

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.24.-036.12:612.38:612.33

Л. А. Акимова, Э. И. Белобородова, А. В. Асанова, Е. В. Казакова, Е. А. Устюжанина

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРОФОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Томск

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется рядом внелегочных проявлений, квалифицирующихся важным системным компонентом заболевания, утяжеляющим его течение и прогноз [1]. Трофологическая недостаточность (ТН), проявляющаяся чаще в среднетяжелой и тяжелой стадиях болезни, рассматривается важным фактором неблагоприятного прогноза течения болезни и качества жизни пациентов, независимо от таких маркеров тяжести ХОБЛ, как $ОФВ_1$ или P_aO_2 [2]. ТН приводит к слабости, атрофии дыхательных мышц, скелетной мускулатуры, нарушению респираторной функции, выступает одной из причин костного ремоделирования, ассоциируется с увеличением частоты нарушений ритма сердца, декомпенсацией легочного сердца [1]. Результаты проведенных исследований позволили ряду авторов высказать обоснованное мнение, что в развитии ТН имеют значение: повышение базального метаболического уровня вследствие увеличения потребления объема кислорода дыхательными и скелетными мышцами [3, 4], системная воспалительная реакция [5], гипоксемия и гипоксия [1], прием лекарственных препаратов (B_2 -агонистов) [6]. Системная воспалительная реакция вносит значительный вклад в патобиологию многочисленных внелегочных эффектов ХОБЛ [1, 2]. W. Q. Gan и соавт. метаанализом доказали наличие персистирующего системного воспаления в фазе клинической ремиссии ХОБЛ, прогрессирующего с тяжестью заболевания [7]. Из медиаторов системной воспалительной реакции при ХОБЛ определяющую роль выполняют тумор некротический фактор альфа (TNF- α), интерлейкин 8, лейкотриен-В4 [8]. Широкий профиль функциональной активности TNF- α обусловил повышенный интерес к этому цитокину в качестве фактора потенциально ответственного за метаболические расстройства. С. E. Bolton и соавт. показали, что остеопения и истощение нежировой массы тела коррелируют с тяжестью заболевания и ассоциируют с увеличением уровня циркулирующего TNF- α [9]. Н. Hauner и соавт. считают, что повышение уровня циркулирующего

TNF- α может стимулировать липолиз и приводить к истощению жировой ткани [10]. Установлена связь повышенной концентрации TNF- α в сыворотке крови и увеличенная его продукция моноцитами периферической крови у больных с прогрессирующим течением ХОБЛ с истощением и апоптозом мышечной ткани [11]. Ассоциация высокого уровня сывороточной концентрации TNF- α у пациентов с ХОБЛ и признаками ТН предполагает участие этого медиатора в развитии данного состояния [12, 13]. Исследованиями М. Di Francia и соавт. было показано, что уровень сывороточной концентрации TNF- α был значительно повышен у больных ХОБЛ, имеющих снижение веса. У больных ХОБЛ с нормальным весом он не имел достоверной разницы с показателями группы контроля [14]. Данные результаты в дальнейшем были подтверждены исследованиями I. de Godoy и соавт. [15]. Тем не менее, механизмы развития ТН не определены и результаты проведенных исследований в отношении взаимосвязи системной воспалительной реакции и статуса питания больных ХОБЛ неоднозначны. I. Basyigit и соавт. не выявили корреляции между индексом массы тела (ИМТ) и уровнями TNF- α в слюне и сыворотке больных ХОБЛ и бронхиальной астмой [16]. F. Karadag и соавт. установили, что ИМТ отрицательно коррелировал с длительностью курения (индексом пачка/лет), но не с сывороточной концентрацией TNF- α и функцией внешнего дыхания [17]. Большинство исследователей считают, что развитие ТН имеет мультифакторную природу и воспалительные медиаторы могут быть интегрированы в этом [1]. Так, например, А. М. Schols и соавт. потерю веса объясняют увеличением энергетических затрат и повышением активности метаболизма, который, в свою очередь, может стать следствием активности системного воспаления при ХОБЛ [18].

