существующим доказательствам, расценивается не как адаптивный механизм снижения метаболической активности на поздних стадиях ХОБЛ [4], а как самостоятельный показатель выживаемости, при этом требуется включение мероприятий по поддержке МТ в программу ведения больных. Продемонстрирована важная роль уменьшения мышечной массы и снижения окислительного метаболизма в мышечной ткани для ухудшения физического состояния, что является очередным доказательством необходимости нутритивной поддержки в дополнение к физическим тренировкам не только на поздних, но и на более ранних стадиях заболевания. Кроме того, появилось понимание важной роли остеопороза, висцерального ожирения и плохого качества питания при прогрессировании ХОБЛ; это превращает питание и нутритивные вмешательства в составную часть ведения болезни — от профилактики до хронической дыхательной недостаточности.

Оценка нутритивного статуса

Для разработки и оценки эффективных превентивных и терапевтических стратегий необходима стратификация больных на особые метаболические фенотипы. Поскольку принято, что МТ и телосложение представляют собой непрерывные показатели, в последнее десятилетие были разработаны четкие критерии фенотипов и должные величины, которые прогнозируют исход и ответ на лечение (табл. 1). Эти различные состояния отражают сложное взаимодействие между эпигенетическими факторами, образом жизни, триггерами заболевания и мышечной, костной и жировой тканью. Многие документы были посвящены индивидуальным метаболическим фенотипам в качестве терапевтической мишени [6, 7]. Членами Рабочей группы разработаны профили нутритивного риска, основанные на проспективной оценке МТ, его изменений и телосложения с учетом существующих метаболических фенотипов ХОБЛ (рис. 1). Такая стратификация нутритивного риска может использоваться в дизайне клинических исследований и ведении конкретных больных. В этом профиле риска использована адаптированная Всемирной организацией здравоохра-

Таблица 1  
Метаболические фенотипы  
Table 1  
Metabolic phenotypes

Метаболический фенотип	Определение	Клинический риск
Ожирение	ИМТ 30–35 кг / м <sup>2</sup>	Повышенный кардиоваскулярный риск
Морбидное ожирение	ИМТ > 35 кг / м <sup>2</sup>	Повышенный кардиоваскулярный риск Снижение функциональных возможностей
Саркопеническое ожирение	ИМТ 30–35 кг / м <sup>2</sup> , ИСМ < 2 SD ниже среднего значения для молодого мужчины или молодой женщины контрольной группы [5]	То же
Саркопения	ИСМ < 2 SD ниже среднего значения для молодого мужчины или молодой женщины контрольной группы	– // –
Кахексия	Непреднамеренное снижение МТ на > 5 % за 6 мес. и ИБЖМ < 17 кг / м <sup>2</sup> – для мужчин и < 15 кг / м <sup>2</sup> – для женщин	– // –
Прекахексия	Непреднамеренное снижение МТ на > 5 % за 6 мес.	Повышенный риск летального исхода

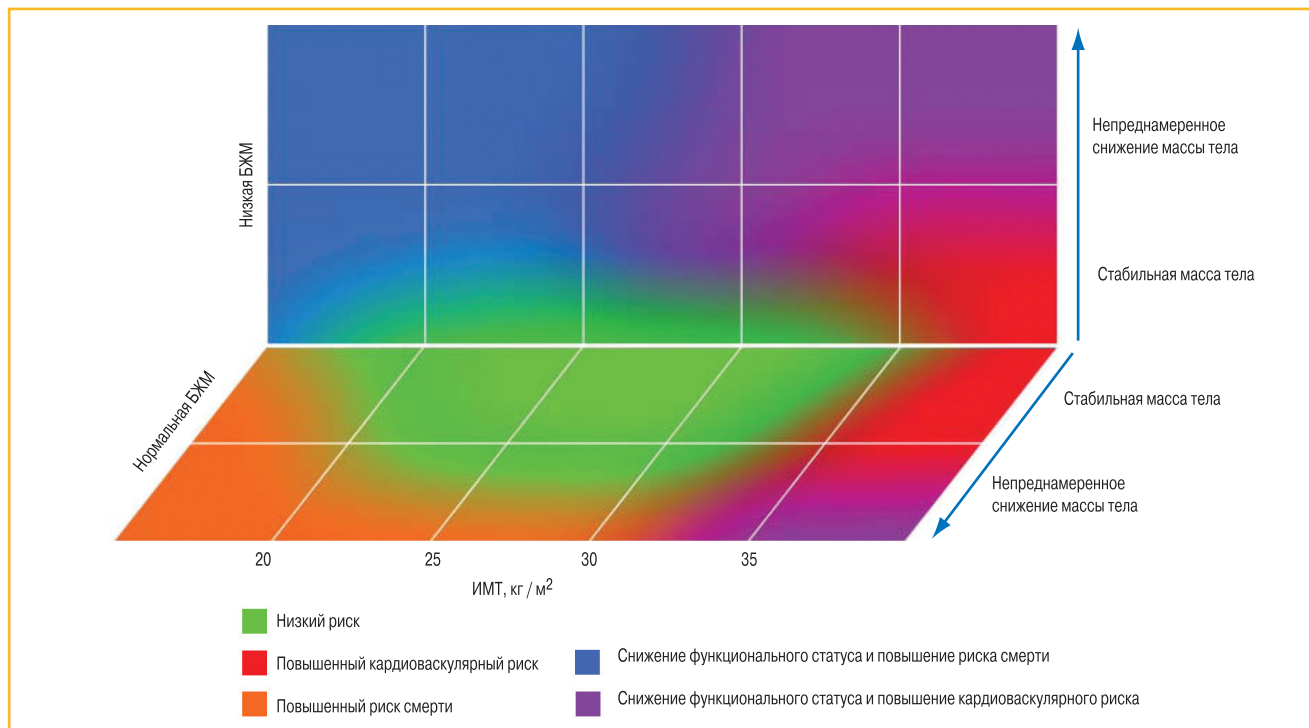


Рис. 1. Стратификация нутритивного риска  
Figure 1. Nutritional risk stratification diagram

нения классификация индекса МТ (ИМТ) с учетом минимальной стандартизованной частоты смерти, полученной в недавних популяционных исследованиях [8, 9]. Непреднамеренная потеря МТ > 5 % в течение 6 мес. расценивается как клинически значимая, даже с учетом естественных колебаний МТ. Динамика МТ может прослеживаться при повторных осмотрах пациента, хотя более информативным

считается стандартизованное измерение МТ через регулярные интервалы времени, проводимое самим пациентом или его родственниками. В классификации изменений МТ и ИМТ не учитываются все изменения телосложения, включая жировую массу (ЖМ) и ее распределение, тощую массу и ее распределение, а также минеральную плотность костной ткани (МПКТ). Телосложение необходимо оцени-

**Таблица 2**  
**Измерение параметров телосложения и суррогатные маркеры для экспериментальных и клинических исследований**  
**Table 2**  
**Appropriate measurements of body composition and surrogate markers in research and clinical practice**

Параметр	Исследования	Клиническая практика
БЖМ / ЖМ	Разведение дейтерия	DXA, одночастотный биоэлектрический импеданс Антропометрия (сумма 4 кожных складок)
Внутриклеточная масса	Разведение дейтерия в сочетании с разведением брома	Многочастотный биоэлектрический импеданс
Мышечная масса	КТ МРТ Биомаркеры (например, D <sub>3</sub> -креатин разведение)	DXA Ультразвуковое исследование Биомаркеры (например, индекс креатина / роста) Антропометрия (окружность мышц предплечья)
Абдоминальный жир	КТ	DXA
Абдоминальный висцеральный жир	МРТ	Антропометрия (например, сагиттальный диаметр и / или окружность талии / бедра) Ультразвуковое исследование
Масса и плотность костной ткани		DXA КТ высокого разрешения
Мышечная сила и связанный с ней физический статус	Изокинетическая сила четырехглавой мышцы бедра (Повторная) магнитная стимуляция Тест «встать и пойти» с фиксированным временем ( <i>timed up and go</i> ), тест с подъемом по лестнице, велоэргометрия	1 попытка максимум Мышечная сила кисти Тест «встать и пойти» с фиксированным временем ( <i>timed up and go</i> ), тест с подъемом по лестнице

Примечание: КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография.

вать для того чтобы разграничить низкую и нормальную безжировую массу (БЖМ), определяемую как тощая масса + МПКТ. Соответствующее измерение телосложения и его суррогатных маркеров в экспериментальных и клинических исследованиях представлено в табл. 2. У больных ХОБЛ с нормальной или сниженной МТ индекс БЖМ (ИБЖМ), определяемый как  $\text{БЖМ} / \text{рост}^2$ , < 10-го перцентиля с коррекцией по возрасту и полу расценивается как патологически низкий, что основано на достоверно установленном неблагоприятном влиянии низкого ИБЖМ на физический статус и выживаемость. Для возрастного диапазона большинства больных ХОБЛ европеоидной расы это соответствует ИБЖМ < 17 кг / м<sup>2</sup> — для мужчин и < 15 кг / м<sup>2</sup> — для женщин и является клинически информативным маркером риска для больных ХОБЛ с нормальной или сниженной МТ [10]. Саркопения характеризуется низким индексом скелетных мышц (ИСМ) ( $\text{ИСМ} = \text{тощая масса конечностей} / \text{рост}^2$ ), т. е. эквивалентна или ниже средней величины у здорового человека той же этнической группы в возрасте 20–30 лет минус 2 стандартных отклонения [11]. При саркопии создается дополнительный риск слабости скелетных мышц у значительно числа пожилых людей и лиц с избыточной МТ. Важная разница между диаграммой стратификации риска и обычными шкалами для оценки нутритивного риска, такими как Универсальный метод скрининга недостаточного питания (*Malnutrition Universal Screening Tool* [12]) или Мини-оценка питания (*Mini Nutritional Assessment* [13]), состоит в том, что шкалы преимущественно фокусируются на дефиците питания без учета нарушения телосложения.

