

На правах рукописи

БАРХАТОВА

Дарья Аркадьевна

**СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ
И СОСТОЯНИЕ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

14.00.05 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Владивосток - 2009

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Владивостокский государственный
медицинский университет Росздрава»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Невзорова Вера Афанасьевна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Татаркина Нина Дмитриевна**, Влади-
востокский государственный медицинский университет;

доктор медицинских наук, **Шакирова Ольга Викторовна**, Дальневосточный
государственный университет.

Ведущее учреждение: Амурская государственная медицинская академия

Защита диссертации состоится «___» _____ 2009 года в «___» часов на
заседании диссертационного совета К 208.007.01 при Владивостокском госу-
дарственном медицинском университете по адресу 690002, г. Владивосток,
проспект Острякова, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Владивостокского государ-
ственного медицинского университета.

Автореферат разослан «___» _____ 2009 года

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

ШЕСТАКОВА Н.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших причин нарушения здоровья и смертности в цивилизованном обществе. В связи с сохранением высокой приверженности к табакокурению и старением населения в ближайшие десятилетия прогнозируется еще большее увеличение распространения заболевания [GOLD, 2006].

Неблагоприятный прогноз течения ХОБЛ связан с особым вариантом воспаления, плохо поддающимся контролю с одной стороны и имеющему черты системного процесса - с другой. При ХОБЛ наблюдается повышение содержания маркеров воспаления в крови даже в период клинической ремиссии [A.G.N. Agosto, 2003] и угнетение синтеза противовоспалительных соединений [Л.К. Романова, 1999].

Одним из важнейших проявлений ХОБЛ является развитие питательной недостаточности. К прогрессирующему снижению мышечной массы тела у пациентов ХОБЛ приводят повышение расхода белково-энергетических ресурсов [K.R. Westerterp, 2003] в условиях недостаточного поступления питательных веществ [A.M. Schols, 1998] и нарушение структуры и функции мышечной ткани вследствие высокой активности показателей системного воспаления [F. Franssen, 2003].

С открытием гормонов жировой ткани лептина и адипонектина активно изучается их роль в формировании нутритивного статуса при различных состояниях, сопровождающихся метаболическими нарушениями. Действие лептина направлено на снижение потребности в пище, подавление аппетита и, одновременно, на повышение расхода энергии. Адипонектин вовлечен в процессы глюконеогенеза, катаболизма жиров, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, повышения массы тела, обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [A. Katsuki, 2006]. Доказано участие адипонектина в формировании эмфиземы легких [R. Summer, 2008]. Имеются сообщения о снижении сывороточного уровня лептина [E. Creutzberg, 2003] и повышении содержания адипонектина [S.E. Wert, 2008] при ХОБЛ. Обсуждается вопрос о

связи изменения состояния нутритивного статуса и процессов системного воспаления при ХОБЛ с метаболизмом адипокинов.

Исследование механизмов, касающихся участия системного воспалительного ответа при ХОБЛ во взаимодействии с компонентами формирования белково-энергетической недостаточности, позволит уточнить вклад ведущих маркеров воспаления и адипокинов в ухудшение состояния нутритивного статуса пациентов и внести рекомендации для оптимизации лечебных и реабилитационных программ.

Целью исследования является характеристика состояния показателей системного воспаления, гормонов жировой ткани и их взаимоотношений с нутритивным статусом пациентов ХОБЛ.

Задачи исследования

1. Изучить динамику воспалительных (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , металлопротеиназа-9/тканевой ингибитор металлопротеиназы-1) и противовоспалительных веществ (интерлейкин-10) при обострении и ремиссии ХОБЛ в зависимости от тяжести заболевания.
2. Определить содержание гормонов жировой ткани адипонектина и лептина в сыворотке крови при различной степени тяжести ХОБЛ.
3. Оценить нутритивный статус пациентов ХОБЛ в зависимости от стадии болезни, используя методы анкетирования, антропометрического и лабораторного исследования.
4. Выяснить состояние воспалительных (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , металлопротеиназа-9/тканевой ингибитор металлопротеиназы-1), противовоспалительных медиаторов (интерлейкин-10) и гормонов жировой ткани лептина и адипонектина при ХОБЛ в зависимости от степени питательной недостаточности.
5. Определить наличие или отсутствие взаимосвязей между показателями системного воспаления, содержания гормонов жировой ткани и характеристиками нутритивного статуса при ХОБЛ.

6. Выявить особенности течения системного воспаления, состояния нутритивного и гормонального статуса пациентов ХОБЛ при наличии или отсутствии эмфиземы легких.

Научная новизна исследований

Впервые при ХОБЛ установлены особенности проявлений течения системного воспаления во взаимосвязи с отдельными показателями нутритивного статуса. Оценено значение адипонектина и лептина в развитии питательной недостаточности и их взаимоотношения с состоянием нутритивного статуса при ХОБЛ. Установлены отличия в состоянии системного воспалительного ответа, гормонов жировой ткани и нутритивного статуса у пациентов ХОБЛ при наличии эмфиземы легких.

Практическая значимость работы

Расширены представления о патогенетических аспектах системных проявлений и формирования питательной недостаточности при ХОБЛ. Установлен вклад дисбаланса цитокинов и гормонов жировой ткани в формирование белково-энергетической недостаточности при ХОБЛ. Определена необходимость оценки состояния тощей массы тела в исследовании нутритивного статуса пациентов ХОБЛ, особенно при высоком ИКЧ, наличии эмфиземы легких и высокой активности маркеров системного воспаления крови.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для ХОБЛ характерно развитие системного воспалительного ответа с сохранением его активности в период ремиссии болезни.
2. Типичным проявлением ХОБЛ является развитие питательной недостаточности, связанной с нарушением белкового обмена и потерей тощей массы тела.
3. Одними из основных причин формирования белково-энергетической недостаточности при ХОБЛ является развитие системного воспаления и дисбаланс гормонов жировой ткани лептина и адипонектина.
4. Наличие эмфиземы лёгких при ХОБЛ сопровождается большей активностью системного воспаления и развитием более выраженной белково-

энергетической недостаточности по сравнению с пациентами ХОБЛ без эмфиземы легких.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, две из которых – в изданиях, рекомендованных ВАК.