Таким образом, проблемные аспекты нарушения трофологии у больных ХОБЛ показывают необходимость изучения как патофизиологии ТН, так и непосредственно механизмов её развития. Понимание этих процессов в развитии ТН имеет важное клиническое значение и может помочь в ведении пациентов с ХОБЛ. А. М. Schols и коллеги показали, что прогноз у больных ХОБЛ улучшается, если вес тела восстанавливается, несмотря на то, что нарушения легочных функций сохраняются на прежнем уровне [19].

Цель исследования: Изучить влияние активности системной воспалительной реакции на показатели трофологического статуса больных ХОБЛ и функцию пищеварения.

Материал и методы исследования. Обследованы 93 больных ХОБЛ (65 мужчин, 28 женщин) в возрасте 42–71 года (средний возраст $58,6 \pm 7,2$ года) длительностью заболевания от 8 до 35 лет. Контрольная группа была сформирована из практически здоровых лиц (35 человек), сопоставимых по возрасту и полу с группой больных ХОБЛ. Пациенты с ХОБЛ составляли однородную группу по нозологической форме заболевания. Установление диагноза ХОБЛ и рандомизация больных по группам в зависимости от стадии заболевания осуществлялась в соответствии с основными положениями программы GOLD 2006 (уровень снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)) [1]. По клинко-функциональным данным у 22 больных диагностирована I стадия ХОБЛ, легкое течение (ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70%, ОФВ₁ \geq 80% от должного) — 1-я группа; у 36 больных определялась II стадия, среднетяжелое течение (ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70%, $50\% \leq$ ОФВ₁ < 80% от должного) — 2-я группа; у 35 больных определялась III стадия ХОБЛ, тяжелое течение (ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70%, $30\% \leq$ ОФВ₁ < 50% от должного) — 3-я группа.

В исследование не включались больные IV стадии ХОБЛ — с очень тяжелым течением, декомпенсацией легочного сердца (функцию правого желудочка оценивали методом ультразвуковой доплерографии), с сопутствующими заболеваниями, нарушающими процессы пищеварения.

Больные ХОБЛ находились в стабильной фазе заболевания, не имели манифестирующих признаков энтеральной недостаточности. В 42% случаев в группе обследованных больных ХОБЛ (преимущественно тяжелой стадии) выявлялись клинические признаки трофологической недостаточности: сухость кожи, истончение подкожно-жирового слоя, мышечное истощение разной степени, определяемое визуально по состоянию квадратной мышцы бедра и дельтовидной мышцы плеча.

Оценка трофологического статуса пациентов осуществлялась соматометрическими методами — определением фактической массы тела (кг) и длины (м) тела. Процент отклонения фактической массы тела ($M_{\text{факт}}$) от рекомендуемой ($M_{\text{р}}$) определяли по формуле: $\%_{\text{откл. факт. МТ}} = (M_{\text{факт}}/M_{\text{р}}) \cdot 100\%$. Степень дефицита массы тела (МТ) или степень ТН оценивали по критериям: 10–20% — легкая; 21–30% — средняя; более 30% — тяжелая степень недостаточности питания. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле Quetelet: $\text{ИМТ} = M/P^2$, где МТ — масса тела, кг; Р — рост, м. Интерпретацию значений ИМТ проводили по классификационным критериям для этого показателя Е. Карпан и соавт. [20].

Относительное содержание жира в структуре массы тела (МТ) определяли методом измерения биоэлектрического импеданса в стандартных позициях между ладонными поверхностями при помощи аппарата «OmRon» BF-302 (Япония). Показатели длины (см) и массы (кг) тела, возраста (годы) обследуемого вводили в электронную систему аппарата согласно прилагаемой инструкции.