### Метаболические фенотипы и профили нутритивного риска при ХОБЛ

В крупных популяционных исследованиях последних лет показано, что у некурящих общая частота летального исхода, стандартизованная по возрасту, была минимальной при ИМТ 22,5–24,9 и 20–25 кг / м<sup>2</sup> [8, 9]. У больных со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной обструкцией ИМТ < 25 кг / м<sup>2</sup> был стойко связан с более высоким риском летальности по сравнению с больными с избыточной МТ и даже с ожирением [14–16]. Прогностические преимущества повышения ИМТ у больных ХОБЛ, также называемые «парадоксом ожирения», могут быть связаны с непосредственным влиянием жировой ткани на механику дыхания (например, на относительное снижение статических легочных объемов у больных ХОБЛ с ожирением [17]). Однако это может быть проявлением и других, пока неизвестных характеристик болезни, с которыми связаны как риск летальности, так и поддержание ЖМ и / или БЖМ. Более того, пока не до конца ясно, что дает преимущества в выживаемости больных ХОБЛ: избыточный жир или сохранная БЖМ, поскольку низкий ИБЖМ (< 10-го перцентиля) вне зависимости от ИМТ и ЖМ явля-

ется сильным фактором прогноза летального исхода [18]. Распространенность дефицита МТ при ХОБЛ повышается вместе с нарастанием тяжести заболевания [18] и четко связана с эмфиземой [19]. У больных с нормальной или повышенной МТ низкий ИБЖМ подразумевает пропорциональное повышение индекса ЖМ. Кроме этого, ЖМ может перераспределяться из подкожной жировой ткани в висцеральную, что сопровождается нарастанием кардиоваскулярного риска у больных легкой или среднетяжелой ХОБЛ [20]. Больные ХОБЛ с дефицитом МТ или низкой БЖМ более подвержены снижению МПКТ, чем больные с избыточной МТ [21]. Для комбинированного скрининга остеопороза, БЖМ и ЖМ наиболее подходящим методом является DXA. Несмотря на то, что при дифференцировке висцеральной и подкожной абдоминальной ЖМ требуется применение сложных визуализационных методик (КТ, МРТ), клинически значимая оценка может быть сделана по DXA.

### Патофизиология патологического телосложения и цели нутритивных вмешательств

Понимание патофизиологии и взаимного влияния потери мышечной массы и ожирения при ХОБЛ необходимо для разработки целенаправленных нутритивных вмешательств при конкретных метаболических фенотипах. Подробный обзор этой патофизиологии данной статьей не предусмотрен. Однако здесь представлено краткое резюме о нарушениях нутритивного статуса и нутритивных вмешательствах. Более подробную информацию о потере массы скелетной мускулатуры при ХОБЛ можно найти в недавно опубликованном документе Американского торакального общества / ЕРО по дисфункции мышц нижних конечностей при ХОБЛ [22].

**Потеря ЖМ.** Снижение МТ и ЖМ возникает, если расход энергии превышает ее выработку. Пищеварение само по себе представляет собой вид активности, которая может негативно влиять на сатурацию гемоглобина и усиливать одышку у больных тяжелой ХОБЛ [23]. Старение также вносит вклад в снижение потребления пищи при ХОБЛ, обусловленное проявлениями болезни (снижение вкуса, плохое состояние зубов, дисфагия, нарушение жевания и глотания, снижение аппетита или отвращение к еде, социальные проблемы — проживание и питание в одиночестве либо бедность, невозможность самостоятельно принимать пищу) [24]. В то же время анорексия не является основным триггером энергетического дисбаланса при клинически стабильном течении заболевания, поскольку в целом у больных с дефицитом МТ нередко встречаются нормальный аппетит и повышенное потребление пищи [25, 26]. Более того, если нормальным ответом на частичное голодание является снижение скорости метаболизма и угнетение белкового обмена в организме в целом, то теряющие МТ больные ХОБЛ могут иметь повышенные энергетические потребности и ускоренный белковый обмен [27]. Помимо увеличения энергетических затрат на вентиляцию, обусловленных нару-



шением механики дыхания, мышечное сокращение тоже требует большего количества аденозинтрифосфата (АТФ) [28], за счет чего у некоторых больных ХОБЛ снижается энергетическая эффективность нагрузки на нижние конечности [29] и повышаются суточные энергетические потребности [30]. В подтверждение этого увеличение МТ после хирургической редукции объема легких сопровождается улучшением легочной функции и снижением работы дыхания [31]. В совокупности это означает гиперметаболическое состояние, которое может вносить дополнительный вклад в снижение МТ, если потребности в энергии не удовлетворяются полностью, и стать причиной усиленного восполнения калорий, направленного на сохранение или увеличение ЖМ. Боязнь побочных эффектов углеводных пищевых добавок при ХОБЛ вначале была связана с повышением продукции углекислого газа в результате окисления углеводов, что может создавать дополнительную нагрузку на вентиляцию, однако в последующих исследованиях это не подтвердилось и наблюдалось только после переедания [32]. Практически такая ситуация вряд ли возможна при пероральном питании, особенно у людей с плохим аппетитом, и этих осложнений можно легко избежать при частом дробном питании малыми порциями.

**Потеря мышечной массы.** Мышечная масса определяется балансом между синтезом и разрушением мышечного белка. Существуют доказательства повышенной скорости деградации мышечного белка у кахектичных больных ХОБЛ с низкими ИМТ и ИБЖМ [33]. При анализе эффекторных механизмов деградации белка выявлено стойкое повышение компонентов протеасомы 26S системы убиквитина [34] и усиление аутофагии [35]. Наоборот, дистальная регуляция синтеза белка (уровень экспрессии инсулиноподобного ростового фактора I и фосфо-*Akt*) остается преимущественно неповрежденной [34]. Для исключения любых нарушений регуляции синтеза белка (например, реакции на триггеры катаболизма) у больных ХОБЛ необходимы дальнейшие исследования. Однако если предположить, что таковые нарушения отсутствуют [36], при стимуляции более проксимальных стадий синтеза белка с помощью нутритивных вмешательств для уравнивания усиленного протеолиза мышечная масса может сохраниться даже в условиях повышенного белкового обмена у кахектичных больных. Нутритивные вмешательства, направленные на обеспечение достаточного количества аминокислот для поддержания белкового синтеза, могут вызвать компенсаторный ответ на регулирующие протеолиз сигналы, что, очевидно, приведет к положительному энергетическому балансу [36]. Белковый синтез зависит от концентрации аминокислот в крови. У больных ХОБЛ с низкой БЖМ концентрация длинноцепочечных аминокислот в плазме крови снижена по сравнению с контрольными лицами соответствующего возраста [37]. Хорошо известно, что длинноцепочечные аминокислоты, особенно лейцин, способны стимулировать синтез мышечно-

го белка. Экстракция питательных веществ, особенно аминокислот, из пищи в тонком кишечнике оказывает важное влияние на их способность поступать в периферические ткани и, следовательно, на потребности всего организма в аминокислотах. У саркопенических больных ХОБЛ была обнаружена низкая висцеральная экстракция, что, возможно, связано с усиленным анаболическим ответом на белковую пищу [38] и нарушением функции тонкого кишечника [39]. Пищевые добавки с соевым белком, содержащим длинноцепочечные аминокислоты, у больных ХОБЛ еще больше смещают межорганный метаболизм в пользу мышечной ткани [40]. Для изучения того, насколько анаболический потенциал высококачественного белка уменьшается в условиях хронической дыхательной недостаточности или кахексии при эмфизематозном фенотипе, требуются дальнейшие исследования, поскольку у таких больных белковый обмен замедляется после острой нагрузки [41]. В скелетных мышцах больных ХОБЛ неоднократно было продемонстрировано усиление окислительного стресса. При биопсии мышечной ткани выявлена активация сигнальных путей FOXO, MAPK и NF- $\kappa$ B, чувствительных к окислительному стрессу и участвующих в регуляции мышечной массы. MAPK и NF- $\kappa$ B также активируются воспалением: инфильтрация воспалительными клетками и экспрессия провоспалительных цитокинов действительно выявлена в некоторых исследованиях. Таким образом, эти катаболические регуляторные механизмы (или активирующие триггеры, такие как окислительный стресс и воспаление) могут быть подходящими объектами для нутритивных вмешательств [34].

**Снижение МПКТ.** Остеопороз — это болезнь скелета, которая характеризуется низкой костной массой и ухудшением микроархитектоники костной ткани с повышением хрупкости кости и, таким образом, подверженностью переломам [42]. Переломы бедренной кости, непосредственно связанные с падениями, становятся причиной госпитализаций, при этом повышается летальность. Переломы позвонков чаще бывают бессимптомными и, скорее всего, возникают на фоне повседневной активности, такой как наклоны туловища и подъем груза. У больных ХОБЛ при переломах позвонков и ребер может усиливаться кифоз, что ухудшает подвижность реберного хряща и еще больше снижает легочную функцию. ХОБЛ и остеопороз нередко сопутствуют друг другу. Распространенность остеопороза при ХОБЛ составляет 5–60 % в зависимости от используемого метода диагностики, популяции больных и тяжести заболевания [43]. Одной из причин такой взаимосвязи являются общие факторы риска, такие как старение, курение, дефицит МТ, саркопения, физические или функциональные ограничения. Кроме того, системное воспаление, прием системных стероидов и высокая распространенность дефицита витамина D, которые нередко наблюдаются при тяжелой ХОБЛ, также вносят свой вклад в дальнейшее снижение массы костной и мышечной ткани [43, 45].

В наблюдательных исследованиях показано, что эмфизема представляет собой особый фенотип, связанный с мышечно-скелетными нарушениями, но механизм, лежащий в основе этого явления, пока неясен [46–48]. Костная ткань непрерывно обновляется в течение всей жизни человека. После достижения пиковой массы костной ткани в возрасте 25–30 лет формирование костной ткани уступает ее резорбции с ежегодной потерей 0,5–1,0 %. На клеточном уровне ремоделирование и обновление костной ткани заключается во взаимодействии между остеобластами, клетками, вырабатывающими остеоидный белковый матрикс, который впоследствии минерализуется, и остеокластами, которые абсорбируют костную ткань и высвобождают кальций из депо. Это взаимодействие тесно регулируется NF-κB и его лигандами (активатор рецептора NF-κB (система RANK / RANK лиганда (RANKL)), экспрессируемые на поверхности клеток обоих типов. Ключевую роль в регуляции гомеостаза костной ткани и кальция играет витамин D, но и другие факторы, в т. ч. некоторые провоспалительные цитокины также участвуют в этом процессе. Низкий уровень 25-гидроксивитамина D (25-OHD) стимулирует продукцию паратиреоидного гормона, который через активацию системы RANK / RANKL активирует резорбцию кости остеокластами, высвобождение кальция и последующую стабилизацию уровня кальция в крови [49]. В разных популяциях больных показана достоверная взаимосвязь между низким уровнем 25-OHD и МПКТ, в т. ч. у больных ХОБЛ [45, 50]. Низкий уровень 25-OHD также связан с мышечной слабостью и повышенным риском падений, поэтому достаточное поступление витамина D и кальция наряду с изменением образа жизни (увеличение физической активности, проведение большего количества времени вне дома, отказ от курения, ограничение употребления алкоголя) по-прежнему составляет основу всех превентивных и терапевтических стратегий остеопороза [51].

