

Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением

Е.С. Овсянников¹, С.Н. Авдеев², А.В. Будневский¹

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является важной проблемой здравоохранения. Согласно данным разных исследований, распространенность ожирения у больных ХОБЛ достигает 50%.

Цель. Оценить особенности про- и противовоспалительного цитокинового профиля, уровня биомаркеров легочной патологии и адипокинов у больных ХОБЛ и ожирением.

Материалы и методы. В исследование включены 88 больных ХОБЛ (GOLD 2–4, группа D). Пациенты распределены в 2 группы. Первая группа составила 44 больных ХОБЛ с нормальной массой тела: 35 мужчин и 9 женщин. Вторая группа – 44 больных ХОБЛ и ожирением: 34 мужчины и 10 женщин. Определяли уровни показателей про- и противовоспалительного цитокинового профиля – интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, фактора некроза опухолей α (ФНО- α), ИЛ-4, ИЛ-10, а также концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка, сурфактантного белка D, эластазы, лептина, адипонектина, α_1 -антитрипсина, рецепторов ФНО 1 и 2 (ФНО-R1, ФНО-R2).

Результаты. У больных ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела достоверно выше были уровни С-реактивного белка, интерферона- γ , ФНО- α , ФНО-R1, ФНО-R2. При этом значения ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 у больных в исследуемых группах достоверно не различались. Уровень лептина у больных ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела был достоверно выше.

Заключение. У больных ХОБЛ и ожирением в отличие от больных ХОБЛ с нормальной массой тела выраженность системного воспаления достоверно выше. Однако требуются дальнейшие исследования в этой области.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, адипокины, интерлейкины, системное воспаление.

Для цитирования: Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (3): 13–18. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000265

Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity

E.S. Ovsyannikov¹, S.N. Avdeev², A.V. Budnevsky¹

¹Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an important public health problem. According to various studies, the prevalence of obesity in patients with COPD is as high as 50%.

Aim. To evaluate pro- and anti-inflammatory cytokine profile, lung diseases biomarkers levels and adipokines levels in patients with COPD and obesity.

Materials and methods. The study included 88 patients with COPD (GOLD 2–4, group D). Patients were divided into two groups. The first group consisted of 44 patients with COPD and normal body weight: 35 men and 9 women. The second group – 44 patients with obesity and COPD: 34 men and 10 women. The levels of pro- and anti-inflammatory cytokines were determined – interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10), as well as the concentration of highly sensitive C-reactive protein (CRP), surfactant protein D, elastase, leptin, adiponectin, α_1 -antitrypsin, receptors of tumor necrosis factor 1 and 2 (TNF-R1, TNF-R2).

Results. In patients with COPD and obesity, compared with patients with COPD and normal body weight, the levels of CRP, interferon- γ , TNF- α , TNF-R1, TNF-R2 were significantly higher. At the same time, the levels of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 did not differ significantly. The level of leptin in patients with COPD and obesity was significantly higher than in patients with COPD and normal body weight.

Conclusion. In patients with COPD and obesity, in contrast to patients with COPD with normal body weight, the severity of systemic inflammation is significantly higher. However, further research is needed in this area.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, obesity, adipokines, interleukins, systemic inflammation.

For citation: Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevsky A.V. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (3): 13–18. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000265

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

РФ – Российская Федерация

СРБ – С-реактивный белок

ФНО-R1, ФНО-R2 – растворимые рецепторы к ФНО- α 1 и 2-го типов

ФНО- α – фактор некроза опухолей α

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является важной проблемой здравоохранения, при этом, в

соответствии с GOLD, представляя собой заболевание, которое можно предотвратить и лечить [1]. ХОБЛ является результатом сложного взаимодействия влияния факторов окружающей среды, таких как длительное вдыхание

загрязняющих газов и частиц, а также внутренних факторов, в том числе наследственной предрасположенности, гиперреактивности дыхательных путей, а также нарушения развития и формирования легких [2]. Распространенность этого заболевания по всему миру составляет около 11,7% [3]. С увеличением курения в развивающихся странах, а также общим старением популяции, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ожидается увеличение распространенности ХОБЛ на протяжении последующих 30 лет, а к 2030 г. смертность от ХОБЛ и ассоциированных состояний может достичь 4,5 млн ежегодно.