Апробация работы

Основные результаты работы были представлены на научных конференциях и симпозиумах регионального, российского и международного уровней: на 16, 17 и 18 Европейском респираторном конгрессе (Мюнхен, 2006; Стокгольм, 2007; Берлин, 2008); II регионарной научной конференции «Исследования в области физико-химической биологии и биотехнологии» (Владивосток, 2006); XIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2007); XVIII национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Екатеринбург, 2008).

Структура и объем диссертации

Материал диссертации изложен на 130 страницах машинописного текста на русском языке и состоит из списка сокращений, введения, пяти глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, включающего в себя 204 источника (22 – отечественных авторов и 182 – зарубежных авторов), иллюстрирован 9 рисунками и 21 таблицей.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Нами было обследовано 94 пациента (51 мужчина и 43 женщины) в возрасте $63,01 \pm 2,29$ лет, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГКБ №1 и амбулаторном лечении в аллерго-респираторном центре г. Владивостока в течение 2005-2007 гг. Все пациенты были информированы о проведении исследования и выразили свое согласие. Контрольную группу составили 20 здоровых некурящих добровольцев, 12 мужчин и 8 женщин в возрасте $59,31 \pm 2,46$ лет, без клинических, лабораторных и

функциональных признаков воспаления и обструкции бронхов. Из исследования были исключены пациенты с острыми воспалительными и хроническими тяжелыми заболеваниями и принимающие системные глюкокортикостероиды.

Для диагностики ХОБЛ применялись рекомендации международной программы GOLD (Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких, 2006г.). Согласно данным исследования снижения $ОФВ_1$ по отношению к должным величинам, пациенты ХОБЛ были разделены на группы: I группа - 72 пациента со II стадией и II группа - 20 пациентов с III стадией ХОБЛ. Поскольку с I и IV стадией ХОБЛ зарегистрировано всего 2 больных, они не были включены в исследование. ФВД определялась на спироанализаторе "Spirosift – 500" (фирма "Fucuda", Япония). Для оценки обратимости бронхиальной обструкции проводили ингаляционную пробу с β 2-агонистом короткого действия (400 мкг фенотерола).

При опросе пациентов особое внимание уделялось анамнезу курильщика, выявлению факторов риска развития ХОБЛ. По нашим данным, $68,5 \pm 4,8\%$ пациентов ХОБЛ являются курильщиками с ИКЧ в среднем $45,4 \pm 3,2$ пачек/лет, из которых $53,3 \pm 5,1\%$ больных относятся к категории «злостных» курильщиков с ИКЧ более 25 пачек/лет. $9,6 \pm 3,0\%$ пациентов подвергались профессиональным вредностям, $16 \pm 3,8\%$ имеют отягощенную наследственность по бронхолегочным заболеваниям.

Исследование нутритивного статуса включало методы анкетирования, антропометрических измерений и вычислений ИМТ, иТМТ, относительного содержания ТМТ, ОП, ОМП, толщины КЖСТ, лабораторного исследования абсолютного числа лимфоцитов крови. В процессе анкетирования выяснялись следующие вопросы: потеря веса за последние 6 месяцев, количественные и качественные изменения питания, наличие гастроинтестинальных симптомов, изменение функциональных возможностей, активность заболевания. По результатам комплексной оценки морфометрических и лабораторных показателей среди пациентов ХОБЛ была выделена группа с недостаточностью питания, состоя-

щая из 34 человек, включая 20 пациентов с легкой степенью, 13 – со средней и 1 – с тяжелой степенью БЭН.

Содержание цитокинов и адипокинов, а также MMP-9 в комплексе с TIMP-1 в сыворотке крови производили методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Multiscan (Финляндия): ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-10 - с помощью специфических реактивов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург), лептина, адипонектина и комплекса MMP-9/TIMP-1 - с применением реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США) согласно прилагаемой инструкции. Взятие материала проводили дважды при обострении ХОБЛ, на 1-ые и 14-ые сутки госпитализации, и однократно при ремиссии болезни. Лабораторные исследования проводились в лаборатории химии неинфекционного иммунитета Тихоокеанского института биоорганической химии под руководством д.х.н. П.А. Лукьянова, которому авторы выражают глубокую благодарность.

Результаты оценивали с помощью программы STATISTICA 6.0. При сравнении двух независимых групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, анализ взаимосвязей проводили непараметрическим методом корреляционного анализа Спирмена для ненормального распределения с вычислением ошибки коэффициента корреляции.

Результаты исследования и обсуждение

Согласно полученным результатам, при обострении ХОБЛ наблюдается дисбаланс в состоянии про- и противовоспалительных цитокинов в сторону повышения активности первых и снижения последних (табл. 1). Отмечено увеличение уровня ИЛ-6 и снижение ИЛ-10 в сыворотке крови в начальный период обострения ХОБЛ. В процессе лечения к 14 суткам госпитализации установлено снижение содержания ФНО- α и повышение концентрации противовоспалительного ИЛ-10, очевидно, вследствие усиления его синтеза и подавления конкурентной продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α .

Содержание ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10 и ММР-9/ТИМР-1 в сыворотке крови при обострении и ремиссии ХОБЛ

Содержание цитокинов в сыворотке крови	Обострение		Ремиссия	Контрольные показатели
	1-ые сутки госпитализации	14-е сутки госпитализации		
ФНО- α , пг/мл	1,30 \pm 0,14	1,01 \pm 0,15 [#]	1,74 \pm 0,46* [□]	1,35 \pm 0,25
ИЛ-6, пг/мл	43,00 \pm 13,05*	8,93 \pm 1,70* [#]	23,85 \pm 12,27	25,43 \pm 2,42
ИЛ-10, пг/мл	2,17 \pm 0,26*	4,65 \pm 0,96 [#]	1,55 \pm 0,30* [□]	4,64 \pm 0,71
ММР-9/ТИМР-1, нг/мл	8,23 \pm 0,74	6,12 \pm 1,16	7,24 \pm 1,02	7,56 \pm 0,66

Примечание: * разница с контролем достоверна при $p < 0,05$; [#] разница с показателями в 1-ые сутки госпитализации достоверна при $p = 0,04$; [□] разница с показателями на 14 сутки госпитализации достоверна при $p < 0,05$.