**Ожирение.** У больных с поздними стадиями заболевания наиболее частой причиной смерти становится дыхательная недостаточность, при этом саркопения и кахексия являются важными факторами риска. Напротив, при легком и среднетяжелом течении болезни основной причиной смерти являются ишемические сердечно-сосудистые заболевания, при которых ожирение расценивается как значимый фактор риска, связанный с образом жизни [52]. Растет объем доказательств того, что жировая ткань у больных ХОБЛ как при абсолютном, так и при относительном ее преобладании вносит существенный вклад в системное воспаление [53]. Абдоминальный висцеральный жир теснее коррелирует с кардиоваскулярным риском, чем подкожный жир, что может быть связано с более высокой активностью воспаления. У больных легкой или среднетяжелой ХОБЛ без ожирения жир перераспределяется в сторону увеличения абдоминального висцерального жира по сравнению с контрольными пациентами, несмотря на сопоставимую общую ЖМ [20]. Пока неясно, в ка-

кой степени это перераспределение отражает нездоровый образ жизни или связано с самим заболеванием, либо эти факторы действуют синергично [54]. У больных ХОБЛ с ожирением более выражена одышка в покое и хуже общее состояние здоровья, чем у больных с нормальной МТ [17]. Сочетанное влияние ХОБЛ и ожирения на переносимость физической нагрузки, вероятно, зависит от типа нагрузки (поднятие тяжестей по сравнению с другими нагрузками). Если по сравнению с больными ХОБЛ без ожирения у больных ХОБЛ с ожирением пиковая нагрузка на велоэргометре сохранна, а одышка при этом значительно ниже, то расстояние, пройденное в 6-минутном шаговом тесте (6-МШТ), у них снижено в большей степени, а степень усталости при ходьбе выше [55]. Влияние мероприятий по снижению МТ на ожирение, функциональный статус и системное воспаление у больных ХОБЛ пока не изучалось систематически. Хотя основной проблемой в популяции с высоким риском является стабилизация МТ после короткого периода его снижения, даже при небольшом снижении МТ может уменьшиться риск сердечно-сосудистых заболеваний благодаря улучшению распределения жира в организме [56]. Сочетание диетических рекомендаций с аэробными нагрузками может еще более эффективно повлиять на эту проблему, поскольку аэробные нагрузки повышают чувствительность к инсулину, стимулируют митохондриальный биогенез в скелетных мышцах и способствуют уменьшению массы висцерального жира [54]. Однако доступность и эффективность такого подхода у больных с поздними стадиями ХОБЛ может быть ограничена за счет вентиляционных нарушений. Альтернативным или дополнительным подходом могут быть биоактивные пищевые добавки (полифенолы, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) и витамин B<sub>3</sub>), которые предлагаются для активации метаболизма митохондрий мышечной ткани и ограничения эктопической аккумуляции жира [57], но при такой терапии у больных ХОБЛ требуются соответствующие клинические исследования.

**Обострения ХОБЛ.** Потеря МТ и мышечной и костной ткани могут инициироваться или усиливаться при тяжелых обострениях ХОБЛ, требующих госпитализации, в связи с однонаправленным действием разных катаболических стимулов, включая дефицит питания [58], низкую физическую активность [59], гипоксию, воспаление [60] и прием системных глюкокортикостероидов [61]. Более того, в определенные периоды необходимость восполнения энергетических затрат может сталкиваться с практическими проблемами адекватного питания, связанными с одышкой или некоторыми видами лечения, например неинвазивной вентиляцией легких. Помимо этого, при ухудшении ответа на нервную регуляцию регенерации мышц и синтез белка может замедлиться выздоровление и повыситься риск повторных госпитализаций [62]. В острой фазе обострения у пациентов нередко снижается аппетит и потребление пищи; в то же время в сыворотке крови повышается уровень регулирующего аппетит гормона лепти-

на и провоспалительных цитокинов [58, 60]. После скрининга нутритивного риска и ранних вмешательств на уровне первичного звена следующим шагом в подробной оценке нутритивного статуса и более длительном нутритивном контроле является стационарное лечение, поскольку госпитализация — период повышения нутритивного риска, при этом может потребоваться интенсивная нутритивная терапия [63]. Влияние таких интенсивных режимов на клинический исход и патогенетические механизмы пока не установлено.

### Питание и пищевые добавки

Благодаря тому, что питание необходимо всегда и всем и что любая пища вызывает многочисленные метаболические эффекты, рандомизированные клинические исследования в этой области сталкиваются со специфическими трудностями. По своей природе некоторые такие проблемы трудноразрешимы, например, создание плацебо или использование «слепого» дизайна применительно к питанию. В связи с многочисленными метаболическими эффектами питательных веществ выбор основного конечного показателя и расчет размера выборки больных представляются особенно проблематичными. Нутритивные исследования отдельных продуктов также сложны, поскольку любой пищевой продукт состоит из множества компонентов, взаимодействующих между собой.

**Лечение потери МТ при ХОБЛ.** Больной с отрицательным энергетическим балансом и снижением МТ нуждается в повышенном поступлении энергии в организм, поскольку при ХОБЛ дополнительное снижение энергетических затрат крайне нежелательно. Соответствующее питание, богатое энергией и белком, пациент должен получать дробно маленькими порциями, распределенными в течение всего дня [64]. Такая энергетическая и белковая диета нередко содержит больше жиров (45 % общей энергии), чем это рекомендуется для здоровых лиц. Благодаря высокому содержанию жиров необходимо обращать внимание на качество жира, особенно на выбор жира, используемого при приготовлении пищи, чтобы минимизировать содержание насыщенных жирных кислот. В целом рекомендуется, чтобы белок составлял 20 % от общей энергетической ценности пищи. Для повышения содержания энергии и белка в пище можно использовать концентрированные продукты [65]. Диетологи могут разработать диеты, обогащенные энергией и белком, с учетом пищевых привычек конкретного пациента, его образа жизни, симптомов, вкусовых предпочтений. При низкой энергетической ценности пищи трудно восполнить потребность в витаминах, минералах и микроэлементах. Если потребности в питательных веществах не получается удовлетворить с помощью нормальной пищи и напитков, можно применять пероральные пищевые добавки (порошки, пудинги или жидкости) в дополнение к обычному питанию.

Несмотря на то, что цель нутритивной поддержки (повышение энергетических ресурсов и усиление син-

теза мышечного белка у больного ХОБЛ со сниженной МТ) очевидна, рандомизированные клинические исследования, в которых изучалась клиническая эффективность такой терапии, были некрупными, и при первоначальном метаанализе выявлен небольшой эффект такой терапии. Недавно был обновлен обзор *I.M.Ferreira et al.* библиотеки *Cochrane* [66], теперь он включает 17 исследований ( $n = 632$ ), участники которых получали нутритивную поддержку  $\geq 2$  нед. (рис. 2, 3). Были суммированы измерения каждого показателя, сделанные в конце лечения, и их динамика от исходного уровня (баллы). В обновленном обзоре оценены полученные доказательства по системе GRADE [89] (риск систематических ошибок в проанализированных исследованиях, разнонаправленность результатов, косвенность доказательств, неточность данных и возможные публикационные искажения). Накопление объема доказательств дает более четкую картину эффектов нутритивной поддержки в целом и ее влияния на специфические подгруппы больных ХОБЛ. При использовании доказательств среднего качества (что обусловлено смешанным риском искажений) показано, что нутритивная поддержка позволяет увеличить массу тела у больных ХОБЛ, особенно с дефицитом МТ. Это было продемонстрировано с помощью 2 суммарных расчетных показателей — постинтервенционной и динамической балльной оценки. Только динамическая балльная оценка увеличения МТ во всей популяции (больные с нормальной и сниженной МТ) была достоверной, но у гипотрофичных больных получена достоверная прибавка МТ независимо от использованного метода оценки. У больных ХОБЛ с дефицитом МТ получено достоверное улучшение антропометрических показателей (БЖМ, окружности мышц плеча, кожной складки над трехглавой мышцей) (см. рис. 3), 6-МШТ, силы дыхательных мышц (максимального инспираторного и экспираторного давления) и качества жизни, оцененного по Респираторному вопроснику клиники Св. Георгия). Повышение показателей 6-МШТ у больных тяжелой ХОБЛ достигло минимальной клинически значимой разницы [90, 91]. Качество доказательств относительно других параметров эффективности низкое в основном из-за многочисленных рисков искажений и неточности данных (малое число исследований). Это означает, что по результатам новых исследований весьма вероятно изменится уверенность в этих эффектах и могут быть получены другие результаты. Целесообразно проведение многоцентрового исследования III фазы.

*P.F.Collins* [92, 93] недавно опубликованы 2 метаанализа различных методов увеличения МТ у больных ХОБЛ. В анализ не включены все сходные работы, но полученные результаты во многом совпали с результатами обзора *Cochrane*, в т. ч. показано достоверное положительное влияние общей энергетической ценности пищи и силы мышц верхних конечностей и четырехглавой мышцы бедра.

