



ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом: особенности клинических проявлений и лабораторные показатели системного воспаления

С.А.Киреев¹, А.С.Рязанов², Н.Н.Еременко², Е.Г.Деменко²

¹ – Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

² – Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

Присоединение метаболического синдрома к хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) изменяет классическую картину течения основного заболевания. Что параметры функции внешнего дыхания зависят от значения индекса массы тела. Авторами было выявлено, что наиболее выраженные патологические сдвиги в показателях системного воспаления обнаружены у больных с ассоциированной патологией ХОБЛ и метаболическим синдромом.

Ключевые слова: ХОБЛ, метаболический синдром, индекс массы тела, интерлейкины, фактор некроза опухоли.

В современном обществе к группе заболеваний с высоким уровнем социального бремени ВОЗ относит хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) (Чучалин А.Г., 2008). Согласно прогнозам экспертов ВОЗ, к 2020 году ХОБЛ выйдет на 3-е место среди всех причин смерти (Mannino D.M., 2007).

На сегодняшний день согласно данным ВОЗ, распространенность метаболического синдрома приобрела характер пандемии: избыточная масса тела или ожирение зарегистрированы у 1.7 млрд. человек, т.е. приблизительно у 30% жителей планеты. У лиц с сахарным диабетом или с нарушением толерантности к глюкозе частота метаболического синдрома достигает 84% (Григорян О.Р., 2006). В Российской Федерации избыточную массу тела имеют не менее 30%

населения, и 25% людей страдают ожирением (Сорвачева Т.Н. и соавт., 2006).

В последние годы особенно активно развиваются исследования системных эффектов при ХОБЛ, когда у больных ХОБЛ уже появляются признаки заболевания сердечно-сосудистой системы и признаки метаболического синдрома (Чучалин А.Г., 2008).

Внимание ученых в последнее время было обращено на исследование природы метаболического синдрома у категории больных с ХОБЛ. Доминирующим фенотипом при ХОБЛ является эмфизематозный, кахектический тип. В противоположность данной клинической форме, стали выделять группу больных с метаболическим синдромом. Для этого фенотипа характерна высокая частота встречаемости сердечно-сосудистых заболе-

ваний. Другой особенностью является то, что у этой категории больных в ночной период часто регистрируется остановка дыхания. В период апноэ значительно понижается сатурация крови кислородом. В ответ на расстройства транспорта кислорода формируется эритроцитоз, за которым возрастает вязкость крови и склонность к образованию тромбов (Чучалин А.Г., 2008).

Известно, что различные коморбидные состояния могут иметь более отчетливое влияние на клинические исходы у пациентов с ХОБЛ, чем непосредственно нарушение бронхиальной проходимости и редукция легочной функции (Sin D.D. et al., 2006; Mannino D.M. et al., 2008). Об этом свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований, согласно которым основной причиной смерти пациентов с документированной ХОБЛ являются не респираторные заболевания (Mannino D.M. et al., 2006a, b; McGarvey L.P. et al., 2007). Так, наиболее часто (25% случаев) пациенты с ХОБЛ погибали от сердечно-сосудистых причин (Березин А.Е., 2009).

Некоторые авторы отмечают, что ХОБЛ можно рассматривать как независимый маркер некоторых компонентов метаболического синдрома, таких как снижение толерантности к углеводам или сахарный диабет типа 2, артериальная гипертензия или редукция минеральной плотности костной ткани (Hjalmarsen A. et al., 1996).

Известно, что сахарный диабет типа 2 часто ассоциируется не только с артериальной гипертензией, абдоминальным ожирением, различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (Walker C.G. et al., 2007), но и с редукцией легочной функции и снижением ОФВ1 (Litonjua A.A. et al., 2005), ухудшая клиническую

картину и эволюцию ХОБЛ (Poulain M. et al., 2006).

Известно, что продолжительность жизни больных ХОБЛ коррелирует с индексом их массы тела (ИМТ). Так, Schols et al. в своем исследовании показали, что продолжительность жизни при ИМТ менее 20 в два раза ниже, если сравнить с группой больных, у которых ИМТ более 29 (Чучалин А.Г., 2008).

С другой стороны, избыточная масса тела имеет непосредственное отношение к развитию хронического бронхита. У тучных, мало двигающихся людей с ИМТ > 30 отмечается высокое стояние диафрагмы, что затрудняет легочную вентиляцию, нормальное продвижение воздуха по бронхолегочной системе, уменьшается глубина дыхания и ухудшается мукоцилиарный клиренс.