Однако наблюдаемое в процессе лечения угасание проявлений системного воспаления все же сохраняет определенную степень активности. Так, содержание ИЛ-6 в периоды ремиссии и обострения ХОБЛ достоверно не отличается, а уровень ФНО- α в ремиссию даже превышает показатели спустя 2 недели госпитализации и группы здоровых людей. В то же время концентрация ИЛ-10 во время ремиссии ХОБЛ достоверно снижается по сравнению с данными на 14 сутки терапии обострения и контрольным значением.

Анализ содержания цитокинов в зависимости от степени тяжести ХОБЛ показал повышенное содержание ИЛ-6 при обострении II стадии болезни, тогда как при обострении III стадии концентрация ИЛ-6 достоверно снижается (табл. 2). Уровень ИЛ-10 в сыворотке крови в 1-ые сутки госпитализации пациентов обострением ХОБЛ снижен относительно контрольного показателя, независимо от стадии болезни. Данный факт можно объяснить снижением синтеза цитокинов вследствие истощения белково-энергетических ресурсов при более тяжелом течении заболевания.

Содержание ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10 и ММР-9/ТИМР-1 в сыворотке крови при II и III стадии ХОБЛ на 1-ые и 14-ые сутки госпитализации

Содержание цитокинов на 1- и 14-ые сутки госпитализации		II стадия ХОБЛ	III стадия ХОБЛ	Контрольная группа
ФНО- α , пг/мл	1-ые сутки	1,34 \pm 0,17	1,45 \pm 0,22	1,35 \pm 0,25
	14-ые сутки	0,89 \pm 0,18 [□]	1,35 \pm 0,26 [#]	
ИЛ-6, пг/мл	1-ые сутки	46,72 \pm 13,92*	13,69 \pm 3,28*	25,43 \pm 2,42
	14-ые сутки	9,84 \pm 2,23*	6,39 \pm 1,46*	
ИЛ-10, пг/мл	1-ые сутки	2,01 \pm 0,24*	2,42 \pm 0,60*	4,64 \pm 0,71
	14-ые сутки	3,34 \pm 0,76	8,60 \pm 2,88	
ММР-9/ ТИМР-1, нг/мл	1-ые сутки	7,82 \pm 0,90	9,14 \pm 1,31	7,56 \pm 0,66
	14-ые сутки	3,34 \pm 0,73 ^{□*#}	8,89 \pm 1,52 [#]	

Примечание: * разница с контролем достоверна при $p < 0,05$; # разница между группами пациентов достоверна при $p < 0,05$; □ разница с показателями в 1-ые сутки терапии достоверна, $p < 0,05$.

При исследовании динамики цитокинового статуса в зависимости от стадии ХОБЛ отмечено достоверное снижение концентраций ФНО- α и комплекса ММР-9 к 14 дню госпитализации при II стадии заболевания, как по отношению к показателю в 1-ые сутки госпитализации, так и в сравнении с III стадией ХОБЛ. В процессе терапии обострения болезни содержание ИЛ-6 снижается, а ИЛ-10 - повышается в обеих группах относительно контрольных показателей.

Установленные особенности динамики цитокинового статуса свидетельствуют о более выраженных и длительных нарушениях системного воспалительного ответа при III стадии ХОБЛ. В процессе стандартной терапии обострения заболевания происходит угасание системного воспаления в виде снижения уровня ФНО- α и активации синтеза противовоспалительного цитокина ИЛ-10. В ремиссию ХОБЛ, несмотря на назначение базисной терапии, дисбаланс

про- и противовоспалительных систем вновь смещается в сторону усиления активности системного воспаления.

При анализе взаимоотношений исследуемых цитокинов в различные периоды течения ХОБЛ наиболее значимые положительные корреляционные связи в фазу обострения болезни отмечены между содержанием ИЛ-6, ФНО- α и комплекса ММР-9/ТИМР-1, которые могут быть обусловлены сходной иммунобиологической активностью и общими источниками происхождения воспалительных медиаторов (рис. 1).