Ожирение, растущая глобальная проблема здравоохранения, также является значимой патологией у больных ХОБЛ. Распространенность ожирения у пациентов с ХОБЛ выше, чем в общей популяции, и достигает 50% [4]. Несмотря на некоторую противоречивость данных, в нескольких исследованиях сообщалось о более выраженных респираторных симптомах, большей частоте обострений, более выраженном ограничении в повседневной деятельности, ухудшении качества жизни, связанного со здоровьем у больных ХОБЛ с ожирением [5].

В течение последних десятилетий ХОБЛ активно описывается в качестве системного заболевания. Наиболее известные системные проявления ХОБЛ включают системное воспаление, сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, кахексию и мышечную дисфункцию, остеопороз, анемию, а также депрессию и тревогу [6–8]. Системное воспаление считается одним из ключевых механизмов, которые могут быть ответственны за увеличение частоты сопутствующих заболеваний, включая сердечно-сосудистую патологию при ХОБЛ [9]. Ожирение как отдельно, так и в качестве компонента метаболического синдрома, с одной стороны, и кахексия – с другой, представляют два полюса метаболических нарушений, которые могут быть связаны с системным воспалением. Ожирение и кахексия являются клинически значимыми и сложными патологическими состояниями как в практической пульмонологии, так и в трансляционных исследованиях системных проявлений ХОБЛ [10].

Повышенная экспрессия и секреция провоспалительных адипокинов, возникающая как следствие ожирения и/или гипоксии у пациентов с ХОБЛ, могут представлять собой механизм, усугубляющий общий системный характер воспаления при этом многокомпонентном заболевании. Несмотря на имеющиеся результаты экспериментальных работ на животных с выявлением эффектов гипоксии в клеточных культурах адипоцитов, а также данные немногочисленных клинических исследований, степень, в которой продукция жировой тканью и высвобождение воспалительных цитокинов способствует хроническому системному воспалительному синдрому при ХОБЛ, еще недостаточно определена и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования – оценить особенности про- и противовоспалительного цитокинового профиля, уровня биомаркеров легочной патологии и адипокинов у больных ХОБЛ с ожирением.

Материалы и методы

В исследование включены 88 больных ХОБЛ (GOLD 2–4, группа D). Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с GOLD, пересмотр 2018 г., на основе комплексной оценки симптомов заболевания, данных анамнеза, данных объективного статуса, спирометрии (в стандартном режиме с пробой с сальбутамолом 400 мкг) [1]. Общее число больных определено суммой пациентов из двух групп. Первая группа – 44 больных ХОБЛ с нормальной массой тела: 35 (79,54%) мужчин и 9 (20,45%) женщин в возрасте от 46 до 70 лет (средний возраст $61,35 \pm 8,72$ года). Вторая группа – 44 больных ХОБЛ с ожирением: 34 (77,27%) мужчины и 10 (22,72%) женщин в возрасте от 49 до 72 лет (средний возраст $62,55 \pm 5,71$ года). Наличие нормальной массы тела или ожирения устанавливалось в соответствии с антропометрическими данными – по уровню индекса массы тела (ИМТ): $18,5\text{--}24,99 \text{ кг/м}^2$ – нормальная масса тела, 30 кг/м^2 и более – ожирение. Исследуемые группы были сопоставимы по полу ($\chi^2=1,43$; $p=0,327$) и возрасту ($F=0,34$, $p=0,561$).

Критерии не включения в исследование:

- 1) участие пациента в любом интервенционном исследовании;
- 2) ХОБЛ в стадии обострения;
- 3) сопутствующие заболевания легких, такие как подтвержденное или подозреваемое злокачественное заболевание легких или иное заболевание респираторной системы, такое как интерстициальный легочный фиброз, туберкулез, саркоидоз, бронхиальная астма, облитерирующий бронхолит, бронхоэктатическая болезнь;
- 4) сопутствующие заболевания других органов и систем, такие как острая кардиологическая патология (острый коронарный синдром), хроническая сердечная недостаточность IIa стадии и выше (по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко), хроническая почечная, печеночная недостаточность.

Научно-исследовательская работа одобрена на заседании этического комитета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, протокол №1 от 21.02.2018. Всеми больными подписано информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации (РФ) для поддержки ведущих научных школ РФ (НШ 4994.2018.7).