Определение сывороточной концентрации TNF-а и его растворимых рецепторов sTNF-R55 и sTNF-R75 проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (в пг/мл), согласно прилагаемой к наборам инструкции. Исследования проведены на тест-системах BioSource производства Бельгии. Регистрацию результатов анализов осуществляли на спектрофотометре при длине волны 450 нм, на иммуноферментном анализаторе «Multiskan» (Финляндия), с последующим построением калибровочных кривых с помощью специальной компьютерной программы.

Абсорбционную функцию тонкой кишки в отношении жиров оценивали химическим методом по суммарной величине суточных потерь жира с калом в граммах [21]. Абсорбцию белка оценивали методом радиоиндикации с применением ^{131}I -альбумина (в дозе 10 мкКи). Измерения проводились до полного прекращения выделения радионуклеида с калом [22]. Абсорбцию углеводов оценивали по тесту с D-ксилозой, пятиграммовым вариантом, по выделению её с мочой за 5 часов после приёма внутрь [23]. Обследуемые находились на стандартной диете (стол № 15), разработанной институтом питания РАМН (г. Москва), содержащей 65–75 г жиров в суточном рационе.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Для оценки статистической связи между изучаемыми показателями проводился линейный корреляционный анализ с использованием парного коэффициента корреляции r Спирмена. Статистическая значимость различий средних значений в сравниваемых группах оценивалась с использованием t -критерия Стьюдента. При проверке статистических гипотез критическим принимался уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Изучение статуса питания больных ХОБЛ (табл. 1) показало, что в 44% случаев он не нарушен, избыток массы тела диагностирован в 14% (в I и II стадиях), ТН диагностирована во II стадии ХОБЛ в 33% и в 77% случаев в тяжелой стадии. Анализ данных частоты развития различных степеней тяжести ТН у больных ХОБЛ (табл. 2) показал преимущественное распространение легкой степени ТН в среднетяжелой стадии ХОБЛ. В тяжелой стадии ХОБЛ в 6 раз чаще, чем в среднетяжелой, диагностировалась ТН средней степени. Тяжелая недостаточность питания диагностирована у 5,4% обследованных больных ХОБЛ и только в тяжелой стадии болезни. При этом определение процента дефицита МТ представляется более ранним критерием диагностики ТН, в сравнении с нормальным показателем ИМТ у этих пациентов, и может быть предупредительным сигналом об изменении состояния их трофологического статуса.

Таблица 1. Показатели трофологического статуса больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания

Стадия болезни/группа	Количество больных с МТ			ИМТ, кг/м ² , в среднем (M±m)	P	ИМТ, кг/м ² , у больных с дефицитом МТ (M±m)	P
	нормальной	избыточной более 10% должной	с дефицитом от 10% и более				
I легкая/1-я (n=22)	12	10	0	26,89±0,77	P _{I-II} = 0,001 P _{I-III} = 0,00	-	-
II среднетяжелая/2-я (n=36)	31	3	12	23,13±0,41	P _{II-I} = 0,001 P _{II-III} = 0,001	20,49±0,34	P _{I-II} = 0,001 P _{II-III} = 0,001
III тяжелая/3-я (n=35)	8	0	27	20,08±0,39	P _{III} = 0,001 P _{III-II} = 0,001	18,89±0,26	P _{II-III} = 0,001 P _{III-I} = 0,001

Примечание: P-критерий достоверности различий.

Изучение изменений в структуре МТ в зависимости от стадии болезни показало, что средневыборочный показатель относительного содержания жира у больных ХОБЛ I стадии был равен 32,63±2,68% (табл. 2) и превышал средневыборочный показатель группы контроля (26,34±0,68%) в 1,2 раза. Снижение относительного содержания жира в структуре МТ в 1,4 раза определялось у больных ХОБЛ II стадии (18,48±0,94%) и в большей степени у больных ХОБЛ III стадии (8,44±0,66%) — в 3,1 раза в сравнении с группой контроля. При этом, средневыборочные показатели ИМТ пациентов ХОБЛ II и III стадий характеризовались нормальными значениями. Внутригрупповой анализ изменений относительного содержания жира в структуре МТ в зависимости от состояния трофологического статуса больных ХОБЛ II и III стадий (табл. 2) показал прогрессирующее истощение жировой ткани в соответствии с тяжестью заболевания. Эта тенденция выявлена как в подгруппах больных, не имеющих ТН, так и, в большей степени, у пациентов с различной степенью ТН. Наибольшее истощение жировой ткани определялось у пациентов с ХОБЛ III стадии с тяжелой степенью ТН (4,72±0,25%).