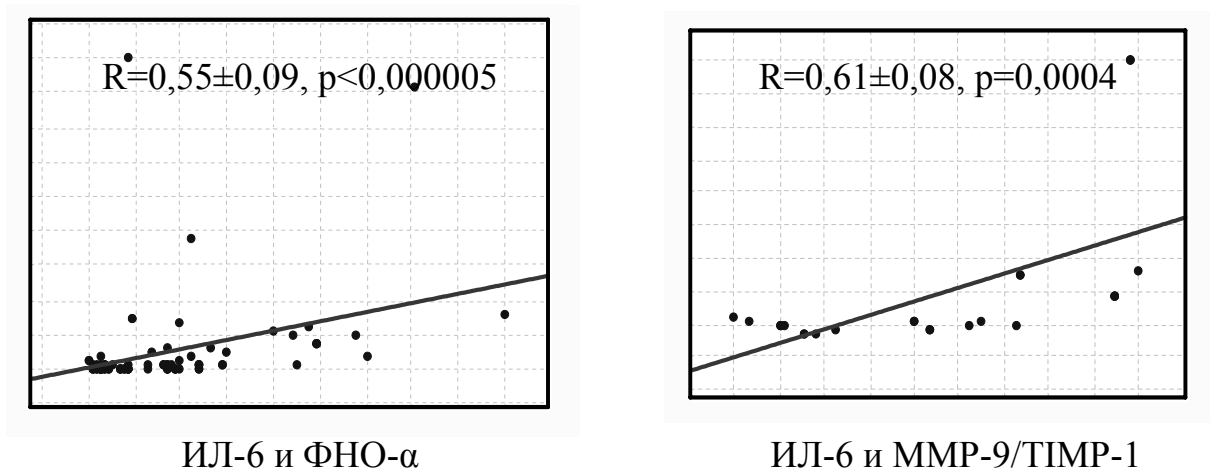
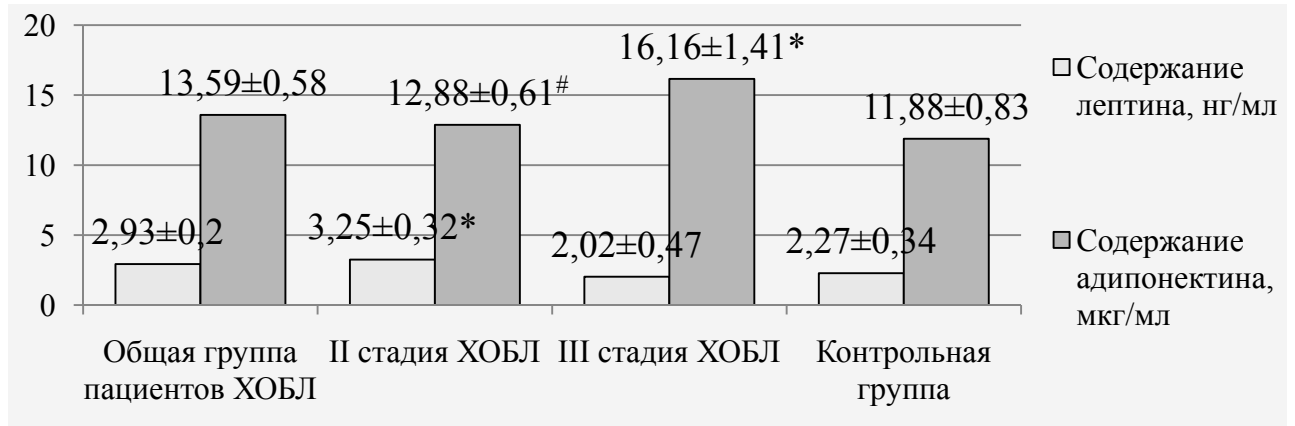


Рисунок 1. Результаты корреляционного анализа между содержанием ИЛ-6, ФНО- α и ММР-9/ТИМР-1 в сыворотке крови при обострении ХОБЛ

В период ремиссии ХОБЛ сохраняется статистически значимая прямая взаимосвязь между содержанием провоспалительных медиаторов ИЛ-6 и ФНО- α ($R=0,49\pm 0,09, p=0,0025$). Наличие тесной прямой корреляционной связи между концентрациями комплекса металлопротеиназы-9 и ИЛ-10 в сыворотке крови при стабилизации ХОБЛ ($R=0,83\pm 0,06, p=0,0007$) можно объяснить их совместным участием в процессах ремоделирования дыхательных путей [J.J. Atkinson, 2003].

Для изучения метаболических изменений при ХОБЛ мы исследовали содержание лептина и адипонектина в сыворотке крови. По результатам нашей работы плазменные уровни лептина и адипонектина в общей группе пациентов

ХОБЛ не отличаются от показателя группы контроля. Однако с нарастанием тяжести заболевания концентрация лептина в сыворотке крови снижается, а адипонектина - возрастает (рис. 2).



Примечание: * разница с контролем достоверна при $p < 0,05$; # разница между группами пациентов II и III стадии ХОБЛ достоверна при $p < 0,05$.

Рисунок 2. Содержание лептина и адипонектина в сыворотке крови при ХОБЛ

При III стадии ХОБЛ уровень адипонектина превышает контрольное значение даже к 14 суткам госпитализации ($15,75 \pm 0,93$ мкг/мл, $p < 0,05$). Поскольку адипонектин участвует в глюконеогенезе, захвате и окислении свободных жирных кислот, катаболизме жиров, мы предполагаем, что повышение его уровня при увеличении тяжести ХОБЛ связано с необходимостью в большем количестве энергии.

Исследование гендерных особенностей проявлений ХОБЛ показало более высокое содержание лептина в сыворотке крови женщин ($3,88 \pm 0,39$ нг/мл) по сравнению с мужчинами ($2,29 \pm 0,33$ нг/мл, $p = 0,006$), независимо от стадии заболевания. Данный факт связан с большим количеством жировой ткани в составе тела у женщин. В то же время содержание адипонектина при ХОБЛ у мужчин и женщин не отличается ($14,67 \pm 0,86$ мкг/мл, $12,44 \pm 0,67$ мкг/мл, $p = 0,057$).

Для решения вопроса о возможном участии гормонов жировой ткани в реализации процессов системного воспаления при ХОБЛ мы оценили взаимоотношения содержания маркеров его активности, лептина и адипонектина в

различные периоды течения болезни. При корреляционном анализе установлена обратная взаимосвязь между снижением концентрации лептина и повышением содержания адипонектина в фазу обострения ХОБЛ ($R=-0,46\pm 0,09$, $p=0,0004$), очевидно, вследствие совместного разнонаправленного метаболического действия гормонов [L.E. Robinson, 2004].

Наиболее значимые достоверные обратные корреляционные связи содержания лептина отмечены с концентрациями ИЛ-6 ($R=-0,44\pm 0,09$, $p=0,0007$) и комплекса ММР-9/ТИМР-1 ($R=-0,42\pm 0,09$, $p=0,027$) при обострении заболевания и концентрациями ФНО- α ($R=-0,5\pm 0,09$, $p=0,008$) и ИЛ-6 ($R=-0,57\pm 0,09$, $p=0,002$) в период ремиссии ХОБЛ. Полагают, что воспалительные медиаторы способны регулировать синтез и активность лептина [P. Sarraf, 1997; E. Creutzberg, 2003].