Стандартное медикаментозное лечение ХОБЛ включало длительно действующий антихолинергический препарат или длительно действующий β_2 -агонист в комбинации с длительно действующим антихолинергическим препаратом или длительно действующий β_2 -агонист в комбинации с ингаляционным глюкокортикостероидом. По потребности больные пользовались короткодействующими β_2 -агонистами.

Для оценки особенностей про- и противовоспалительного цитокинового профиля, уровня биомаркеров легочной патологии, а также адипокинов у больных ХОБЛ с ожирением в сравнении с больными ХОБЛ с нормальной массой тела наряду с рутинными общеклиническими методами проводился биохимический анализ сыворотки венозной крови. Исследования проводили на базе НИИ экспериментальной

Сведения об авторах:

Авдеев Сергей Николаевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., зав. каф. пульмонологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Будневский Андрей Валериевич – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»

Контактная информация:

Овсянников Евгений Сергеевич – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». Тел.: +7(473)263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8545-6255

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов в исследуемых группах

Показатель	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=44)
Женщины, n (%)	9 (20,4)	10 (22,7)
Мужчины, n (%)	35 (79,6)	34 (77,3)
Возраст, лет (M±σ)	61,35±8,72	62,55±5,71
Число пациентов, получающих длительно действующие антихолинергические препараты, n (%)	26 (59,1)	22 (50)
Число пациентов, получающих длительно действующие β ₂ -агонисты, n (%)	44 (100)	42 (95,5)
Число пациентов, получающих короткодействующие β ₂ -агонисты, n (%)	42 (95,5)	40 (90,9)
Число пациентов, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды, n (%)	18 (40,9)	20 (45,5)

Таблица 2. Сравнительная характеристика результатов оценки маркеров системного воспаления у больных в исследуемых группах (показатели с нормальным распределением данных в выборках)

Показатель, пг/мл	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=44)	F-отношение	Значение p
ФНО-R1	147,59±54,35	180,14±104,65*	6,64	0,0108
ФНО-R2	268,26±103,21	359,35±137,86*	24,21	0,0000
ИЛ-10	170,77±92,83	166,11±78,48	0,13	0,7197
ИЛ-4	12,16±9,38	13,19±11,32	0,43	0,5123

Примечание. Данные представлены в виде среднее ± стандартное отклонение.

*Здесь и далее в табл. 3–5: различия достоверны при уровне $p < 0,05$.

биологии и медицины ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». Исследование специфических маркеров в сыворотке крови проводили на анализаторе Multiskan Go (Thermo Fisher Scientific, Финляндия).

Уровни показателей про- и противовоспалительного цитокинового профиля – интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, фактора некроза опухолей α (ФНО-α), ИЛ-4, ИЛ-10 – определяли с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реактивов «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ», «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия). Уровни интерферона-γ в крови исследовали с помощью ИФА с применением набора реактивов «гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия). Количественное определение растворимых рецепторов к ФНО-α 1 и 2-го типов (ФНО-R1, ФНО-R2) проводилось методом твердофазного ИФА типа «сэндвич» с покрытием микропланшета специфическими моноклональными антителами с применением соответствующего набора реактивов (RnD Systems, США).

Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке оценивалась методом агглютинации частиц латекса, покрытых антителами к человеческому СРБ, с применением набора реактивов BioSystems (Испания).

Уровень сурфактантного белка D определяли с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного ИФА с использованием наборов реактивов BioVendor (Чешская Республика). Уровень α₁-антитрипсина в сыворотке крови исследовали с помощью ИФА с применением набора реактивов α₁-Antitrypsin (Immundiagnostik, Германия). Уровень эластазы в сыворотке крови оценивался с помощью ИФА с применением набора реактивов для определения эластазы лейкоцитов (Hycult biotech, Нидерланды).