Таблица 2. Показатели: ИМТ, TNF- α и относительного содержания жира в структуре массы тела больных ХОБЛ в зависимости от стадии болезни и показателя трофологического статуса

Показатели контр. гр.	Больные ХОБЛ (n-93)													
	Стадии / группы			Степени трофологического статуса										
				II стадия ХОБЛ — среднеотяжелая, (n-36)			III стадия ХОБЛ — тяжелая, (n-35)							
	I	II	III	Критерий достоверн. различий	Без ТН	Легкая ст. ТН	Средняя ст. ТН	Тяж. ст. ТН	Критерий достоверн. различий	Без ТН	Легкая ст. ТН	Средняя ст. ТН	Тяжелая ст. ТН	Критерий достоверн. различий
n — кол-во больных	22	36	35	P	24	10	2	0	p<0,05	8	10	12	5	p<0,05
ИМТ (кг/м ²)	26,89 ±0,77	23,13 ±0,41	20,08 ±0,39	I-II* II-III* III-I*	24,45 ±0,39	20,86 ±0,28	18,67 ±0,56	0	H-J<0,001 Л-C<0,001 H-C<0,001	24,15 ±0,39	20,61 ±1,02	18,35 ±0,15	16,70 ±0,17	H-J<0,001 Л-C<0,001 C-T<0,001
TNF- α пг/мл (M ±m)	9,98 ±0,62	12,82 ±1,13	34,64 ±2,96	I-K I-II* II-III* III-I*	9,64 ±0,67	16,90 ±1,53	30,52 ±2,78	0	H-J<0,001 Л-C<0,001 H-C<0,001	8,83 ±0,96	28,12 ±1,87	41,82 ±2,47	71,49 ±3,12	H-J<0,001 Л-C<0,01 C-T<0,001 H-II-III=0,001 Л-II-III= 0,001 C-II-III= 0,001
% содержание жира в структуре МТ, n=15	32,63 ±2,68	18,48 ±0,94	8,44 ±0,66	I-II* II-III* III-I*	22,62 ±0,89	10,06 ±0,72	8,10 ±0,13	0	H-J=0,001 Л-C<0,05 H-C= 0,001	14,62 ±2,26	8,20 ±0,41	6,08 ±0,35	4,72 ±0,25	H-J<0,001 C-T<0,02 H-II-III=0,001 Л-II-III=0,05 C-II-III=0,001
26,34±0,68														

Примечание. * p<0,05.

Результаты исследований показали, что прогрессирование тяжести ХОБЛ характеризуется увеличением частоты развития ТН и степени тяжести её проявления. При этом, изменения в структурных компонентах МТ, характеризующиеся истощением жировой ткани, определяются и прогрессируют у больных ХОБЛ по мере утяжеления заболевания и происходят как в отсутствие клинического снижения веса (34% от всех обследованных больных ХОБЛ), так и в большей степени при его наличии. Полученные результаты согласуются с данными литературы: А. М. W. J. Schols и соавт. показали, что изменения в структурных компонентах МТ у пациентов с ХОБЛ могут происходить и в отсутствие клинического снижения веса. Например, асимптомное снижение массы скелетной мускулатуры встречается у 25% пациентов с нормальной массой тела [24].

