

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Прокониц Дарья Александровна

**«Количественная и функциональная характеристика жировой ткани и ее влияние на
параметры системного воспаления у пациентов с хронической обструктивной
болезнью легких»**

Направление подготовки: 31.06.01 Клиническая медицина

Шифр специальности: 3.1.19. - Эндокринология

Научный руководитель: Саприна Татьяна Владимировна,
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры
факультетской терапии с курсом клинической фармакологии

Томск – 2023

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

На протяжении последних десятилетий происходит рост распространённости ожирения во всех возрастных группах. По оценкам Всемирной федерации ожирения, к 2025 г. распространённость ожирения во всём мире превысит 18% среди мужчин и 21% среди женщин. Ожирение имеет характер пандемии. Распространённость заболеваний, ассоциированных с ожирением, из года в год возрастает, что приводит к снижению качества и продолжительности жизни [Алфёрова В.И., Мустафина С.В., 2022]. Жировая ткань не только представляет собой депо липидов. Она представляет собой сложный гормонально активный орган и способна синтезировать большое количество биологически активных веществ, которые участвуют в регуляции самых разных функций организма. Среди них лептин, адипонектин, адипофилин, резистин, висфатин, фактор некроза опухоли α , интерлейкины-6 и -8, ингибитор активатора плазминогена-1 и др. [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., 2006]. При ожирении возникает дисрегуляция адипокинов, которая индуцирует и поддерживает субклиническое системное воспаление [Unamuno X, Gómez-Ambrosi J et al., 2018].

Системное воспаление, вызванное ожирением, может играть роль в патогенезе снижения функции лёгких. Чувствительным маркёром слабовыраженного системного воспаления и общепринятым показателем в клинической практике служит С-реактивный белок (СРБ). При этом само ожирение является фактором риска повышения уровня СРБ. В свою очередь, СРБ непосредственно вызывает снижение функции лёгких. В исследовании *in vitro* было показано, что СРБ присутствует в секрете дыхательных путей человека, и этот белок может оказывать локальное воздействие на лёгочную ткань, приводя к незначительному уменьшению диаметра дыхательных путей и снижению функции лёгких. Была обнаружена обратная связь между уровнем СРБ в плазме крови и значениями ОФВ1 и ФЖЕЛ [Gould JM, Weiser JN., 2001].

Рецепторы лептина и адипонектина экспрессируются в периферических тканях, включая лёгкие. У пациентов с ХОБЛ повышение экспрессии лептина в слизистой оболочке бронхов ассоциируется с воспалением и обструкцией дыхательных путей [Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., 2020]. Предполагают, что возникающее персистирующее системное воспаление также способствует инициации или увеличению тяжести сопутствующих ХОБЛ заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, остеопороз, нормоцитарная анемия, рак лёгкого, депрессия, сахарный диабет и др. [Акпарова А.Ю., Абдрахманова Б.М. et al., 2020].

Длительный воспалительный процесс в лёгочной ткани способствует высвобождению в кровь провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые приводят к избыточному образованию лейкоцитов, СРБ, фибриногена, интерлейкинов-6 и -8, фактора некроза опухоли α [Austin V, Crack PJ. et al., 2016]. У пациентов с ХОБЛ было обнаружено увеличение уровня воспалительных маркёров в системном кровотоке, таких как СРБ, фактор некроза опухоли α , интерлейкины-6 и -8. А при сочетании ХОБЛ с ожирением происходит более выраженное повышение содержания маркёров системного воспаления [Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., 2020].

Однако исследование ECLIPSE показало, что из 1755 пациентов с ХОБЛ около 30% не имели системного воспаления, и только у меньшинства (16%) было зафиксировано персистирующее воспаление в течение 1 года наблюдения [Agustí A, Edwards LD et al., 2012]. Также в этом исследовании было показано, что высокий ИМТ — один из независимых факторов риска системного воспаления как в начале исследования, так и через год наблюдения. Эта связь не была очевидна для индекса безжировой массы, что предполагает важную роль именно жировой ткани в системном воспалении [Rodrigues F, Rapoila AL. et al., 2016].

J. Garcia-Aymerich и соавт. также определили «системный» подтип ХОБЛ, характеризующийся более высокой долей ожирения у 342 пациентов с ХОБЛ со значительным системным воспалением. Эта картина сохранялась в течение 4-летнего периода наблюдения. Пациенты с избыточной массой тела и ожирением демонстрировали более высокие уровни мРНК фактора некроза опухоли α , интерлейкинов-1b, -6 и -8, интерферона γ , индуцируемой NO-синтазы (iNOS) [Garcia-Aymerich J, Gómez FP. et al., 2011].

