

УДК 616.74-002-007.23-092:9-616.24

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КАК ПРЕДИКТОР САРКОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Р.Р. Давузов

Рассматривается хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) с позиций системного воспалительного заболевания с развитием саркопении. В статье представлены литературные данные общих патогенетических механизмов развития ХОБЛ и саркопении, а также собственные данные взаимосвязи концентрации фактор-некроза опухоли-альфа (TNF- α) и изменениями мышечной системы на различных стадиях ХОБЛ.

Ключевые слова: саркопения; ХОБЛ; мышечная масса; индекс массы тела; системное воспаление; TNF- α .

ӨПКӨНҮН ӨНӨКӨТ ОБСТРУКТИВДҮҮ ООРУСУ МЕНЕН ООРУГАН БЕЙТАПТАРДАГЫ СИСТЕМАЛУУ СЕЗГЕНҮҮ САРКОПЕНИЯНЫН БАШТАПКЫ БЕЛГИСИ КАТАРЫ

Р.Р. Давузов

Бул макалада өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусу менен системалуу сезгенүүдө саркопениянын өрчүшү каралат. Ошондой эле, макалада өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусунун жана саркопениянын өрчүшүнүн жалпы патогенетикалык механизмдери жөнүндө адабий маалыматтар, ошондой эле фактор-некроз шишик-альфа (TNF- α) концентрациясы менен өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусунун ар кандай баскычтарындагы булчуң тутумундагы өзгөрүүлөрдүн өз ара байланышы жөнүндө өздүк маалыматтар келтирилген.

Түйүндүү сөздөр: саркопения; өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусу; булчуң массасы; дене салмагынын индекси; системалуу сезгенүү; TNF- α .

SYSTEMIC INFLAMMATION AS A PREDICTOR OF SARCOPENIA IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

R.R. Davuzov

This article examines chronic obstructive pulmonary disease (COPD) from the standpoint of a systemic inflammatory disease with the development of sarcopenia. The article presents literature data on the general pathogenetic mechanisms of the development of COPD and sarcopenia, as well as our own data on the relationship between the concentration of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and changes in the muscular system at various stages of COPD.

Keywords: sarcopenia; COPD; muscle mass; body mass index; systemic inflammation; TNF- α .

Введение. ХОБЛ является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Она характеризуется постоянными прогрессирующими ограничениями воздушного потока, которые обычно связаны с усилением дыхательных путей и воспалительными реакциями

легких на вредные частицы или газы. Клинические симптомы и признаки ХОБЛ различны по своей интенсивности у разных больных. В настоящее время выделяют различные фенотипы заболевания с учетом развития осложнений системного характера [1]. У пациентов с ХОБЛ

могут часто развиваться атеросклероз, анемия, сахарный диабет, скелетно-мышечная дисфункция, кахексия, остеопороз и другие коморбидные состояния и осложнения [2, 3].

Патогенетическими механизмами развития и прогрессирования ХОБЛ являются тканевая гипоксия, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, активация нейрогуморальных систем, нарушения водно-электролитного обмена, а также хроническое системное воспаление [4, 5]. Воспаление является неотъемлемой частью развития и прогрессирования ХОБЛ.

Бронхиальная обструкция ассоциирована со структурными изменениями как в центральных, так и в периферических отделах бронхиального дерева респираторной системы с развитием воспаления, затрагивающего легочную паренхиму и сосуды легочного кровообращения. Количество макрофагов и Т-лимфоцитов (преимущественно CD8+) инфильтрируют стенки воздухоносных путей, а их количество четко коррелирует с тяжестью обструкции.

Нейтрофильное воспаление сопровождается накоплением нейтрофилов в просвете бронхов и бронхиальных железах, что указывает на их участие в гиперкринии. Основной характеристикой бронхообструктивного синдрома при ХОБЛ является его неуклонно прогрессирующий характер за счет пролиферативных процессов при воспалении кондуктивной части респираторной системы. При ХОБЛ нарушается баланс провоспалительных (TNF- α , интерлейкина (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов [6, 7].

Развитие саркопении при ХОБЛ не соответствует по интенсивности возрастным изменениям, в частности в мышцах ног, особенно в четырехглавой мышце, нарушается соотношение волокон I и II типов: уменьшается доля волокон I типа (красные, или медленные, мышечные волокна, обладающие высокой аэробной способностью, устойчивые к усталости) и увеличивается доля волокон II типа (белые, или быстро сокращающиеся, мышечные волокна, использующие гликолиз, т. е. анаэробную систему энергообразования). Помимо этого в мышцах конечностей при ХОБЛ уменьшаются плотность и количество капилляров, снижаются плотность и функция