Оценка активности состояния системной воспалительной реакции (СВР) по показателю сывороточной концентрации TNF- α и его рецепторов у больных ХОБЛ I стадии не выявила статистически значимого отличия от аналогичных значений группы контроля (табл. 2, 3). У больных ХОБЛ II стадии концентрация TNF- α повышалась в 1,5 раза и значительно увеличивалась у больных ХОБЛ III стадии — в 3,8 раза в сравнении с группой контроля. Результаты исследования показывают, что в среднетяжелой и тяжелой стадиях увеличивается в соответствии с тяжестью течения ХОБЛ активность СВР [7]. Уровни рецепторов sTNF-R55 и sTNF-R75 (табл. 3) были повышенными при прогрессировании ХОБЛ (II, III стадии) в равных пропорциях к тяжести заболевания, что отражало активацию TNF- α системы.

Таблица 3. Концентрация в сыворотке крови TNF- α , рецепторов sTNF-R55, sTNF-R75 у больных ХОБЛ стабильного течения

Показатели	Группа контроля n = 15, M \pm m	ХОБЛ-I ст. n = 22, M \pm m	ХОБЛ-II ст. n = 36, M \pm m	ХОБЛ-III ст. n = 35, M \pm m
TNF- α	9,14\pm0,88	9,98\pm0,62 P I-к>0,05	12,82\pm1,13 P II-I = 0,001 P II-к = 0,001	34,64\pm2,96 P III-II = 0,001 P III-I = 0,001 P III-к = 0,001
sTNF-R55	21,47\pm0,24	22,08\pm0,63 P I-к>0,05	75,07\pm0,47 P II-I = 0,001 P II-к = 0,001	196,07\pm0,53 P III-II = 0,001 P III-I = 0,001 P III-к = 0,001
sTNF-R75	23,34\pm0,52	22,65\pm0,43 P I-к>0,05	78,01\pm0,74 P II-I = 0,001 P II-к = 0,001	184,74\pm1,05 P III-II = 0,001 P III-I = 0,001 P III-к = 0,001

Примечание. P — критерий достоверности различий.

Сопоставление параметров трофологического статуса больных ХОБЛ II, III стадий с концентрацией TNF- α показало, что при отсутствии ТН средневыворочный показатель TNF- α не имел статистически значимого отличия от группы контроля. При наличии ТН и её росте прогрессивно повышались уровни циркулирующего TNF- α , что находит согласование с данными литературы [14, 15]. У больных ХОБЛ III стадии, с тяжелой степенью ТН, концентрация TNF- α в 7,8 раза превышала его показатель в груп-

пе контроля. Установлена тесная взаимосвязь между возрастающими дефицитом массы тела и сывороточной концентрацией TNF- α $r = 0,84 \pm 0,12$ ($p = 0,001$), что свидетельствует о вовлечении его в патофизиологические процессы развития ТН. Повышение уровня TNF- α у больных ХОБЛ II, III стадий отрицательно коррелировало со снижением относительного содержания жира в структуре МТ, $r = -0,68 \pm 0,12$ ($p = 0,001$), что согласуется с результатами исследования С. Yamamoto и соавт. [25].

Абсорбционная функция тонкой кишки у больных ХОБЛ I стадии (табл. 4) по оценке средневыборочных показателей экскреции жира, ^{131}I -альбумина, D-ксилозы не была нарушена в сравнении с представителями группы контроля. Снижение абсорбции жиров, белка, углеводов установлено у больных ХОБЛ II, III стадий. Прогрессирование нарушенного всасывания коррелировало с тяжестью течения заболевания и означало отрицательное воздействие патофизиологических механизмов ХОБЛ на процессы пищеварения. Изучение степени взаимосвязи между дефицитом должной массы тела больных ХОБЛ и сниженными показателями абсорбции жиров, белка, углеводов позволило установить положительную корреляцию с увеличением количественной экскреции жира по Камеру $r = 0,55 \pm 0,12$ ($p = 0,001$), $k = 4,58 > 3$; с повышенными показателями экскреции ^{131}I -альбумина $r = 0,71 \pm 0,09$; ($p = 0,001$), $k = 7,88 > 3$; отрицательную корреляцию с понижением показателей экскреции D-ксилозы $r = -0,48 \pm 0,13$ ($p = 0,001$), $k = 3,69 > 3$.