Таким образом, по результатам последних систематических обзоров и метаанализов показано, что

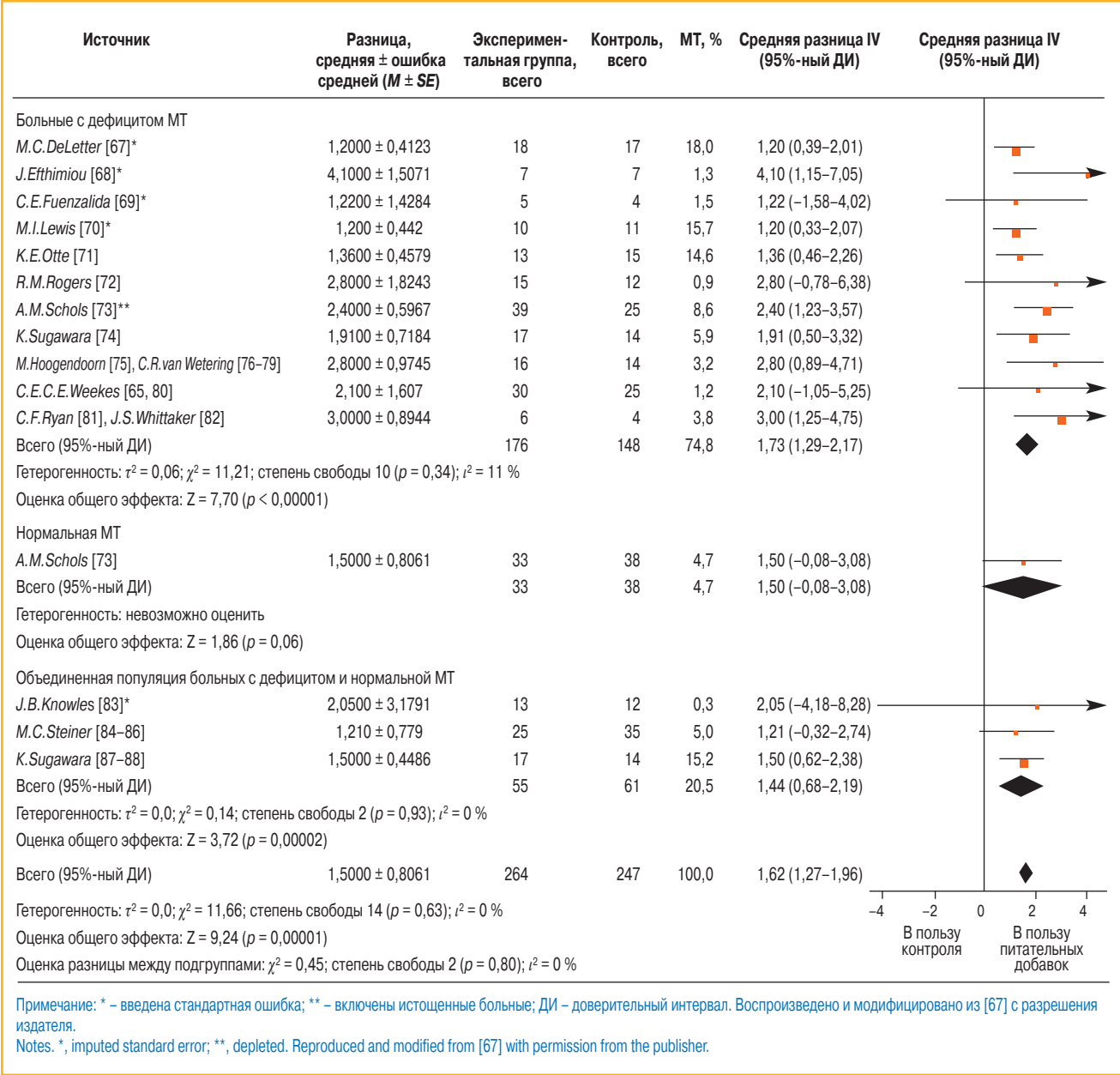


Рис. 2. Сравнение пищевых добавок и плацебо либо обычного питания с изменением MT (кг) в качестве конечного показателя  
Figure 2. Forest plot of comparison between nutritional supplementation and placebo or usual diet with change in weight (kg) as the outcome

при ведении больных ХОБЛ с дефицитом MT могут использоваться пищевые добавки. В 5 из 17 исследований, включенных в обновленный метаанализ [66], особенно в исследованиях, в которых использовалась БЖМ в качестве конечного показателя, пищевые добавки сочетались с физическими нагрузками. Представляется вероятным, что эффект пищевых добавок повышается до максимального при сочетании их с физическими нагрузками, хотя по данным современной литературы нельзя четко разграничить влияние питания и физических нагрузок; этот вопрос может стать предметом будущих исследований.

**Питание как эргогенная терапия.** Роль питания в повышении функционального статуса давно определена для спортсменов. Существуют доказательства того, что при адекватном содержании углеводов и белков в пищевом рационе (в зависимости от вида спорта) улучшается функциональный статус [94]

и что некоторые отдельные питательные вещества, например: креатин, ПНЖК, нитраты, также могут улучшать функциональный статус [95–98]. Поддержание функционального статуса является ключевой терапевтической целью при ХОБЛ. Таким образом, существует теоретическая база для применения пищевых добавок с целью улучшения функционального статуса или повышения результата физических тренировок, эффективность которых при ХОБЛ хорошо доказана с клинической и физиологической точек зрения. При ХОБЛ эффективны аэробные физические тренировки, но остается неясным, насколько этот эффект сравним с эффектом физических тренировок у здоровых лиц соответствующего возраста. Более того, мышцы нижних конечностей больных ХОБЛ характеризуются снижением доли мышечных волокон I типа, что связано с уменьшением уровня маркеров окислительного метаболизма



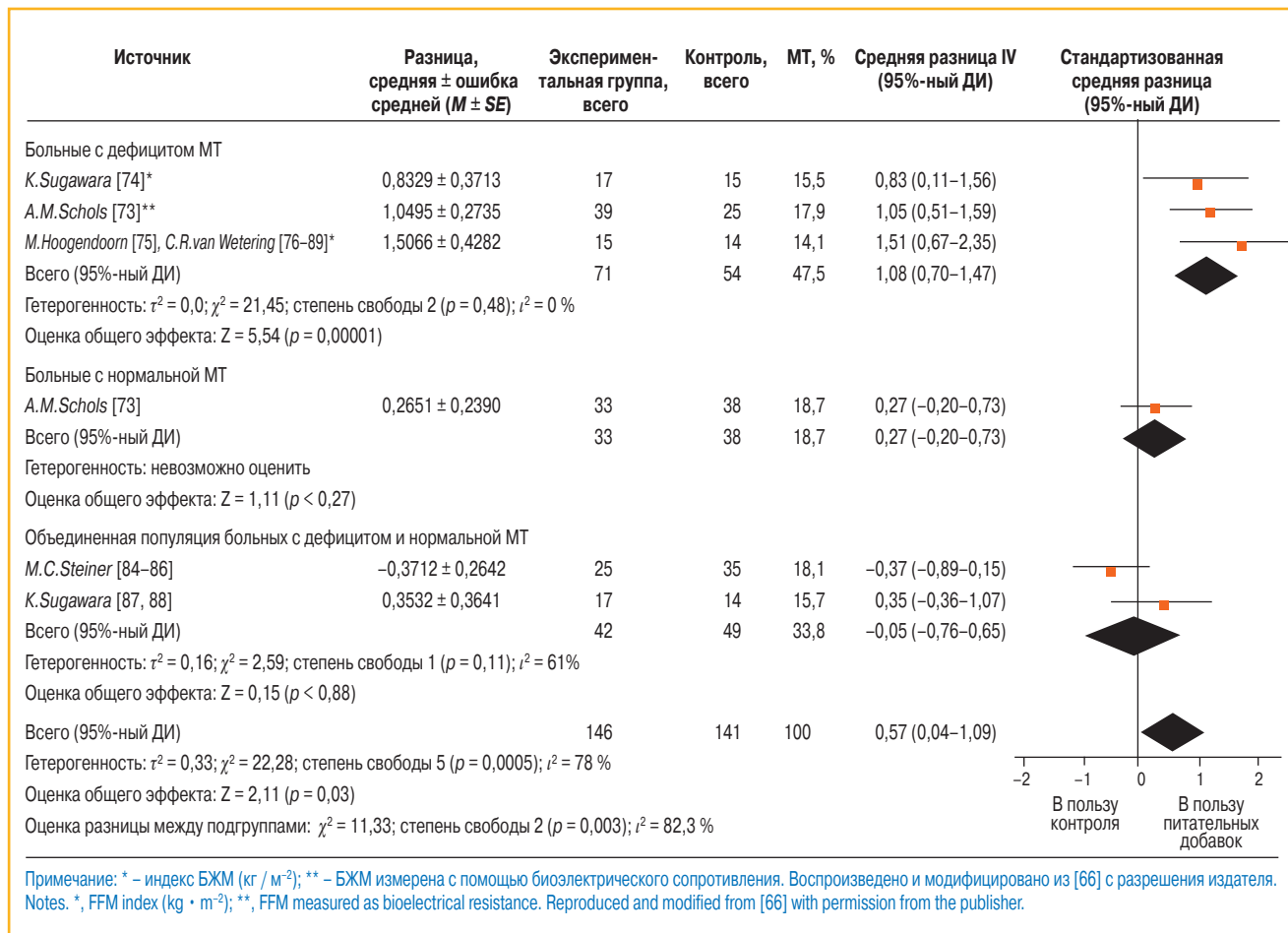


Рис. 3. Сравнение питательных добавок и плацебо либо обычного питания с изменением БЖМ (кг) в качестве конечного показателя [66]  
Figure 3. Forest plot of comparison between nutritional supplementation and placebo or usual diet with change in fat-free mass (FFM) (kg) as the outcome

в мышечной ткани и пищевых регуляторов клеточной энергетики (например, коактиватора I рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR)- $\gamma$ , аденозинмонофосфат-активируемой киназы и сиртуинов) [99]. Эти наблюдения подтверждают целесообразность усиления физических тренировок с нутритивной поддержкой, хотя число исследований, в которых изучалось влияние нутритивной терапии на физическую работоспособность или тренировки при ХОБЛ, очень мало [96]. К такой нутритивной терапии относятся различные обогащенные углеводами и жирами пищевые добавки [85], незаменимые аминокислоты [100], белок молочной сыворотки (богатый аминокислотами с разветвленной цепью) [88], креатин [101–103] и ПНЖК (природные лиганды PPAR) [104]. Литература по этому вопросу отличается значительной гетерогенностью, касающейся методов нутритивного вмешательства, участвовавшей в исследовании популяции и показателей эффективности физической нагрузки. Многие исследования имеют недостаточную мощность, большинство являются одноцентровыми. В ранних исследованиях, в которых использовались обогащенные жирами пищевые добавки, не получено преимуществ в группах нутритивной поддержки, но в последующих исследованиях, в которых применялись обогащенные углеводами пищевые добавки и ПНЖК, показано, что у отдельных

больных они могут усиливать эффект физических тренировок [85, 104].