В исследовании, проведённом в Китае, были получены такие результаты: индексы абдоминального ожирения (окружность талии, соотношение окружности талии и бёдер, а также талии и роста) были отрицательно связаны с ОФВ1 и ФЖЕЛ и имели значительную положительную связь с концентрацией СРБ в плазме крови. Однако значимой связи между ИМТ и функцией лёгких обнаружено не было. Авторы сделали вывод о том, что индексы абдоминального ожирения могут лучше отражать влияние ожирения на функцию лёгких по сравнению с ИМТ [He H, Wang B, Zhou M. et al., 2020].

Абдоминальное ожирение связано как с obstructивными, так и с рестриктивными изменениями функции лёгких, независимо от ИМТ. Была обнаружена сильная связь между нарушением функции лёгких и абдоминальным ожирением даже у людей с нормальной массой тела. Также было показано, что уровень лептина прямо коррелирует с

концентрацией СРБ в сыворотке крови и обратно — с функцией лёгких у людей, не страдающих ожирением [Zammit C, Liddicoat H. et al., 2010].

При ожирении, которое бывает обязательным компонентом метаболического синдрома, снижается эластичность грудной клетки, уменьшается её экскурсия. При высоком стоянии диафрагмы у пациентов с висцеральным типом ожирения уменьшается дыхательный объём лёгких, застойные явления по малому кругу кровообращения вызывают вентиляционно-перфузионное несоответствие [Танченко О.А., Нарышкина С.В., 2018]. Есть данные о том, что ожирение распространено среди людей с ХОБЛ и связано с худшими исходами: от качества жизни и одышки до тяжёлого обострения ХОБЛ. Чем больше выражено ожирение, тем более сильными оказались эти ассоциации.

Кроме того, увеличение степени ожирения сопряжено с ростом количества сопутствующих заболеваний и независимо связано с ухудшением функции лёгких и качества жизни, уменьшением дистанции 6-минутной ходьбы, усилением одышки и более высокой вероятностью тяжёлого обострения ХОБЛ. При этом связь между ожирением и худшими исходами не зависела от наличия сопутствующих заболеваний [Lambert AA, Pucha N, Drummond MB. et al., 2017].

Однако в литературных источниках есть противоположные данные. Индекс жировой массы не был установлен как предиктор прогноза у пациентов с умеренной и тяжёлой степенями ХОБЛ [Franssen FM, O'Donnell DE. et al., 2006]. Примечательно, что относительный риск смертности снижается у пациентов с избыточной массой тела и ожирением с ХОБЛ на 3–4 стадии по GOLD. Эта возможная связь между ожирением и улучшением исхода при ХОБЛ контрастирует с эпидемиологическими данными для населения в целом, где ожирение связано со значительным снижением ожидаемой продолжительности жизни независимо от статуса курения. Это явление получило название «парадокс ожирения». У тучных мужчин с ХОБЛ ежегодное снижение ОФВ1 было значительно меньше, чем у мужчин с нормальными значениями ИМТ, в то время как у женщин данный эффект не отмечен. Эти факты предполагают наличие гендерных особенностей и некую защитную роль ожирения в прогрессировании хронического ограничения воздушного потока в лёгких [Franssen FM, O'Donnell DE. et al., 2006].

Пациенты с ожирением и ХОБЛ имели большее количество сопутствующих заболеваний, включая артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет, застойную сердечную недостаточность и ишемическую болезнь сердца. Ожирение было связано с уменьшением объёма лёгких, гиперинфляцией и функциональной остаточной ёмкостью. Несмотря на большее количество сопутствующих заболеваний, пациенты с

Примечание [VS1]: Хотя у тебя пока и нет пациентов с БЭН, но, нужно обязательно представить данные по ним. Обычно характер смертности от любых причин имеет U-образный характер, и смертность самая высокая у лиц с тяжелой БЭН и ожирением крайних степеней. Сохраняется ли эта тенденция на популяции пациентов с ХОБЛ-наверное есть такие данные тоже?

ожирением по-прежнему имели более низкую смертность [DeLapp DA, Glick C, Furmanek S. et al., 2020].