При оценке состояния нутритивного статуса в ходе опроса установлено снижение веса у половины пациентов ХОБЛ в среднем на $7,77\pm 0,96$ кг. Анализ различных антропометрических параметров нутритивного статуса, а именно, ИМТ, иТМТ, ОП, ОМП и КЖСТ, показал, что их значения при ХОБЛ не отличаются от контрольных и не зависят от стадии заболевания ($p>0,05$). В то же время исследование показателя ТМТ, связанного с состоянием мышечного компонента организма [A.M. Schols, 1993], показало его снижение у $71,3\pm 4,7\%$ пациентов ХОБЛ. Установлено уменьшение иТМТ у $60\pm 11\%$ больных III стадией и $32\pm 6\%$ больных II стадией ХОБЛ, снижение ОП у $43,6\pm 4,8\%$ пациентов, КЖСТ – у $25,5\pm 4,5\%$ и ОМП – у $46,8\pm 5,1\%$ обследованных. Лимфоцитопения, отражающая состояние висцерального пула белка и иммунной системы организма, отмечена у $22,3\pm 6,8\%$ пациентов ХОБЛ. С увеличением ИКЧ наблюдается увеличение содержания ТМТ ($R=0,5\pm 0,09$, $p<0,0005$) за счет уменьшения толщины КЖСТ ($R=-0,31\pm 0,1$, $p=0,003$). По результатам комплексной оценки антропометрических и лабораторных показателей нутритивного статуса питательная недостаточность установлена у трети пациентов II стадией ($31,9\pm 5,5\%$) и больше, чем у половины пациентов III стадией ХОБЛ ($55,0\pm 11,1\%$).

Исследование состояния маркеров системного воспаления у пациентов ХОБЛ с различным нутритивным статусом показало уменьшение содержания ИЛ-6 при нормальном статусе питания и увеличение его концентрации в сыворотке крови у пациентов с питательной недостаточностью II степени (табл. 3).

Таблица 3

Содержание маркеров воспаления и гормонов жировой ткани в сыворотке крови у пациентов ХОБЛ с различным нутритивным статусом

Содержание цитокинов и гормонов жировой ткани	Пациенты ХОБЛ			Контрольная группа
	С нормальным нутритивным статусом	С БЭН I степени	С БЭН II степени	
ИЛ-6, пг/мл	18,39±3,87*	30,37±15,02	140,71±61,97 [#]	25,43±2,42
ФНО-α, пг/мл	1,35±0,18	0,98±0,13	1,94±0,44	1,35±0,25
ИЛ-10, пг/мл	2,10±0,57*	1,76±0,31*	2,40±0,76*	4,64±0,71
ММР-9/ТИМР-1, нг/мл	7,96±0,90	8,83±1,62	9,14±2,69	7,56±0,66
Лептин, нг/мл	3,47±0,35*	2,36±0,55	1,63±0,47* [#]	2,27±0,34
Адипонектин, мкг/мл	12,62±0,66	14,95±1,23*	16,10±2,10*	11,88±0,86

Примечание: * разница с контролем достоверна при $p < 0,05$; [#] разница с группой с нормальным нутритивным статусом достоверна при $p < 0,05$.

В то же время содержание ФНО-α, как наиболее изученного цитокина в патогенезе питательной недостаточности при ХОБЛ, и комплекса ММР-9 у пациентов с различным состоянием нутритивного статуса достоверно не отличаются. Отмечено двукратное снижение уровня ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов ХОБЛ всех групп относительно здоровых добровольцев. Указанные особенности состояния маркеров системного воспаления при питательной недостаточности могут быть объяснены недостатком белково-энергетических ресурсов и уменьшением активности противовоспалительного ответа.

Состояние нутритивного статуса при ХОБЛ тесно связано с активностью лептина и адипонектина в сыворотке крови. Согласно нашим данным, содержа-

ние лептина повышено у пациентов с нормальным нутритивным статусом и снижено при II степени питательной недостаточности вследствие уменьшения количества жировой ткани и недостатка белково-энергетических субстратов для его синтеза (табл. 3). В противоположность лептину, при ухудшении питательного статуса уровень адипонектина повышается. У пациентов с питательной недостаточностью его содержание остается выше контрольного даже спустя 2 недели терапии после купирования обострения ($15,10 \pm 1,71$ мкг/мл, $p < 0,05$), что связано с участием гормона в энергообразующих процессах.

Анализ взаимоотношений состояния маркеров системного воспаления в различные периоды течения ХОБЛ и нутритивного статуса пациентов показал достоверные корреляционные связи между содержанием ИЛ-6 при обострении болезни и ухудшением практически всех показателей нутритивного статуса, особенно ОП и ОМП, которые исчезают в период стабилизации ХОБЛ (табл. 4).

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа содержания цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α и показателей БЭН при ХОБЛ

Показатели недостаточности питания	Корреляционные связи с содержанием ИЛ-6 при обострении ХОБЛ		Корреляционные связи с содержанием ФНО- α при ремиссии ХОБЛ	
	R	p	R	p
Похудание	$0,26 \pm 0,1$	0,02	$0,35 \pm 0,1$	0,01
ИМТ	$-0,3 \pm 0,1$	0,004	$-0,33 \pm 0,1$	0,02
иТМТ	$-0,25 \pm 0,1$	0,02	$-0,14 \pm 0,1$	0,3
ТМТ	$0,23 \pm 0,1$	0,03	$0,49 \pm 0,1$	0,0002
ОП	$-0,37 \pm 0,1$	0,0006	$-0,18 \pm 0,1$	0,2
КЖСТ	$-0,33 \pm 0,1$	0,002	$-0,33 \pm 0,1$	0,02
ОМП	$-0,35 \pm 0,1$	0,001	$-0,13 \pm 0,1$	0,4
Абсолютное число лимфоцитов крови	$-0,01 \pm 0,1$	0,9	$-0,31 \pm 0,1$	0,04
Степень БЭН	0,26	0,015	$0,2 \pm 0,1$	0,2

При ремиссии болезни показатели питательной недостаточности, в большей степени снижение массы тела и ТМТ, достоверно взаимосвязаны с содержанием ФНО- α в сыворотке крови. Отмеченные нами особенности взаимоотношений концентраций ИЛ-6 и ФНО- α с основными параметрами нутритивного статуса, вероятно, обусловлены различиями в активности указанных маркеров системного воспаления в разные периоды течения ХОБЛ.

Поскольку содержание лептина и адипонектина при ремиссии и обострении ХОБЛ достоверно не меняется, исследование взаимоотношений их содержания в сыворотке крови в различные периоды течения ХОБЛ с основными параметрами нутритивного статуса выраженных отличий не показало.