В небольших пилотных исследованиях был показан эффект белка молочной сыворотки и карнитина, но эти исследования имели недостаточную статистическую мощность для обобщающих заключений. В этих исследованиях изучался эффект добавления креатина в рацион больных ХОБЛ в период физических тренировок, однако стойкого положительного результата не получено, что было отмечено в последующем систематическом обзоре и мета-анализе [105]. У больных ХОБЛ без дефицита МТ в целом при добавлении белков и углеводов после резистивной нагрузки не наблюдалось усиления функционального и молекулярного ответа [106]. Вопрос, может ли нутритивная поддержка усилить функциональный результат физической тренировки и легочной реабилитации, остается открытым.

**Экономическая эффективность.** Консультации по вопросам нутрициологии и применение пищевых добавок конкурируют с другими видами лечения на бюджетные средства, отпускаемые на здравоохранение, поэтому важно оценить экономическую эффективность этих вмешательств. Данные об экономической составляющей такого лечения при ХОБЛ отсутствуют. В то же время в многочисленных исследованиях сообщается о взаимосвязи между нутри-

тивным статусом и использованием ресурсов здравоохранения, что основано, в первую очередь, на данных госпитализаций больных по поводу обострений ХОБЛ или факторах прогноза таких госпитализаций. В исследованиях показано, что больные ХОБЛ с дефицитом МТ с высокой вероятностью будут дольше находиться в стационаре [107, 108], чаще госпитализироваться повторно [62, 109] и использовать больше ресурсов здравоохранения [110] по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной МТ. Влияние пищевых добавок на потребность в ресурсах здравоохранения и / или стоимость лечения ХОБЛ изучалось в 3 рандомизированных контролируемых исследованиях [65, 76, 111]. В 2 из них не выявлено разницы в частоте госпитализаций, хотя весьма вероятно, что в этих исследованиях длительность наблюдения ( $\leq 6$  мес.) была слишком короткой, чтобы выявить такой эффект. В единственном полноценном экономическом исследовании с заранее спланированным анализом подгрупп в рамках 24-месячной Междисциплинарной программы амбулаторного ведения ХОБЛ, в котором сравнивалась нутритивная реабилитация с обычным лечением больных ХОБЛ с низкой мышечной массой, не получено существенного снижения стоимости стационарного лечения [76]. Средние суммарные затраты на 1 больного с ХОБЛ и без таковой через 2 года составили 12 830 евро в группе нутритивной реабилитации и 14 025 евро – в группе обычного лечения, что дало экономии в 1 195 евро (95%-ный ДИ – (–7 905)–5 759). По сравнению с группой обычного лечения стоимость госпитализаций в группе нутритивной реабилитации достоверно снизилась на 4 724 евро (95%-ный ДИ – (–7704)–(–1734)). Из-за небольшого размера экономии соотношение стоимость / эффективность не подсчитано. Очевидна необходимость в дополнительных исследованиях экономической эффективности нутрициологических консультаций и нутритивной поддержки для решения о возможности страхового возмещения больным ХОБЛ затрат на такое лечение. Одним из традиционных путей решения этой проблемы является проведение рандомизированных клинических исследований с изучением дополнительных затрат и преимуществ от применения пищевых добавок в дополнение к обычной терапии. Поскольку стандартная терапия ХОБЛ включает комбинированные программы легочной реабилитации либо программы ведения больных, которые почти всегда содержат консультации по питанию, новые исследования должны фокусироваться на оценке дополнительной стоимости пероральных пищевых добавок или долговременного консультирования по вопросам питания. Учитывая отсутствие в настоящее время каких-либо данных об экономической эффективности, в такие исследования можно отбирать больных из разных целевых групп, в т. ч. с терминальными стадиями ХОБЛ, как с потерей мышечной массы и потерей МТ (кахексией), так и больных со стабильной МТ и сниженной мышечной массой (саркопенией). Кроме того, необходимы данные о долговременной

взаимосвязи между динамикой факторов риска снижения МТ, ИТМ и ИБЖМ и риском обострений и госпитализаций при ХОБЛ. Такие данные можно получить из наблюдательных исследований и использовать в исследованиях экономической эффективности для моделирования отдаленного влияния изменений МТ, ИМТ, ИБЖМ на состояние здоровья, потребность в ресурсах здравоохранения и стоимости лечения. Последнее особенно важно, т. к. затраты на нутритивную поддержку у саркопенических больных ХОБЛ будут предшествовать наступлению эффекта от нутритивных вмешательств.

#### Качество питания и дефицит питательных веществ

У больных ХОБЛ присутствует дефицит витамина D и недостаток витаминов с антиоксидантной активностью (витамины А, С и Е). Витамин D играет важную роль в гомеостазе костной ткани и кальция, но его эффекты могут выходить за пределы костного метаболизма и включать противовоспалительное, противоинфекционное и противоопухолевое действие, а также улучшение нервно-мышечных процессов [112]. Уровень витамина D в организме определяется по сывороточной концентрации 25-ОНD – предшественника активного гормона. В общей популяции концентрация витамина D является самостоятельным фактором прогноза общей летальности, инфекций верхних дыхательных путей и легких. При ХОБЛ данные о корреляции уровня 25-ОНD со снижением легочной функции, инфекционными обострениями и мышечной функцией неоднозначны [113–116]. Метаболизм витамина D определяется синтетической функцией кожи, длительностью пребывания на солнце (воздействием ультрафиолета), генетическими особенностями ключевых ферментов, участвующих в его регуляции, и потреблением витамина D с пищей. При ХОБЛ дефицит витамина D нередко возникает из-за старения кожи, вызванной курением, снижения активности вне дома и низкого качества питания. С учетом международных пороговых концентраций дефицит витамина D (уровень 25-ОНD  $< 20$  нг / мл) очень распространен при ХОБЛ и повышается вместе с нарастанием тяжести болезни. Активно обсуждается гипотеза, что такой дефицит может вносить вклад в патогенез заболевания, но в последних проспективных эпидемиологических исследованиях дефицит витамина D связан с увеличением распространенности ХОБЛ и более быстрым снижением легочной функции [117]. Более частая встречаемость дефицита витамина D на поздних стадиях ХОБЛ и у больных со снижением МТ позволяют предположить, что в этих популяциях больных целесообразно проводить скрининг для активного выявления дефицита витамина D. Это поможет выделить категорию больных, нуждающихся в пожизненном дополнительном приеме витамина D, для которых доказано положительное влияние такого лечения на костную ткань и профилактику падений, особенно в сочетании с приемом кальция. Суточная потребность в витамине D меняется с возрастом, но в целом доста-

точной считается доза 800 МЕ + 1 г кальция в сутки. Возможность приема более высоких доз для достижения других эффектов (влияния на снижение легочной функции и обострения ХОБЛ) требует дальнейшего изучения [118].

Недостаточное потребление свежих фруктов и овощей может привести к дефициту витаминов с антиоксидантными свойствами. Напротив, при длительном приеме витамина Е снижается риск ХОБЛ [119], однако доказательства влияния приема витаминов на клинические исходы ХОБЛ отсутствуют. Поскольку курение и воспаление в дыхательных путях вызывают значительный окислительный стресс, снижение антиоксидантной емкости организма может негативно влиять на течение ХОБЛ. В крупных популяционных эпидемиологических исследованиях показано, что сбалансированное питание связано с более сохранной легочной функцией, более медленным ее снижением и уменьшением риска ХОБЛ [120–122]. Более активное потребление пищевых волокон неизменно сопровождается снижением риска ХОБЛ, стабилизацией легочной функции и уменьшением выраженности респираторных симптомов [123]. В 3 исследованиях сообщается о взаимосвязи между частым или обильным потреблением копченого мяса и повышением риска развития ХОБЛ [120, 124, 125]. В одном из недавних исследований эта взаимосвязь распространилась на течение заболевания: показано, что обильное потребление копченого мяса больными ХОБЛ сопровождается более высоким риском повторных госпитализаций [126]. Наконец, при ХОБЛ часто возникает дефицит железа, хотя это редко оценивается в клинической практике. Дефицит железа может быть связан с несколькими факторами, в т. ч. с системным воспалением, нарушением всасывания железа в кишечнике, почечной недостаточностью (в результате сопутствующего хронического заболевания почек или сахарного диабета) и приемом лекарственных препаратов, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и глюкокортикостероиды [127]. В целом доказательства свидетельствуют, что хорошо сбалансированное питание с достаточным потреблением свежих фруктов и овощей имеет явные преимущества у больных ХОБЛ не только в плане воздействия на легкие, но и благодаря его положительному влиянию на метаболический и кардиоваскулярный риск.

#### Питание как часть комбинированного ведения болезни

Нутритивные вмешательства у больных ХОБЛ с дефицитом МТ изучались либо как монотерапия, либо как дополнение к физическим тренировкам, нередко в контексте легочной реабилитации. Эффективность пищевых добавок можно усилить дополнительными вмешательствами, включая отказ от курения, коррекцию гипоксемии и / или гиперкапнии с помощью длительной кислородотерапии и / или неинвазивной вентиляции легких, снижения статической и динамической гиперинфляции с по-

мощью длительно действующих бронходилататоров или хирургической редукции объема легких, назначения андрогенов либо коррекции гипогонадизма, либо стимуляции анаболизма мышц. В 2 исследованиях продемонстрированы возможности комбинированной реабилитационной программы, состоящей из пищевых добавок, андрогенов и физических тренировок, по улучшению клинических исходов и даже выживаемости больных с поздними стадиями ХОБЛ и сниженной МТ [73, 128]. Долговременные исследования комбинированной терапии, в которых было бы показано, что ее компоненты действительно способны существенно влиять на снижение МТ, мышечной массы и уровня летальности и улучшать течение болезни, не проводились. Попытки предотвратить или корректировать снижение МТ при обострениях ХОБЛ весьма скудны и фактически только в 1 плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании была доказана доступность и эффективность пищевых добавок у госпитализированных больных ХОБЛ для поддержания энергетического баланса и повышения потребления белка [58]. Тактика нутритивной поддержки у больных ХОБЛ, не отвечающих на терапию пероральными пищевыми добавками, не изучалась.