Уровни адипокинов – лептина, адипонектина – определяли с помощью ИФА с использованием наборов реактивов «LEPTIN-Sensitive-ELISA», «ADIPONECTIN ELISA», «RESISTIN ELISA» (Mediagnost GmbH, Германия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statgraphics 5.1 Plus для Windows. Нормальность распределения данных в выборках оценивалась с помощью критерия Колмогорова. Количественные данные (при нормальном распределении) представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – выборочное среднее, σ – стандартное отклонение. При отсутствии нормального распределения в выборках данные представлены в виде медианы, в скобках указаны верхний и нижний квартили. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 или точного метода Fisher. Сравнение количественных показателей проводили с помощью одностроннего дисперсионного анализа (ANOVA) или рангового U-теста Манна–Уитни. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная характеристика пациентов 1-й группы (с ХОБЛ и нормальной массой тела) и 2-й группы (с ХОБЛ и ожирением) представлена в табл. 1.

Исследуемые группы сопоставимы в отношении применения длительно действующих антихолинергических препаратов ($\chi^2=0,23$; $p=0,71$), длительно действующих β₂-агонистов ($\chi^2=0,012$; $p=0,76$), ингаляционных глюкокортикостероидов ($\chi^2=0,034$; $p=0,91$), короткодействующих β₂-агонистов ($\chi^2=1,67$; $p=0,34$).

Полученные результаты и сравнительная характеристика исследуемых групп по уровню биомаркеров системного воспаления, легочной патологии, цитокинового профиля представлены в табл. 2–4.

Различие исследуемых групп по уровню адипокинов представлено в табл. 5.

Исходя из приведенных данных у больных ХОБЛ и ожирением по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела достоверно выше были уровни СРБ, интерферона-γ, ФНО-α, ФНО-R1, ФНО-R2. При этом значения ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 у больных в исследуемых группах достоверно не различались.

Таблица 3. Сравнительная характеристика результатов оценки маркеров системного воспаления у больных в исследуемых группах (показатели с распределением данных, не соответствующим критериям нормального распределения)

Показатель	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=44)	Значение критерия Манна–Уитни	Значение <i>p</i>
СРБ, мг/л	0,001 (0,001; 0,4885)	0,2794 (0,001; 7,709)*	1004,0	0,0021
Интерферон- γ , пг/мл	0,001 (0,001; 1,379)	1,6025 (0,001; 9,982)*	878,0	0,0029
ФНО- α , пг/мл	0,001 (0,001; 0,001)	0,002 (0,001; 0,3507)*	640,0	0,0189
ИЛ-6, пг/мл	22,31 (4,877; 40,85)	26,3 (8,967; 60,95)	541,0	0,1096
ИЛ-8, пг/мл	20,795 (16,62; 35,41)	19,72 (16,245; 27,0)	-478,0	0,1575

Примечание. Данные представлены в виде медианы, в скобках указаны верхний и нижний квартили.

Таблица 4. Сравнительная характеристика результатов оценки биомаркеров легочной патологии у больных в исследуемых группах

Показатель	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=44)	F-отношение	Значение <i>p</i>
α_1 -Антитрипсин, мкг/л	2780,61 \pm 1799,4	2823,0 \pm 1592,6	0,03	0,8688
Эластаза, нг/мл	269,06 \pm 215,26	246,09 \pm 200,19	0,54	0,4647
Сурфактантный белок D, нг/мл	174,61 \pm 98,28	175,31 \pm 89,62	0,00	0,9612

Примечание. Данные представлены в виде среднее \pm стандартное отклонение.

Таблица 5. Сравнительная характеристика уровня адипокинов в исследуемых группах

Показатель	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=44)	F-отношение	Значение <i>p</i>
Лептин, нг/мл	13,32 \pm 10,81	45,58 \pm 29,47*	92,92	0,0000
Адипонектин, мкг/мл	132,96 \pm 110,1	109,69 \pm 84,08	2,41	0,1223

Примечание. Данные представлены в виде среднее \pm стандартное отклонение.

У больных ХОБЛ с ожирением, несмотря на отсутствие статистически достоверных различий ($p>0,05$), уровень α_1 -антитрипсина был несколько выше, а значения эластазы – ниже по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела, что может свидетельствовать о менее выраженном повреждении легочной ткани у больных ХОБЛ с ожирением. По уровню сурфактантного белка D исследуемые группы не различались.

Что касается профиля адипокинов, у больных ХОБЛ с ожирением по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела был достоверно выше уровень лептина в сыворотке крови. Значения уровня адипонектина, наоборот, преобладали у пациентов с нормальной массой тела, однако данное различие не было статистически значимым ($p=0,1223$).