Отмечено наличие достоверных корреляционных связей содержания лептина с большинством показателей питательной недостаточности, наиболее значимые из которых обратные – со степенью потери веса, БЭН, ТМТ и прямые - с ИМТ, иТМТ, ОП и толщиной КЖСТ (табл. 5).

Таблица 5

Результаты корреляционного анализа содержания адипокинов в сыворотке крови при ХОБЛ и показателей БЭН

Показатели недостаточности питания	Содержание лептина		Содержание адипонектина	
	R	p	R	p
Степень потери веса	-0,41±0,1	0,02	0,3±0,1	0,005
ИМТ	0,69±0,09	<0,00001	-0,39±0,09	0,02
иТМТ	0,56±0,1	0,0005	-0,34±0,1	0,04
ТМТ	-0,45±0,1	0,008	0,43±0,1	0,01
ОП	0,41±0,1	0,02	-0,01±0,1	0,9
ОМП	0,27±0,1	0,1	0,06±0,1	0,7
КЖСТ	0,59±0,1	0,0002	-0,24±0,1	0,2
Абсолютное число лимфоцитов крови	0,32±0,1	0,02	-0,42±0,1	0,02
Степень БЭН	-0,49±0,1	0,003	0,23±0,1	0,003

Установленные взаимосвязи между концентрацией лептина в сыворотке крови и состоянием нутритивного статуса при ХОБЛ можно объяснить снижением синтеза гормона вследствие недостатка белково-энергетических ресурсов при питательной недостаточности.

Определено, что корреляционные взаимосвязи между содержанием адипонектина и показателями нутритивного статуса при ХОБЛ имеют обратную направленность соответствующим связям лептина. Так, концентрация адипонектина в сыворотке крови прямо связана с содержанием ТМТ и обратно - с ИМТ и абсолютным числом лимфоцитов крови.

Исследование особенностей течения системного воспаления у пациентов ХОБЛ при наличии эмфиземы легких показало повышенное содержание ИЛ-6 и ИЛ-10 в начальный период обострения болезни (табл. 6).

Таблица 6

Содержание ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-10 и адипонектина в сыворотке крови на 1-ые и 14-ые сутки госпитализации при ХОБЛ в зависимости от наличия или отсутствия эмфиземы легких

Содержание веществ на 1-ые и 14-ые сутки госпитализации		Пациенты ХОБЛ		Контрольная группа
		с эмфиземой легких	без признаков эмфиземы легких	
ФНО- α , пг/мл	1-ые сутки	1,55 \pm 0,25	3,64 \pm 1,27	1,35 \pm 0,25
	14-ые сутки	1,33 \pm 0,20 [#]	2,94 \pm 1,94	
ИЛ-6, пг/мл	1-ые сутки	133,01 \pm 47,87*	25,26 \pm 5,72	25,43 \pm 2,42
	14-ые сутки	120,53 \pm 53,98*	8,77 \pm 2,17	
ИЛ-10, пг/мл	1-ые сутки	7,03 \pm 2,93*	3,64 \pm 1,22*	4,64 \pm 0,71
	14-ые сутки	11,21 \pm 3,69*	5,53 \pm 2,66*	
Адипонектин, мкг/мл	1-ые сутки	16,7 \pm 1,07* [#]	12,2 \pm 0,62	11,88 \pm 0,86
	14-ые сутки	15,65 \pm 0,98*	12,96 \pm 1,20	

Примечание: * разница с контролем достоверна при $p < 0,05$; [#] разница между группами пациентов достоверна при $p < 0,05$.

При этом содержание MMP-9/TIMP-1, как наиболее значимого протеолитического фермента в состоянии соединительнотканного метаболизма при различных легочных заболеваниях, в группах пациентов ХОБЛ с наличием и отсутствием эмфиземы легких достоверно не отличается.

К 14 суткам госпитализации концентрация ИЛ-10 возрастает в обеих группах и становится достоверно выше контрольного значения у пациентов ХОБЛ без признаков эмфиземы легких. В процессе терапии обострения в группе пациентов ХОБЛ с эмфиземой легких сохраняется высокое содержание ИЛ-6 при статистически значимом снижении уровня ФНО- α по сравнению с больными без признаков эмфиземы. Установленные особенности динамики цитокинового статуса связаны с большей активностью и длительностью системных проявлений при ХОБЛ с эмфиземой легких [А.М. Schols, 2003], а также участием ИЛ-10 в процессе ремоделирования дыхательных путей [N. Fueki, 2007].

По нашим данным, содержание адипонектина в сыворотке крови у пациентов ХОБЛ с эмфиземой легких повышено в начальный период обострения болезни и спустя 2 недели госпитализации (табл. 6), тогда как концентрация лептина не зависит от наличия или отсутствия эмфиземы легких ($p > 0,05$). Согласно последним исследованиям, местное действие адипонектина в легких направлено на угнетение синтеза протеолитических ферментов, воспалительных веществ альвеолярными макрофагами [S.E.Wert, 2008] и торможение апоптоза клеток легочной паренхимы [R. Summer, 2008]. Возможно, повышение уровня адипонектина в сыворотке крови при ХОБЛ с эмфиземой легких сопряжено со снижением его концентрации и активности в легочной ткани.

При оценке состояния нутритивного статуса у пациентов ХОБЛ с признаками эмфиземы легких установлены более выраженная потеря массы тела и достоверно худшие антропометрические и лабораторные показатели статуса питания, включая ИМТ, иТМТ, содержание ТМТ, толщину КЖСТ и абсолютное число лимфоцитов крови (табл. 7). Полагают, что развитие кахексии при ХОБЛ с легочной эмфиземой связано с различиях в полиморфизме генов вос-

палительных цитокинов [R. Broekhuizen, 2005] и высокой активностью ФНО- α , ИЛ-6 и адипонектина [S.E. Wert, 2008].