В Испании в крупном ретроспективном исследовании 313 233 пациентов с ХОБЛ, госпитализированных по поводу обострения, был выявлен более низкий риск внутрибольничной смертности и ранней повторной госпитализации при ожирении [Zapatero A, Barba R, Ruiz J. et al., 2013]. Риск повторной госпитализации был на 13% ниже у пациентов с ожирением и на 29% выше у пациентов с истощением. Однако было отмечено, что этот «защитный эффект от ожирения» исчезает при ИМТ >32 кг/м² [Hancu A., 2019].

Приведённые данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи жировой ткани и особенностей течения ХОБЛ. Несмотря на противоречивость этих данных у пациентов на ранних стадиях заболевания, всё большее количество исследований подтверждает, что при тяжёлых стадиях ХОБЛ избыток жировой ткани осуществляет протективную функцию. Таким образом, роль жировой ткани в патогенезе ХОБЛ до сих пор окончательно не выяснена.

Степень разработанности темы диссертации

Проблема взаимосвязи жировой ткани, а также состава тела с риском развития, особенностями течения и прогнозом хронической обструктивной болезни лёгких имеет немалый научно-практический интерес, но при этом остается малоизученной. В клинической практике принято ограничиваться подсчётом индекса массы тела, но этот показатель не может обеспечить полноценную характеристику нутритивного статуса, необходимо брать в расчет жировую и мышечную ткани. Данные литературных источников указывают на наличие взаимосвязи хронической обструктивной болезни лёгких и нутритивного статуса. При этом недостаточно изучены механизмы взаимосвязи патогенеза хронической обструктивной болезни лёгких и дисфункции жировой ткани, а также роль жировой ткани и композиционного состава тела в течении болезни и её прогноза.

Цель исследования: установить влияние характера распределения и функционально-секреторного статуса жировой ткани на параметры хронического системного воспаления у пациентов с ХОБЛ с различной массой тела.

Задачи исследования:

Примечание [VS2]: это больше морфологическое понятие наверное, нам придется заменить на «характер распределения и функционально-секреторный статус»

1. Дать комплексную характеристику клинического течения, выраженности метаболических нарушений у пациентов с ХОБЛ с различной массой тела.

2. Провести сравнительную оценку параметров хронического системного воспаления у больных ХОБЛ с дефицитом, нормальной, избыточной массой тела и ожирением.

3. Установить характер ассоциаций между композиционно-функциональными параметрами жировой ткани и параметрами системного воспалительного ответа, а также клиническими особенностями ХОБЛ у пациентов с различной массой тела.

4. Выявить предикторы выраженного системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и различной массой тела и определить значимость определения адипокинов для прогноза течения ХОБЛ и для оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий.

Теоретическая и практическая значимость работы

- Установлено взаимоотношающее влияние метаболических нарушений, хронического субклинического воспаления у лиц с ХОБЛ.
- Результаты исследования позволяют выделить ведущие механизмы, такие как нутритивный статус, уровень системного воспаления, метаболический профиль, как наиболее значимые факторы, определяющие течение ХОБЛ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование проведено в соответствии с формулой специальности 14.01.02 – «Эндокринология (медицинские науки)».

Декларация личного участия автора. Личный вклад соискателя заключался в подготовке заявки на грант КНТП СибГМУ, непосредственном включении пациентов в исследование, клинко-инструментальном обследовании участников исследования, участии в проведении лабораторных исследований, выполнении статистического анализа, а также подготовке публикаций по теме исследования и результатам выполненного исследования и представлении полученных результатов на конференциях.

Выводы.

- 1) Нутритивный статус пациента, несомненно, влияет на тяжесть течения хронической обструктивной болезни легких. Помимо жировой и безжировой массы тела на функциональное состояние легочной ткани влияли уровень гидратации организма и минеральная масса тела.
- 2) При большей висцеральной жировой ткани прослеживается увеличение жизненной емкости легких, форсированной жизненной емкости легких, объема форсированного

выдоха за 1 секунду, максимальной объемной скорости выдоха 25–50% от ФЖЕЛ, что возможно в рамках «парадокса ожирения».

- 3) Состав тела больных ХОБЛ имел взаимосвязь с некоторыми маркерами системного воспаления. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких отмечались меньшие уровни ферритина при большем количестве жировой ткани. При большем количестве мышечной массы отмечалось снижение IL-8.
- 4) При большем стаже ХОБЛ, наблюдались более высокие уровни IL-10, а уровни IL-6, наоборот, снижались.