Обсуждение

Наше исследование позволило выявить большую выраженность системного воспаления у больных ХОБЛ с ожирением. Еще в 2007 г. L. Fabbri и K. Rabe предложили всеобъемлющую концепцию диагностики, оценки степени тяжести и лечения ХОБЛ и его частых сопутствующих заболеваний, цель которой не ограничивать диагностический подход только ХОБЛ, а искать признаки более общего расстройства, названного «синдром хронического системного воспаления». Обоснование этого предложения может быть кратко изложено в виде следующих двух пунктов:

- 1) системное воспаление – наиболее вероятный ключевой общий механизм, с помощью которого основные факторы риска, такие как курение, гиперлипидемия, ожирение и гипертония, приводят к прогрессированию хронических заболеваний, включая ХОБЛ;
- 2) наличие как минимум трех хронических, в том числе сопутствующих, заболеваний определяет более 50% ресурсов здравоохранения у 1/2 всех пациентов с ХОБЛ в возрасте 65 лет и старше [11].

Даже у больных стабильной ХОБЛ было описано увеличение уровня воспалительных белков в системном кровотоке, включая СРБ, ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 [12]. Небольшое, но значимое повышение уровня циркулирующих растворимых рецепторов ФНО 55 и 75, ИЛ-10 и ИЛ-18 также было зарегистрировано у пациентов с ХОБЛ [13, 14]. Важно отметить, что в ряде исследований показана связь между уровнем маркеров воспаления, в частности СРБ и ИЛ-6, в кровотоке и снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду [15]. Более того, некоторые данные свидетельствуют о том, что системное воспаление, вероятно, не уравновешивается активацией противовоспалительных факторов. M. Dentener и соавт. показали, что уровни растворимого рецептора II противовоспалительного ИЛ-1 были сходными у пациентов со стабильной ХОБЛ и у здоровых лиц, несмотря на значимо повышенный уровень циркулирующего растворимого рецептора ФНО 55 у первых [16].

Обострение ХОБЛ ассоциируется с дальнейшим повышением уровня маркеров как бронхиального, так и системного воспаления по сравнению с их уровнями во время стабильной фазы заболевания [17].

Ожирение и наличие метаболического синдрома сопровождаются повышенной инсулинорезистентностью, в том числе у пациентов с ХОБЛ. Результаты исследования C. Bolton и соавт. позволяют предположить, что резистентность к инсулину у этих пациентов усугубляется как высоким ИМТ, так и повышением уровня медиаторов воспаления в кровотоке, в частности ИЛ-6 [18]. По данным ряда исследований, уровни медиаторов воспаления ФНО- α , ИЛ-6, а также лептина значительно выше у пациентов с ХОБЛ с избыточной массой тела, в то время как уровни адипонектина в плазме снижались [19].

Жировая ткань в настоящее время рассматривается в качестве эндокринного органа, который участвует в широком спектре метаболических процессов. Внутри жировой ткани адипоциты, макрофаги и эндотелиальные клетки синтези-

руют и выделяют большое количество разнообразных групп белков, участвующих в физиологических и патологических процессах, включая воспаление и острофазовый ответ, иммунитет, чувствительность к инсулину, ангиогенез, контроль артериального давления, метаболизм липидов, гемостаз. Термин «адипокин» используется для описания белков, синтезируемых и выделяемых адипоцитами. Адипоциты экспрессируют и секретируют различные адипокины, включая цитокины, факторы роста, адипонектин, резистин, адипсин, лептин, ингибитор активатора плазминогена-1, липопроteinлипазу и другие, которые могут оказывать местные (аутокринные/паракринные) и системные (эндокринные) эффекты [20].

Лептин играет существенную роль в энергетическом балансе. Появляется все больше свидетельств того, что лептин также может играть важную роль в активизации воспалительной системы: не только ФНО- α способствует высвобождению лептина из жировой ткани, но и лептин сам по себе может усиливать экспрессию провоспалительных цитокинов [21]. Уровень лептина в плазме коррелирует с ИМТ. Тем не менее только в нескольких исследованиях была проанализирована связь между нарушением функции легких и циркулирующим лептином. D. Sin и соавт. продемонстрировали на примере 2808 лиц с нарушениями функции легких без ожирения повышение уровня лептина в сыворотке крови [22]. До настоящего времени единственным адипокином, который оказывает противовоспалительное действие, является адипонектин, и его экспрессия снижается при ожирении [23]. Обострения ХОБЛ связаны с повышением уровня лептина в сыворотке и увеличением отношения лептин/адипонектин. Показана прямая связь этих изменений с уровнем ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови; в свою очередь, уровень адипонектина повышался при разрешении обострения ХОБЛ [24].