Таблица 7

Показатели белково-энергетической недостаточности при ХОБЛ в зависимости от наличия или отсутствия эмфиземы легких

Показатели недостаточности питания	Пациенты ХОБЛ		Контрольные показатели
	с эмфиземой легких	без признаков эмфиземы	
Степень потери веса, кг	6,75±1,36* [#]	2,3±0,54*	0
ИМТ, кг/м ²	21,6±0,8 [#]	25,1±0,7	23,8±3,1
иТМТ, кг/м ²	14,8±0,4* [#]	16,0±0,4	16,09±0,88
ТМТ, %	68,7±0,9* [#]	64,7±0,9*	72,6±2,22
ОП, см	26,2±1,0	28,0±0,7	28,2±2,1
ОМП, см	22,3±0,9	23,5±0,6	26,0±1,9
КЖСТ, мм	12,2±0,5 [#]	14,4±0,7	14,7±1,6
Абсолютное число лимфоцитов крови, $\times 10^6$ /л	1916±128 [#]	2597±132	2348±204

Примечание: * разница с контролем достоверна при $p < 0,05$; [#] разница между группами пациентов с эмфиземой легких и без признаков эмфиземы достоверна при $p < 0,05$.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают наличие взаимосвязей между маркерами системного воспаления, гормонами жировой ткани и состоянием нутритивного статуса пациентов ХОБЛ. Повышение активности воспалительного ответа, дисбаланс содержания адипокинов с повышением концентрации адипонектина и снижением лептина участвуют в формировании питательной недостаточности при ХОБЛ, ухудшая течение, прогноз заболевания и качество жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Для ХОБЛ характерна активация процессов системного воспаления, наиболее информативным маркером которого при обострении болезни является повышение содержания интерлейкина-6, а в период ремиссии – повышение содержания фактора некроза опухоли- α . Независимо от фазы течения ХОБЛ установлена низкая концентрация интерлейкина-10 в сыворотке крови. При обострении III стадии ХОБЛ, в отличие от II стадии, содержание интерлейкина-6 снижено относительно контроля.

2. Состояние комплекса металлопротеиназы-9 при ХОБЛ не отличается от контроля. Снижение концентрации комплекса металлопротеиназы-9 наблюдается только при II стадии ХОБЛ к окончанию периода госпитализации. При обострении ХОБЛ установлены прямые корреляционные взаимосвязи между содержанием основных маркеров системного воспаления интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α и комплекса металлопротеиназы-9.

3. Содержание лептина и адипонектина в сыворотке крови при ХОБЛ имеет разнонаправленный характер и зависит от стадии болезни. Так, с нарастанием тяжести ХОБЛ происходит снижение содержания лептина и повышение - адипонектина. При обострении ХОБЛ между концентрациями адипокинов наблюдается обратная корреляционная зависимость ($R=-0,46\pm 0,09$, $p=0,0004$).

4. Существует зависимость между проявлениями системного воспаления при ХОБЛ и содержанием адипокинов в сыворотке крови. При обострении ХОБЛ наблюдаются обратные корреляционные связи между содержанием фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6, комплекса металлопротеиназы-9 и концентрацией лептина ($R=-0,35\pm 0,1$, $p=0,008$; $R=-0,44\pm 0,09$, $p=0,0007$; $R=-0,42\pm 0,09$, $p=0,027$; соответственно). В ремиссию ХОБЛ установлены обратные корреляционные связи между содержанием фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6 и концентрацией лептина ($R=-0,5\pm 0,09$, $p=0,008$; $R=-0,57\pm 0,09$, $p=0,002$; соответственно) и прямая связь между уровнями фактора некроза опухоли- α и адипонектина ($R=0,42\pm 0,09$, $p=0,016$).

5. Для ХОБЛ характерно развитие белково-энергетической недостаточности, которая наблюдается даже при нормальном индексе массы тела и особенно выражена при III стадии заболевания, когда увеличивается количество пациентов с недостатком питания и значительно возрастает степень потери массы тела. Типичным проявлением питательной недостаточности при ХОБЛ является потеря связанной с мышечным компонентом организма тощей массы тела.

6. Установлены тесные взаимоотношения между маркерами системного воспаления при ХОБЛ и показателями нутритивного статуса. В период обострения болезни ухудшение антропометрических параметров нутритивного статуса и увеличение степени питательной недостаточности положительно связаны с содержанием интерлейкина-6, а в период ремиссии – с содержанием фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови. Независимо от периода заболевания снижение содержания лептина напрямую связано с ухудшением антропометрических показателей нутритивного статуса и степенью питательной недостаточности. В то время как повышение содержания адипонектина положительно связано с относительным содержанием тощей массы тела и обратно - со снижением индекса массы тела и абсолютного числа лимфоцитов крови.

7. При наличии эмфиземы легких у пациентов ХОБЛ наблюдается большая степень проявлений системного воспаления и питательной недостаточности. Это выражается в более высоких концентрациях интерлейкина-6 и интерлейкина-10 к окончанию периода госпитализации, более значимом повышении содержания адипонектина и ухудшении показателей нутритивного статуса, а именно, снижении массы тела, тощей массы тела, кожно-жировой складки трицепса и абсолютного числа лимфоцитов крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки нарушений в состоянии нутритивного статуса пациентов ХОБЛ, помимо расчета индекса массы тела, необходимо исследование содержания тощей массы тела, толщины кожно-жировой складки трицепса и окружности мышц плеча. Признаками питательной недостаточности являются снижение индекса массы тела менее $19,0 \text{ кг/м}^2$, тощей массы тела менее 70%, толщины кожно-жировой складки трицепса менее 9,5 мм для мужчин и 13,0 мм для женщин и окружности плеча менее 23 см для мужчин и 21 см для женщин.
2. Исследование содержание лептина и адипонектина в сыворотке крови может использоваться в качестве дополнительной оценки состояния нутритивного статуса при ХОБЛ. При этом для белково-энергетической недостаточности характерно снижение концентрации лептина менее $2,01 \pm 0,36 \text{ нг/мл}$ и повышение адипонектина выше $15,36 \pm 1,07 \text{ мкг/мл}$.
3. В группу наибольшего риска по развитию питательной недостаточности при ХОБЛ следует отнести пациентов с эмфиземой легких, высоким ИКЧ (более 25 пачек/лет), повышенным содержанием ИЛ-6 (более $25,43 \pm 2,42 \text{ нг/мл}$) и адипонектина (более $11,88 \pm 0,83 \text{ мкг/мл}$) и сниженным содержанием ИЛ-10 (менее $4,64 \pm 0,71 \text{ нг/мл}$) и лептина (менее $2,27 \pm 0,34 \text{ нг/мл}$) в сыворотке крови.
4. С учетом полученных данных наиболее информативными маркерами активности системного воспаления в период обострения ХОБЛ является увеличение содержания ИЛ-6 более $43,00 \pm 13,05 \text{ пг/мл}$, а в период ремиссии – повышение концентрации ФНО- α более $1,74 \pm 0,46 \text{ пг/мл}$.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Nevzorova, V.A. Content of IL-6, IL-10 and TNF- α in blood of COPD patients depending on body mass index / V.A. Nevzorova, D.A. Barkhatova, E.A. Kochetkova // 16-th European Respiratory Society Annual Congress: abstracts. – Munich, 2006. - P.117.
2. Nevzorova, V.A. Content of IL-6 and IL-10 in sera of COPD patients depending on presence of left and right ventricular dysfunction / V.A. Nevzorova, D.A.