Кроме того, известно, что жировая ткань, как эндокринный орган, секретирует лептин – гормон, регуляторные белки – липопротеинлипазу, аполипопротеин Е, транспортный белок, цитокины, поддерживающие субклиническое воспаление, компоненты свертывающей системы крови, системы комплемента, а так же белок, стимулирующий этерификацию жирных кислот в адипоцитах.

Ключевым звеном, связывающим ХОБЛ и компоненты метаболического синдрома, является развитие системного субклинического воспаления (Невзорова В.А. и соавт., 2008; Dahl M. and al., 2007). При развитии чрезмерного по интенсивности или продолжительности воспалительного ответа теряется его физиологическая функция, что ведет к напряженной работе эндокринной системы с выбросом в кровь огромных концентраций гормонов, нейромедиаторов, активации цитокиновых механизмов с дисбалансом в системе про- и противовоспалительных процессов.

тельных цитокинов, депо которых является жировая ткань (Попова Т.П., 2009).

Целью нашего исследования было изучить особенности клинического течения и лабораторных проявлений системного воспаления при сочетании ХОБЛ и метаболического синдрома в зависимости от индекса массы тела.

Материалы и методы

Нами было обследовано 140 мужчин. Все пациенты были информированы о проведении исследования и выразили свое согласие. Средний возраст обследованных составил $51,2 \pm 5,3$ лет. Индекс массы тела (BMI, body mass index) определялся по формуле: $BMI = m/h^2$, где M – масса тела (кг), а h – рост (м), возведенный в квадрат. Средний показатель ИМТ составил – $5,9 \pm 5,3$ кг/м². Оценка массы тела и степени ожирения проводилась по классификации ВОЗ (1997): нормальная масса тела – ИМТ 19-24,9 кг/м²; избыточная масса тела – ИМТ 25-29,9 кг/м²; ожирение I степени – ИМТ 30,0-34,9 кг/м², II степени – ИМТ 35,0-39,9 кг/м², III степени – ИМТ $\geq 40,0$ кг/м².

81 пациент соответствовал критериям диагноза ХОБЛ (GOLD, пересмотр 2008 г). Длительность заболевания в среднем составляла $10,3 \pm 3,8$ лет. Стаж курения – $0,7 \pm 9,8$ пачка/лет. 39 пациентов соответствовали диагнозу метаболический синдром, который верифицировали согласно классификации ВНОК (2008 г.).

Все пациенты были разделены на группы: 1 группа – с изолированным течением ХОБЛ (без ожирения, ИМТ 19-24,9 кг/м²) и 2 группа – сочетанием ХОБЛ и метаболического синдрома (с ожирением, ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²).

Клиническое обследование выявило наличие однотипных жалоб, но разной

степени выраженности и частоты в группах наблюдения. Одышка и кашель были ведущими симптомами у больных ХОБЛ во всех группах. Однако в 1-й группе пациентов преобладали жалобы на сухой кашель (31,1%), или на кашель со скудным выделением мокроты (61,7%), носящий слизистый характер (54,9%), а во 2-й группе пациентов основными жалобами были: продуктивный кашель (83,9%), обильное (26,9%) отхождение слизистогнойной мокроты (38,9%) – различия статистически значимы по сравнению с пациентами 1-й группы.

Кроме того, больных 2-й группы, чаще беспокоили отеки на голенях и стопах, головная боль и нарушение сна, чем пациентов ХОБЛ с физиологическими показателями ИМТ.

Результаты и их обсуждение

В результате исследования установлено, что в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и метаболического синдрома (2-й группы) превалировала средняя степень тяжести – 76,9% против 68,2% в 1-й группе, при этом тяжелые степени достоверно чаще установлены при сочетанной патологии, а легкой – при изолированном течении ХОБЛ – 21,3% и 9%, ($p < 0,05$); 6,1% и 25,7%, ($p < 0,001$) соответственно. Это нашло отражение и в частоте обострений ХОБЛ.

Установлено, что во 2-й группе пациентов достоверно чаще наблюдались обострения 3, 4 и более 4 раз в год, составив в сравнении с 1-й группой соответственно 30,4% и 18,2%, ($p < 0,05$), 21,8% и 9,1%, ($p < 0,01$), 17,4% и 10,4%, ($p < 0,05$) соответственно.

У пациентов группы ХОБЛ с метаболическим синдромом (2-й группы) по сравнению с пациентами с изолированной ХОБЛ (1-ой группы) преобладали

диффузный цианоз (36,4%) в 3,4-2,2 раза, сухие разнотембровые хрипы (90,3%) в 2,5 раза ($p < 0,001$), тахикардия (75%) в 1,2 раза, периферические отеки и увеличение печени (36,5%) в 3,4-1,3 раза.