митохондрий, нарушается окислительная способность. В соответствии с нарушениями окислительного профиля изменяется метаболизм мышц конечностей в состоянии покоя, снижается концентрация высокоэнергетических фосфатов (аденозинтрифосфат и креатинфосфат) и уменьшается активность аэробных ферментов; повышается активность промежуточных маркеров гликолиза, а именно: глюкозо-6-фосфата, глюкозо-1-фосфата, фруктозо-6-фосфата, а также фосфофруктокиназы и лактатдегидрогеназы [8]. Однако количество исследований, посвященных механизмам взаимосвязи концентрации TNF- α и других маркеров воспаления с развитием саркопении при ХОБЛ, было немногочисленно, в связи с этим **целью** нашего исследования явилось исследование уровня TNF- α у пациентов на различных стадиях ХОБЛ и определение его взаимосвязи с поражением мышечной системы на различных стадиях заболевания.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели в отделении пульмонологии Национального госпиталя МЗ Кыргызской Республики нами было обследовано 80 больных ХОБЛ на различных стадиях развития болезни.

Объектом исследования явились 57 мужчин и 23 женщины, страдающие ХОБЛ. Средний возраст обследованных пациентов составил $60,87 \pm 10,9$ года. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с критериями Глобальной инициативы по ХОБЛ, пересмотренной в 2019 году (GOLD-2019).

Пациенты были распределены на 4 группы с различной степенью тяжести заболевания. 1-ю группу ($n = 11$) составили пациенты с I стадией ХОБЛ, у которых регистрировалось только снижение индекса Тиффно менее 70 % от должного; 2-ю группу – больные ХОБЛ II стадии ($n = 18$), у которых регистрировалось снижение объема форсированного выдоха (ОФВ1) менее 80 % от должного, снижение отношения ОФВ1 к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ) < 70 %; в 3-ю группу ($n = 30$) вошли больные с ОФВ1 ≤ 50 %, но более 30 % от должного; к 4-й группе ($n = 21$) были отнесены пациенты с крайне тяжелым течением ХОБЛ (ОФВ1 < 30 %) и 5-ю – контрольную – группу (КГ) составили здоровые добровольцы ($n = 10$),

Таблица 1 – Лабораторно-инструментальные показатели у пациентов ХОБЛ

Показатели	Группа	1-я (n = 11)	2-я (n = 18)	3-я (n = 30)	4-я (n = 21)	КГ (n = 10)
TNF- α		1,93 \pm 1,19	2,93 \pm 4,79*#	3,59 \pm 2,38*€	4,13 \pm 1,87*¥£	1,23 \pm 1,6
СРБ		1,50 \pm 1,30	2,06 \pm 1,4038	4,25 \pm 1,60*€\$	4,16 \pm 1,4*¥£	1,25 \pm 0,84
Фибриноген А		2411,4 \pm 530,9	2689,30 \pm 980,7	3186,9 \pm 1062,3*€\$	3690 \pm 1182*¥£	2128 \pm 228,5
ИМТ, кг/м ²		29,3 \pm 3,1	28,3 \pm 6,6	26,4 \pm 4,9€	23,5 \pm 3,3* ¥ £&	27,5 \pm 4,3
Жировая масса, кг		26,7 \pm 2,5*	24,3 \pm 3,8	21,8 \pm 3,1*€\$	16,9 \pm 2,9*¥ £&	23,8 \pm 3,49
Тощая масса, кг		56,1 \pm 6,9	54,5 \pm 5,2	52,3 \pm 7,1*€	50,5 \pm 3,4*¥ £	55,9 \pm 6,7
Скелетно-мышечная масса, кг		25,8 \pm 3,1	26,9 \pm 5,8	24,1 \pm 6,1	20,8 \pm 3,4*¥ £&	26,8 \pm 4,1
Доля скелетно-мышечной массы, %		44,7 \pm 3,1	42,2 \pm 1,8	39,5 \pm 1,9*€\$	36,1 \pm 2,2*¥ £&	44,9 \pm 4,2
Соотношение талия/бедро		0,9 \pm 0,4	1,0 \pm 0,05	1,12 \pm 0,01€	0,79 \pm 0,02* £&¥	0,9 \pm 0,03

Примечание. n – число пациентов; #, *, €, ¥, \$, £, & – p < 0,05. TNF- α – фактор некроза опухоли α ; СРБ – С-реактивный белок; ИМТ – индекс массы тела.

* – достоверность различий между группами контроля и стадиями ХОБЛ;

– достоверность различий между I и II стадиями ХОБЛ;

€ – достоверность различий между I и III стадиями ХОБЛ;

¥ – достоверность различий между I и IV стадиями ХОБЛ;

\$ – достоверность различий между II и III стадиями ХОБЛ;

£ – достоверность различий между II и IV стадиями ХОБЛ;

& – достоверность различий между III и IV стадиями ХОБЛ.