Установлена также отрицательная корреляционная зависимость между возрастающим дефицитом МТ больных ХОБЛ и снижениями относительного содержания жира в структуре МТ: $r = -0,66 \pm 0,24$ ($p = 0,001$).

Исследования показали, что абсорбционные нарушения тонкой кишки, в отношении жиров, белков, углеводов, коррелируют со снижением питательного статуса больных ХОБЛ и вследствие этого могут рассматриваться, как один из патофизиологических механизмов в генезе развития трофологической недостаточности. Полученные данные могут объяснить данные литературы о том, что даже при нормальной или повышенной суточной калорийности пищи у больных ХОБЛ ответная реакция организма, в том числе, и на усиленное питание часто снижена [19, 26]. Кишечному тракту отводится ведущее место в обеспечении организма незаменимыми (эссенциальными) нутриентами — белками, жирами, углеводами, которые участвуют не только во всех жизненно важных процессах, но и в поддержании должного метаболического гомеостаза. Нарушения, происходящие в процессах пищеварения на уровне интестинального тракта у больных ХОБЛ при прогрессировании заболевания в среднетяжелой и тяжелой стадиях являются важными в понимании не только одного из патофизиологических механизмов развития ТН, но и негативного фактора, способствующего развитию и прогрессированию хронической калорийной недостаточности. Известно, что более 90% энергии, депонированной в теле, составляет энергия, заключенная в триглицеридах жировой ткани, выполняющей роль важнейшего энергетического депо. Белок составляет значительно меньшую часть депонированной энергии. Вследствие этого, истощение жировой ткани, особенно выраженное в тяжелой стадии ХОБЛ, отражает снижение интегрального энергетического потенциала организма больных в этой стадии заболевания.

При изучении влияния системной воспалительной реакции на процессы абсорбции жиров, белков, углеводов, была выявлена прямая корреляционная зависимость между повышением циркулирующего TNF- α и повышенной фекальной экскрецией

Таблица 4. Показатели экскреции жиров, альбумина, D-ксилозы у больных ХОБЛ по стадиям заболевания

Группа контроля, метод исследования, нормы экскреции M±m	Степень тяжести заболевания								
	I группа (n = 22), стадия легкая (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 70% ОФВ ₁ ≥ 80% от должного), M±m	% изменения M от группы контроля, p > 0,05	II группа (n = 36), стадия средней тяжести (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 70% 50% ≤ ОФВ ₁ < 80% от должного), M±m	% изменения M от группы контроля, p < 0,05	% изменения M от I группы, p < 0,05	III группа (n = 35), стадия тяжелой (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 70%, 30% ≤ ОФВ ₁ < 50% от должного), M±m	% изменения M от группы контроля, p < 0,05	% изменения M от I группы, p < 0,05	% изменения M от II группы, p < 0,05
Жир по методу Камера 2,65±0,11 г	1,95-3,85 2,67±0,11	+2 0,5	2,57-5,34 4,01±0,12	+51 0,001	+50 0,001	4,24-8,62 6,48±0,12	+144 0,001	+142 0,001	+61 0,001
¹³¹ I-альбумин 2,73±0,20%	2,07-2,86 2,61±0,04	-4,4 0,5	2,46-3,96 3,26±0,12	+19 0,001	+25 0,001	3,27-8,96 6,27±0,10	+129 0,001	+140 0,001	+92 0,001
D-ксилоза 1,74±0,07 г	1,64-2,07 1,78±0,02	+2 0,5	1,12-1,84 1,51±0,04	-15 0,005	-18 0,005	1,56-0,60 1,05±0,04	-40 0,001	-41 0,001	-30 0,001