- Barkhatova, P.A. Lukyanov // 16-th European Respiratory Society Annual Congress: abstracts. – Munich, 2006. - P.160.
3. Содержание ИЛ-6, -10, ФНО- α и лептина в сыворотке крови больных ХОБЛ с различным питательным статусом / В.А. Невзорова, Д.А. Бархатова, П.А. Лукьянов, Е.А. Кочеткова // Исследования в области физико-химической биологии и биотехнологии: тезисы докл. II регионарной науч. конф. – Владивосток, 2006. - С. 103.
 4. Роль процессов клеточной гибели в развитии воспаления при бронхиальной астме / С.А. Пазыч, В.А. Невзорова, Д.А. Бархатова, В.А. Кудрявцева // Тихоокеан. мед. журн. – 2006. - № 2. - С. 54-58.
 5. Особенности течения обострения ХОБЛ в зависимости от характера возбудителя и активности системного воспаления / В.А. Невзорова, Д.А. Бархатова, Т.Л. Пестрикова, Е.А. Кочеткова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2006. - Вып. 23 (Приложение). - С. 25-30.
 6. Nevzorova, V.A. Content of IL-6, IL-10, TNF- α and leptin in blood of COPD patients depending on stage of disease / V.A. Nevzorova, D.A. Barkhatova, P.A. Lukyanov // 17-th European Respiratory Society Annual Congress: abstracts. - Stockholm, 2007. - P.769.
 7. Barkhatova, D.A. Content of IL-6, IL-10, TNF- α and leptin in blood of COPD patients depending on body mass index / D.A. Barkhatova, V.A. Nevzorova, P.A. Lukyanov // 17-th European Respiratory Society Annual Congress: abstracts. - Stockholm, 2007. - P.770.
 8. The main reasons of exacerbation and hospitalization of COPD patients / D.A. Barkhatova, T.L. Pestrikova, I.M. Martynenko, V.A. Nevzorova // 17-th European Respiratory Society Annual Congress: Abstracts. - Stockholm, 2007. – P.689.
 9. Невзорова, В.А. Применение небиволола у больных ХОБЛ при сочетанной дисфункции правого и левого желудочка / В.А. Невзорова, Д.А. Бархатова, Н.В. Захарчук // XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекар-

- ство»: сборник материалов конгресса (тезисы докладов). – М., 2007. - С. 165.
10. Применение тимарина для коррекции нутритивной недостаточности и системного воспаления больных ХОБЛ / В.А. Невзорова, Д.А. Бархатова, П.А. Лукьянов, Е.А. Кочеткова // XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сборник материалов конгресса (тезисы докладов). – М., 2007. - С. 165.
 11. Nevzorova, V.A. Content of adiponectin in blood of COPD patients depending on stage of disease and presence of emphysema / V.A. Nevzorova, D.A. Barkhatova // 18-th European Respiratory Society Annual Congress: abstracts. - Berlin, 2008. – P. 697.
 12. Cytokines, extracellular matrix metalloproteinases and arterial stiffness in COPD / D.A. Barkhatova, V.A. Nevzorova, O.I. Shekunova, T.A. Brodskaya // 18-th European Respiratory Society Annual Congress: Abstracts. - Berlin, 2008. – P. 589.
 13. Невзорова, В.А. Системное воспаление и состояние скелетной мускулатуры больных ХОБЛ / В.А. Невзорова, Д.А. Бархатова // Терапевт. арх.- 2008. – Т. 80, №3. - С. 85-90.
 14. Невзорова, В.А. Содержание цитокинов в сыворотке крови и питательный статус пациентов ХОБЛ / В.А. Невзорова, Д.А. Бархатова // Сборник трудов XVIII национального конгресса по болезням органов дыхания. – Екатеринбург, 2008. – С. 158.
 15. Невзорова, В.А. Содержание адипокинов (лептина и адипонектина) в сыворотке крови при различном состоянии питательного статуса пациентов ХОБЛ / В.А. Невзорова, Д.А. Бархатова // Сборник трудов XVIII национального конгресса по болезням органов дыхания. – Екатеринбург, 2008. – С. 284.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БЭН – белково-энергетическая недостаточность

ДН – дыхательная недостаточность

ЖМТ – жировая масса тела

ИКЧ – индекс курящего человека

ИЛ - интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

иТМТ – индекс тощей массы тела

КЖСТ – кожно-жировая складка трицепса

ОМП – окружность мышц плеча

ОП – окружность плеча

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ТМТ – тощая масса тела

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа

ММР – металлопротеиназа

ТИМР – тканевой ингибитор металлопротеиназы

БАРХАТОВА

Дарья Аркадьевна

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ
И СОСТОЯНИЕ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать 25.04.2006 г. Усл. п.л. 1,0.

Формат 60x84/16. Тираж 100 экз. Заказ № .

Отпечатано в типографии