Таблица 2 – Корреляционный анализ маркеров системного воспаления с результатами обследования биомпедансометрии у пациентов с ХОБЛ

Показатель	TNF- α	СРБ	Фибриноген А
ИМТ, кг/м ²	-0,448*	-0,364*	-0,654*
Жировая масса, кг	-0,650*	-0,589*	-0,482*
Тощая масса, кг	-0,465*	-0,451*	-0,530*
Скелетно-мышечная масса, кг	-0,395*	-0,521*	-0,462*
Доля скелетно-мышечной массы, %	-0,620*	-0,354*	-0,485*
Соотношение талия/бедро	0,389	0,485	0,591

Примечание. * – p < 0,05.

характеристики которых были сопоставимы по возрасту и полу.

Критериями исключения из исследования были дыхательные нарушения при рецидивирующих тромбоэмболиях легочной артерии, раке легкого, системных аутоиммунных заболеваниях, тяжелой эндокринной, печеночной и почечной патологии, сахарный диабет. Всем пациентам после подписания информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство проводилось комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование. Дополнительно исследовался анализ крови на С-реактивный белок (СРБ), фибриноген А, TNF- α . Концентрация TNF- α определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО "Вектор Бест" (Новосибирск). Для оценки нутритивного статуса всем пациентам было проведено биоимпедансометрическое обследование на аппарате Maltron BioScan 920 v1.1 (Великобритания).

Обработка полученных результатов проводилась с помощью стандартного пакета программы STATISTICA 8.0. Значимым результатом считался $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При проведении лабораторно-инструментальных исследований показателей системного воспаления и биоимпедансометрии были получены следующие результаты (таблица 1).

Наиболее высокий показатель TNF- α определялся в группе лиц с IV стадией ХОБЛ по сравнению с КГ и I, II, III стадиями заболевания. Уровень СРБ более выраженным был при III стадии заболевания и значимо различался по сравнению с контрольной и 1-й, 2-й группами, значимой разницы между 3-й и 4-й группами больными ХОБЛ нами обнаружено не было. Уровень фибриногена А наиболее высок был у лиц с IV стадией заболевания, т. е. показатели воспалительного процесса носили неуклонно нарастающий характер по мере прогрессирования заболевания. При исследовании показателей нутритивного статуса нами была отмечена обратная связь между индексом массы тела, содержанием жировой, тощей и скелетно-мышечной массы, доли скелетно-мышечной массы в организме.

Показатель соотношения объема талии к объему бедра снижался только у больных IV стадии ХОБЛ.

При анализе маркеров системного воспаления и показателей биоимпедансометрии у пациентов с ХОБЛ нами была обнаружена обратная связь между показателями TNF- α , СРБ, фибриногеном А с ИМТ, жировой, тощей, скелетно-мышечной масс, а также долей скелетно-мышечной массы в организме у больных ХОБЛ (таблица 2). Показатель соотношения объема талии к объему бедра не коррелировал с маркерами системного воспаления.

Заключение. Мышечное истощение и хроническое воспаление являются преобладающими особенностями пациентов с ХОБЛ. Саркопения очень часто встречается у пациентов со стабильной ХОБЛ и связана с более тяжелой одышкой и более низкой толерантностью к физической нагрузке. Системное воспаление может быть важным фактором саркопении в стабильной популяции ХОБЛ. Наличие системного воспаления, являющегося главной детерминантой саркопении в стабильной популяции ХОБЛ, требует разработки препаратов, обладающих помимо противовоспалительного действия также влиянием и на состояние мышечной ткани.

Литература

1. Сулейманова А.К. Исследование скелетной мускулатуры у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (Обзор литературы) / А.К. Сулейманова, И.А. Баранова // Практическая пульмонология. 2018. № 4. С. 20–28.
2. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD // The European Respiratory Journal. 2009 May; 33(5):1165–85.
3. Давузов Р.Р. Саркопенический синдром: современный взгляд на проблему (Обзор литературы) / Р.Р. Давузов [и др.] // Вестник КРСУ. 2018. Т. 18. № 2. С. 104–108.
4. Синопальников А.И. Новое в фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких – предотвращение обострений заболевания (фокус на рофлумиласт) / А.И. Синопальников // Клиническая медицина. 2014. № 2. С. 57–64.
5. Чучалин А.Г. Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими

- хронической сердечной недостаточностью и ожирением / А.Г. Чучалин, И.Я. Цеймах, А.П. Момот [и др.] // Пульмонология. 2014. № 6. С. 25–32.
6. *Гариб Ф.Ю.* Инфламмосомы и воспаление / Ф.Ю. Гариб, А.П. Ризопулу // Российский иммунологический журнал. 2017. Т. 11. № 4. С. 620–626.
7. *Wouters E.F.M.* Local and Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / E.F.M. Wouters // Proceedings of the American Thoracic Society. 2005. Vol. 2: Symposium: chronic obstructive pulmonary disease: A disorder of the cardiovascular and respiratory systems. P. 6–33.
8. *Maltais F., Decramer M., Casaburi R. et al.* ATS/ERS Ad Hoc Committee on Limb Muscle Dysfunction in COPD. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2014 May;189(9):e15–62.