#### «Розовые пыхельщики» и «синюшные отечники»: пересмотр фенотипов

В 1968 г. *G.F. Filley et al.* [4] в клинические характеристики 2 противоположных типов больных с терминальными стадиями ХОБЛ включено описание телосложения: эмфизематозный («розовые пыхельщики») и бронхитический типы («синюшные отечники»). Эта классификация была расширена за счет сопутствующих заболеваний, в итоге сформированы 3 метаболических фенотипа (рис. 4), иллюстрирующие влияние (эпигенетических факторов, образа жизни и легочных триггеров на мышечную, костную и жировую ткань, а также связанный с ними функциональный и кардиоваскулярный риск. На рис. 4 также показана необходимость в комбинированном подходе к терапии. Метаболические фенотипы основаны на существующих научных доказательствах, но вполне возможно, что в ближайшем будущем будут обновлены. В дополнительных онлайн-материалах ([www.ersjournals.com](http://www.ersjournals.com)) представлены 3 клинических случая этих метаболических фенотипов как помощь в клинической диагностике и практике.

#### Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- нутритивный статус является важной детерминантой исходов ХОБЛ;
- нутритивный риск можно оценить при долговременном мониторинговании МТ и параметров телосложения;
- распространенность дефицита витамина D в питании весьма высока при ХОБЛ и может быть включена в скрининг нутритивного риска;



- разные профили нутритивного риска связаны с разными метаболическими фенотипами ХОБЛ, что может использоваться при консультировании больных;
- нутритивные вмешательства могут быть эффективными у больных ХОБЛ со сниженной МТ (на основании обзора *Cochrane* [66]) и, воз-

можно, более эффективными — при сочетании с программами физических тренировок;

- для страхового возмещения затрат на нутритивные вмешательства необходимы доказательства их экономической эффективности, что облегчит доступность этих вмешательств для больных;

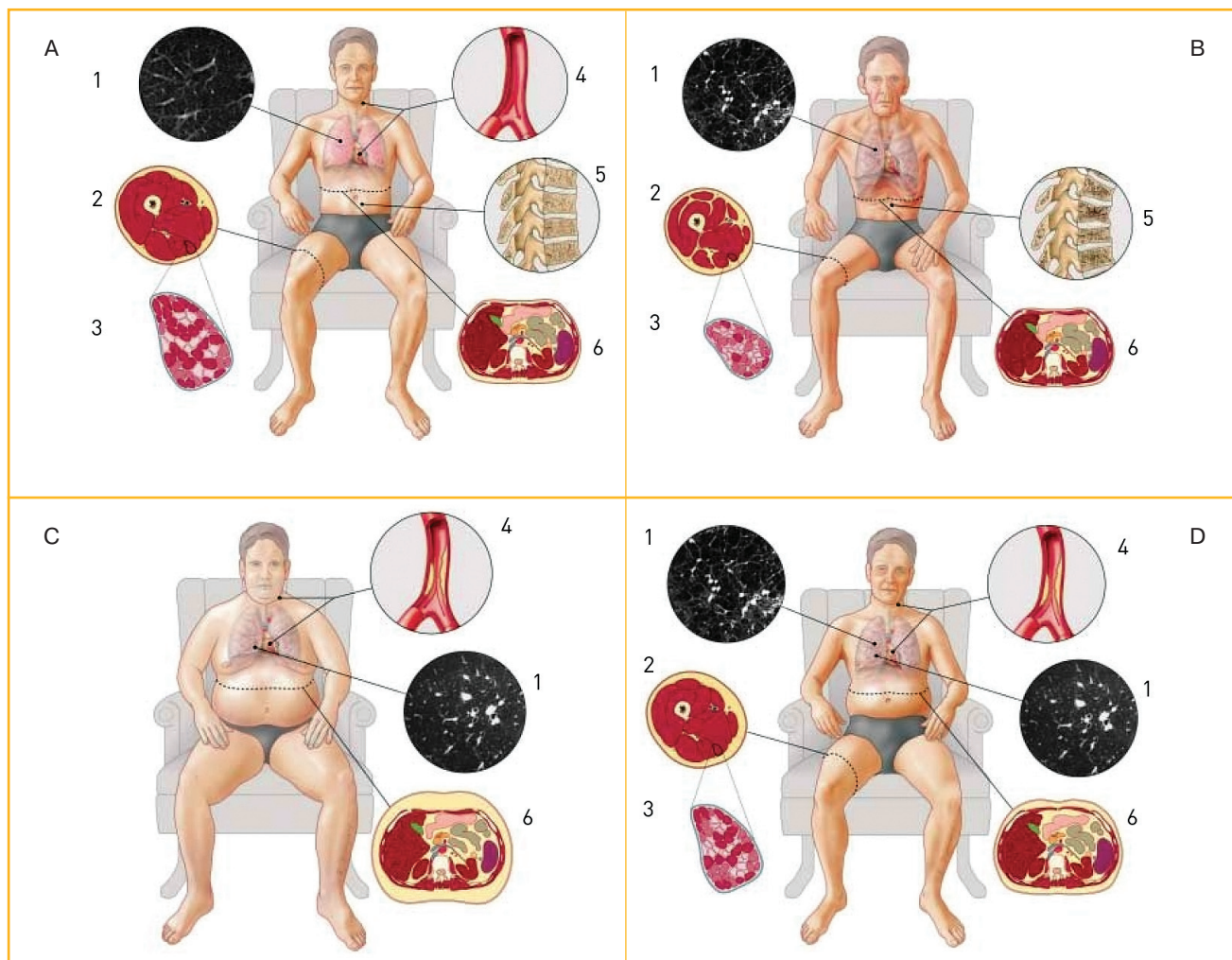


Рис. 4. Патологические метаболические фенотипы и связанный с ними нутритивный риск при ХОБЛ: А — здоровые (контроль) с: 1) нормальной КТ легких высокого разрешения; 2) графическое представление МРТ четырехглавой мышцы (красный) и ЖТ (желтый); 3) нормальным поперечным сечением четырехглавой мышцы и типом распределения волокон (красный — тип I, розовый — тип IIA, белый — тип IIX); 4) артерия здорового человека; 5) нормальная костная ткань; 6) МРТ брюшной полости — графическое представление висцеральной и подкожной жировой ткани (желтый);

В — кахексия нередко связана с: 1) эмфиземой и гиперинфляцией легких, 2) потерей скелетной мышечной массы в сочетании с: 3) атрофией мышечных волокон и заменой типа I на тип II, что ведет к снижению функции скелетных мышц, 5) остеопорозом и 6) уменьшением ЖМ;

С — ожирение часто связано с: 1) хроническим бронхитом, 6) увеличением подкожного и висцерального жира и 4) ригидностью артерий и повышением кардиоваскулярного риска;

Д — саркопения и скрытое ожирение не имеют четкой связи со специфическим легочным фенотипом, но характеризуются 2) снижением массы скелетных мышц в сочетании с 3) атрофией мышечных волокон и заменой типа I на тип II, что ведет к снижению функции скелетных мышц, сохранению, но перераспределению мышечной массы с тенденцией к увеличению 6) висцеральной жировой ткани, 4) ригидностью артерий и повышением кардиоваскулярного риска

Figure 4. Abnormal metabolic phenotypes and related nutritional risk in chronic obstructive pulmonary disease: A) Healthy (reference) with: 1) normal high-resolution computed tomograph of lung tissue; 2) graphic representation of magnetic resonance imaging (MRI) with quadriceps muscle (red) and adipose tissue (yellow); 3) normal quadriceps muscle cross sectional area and fibre type distribution (red: type I; pink: type IIA; white: type IIX); 4) healthy arterial blood vessel; 5) normal bone tissue; and 6) graphic representation of MRI image of abdomen showing visceral and subcutaneous adipose tissue (yellow).

B) Cachexia is often linked to 1) emphysema and hyperinflation, with 2) loss of skeletal muscle mass combined with 3) muscle fibre atrophy, and a type I to II shift leading to decreased skeletal muscle function, 5) osteoporosis and 6) wasting of fat mass.

C) Obesity is often linked to 1) chronic bronchitis with 6) increased subcutaneous and visceral adipose tissue, and 4) arterial stiffness and increased cardiovascular risk.

D) Sarcopenia and hidden obesity is not clearly linked to a specific pulmonary phenotype, but is characterised by 2) loss of skeletal muscle mass combined with 3) muscle fibre atrophy and a type I to II shift leading to decreased muscle function, preservation of fat mass but redistribution of adipose tissue towards increased 6) visceral adipose tissue, 4) arterial stiffness and increased cardiovascular risk



Таблица 3  
Направления будущих исследований  
Таблица 3  
Направления будущих исследований

Оценка нутритивного статуса
Валидизация критериев стратификации риска при разных фенотипах (см. рис. 1)
Исследование степени различий по патофизиологическим механизмам этих фенотипов
Стандартизация протоколов для изучения образа жизни (питание, курение, физическая активность) и метаболических фенотипов для облегчения сравнений между исследовательскими центрами и в многоцентровых исследованиях
Патофизиология патологического телосложения
Изучение роли системного воспаления и воспалительных фенотипов в изменении телосложения больных
Изучение роли макрофагов жировой ткани в развитии системных воспалительных реакций и связанных с ними внелегочных заболеваний с учетом гендерных различий метаболизма жировой ткани и воспаления, а также влияния обострений ХОБЛ на воспаление и метаболизм жировой ткани
Исследование этиологии потери мышечной ткани на клеточном уровне с помощью анализа регуляторных и эффекторных механизмов метаболизма мышечного белка и мионуклеарного метаболизма в мышечных биоптатах больных ХОБЛ с четко определенным фенотипом и с помощью накопления долговременных данных
Изучение роли фармакологического воздействия на регуляторные механизмы протеолиза, включая NF- $\kappa$ B, FOXO, MAPK и других триггеров окислительного стресса и воспаления, для исходов анаболической и комбинированной терапии
Изучение сниженной реакции на анаболические стимулы после острой нутритивной или фармакологической провокации либо физической нагрузки по аналогии с глюкозотолерантным тестом
Исследование влияния патологических изменений микробиологического ландшафта в легких или тонком кишечнике на патологические метаболические фенотипы
Нутритивные вмешательства
Клинические исследования нутритивной поддержки при разных метаболических фенотипах
Возможности интенсивной нутритивной терапии, направленной на профилактику обострений (возможно, в сочетании с физической нагрузкой и анаболиками), при улучшении клинических исходов ХОБЛ
Установление эффективности и безопасности программ снижения массы тела у больных ХОБЛ с ожирением
Анализ исходов
Большее внимание значимым для пациента и социально значимым исходам
Экономическая эффективность
Оценка в рандомизированных контролируемых исследованиях экономической эффективности пищевых добавок и долговременного нутрициологического консультирования при разных фенотипах ХОБЛ
Использование данных реальной клинической практики, полученных из регистров больных с низкой массой тела, для анализа экономической эффективности нутрициологического консультирования и пищевых добавок
Использование данных реальной клинической практики, накопленных в течение длительного времени в регистрах больных, для изучения взаимосвязи между изменениями телосложения и риском прогрессирования заболевания, функциональных ухудшений, госпитализаций и летальности; эта информация может использоваться для анализа долговременной экономической эффективности нутритивных вмешательств в моделях