Считается, что до 1/3 общего количества циркулирующего ИЛ-6 высвобождается из жировой ткани, и в некоторых исследованиях была показана связь уровня ИЛ-6 в сыворотке с ИМТ [25]. ФНО- α является мощным стимулом синтеза ИЛ-6 в адипоцитах: после воздействия ФНО- α наблюдались 60-кратное увеличение продукции ИЛ-6 в дифференцированных адипоцитах, а также усиление выделения растворимого ФНО-R2 из жировой ткани [25]. ИЛ-8 также высоко экспрессируется и продуцируется в жировой ткани человека, и, как и в случае с ИЛ-6, ФНО- α представляет собой мощный стимулятор продукции и высвобождения ИЛ-8 из адипоцитов. У пациентов с ожирением была продемонстрирована положительная корреляция между циркулирующим ФНО- α и ИЛ-8 [26].

Результаты исследований с участием больных ХОБЛ с ожирением в сочетании с учением о плейотропных эффектах большинства медиаторов воспаления позволяют предположить, что между легкими и жировой тканью могут суще-

ствовать физиологические и клинические значимые перекрестные связи. Во-первых, рецепторы двух типичных адипокинов, лептина и адипонектина, экспрессируются в периферических тканях, включая легкие. Интересно, что повышение экспрессии лептина в слизистой оболочке бронхов наблюдается у пациентов с ХОБЛ и ассоциируется с воспалением и обструкцией дыхательных путей [27]. Кроме того, полиморфизм рецепторов лептина связан со снижением легочной функции у больных ХОБЛ, тогда как адипонектин может ослаблять аллергениндуцированное воспаление дыхательных путей и гиперчувствительность, что может обуславливать его потенциальную защитную роль в дыхательных путях [28]. В свою очередь, экспрессия сурфактантного белка D, которая первоначально считалась ограниченной только легкими, была обнаружена как в эпителиальных клетках слизистых оболочек, так и в эндотелиальных клетках. Существует корреляционная связь между генетически детерминированным уровнем сурфактантного белка D в сыворотке крови и ИМТ, и в некоторых исследованиях эта связь была отрицательной [29]. Тем не менее природа такой взаимосвязи остается неизвестной, данные – довольно противоречивыми, и необходимы дополнительные исследования в этой области.

Заключение

Результаты нашего исследования в целом не противостоят мировым тенденциям и полученным результатам исследований других авторов. Можно сделать вывод о том, что у больных ХОБЛ с ожирением в отличие от больных ХОБЛ с нормальной массой тела выраженность системного воспаления достоверно выше, в частности исходя из статистически значимых различий в уровнях СРБ, интерферона- γ , ФНО- α , ФНО-R1, ФНО-R2. Однако данная тенденция не распространялась на классические представители цитокинового профиля – ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, что может объясняться более сложными и требующими дальнейшего изучения механизмами. Дальнейшие углубленные исследования в этой области, возможно, позволят определить новые подходы к противовоспалительной терапии у больных ХОБЛ с ожирением, разработать новые лекарственные препараты, расширить показания к применению и критерии инициации включения в комплексную терапию уже имеющихся средств, например, ингаляционных глюкокортикостероидов, рофлумиласта.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ РФ (НШ 4994.2018.7).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
2. Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(2):111-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411532
3. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al; Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020415. doi: 10.7189/jogh.05-020415
4. Steuten LM, Creutzberg EC, Vrijhoef HJ, Wouters EF. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir J*. 2006;15(2):84-91. doi: 10.1016/j.pcrj.2005.09.001
5. Divo MJ, Cabrera C, Casanova C, et al. Comorbidity Distribution, Clinical Expression and Survival in COPD Patients with Different Body Mass Index. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2014;1(2):229-38. doi: 10.15326/jcopdf.1.2.2014.0117
6. Будневский А.В., Малыш Е.Ю. Клинико-патогенетические взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких. *Кардиология*. 2017;57(4):89-93 [Budnevsky AV,