При проведении спирографии во 2-й группе верифицированы дыхательные нарушения смешанного типа (обструктивные и рестриктивные) в отличие от 1-й группы, где были выявлены изменения лишь обструктивного типа. Видимо, это связано с присоединением абдоминального ожирения в рамках метаболического синдрома, что подтверждается при дисперсионном однофакторном анализе, который установил связь между развитием рестриктивных нарушений и развитием ожирения – ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² ($r = -0,534$; $p < 0,05$). Так же, в этой же группе выявлены значимые нарушения бронхиальной проходимости на уровне бронхов всех калибров. Кроме того, отмечался симптом участия вспомогательных мышц в акте дыхания у 24,5% (20 больных) всех пациентов с ХОБЛ, который свидетельствует о дисфункции (утомлении и слабости) респираторных мышц.

У наблюдаемых больных дыхание было не только частым, но и поверхностным, что является компенсаторным механизмом, позволяющим избежать синдрома утомления дыхательных мышц, хотя расплатой за этот путь является задержка углекислоты (Roussos С., 1990). Так, показатели сатурации крови составили у группы ХОБЛ с метаболическим синдромом (с ожирением, ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²) – $94,8 \pm 0,4\%$ и у группы ХОБЛ (без ожирения, ИМТ $19-24,9$ кг/м²) – $93,4 \pm 0,3\%$, ($p < 0,05$). Значимое снижение сатурации крови у больных группы с сочетанием ХОБЛ и метаболического синдрома обуславливало увеличение высокой распространенности тяжелых степеней дыхательной не-

достаточности у 23,4%, средней степени тяжести у 59,7%, что подтверждено наличием сильной корреляционной связи ($r = 0,859$, $p < 0,05$). У 1-й группы наличие тяжелой дыхательной недостаточности выявлено у 9,1%, ($p < 0,05$) и средней степени тяжести у 50,0% больных.

Рентгенограмма грудной клетки у больных ХОБЛ показала классические признаки эмфиземы легких. У 56% пациентов 2-й группы (с ожирением, ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²) отмечено усиление легочного рисунка, особенно в базальных отделах, что связано с высокой плотностью и инфильтрацией стенки бронхов. Следовательно, выявлялись признаки, характеризующие воспалительный процесс в бронхиальном дереве. Причем среди больных 1-й группы (без ожирения, ИМТ – $19-24,9$ кг/м²) такой симптом встречался реже – в 25%.

Выбухание *conus pulmonale* было выявлено у 31,3% пациентов 2-й группы, что отражало повышение давления в системе легочной артерии.

ЭКГ признаки перегрузки правых отделов сердца (QRS > 90 град., увеличение размеров зубца Р во II, III стандартных отведениях более 2 мм, снижение амплитуды зубца Т в стандартных и левых грудных отведениях), были выявлены у 11% больных 1-й группы и 29% больных 2-й группы, что отражало транзиторную легочную гипертензию при нарастании бронхиальной обструкции. ЭКГ – признаки гипертрофии ПЖ, характерные для постоянной легочной гипертензии (высокий R в V_{1-2} , глубокий S в левых грудных отведениях или уплощенный T, смещение ST в V_{1-3} , появление Q в V_{1-2} как признак перегрузки или дилатации ПЖ, блокада правой ножки пучка Гиса, появление высокого остроконечного *P-pulmonale*) встречались у 22% больных 2-й группы.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствовали о преобладании эмфизематозного характера дыхательных нарушений у больных группы ХОБЛ с нормальными значениями ИМТ (без ожирения, ИМТ – 19-24,9 кг/м²) и о доминировании признаков obstructивного бронхита с формированием *cor pulmonale* у пациентов ХОБЛ с метаболическим синдромом (с ожирением, ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²).

Оценку нарушений углеводного обмена определяли в группе больных с метаболическим синдромом и в группе сочетанной патологии – ХОБЛ с метаболическим синдромом. Распространенность сахарного диабета 2-го типа и нарушенной толерантности к углеводам составила в группе с метаболическим синдромом – 26,3% и 73,7% против 27,7% и 73,3% в группе с сочетанием ХОБЛ и метаболического синдрома. Однако, в группе больных с сочетанной патологией декомпенсированный сахарный диабет обнаруживался гораздо чаще: 7,3% против 2,5%, ($p < 0,001$) в группе с изолированным метаболическим синдромом, тогда как компенсированный сахарный диабет, напротив, встречался достоверно реже – 11,3% относительно 25,2%, ($p < 0,05$) соответственно.