- в целом доказательства свидетельствуют, что хорошо сбалансированное питание с достаточным потреблением свежих фруктов и овощей приносит существенную пользу больным ХОБЛ не только с точки зрения из благоприятного воздействия на легкие, но и с точки зрения положительного влияния на метаболический и кардиоваскулярный риск.

Рабочей группой сформулированы направления будущих исследований (табл. 3).

## Литература / References

- Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 347–365.
- Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M. et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 728–735.
- Burgel P.R., Paillasseur J.L., Peene B. et al. Two distinct chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes are associated with high risk of mortality. *PLoS One.* 2012; 7: e51048.
- Filley G.F., Beckwitt H.J., Reeves J.T. et al. Chronic obstructive bronchopulmonary disease. II. Oxygen transport in two clinical types. *Am. J. Med.* 1968; 44: 26–38.
- Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010; 39: 412–423.
- Evans W.J., Morley J.E., Argiles J. et al. Cachexia: a new definition. *Clin. Nutr.* 2008; 27: 793–799.
- Muscaritoli M., Anker S.D., Argiles J. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin. Nutr.* 2010; 29: 154–159.
- Berrington de Gonzalez A., Hartge P., Cerhan J.R. et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2211–2219.
- Whitlock G., Lewington S., Sherliker P. et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009; 373: 1083–1096.
- Vestbo J., Prescott E., Almdal T. et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 79–83.
- Morley J.E., Abbatecola A.M., Argiles J.M. et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2011; 12: 403–409.
- Stratton R.J., Hackston A., Longmore D. et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the “malnutrition universal screening tool” (“MUST”) for adults. *Br. J. Nutr.* 2004; 92: 799–808.

13. Vellas B., Villars H., Abellan G. et al. Overview of the MNA – its history and challenges. *J. Nutr. Health Aging*. 2006; 10: 456–463.
14. Landbo C., Prescott E., Lange P. et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 160: 1856–1861.
15. Schols A.M., Slangen J., Volovics L. et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 157: 1791–1797.
16. Lainscak M., von Haehling S., Doehner W. et al. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011; 2: 81–86.
17. Ora J., Laveneziana P., Wadell K. et al. Effect of obesity on respiratory mechanics during rest and exercise in COPD. *J. Appl. Physiol.* (1985) 2011; 111: 10–19.
18. Schols A.M., Broekhuizen R., Weling-Scheepers C.A. et al. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2005; 82: 53–59.
19. Engelen M.P., Schols A.M., Lamers R.J. et al. Different patterns of chronic tissue wasting among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Nutr*. 1999; 18: 275–280.
20. van den Borst B., Gosker H.R., Koster A. et al. The influence of abdominal visceral fat on inflammatory pathways and mortality risk in obstructive lung disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2012; 96: 516–526.
21. Bolton C.E., Ionescu A.A., Shiels K.M. et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2004; 170: 1286–1293.
22. Maltais F., Decramer M., Casaburi R. et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014; 189: e15–e62.
23. Schols A., Mostert R., Cobben N. et al. Transcutaneous oxygen saturation and carbon dioxide tension during meals in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1991; 100: 1287–1292.
24. Gronberg A.M., Slinde F., Engstrom C.P. et al. Dietary problems in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J. Hum. Nutr. Diet*. 2005; 18: 445–452.
25. Goris A.H., Vermeeren M.A., Wouters E.F. et al. Energy balance in depleted ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effect of physical activity and oral nutritional supplementation. *Br. J. Nutr*. 2003; 89: 725–731.
26. Schols A.M., Soeters P.B., Mostert R. et al. Energy balance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1991; 143: 1248–1252.
27. Kao C.C., Hsu J.W., Bandi V. et al. Resting energy expenditure and protein turnover are increased in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Metabolism* 2011; 60: 1449–1455.
28. Layec G., Haseler L.J., Hoff J. et al. Evidence that a higher ATP cost of muscular contraction contributes to the lower mechanical efficiency associated with COPD: preliminary findings. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2011; 300: R1142–R1147.
29. Baarends E.M., Schols A.M., Akkermans M.A. et al. Decreased mechanical efficiency in clinically stable patients with COPD. *Thorax*. 1997; 52: 981–986.
30. Baarends E.M., Schols A.M., Pannemans D.L. et al. Total free living energy expenditure in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1997; 155: 549–554.
31. Kim V., Kretschman D.M., Sternberg A.L. et al. Weight gain after lung reduction surgery is related to improved lung function and ventilatory efficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 186: 1109–1116.
32. Efthimiou J., Mounsey P.J., Benson D.N. et al. Effect of carbohydrate rich versus fat rich loads on gas exchange and walking performance in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1992; 47: 451–456.
33. Rutten E.P., Franssen F.M., Engelen M.P. et al. Greater whole-body myofibrillar protein breakdown in cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2006; 83: 829–834.
34. Langen R.C., Gosker H.R., Remels A.H. et al. Triggers and mechanisms of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2013; 45: 2245–2256.
35. Guo Y., Gosker H.R., Schols A.M. et al. Autophagy in locomotor muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 188: 1313–1320.
36. Jonker R., Deutz N.E., Erbland M.L. et al. Hydrolyzed casein and whey protein meals comparably stimulate net whole-body protein synthesis in COPD patients with nutritional depletion without an additional effect of leucine co-ingestion. *Clin. Nutr*. 2014; 33: 211–220.
37. Engelen M.P., Wouters E.F., Deutz N.E. et al. Factors contributing to alterations in skeletal muscle and plasma amino acid profiles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2000; 72: 1480–1487.
38. Engelen M.P., De Castro C.L., Rutten E.P. et al. Enhanced anabolic response to milk protein sip feeding in elderly subjects with COPD is associated with a reduced splanchnic extraction of multiple amino acids. *Clin. Nutr*. 2012; 31: 616–624.
39. Rutten E.P., Lenaerts K., Buurman W.A. et al. Disturbed intestinal integrity in patients with COPD; effects of activities of daily living. *Chest*. 2013; 145: 245–252.
40. Engelen M.P., Rutten E.P., De Castro C.L. et al. Supplementation of soy protein with branched-chain amino acids alters protein metabolism in healthy elderly and even more in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2007; 85: 431–439.
41. Engelen M.P., Deutz N.E., Mostert R. et al. Response of whole-body protein and urea turnover to exercise differs between patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without emphysema. *Am. J. Clin. Nutr*. 2003; 77: 868–874.
42. Sambrook P., Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367: 2010–2018.
43. Lehouck A., Boonen S., Decramer M. et al. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. *Chest*. 2011; 139: 648–657.
44. Graat-Verboom L., Wouters E.F., Smeenk F.W. et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur. Respir. J*. 2009; 34: 209–218.
45. Graat-Verboom L., Smeenk F.W., van den Borne B.E. et al. Risk factors for osteoporosis in Caucasian patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a case control study. *Bone*. 2012; 50: 1234–1239.
46. Bon J., Fuhrman C.R., Weissfeld J.L. et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobaccoexposed cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 183: 885–890.
47. Makita H., Nasuhara Y., Nagai K. et al. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007; 62: 932–937.
48. Ohara T., Hirai T., Muro S. et al. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest*. 2008; 134: 1244–1249.
49. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr. Rev*. 2001; 22: 477–501.
50. Franco C.B., Paz-Filho G., Gomes P.E. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporos. Int*. 2009; 20: 1881–1887.
51. Rachner T.D., Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*. 2011; 377: 1276–1287.
52. McGarvey L.P., John M., Anderson J.A. et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*. 2007; 62: 411–415.
53. van den Borst B., Gosker H.R., Wesseling G. et al. Low-grade adipose tissue inflammation in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2011; 94: 1504–1512.