- Malysh EY. Clinico-pathogenetic relationship of cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiya*. 2017;57(4):89-93 (In Russ.)). doi: 10.18565/cardio.2017.4.89-93
7. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Лабзання Н.В. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома: патофизиологические и клинические особенности. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):123-7 [Budnevsky AV, Ovsiannikov ES, Labzhanina NB. Chronic obstructive pulmonary disease concurrent with metabolic syndrome: pathophysiological and clinical features. *Therapeutic Archive*. 2017;89(1):123-7 (In Russ.)). doi: 10.17116/terarkh2017891123-127
8. Кожевникова С.А., Будневский А.В., Овсянников Е.С., Белов В.Н. Особенности клинического течения и качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне метаболического синдрома. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(1):20-3 [Kozhevnikova SA, Budnevsky AV, Ovsiannikov ES, Belov VN. Particularity of the clinical course and quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease on the background of the metabolic syndrome. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2017;12(1):20-3 (In Russ.)). doi: 10.14300/mnnc.2017.12006
9. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;3:15-36 [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aysanov ZR, et al. Russian respiratory society. Federal clinical guidelines on diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014;3:15-36 (In Russ.)). doi: 10.18093/0869-0189-2014-03-15-34
10. Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):26-33. doi: 10.1513/pats.200408-039ms
11. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*. 2007;370(9589):797-9. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61383-x
12. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med*. 2003;114(9):758-62. doi: 10.1016/s0002-9343(03)00185-2
13. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, et al. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2002;20(3):539-44. doi: 10.1183/09031936.02.00532002
14. Petersen AM, Penkowa M, Iversen M, et al. Elevated levels of IL-18 in plasma and skeletal muscle in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2007;185(3):161-71. doi: 10.1007/s00408-011-9330-3
15. Margretardottir OB, Thorleifsson SJ, Gudmundsson G, et al. Hypertension, systemic inflammation and body weight in relation to lung function impairment-an epidemiological study. *COPD*. 2009;6(4):250-5. doi: 10.1080/15412550903049157
16. Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM, et al. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax*. 2001;56(9):721-6. doi: 10.1136/thorax.56.9.721
17. Aisanov Z, Avdeev S, Arkhipov V, et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;8(13):183-7. doi: 10.2147/COPD.S153770
18. Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, et al. Insulin resistance and inflammation – A further systemic complication of COPD. *COPD*. 2007;4(2):121-6. doi: 10.1080/15412550701341053
19. Poulain M, Doucet M, Major GC, et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ*. 2006;174(9):1293-9. doi: 10.1503/cmaj.051299
20. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92(3):347-55. doi: 10.1079/bjn20041213
21. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J*. 1998;12(1):57-65. doi: 10.1096/fasebj.12.1.57
22. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107(11):1514-9. doi: 10.1161/01.cir.0000056767.69054.b3
23. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: *in vivo* and *in vitro* investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(3):E527-33. doi: 10.1152/ajpendo.00110.2003
24. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7(8):941-6. doi: 10.1038/90984
25. Mohamed-Ali V, Flower L, Sethi J, et al. Beta-adrenergic regulation of IL-6 release from adipose tissue: *in vivo* and *in vitro* studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5864-9. doi: 10.1210/jc.86.12.5864
26. Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K, Richelsen B. Opposite regulation of interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha by weight loss. *Obes Res*. 2002;10(6):499-506. doi: 10.1038/oby.2002.68
27. Vernooy JH, Drummen NE, van Suylen RJ, et al. Enhanced pulmonary leptin expression in patients with severe COPD and asymptomatic smokers. *Thorax*. 2009;64(1):26-32. doi: 10.1136/thx.2007.085423
28. Hansel NN, Gao L, Rafaels NM, et al. Leptin receptor polymorphisms and lung function decline in COPD. *Eur Respir J*. 2009;34(1):103-10. doi: 10.1183/09031936.00120408
29. Sorensen GL, Hjelmberg JV, Leth-Larsen R, et al. Surfactant protein D of the innate immune defence is inversely associated with human obesity and SP-D deficiency infers increased body weight in mice. *Scand J Immunol*. 2006;64(6):633-8. doi: 10.1111/j.1365-3083.2006.01853.x

Поступила 12.02.2019