Поскольку воспалительная реакция при ХОБЛ связана с нейтрофильной инфильтрацией в очаге воспаления при повышенной активности интерлейкина-6 и интерлейкина-8 и тумор-некротического фактора (ФНО- α) (GOLD, 2008, Steven M. Et al., 2000) в нашей работе для определения мы выбрали именно эти показатели: ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α .

Так, в группе сочетания ХОБЛ и метаболического синдрома (с ожирением, ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²) уровень ИЛ-6 увеличился на 44,57%, уровень ИЛ-8 – на

25,1%, концентрация ФНО- α – на 24,96% по сравнению с изолированным ХОБЛ (без ожирения, ИМТ – 19-24,9 кг/м²), все показатели были достоверными.

Установлено, что содержание ИЛ-6 и 8 было тесно взаимосвязано с длительностью течения ХОБЛ и частотой обострений данного заболевания ($r=0,832$, $p < 0,05$; $r=0,691$, $p < 0,05$ соответственно). Кроме того, длительность нарушений углеводного обмена была сопряжена с концентрацией ФНО- α , ($r=0,992$, $p < 0,01$), который кроме того, является медиатором инсулинорезистентности.

При анализе концентраций интерлейкинов наиболее выраженные патологические сдвиги с увеличением уровня провоспалительных цитокинов обнаружены у больных с ассоциированной патологией, что объясняется наличием в данной группе выраженного скопления абдоминальной жировой клетчатки, являющейся источником гиперпродукции данных веществ.

Выводы

Таким образом, в ходе исследования установлено взаимоотношающее влияние сочетанного течения ХОБЛ и метаболического синдрома, что выражается в нарастании степени тяжести дыхательной недостаточности, ремоделировании миокарда с преобладанием гипертрофии правых отделов на фоне их дилатации, а так же значимых нарушений углеводного обмена с неизбежным превалированием частоты встречаемости тяжелого течения сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с группой с изолированной патологией ХОБЛ.

Список литературы

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И., Хмелькова Н.Г., Цой

А.Н., Чучалин А.Г., Шмелев Е.И. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа Министерства Здравоохранения РФ, РМЖ, 2001, 1: 9–33.

2. **Бархатова Д.А.** Системное воспаление и состояние нутритивного статуса при хронической обструктивной болезни легких / Дисс. На соиск. ... к.м.н., Владивосток, 2009, с.16

3. **Березин А.Е.** Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск//Украинский медицинский журнал «Часопис», 2 (70), III-IV, 2009.

4. **Бутрова С.А.** Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ -2001, №2, с.56-60.

5. **Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С.** Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаления. Том2, №3, 2003, стр.26-35.

6. Глобальная инициатива по Хронической Обструктивной Болезни Легких. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики Хронической Обструктивной Болезни Легких (Пересмотр 2008) // Национальные институты здоровья США. Национальный институт сердца, легких и крови. 96 с.

7. **Попова Т.Н.** Особенности клинико-лабораторных проявлений и нутритивного статуса у больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом //Автореф. ...Дисс. на соиск. Уч. Ст. к.м.н., Тюмень – 2009, с. 22.

8. **Чучалин А.Г.** Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть II. ХОБЛ и некардиальные поражения // РМЖ, 2008, №5, <http://www.rmj.ru>.

9. **Dahl M., J. Vestbo., P. Lange., SE. Bojesen., A. Tybjaerg – Hansen.,** BG. Nordestgaard: C – reactive protein as a predictor of prognosis in COPD. Am J Resp Crit Care Med v.175. pp. 250–255, 2007.

10. **Litonjua A.A., Lazarus R., Sparrow D. et al.** Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study. Respir. Med., 2005; 99(12): 1583–1590.

11. **Mannino D.M., Buist A.S.** Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. Lancet, 2007; 370(9589): 765–773.

12. **Poullain M., Doucet M., Major G.C. et al.** The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. CMAJ, 2006; 174(9): 1293–1299.

13. **Walker C.G., Zariwala M.G., Holness M.J., Sugden M.C.** Diet, obesity and diabetes: a current update. Clin. Sci. (Lond.), 2007; 112(2): 93–111.

COLD in combination with metabolic syndrome: specifics of the clinical implications and laboratory indices of the systemic inflammation.

S.A.Kireev, A.S.Ryazanov, N.N.Eremenko, E.G.Demenko

The overlay of metabolic syndrome on COLD changes the classic pattern of the main disease progress and that the respiratory function parameters depend on the body mass index value. It was found out by the authors that the most expressed pathological changes in the indices of the systemic inflammation were revealed among the patients with associated pathology of COLD and metabolic syndrome.

Key words: COLD, metabolic syndrome, body mass index, interleukins, tumor necrosis factor.