54. van den Borst B., Gosker H.R., Schols A.M. Central fat and peripheral muscle: partners in crime in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 8–13.
55. Bautista J., Ehsan M., Normandin E. et al. Physiologic responses during the six minute walk test in obese and nonobese COPD patients. *Respir. Med.* 2011; 105: 1189–1194.
56. Chaston T.B., Dixon J.B. Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review. *Int. J. Obes.* (Lond.) 2008; 32: 619–628.
57. Schols A.M. Translating nutritional potential of metabolic remodelling to disease-modifying nutritional management. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2013; 16: 617–618.
58. Vermeeren M.A., Schols A.M., Wouters E.F. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2264–2269.
59. Ehsan M., Khan R., Wakefield D. et al. A longitudinal study evaluating the effect of exacerbations on physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10: 559–564.
60. Creutzberg E.C., Wouters E.F., Vanderhoven-Augustin I.M. et al. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1239–1245.
61. Saudny-Unterberger H., Martin J.G., Gray-Donald K. Impact of nutritional support on functional status during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 794–799.
62. Pouw E.M., Ten Velde G.P., Croonen B.H., et al. Early non-elective readmission for chronic obstructive pulmonary disease is associated with weight loss. *Clin. Nutr.* 2000; 19: 95–99.
63. Lainscak M., Gosker H.R., Schols A.M. Chronic obstructive pulmonary disease patient journey: hospitalizations as window of opportunity for extra-pulmonary intervention. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2013; 16: 278–283.
64. Broekhuizen R., Creutzberg E.C., Weling-Scheepers C.A., et al. Optimizing oral nutritional drink supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Br. J. Nutr.* 2005; 93: 965–971.
65. Weekes C.E., Emery P.W., Elia M. Dietary counselling and food fortification in stable COPD: a randomised trial. *Thorax.* 2009; 64: 326–331.
66. Ferreira I.M., Brooks D., White J. et al. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 12: CD000998.
67. DeLetter M.C. A nutritional intervention for persons with chronic airflow limitation. PhD thesis. Lexington: University of Kentucky; 1991.
68. Efthimiou J., Felming J., Gomes C. et al. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 1075–1082.
69. Fuenzalida C.E., Petty T.L., Jones M.L. The immune response to short nutritional intervention in advanced COPD. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 49–56.
70. Lewis M.I., Belman M.J., Dorr Uyemura J. Nutritional supplementation in ambulatory patients with COPD. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1062–1068.
71. Otte K.E., Ahlburg P., D'Amore F. et al. Nutritional repletion in malnourished patients with emphysema. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 1989; 13: 152–156.
72. Rogers R.M., Donahoe M., Constantino J. Physiologic effects of oral supplementation feeding in malnourished patients with COPD – a randomized control study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1511–1517.
73. Schols A.M., Soeters P.B., Mostert R. et al. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1268–1274.
74. Sugawara K., Takahashi H., Kasai C. et al. Effects of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients with COPD. *Respir. Med.* 2010; 104: 1883–1889.
75. Hoogendoorn M., van Wetering C.R., Schols A.M. et al. Is INTERdisciplinary COMMunitybased COPD management (INTERCOM) cost-effective? *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 79–87.
76. van Wetering C.R., Hoogendoorn M., Broekhuizen R. et al. Efficacy and costs of nutritional rehabilitation in muscledwasted patients with chronic obstructive pulmonary disease in a community-based setting: a prespecified subgroup analysis of the INTERCOM trial. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2010; 11: 179–187.
77. van Wetering C.R., Hoogendoorn M., Geraerts-Keeris A.J. et al. Effectiveness and costs of nutritional intervention integrated in an INTERdisciplinary COMMunity-based COPD management program (INTERCOM) in patients with less advanced COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: A5375.
78. Van Wetering C.R., Hoogendoorn M., Mol S.J.M. et al. Short- and long-term efficacy of a community-based COPD management programme in less advanced COPD: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2010; 65: 7–13.
79. van Wetering C.R., van Nooten F.E., Mol S.J. et al. Systemic impairment in relation to disease burden in patients with moderate COPD eligible for a lifestyle program. Findings from the INTERCOM trial. *Int. J. COPD.* 2008; 3: 443–451.
80. Weekes C.E., Bateman N.T., Elia M. et al. Tailored dietary advice and food fortification results in weight gain and clinical benefit in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2004; 59: Suppl. 2, ii4.
81. Ryan C.F., Road J.D., Buckley P.A. et al. Energy balance in stable malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1993; 103: 1038–1044.
82. Whittaker J.S., Ryan C.F., Buckley P.A. et al. The effects of refeeding on peripheral respiratory muscle function in malnourished chronic obstructive disease patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 283–288.
83. Knowles J.B., Fairbairn M.S., Wiggs B.J. et al. Dietary supplementation and respiratory muscle performance in patients with COPD. *Chest.* 1988; 93: 977–983.
84. Steiner M.C., Barton R.L., Singh S.J. et al. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (Suppl. 38): 262s.
85. Steiner M.C., Barton R.L., Singh S.J. et al. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2003; 58: 745–751.
86. Steiner M.C., Barton R.L., Singh S.J. et al. The effect of nutritional supplementation on body weight and composition in COPD patients participating in rehabilitation. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (Suppl. 38): 211s.
87. Sugawara K., Shioya T., Satake M. et al. Anti-inflammatory nutritional support enhances exercise performance and QOL in patients with stable COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (Suppl. 55): 326s.
88. Sugawara K., Takahashi H., Kashiwagura T. et al. Effect of anti-inflammatory supplementation with whey peptide and exercise therapy in patients with COPD. *Respir. Med.* 2012; 106: 1526–1534.
89. Atkins D., Best D., Briss P.A. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Br. Med. J.* 2004; 328: 1490.
90. Puhan M.A., Chandra D., Mosenifar Z. et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 784–790.
91. Polkey M.I., Spruit M.A., Edwards L.D. et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 382–386.
92. Collins P.F., Stratton R.J., Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 95: 1385–1395.



93. Collins P.F., Elia M., Stratton R.J. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2013; 18: 616–629.
94. van Loon L.J. Is there a need for protein ingestion during exercise? *Sport Med*. 2014; 44 (Suppl. 1): S105–S111.
95. Devries M.C., Phillips S.M. Creatine supplementation during resistance training in older adults – a meta-analysis. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2014; 46: 1194–1203.
96. van de Bool C., Steiner M.C., Schols A.M. Nutritional targets to enhance exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2012; 15: 553–560.
97. Mickleborough T.D. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in physical performance optimization. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*. 2013; 23: 83–96.
98. Cermak N.M., Gibala M.J., van Loon L.J. Nitrate supplementation's improvement of 10-km time-trial performance in trained cyclists. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*. 2012; 22: 64–71.
99. Schols A.M. Nutrition as a metabolic modulator in COPD. *Chest*. 2013; 144: 1340–1345.
100. Baldi S., Aquilani R., Pinna G.D. et al. Fat-free mass change after nutritional rehabilitation in weight losing COPD: role of insulin, C-reactive protein and tissue hypoxia. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis*. 2010; 5: 29–39.
101. Deacon S.J., Vincent E.E., Greenhaff P.L. et al. Randomized controlled trial of dietary creatine as an adjunct therapy to physical training in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 178: 233–239.
102. Fuld J.P., Kilduff L.P., Neder J.A. et al. Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60: 531–537.
103. Faager G., Soderlund K., Skold C.M. et al. Creatine supplementation and physical training in patients with COPD: a double blind, placebo-controlled study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis*. 2006; 1: 445–453.
104. Broekhuizen R., Wouters E.F., Creutzberg E.C. et al. Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60: 376–382.
105. Al-Ghimlas F., Todd D.C. Creatine supplementation for patients with COPD receiving pulmonary rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2010; 15: 785–795.
106. Constantin D., Menon M.K., Houchen-Woloff L. et al. Skeletal muscle molecular responses to resistance training and dietary supplementation in COPD. *Thorax*. 2013; 68: 625–633.
107. Giron R., Matesanz C., Garcia-Rio F. et al. Nutritional state during COPD exacerbation: clinical and prognostic implications. *Ann. Nutr. Metab*. 2009; 54: 52–58.
108. Gupta B., Kant S., Mishra R. et al. Nutritional status of chronic obstructive pulmonary disease patients admitted in hospital with acute exacerbation. *J. Clin. Med. Res*. 2010; 2: 68–74.
109. Hallin R., Koivisto-Hursti U.K., Lindberg E. et al. Nutritional status, dietary energy intake and the risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Med*. 2006; 100: 561–567.
110. Odencrants S., Ehnfors M., Ehrenberg A. Nutritional status and patient characteristics for hospitalised older patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Nurs*. 2008; 17: 1771–1778.
111. Edington J., Barnes R., Bryan F. et al. A prospective randomised controlled trial of nutritional supplementation in malnourished elderly in the community: clinical and health economic outcomes. *Clin. Nutr*. 2004; 23: 195–204.
112. Janssens W., Lehouck A., Carremans C. et al. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 179: 630–636.
113. Black P.N., Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*. 2005; 128: 3792–3798.
114. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med*. 2009; 169: 384–390.
115. Kunisaki K.M., Niewoehner D.E., Singh R.J. et al. Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health Study. *Eur. Respir. J*. 2011; 37: 238–243.
116. Lange N.E., Sparrow D., Vokonas P. et al. Vitamin D deficiency, smoking, and lung function in the Normative Aging Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 186: 616–621.
117. Afzal S., Lange P., Bojesen S.E. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D, lung function and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2014; 69: 24–31.
118. Lehouck A., Mathieu C., Carremans C. et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med*. 2012; 156: 105–114.
119. Agler A.H., Kurth T., Gaziano J.M. et al. Randomised vitamin E supplementation and risk of chronic lung disease in the Women's Health Study. *Thorax*. 2011; 66: 320–325.
120. Varraso R., Jiang R., Barr R.G. et al. Prospective study of cured meats consumption and risk of chronic obstructive pulmonary disease in men. *Am. J. Epidemiol*. 2007; 166: 1438–1445.
121. Varraso R., Fung T.T., Barr R.G. et al. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US women. *Am. J. Clin. Nutr*. 2007; 86: 488–495.
122. Varraso R., Willett W.C., Camargo C.A. Jr. Prospective study of dietary fiber and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men. *Am. J. Epidemiol*. 2010; 171: 776–784.
123. Fonseca Wald E.L., van den Borst B., Gosker H.R. et al. Dietary fibre and fatty acids in chronic obstructive pulmonary disease risk and progression: a systematic review. *Respirology*. 2014; 19: 176–184.
124. Jiang R., Camargo C.A. Jr., Varraso R. et al. Consumption of cured meats and prospective risk of chronic obstructive pulmonary disease in women. *Am. J. Clin. Nutr*. 2008; 87: 1002–1008.
125. Chow C.K. Consumption of cured meats and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2008; 88: 1703.
126. de Batlle J., Mendez M., Romieu I. et al. Cured meat consumption increases risk of readmission in COPD patients. *Eur. Respir. J*. 2012; 40: 555–560.
127. Silverberg D.S., Mor R., Weu M.T. et al. Anemia and iron deficiency in COPD patients: prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron. *BMC Pulm. Med*. 2014; 14: 24.
128. Pison C.M., Cano N.J., Cherion C. et al. Multimodal nutritional rehabilitation improves clinical outcomes of malnourished patients with chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2011; 66: 953–960.

Поступила 09.02.16

УДК 616.24-036.12-07:616-056.5-07

Received February 09, 2016

UDC 616.24-036.12-07:616-056.5-07