^{131}I -альбумина $r = 0,72 \pm 0,09$ ($p = 0,001$) — во II стадии ХОБЛ и $r = 0,86 \pm 0,18$ ($p = 0,001$) — в III стадии ХОБЛ, а также между повышением TNF- α и повышенной фекальной экскрецией жиров $r = 0,56 \pm 0,12$ ($p = 0,001$) во II стадии и $r = 0,74 \pm 0,06$ ($p = 0,001$) в III стадии ХОБЛ. Умеренная степень взаимосвязи (обратная корреляционная зависимость) установлена между повышением TNF- α и снижением экскреции D-ксилозы $r = -0,34 \pm 0,16$ ($p = 0,001$) — II стадия, возрастающая до $r = -0,46 \pm 0,12$ ($p = 0,001$) в тяжелой стадии ХОБЛ. Молекулярные механизмы действия TNF- α , по данным литературы, осуществляются через взаимодействие с его рецепторами (sTNF-R55 и sTNF-R75), что вызывает образование в клетках реактивных производных атома кислорода, активацию ряда клеточных протеаз, фрагментацию ДНК и апоптоз клетки [27]. Установлено, что TNF- α может индуцировать апоптоз в различных клеточных системах [28].

Снижение абсорбции D-ксилозы и ^{131}I -альбумина косвенно подтверждают сопряжение патофизиологических молекулярных механизмов TNF- α на морфоструктурные нарушения тонкой кишки, характеризующие патологические изменения местного клеточного компонента её слизистой оболочки. Установлено, что нарушение всасывания панкреатического происхождения не вызывает снижения абсорбции D-ксилозы [29]. Снижение абсорбции альбумина является признаком нестабильности клеточной мембраны энтероцитов, нарушением её функциональных возможностей [30]. Проведенные исследования подтверждают гипотезу, связывающую системное воспаление и трофологические нарушения у больных ХОБЛ. Снижение абсорбционной функции тонкой кишки в отношении жиров, белков, углеводов, находящееся в тесной взаимосвязи с повышенной активностью TNF- α , раскрывает один из его потенциальных механизмов при нарушении метаболического гомеостаза.

Трофологическая недостаточность больных ХОБЛ является мультифакторным состоянием со сложным механизмом, опосредованным комплексом патофизиологических процессов, ассоциированных с ХОБЛ. Нарушенная абсорбционная функция тонкой кишки является важной её составляющей.

Таким образом, у больных хронической обструктивной болезнью лёгких средне-тяжелой и тяжелой стадий установлено нарушение абсорбционной функции тонкой кишки, характеризующееся снижением абсорбции жиров, белков и углеводов. Характер и степень выраженности нарушенного всасывания коррелируют с тяжестью течения заболевания.

Установлена положительная корреляция между показателями повышенной экскреции жиров, белков, углеводов и дефицитом массы тела больных ХОБЛ, что определяет роль механизма нарушенного всасывания в развитии у них трофологической недостаточности.

Выявлена прямая корреляция высокой степени между дефицитом массы тела больных ХОБЛ и повышенной сывороточной концентрацией TNF- α $r = 0,84 \pm 0,12$ ($p = 0,001$), что является важным в понимании патофизиологических процессов заболевания и развития при этом трофологической недостаточности.

Сниженная абсорбционная функция тонкой кишки в отношении жиров, белков, углеводов, определяющаяся в тесной взаимосвязи с повышенной активностью TNF- α , сопряжена с хроническим прогрессирующим нарушением функции внешнего дыхания, характером системной воспалительной реакции и является важной составляющей в совокупности имеющихся триггерных факторов развития трофологической недостаточности у больных ХОБЛ.

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2006 г. / пер. с англ. под ред. А. Г. Чучалина. М.: Изд. Дом «Атмосфера»; 2007.
2. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body-mass, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350, N 10. P. 1005–1012.
3. Baarends E.M., Schols A.M. W.J., Slebos D.J. et al. Metabolic and ventilator response pattern to arm elevation in patients with COPD and healthy age-matched subjects // *Eur. Respir. J.* 1995. Vol. 8. P. 1345–1351.
4. Roca J., Agusti A.G.N., Alonso A. et al. Effects of training on muscle O_2 transport at $V_{O_2}max$ // *J. Appl. Physiol.* 1992. Vol. 73. P. 1067–1076.
5. Broekhuizen R., Grimbl R.F., Howell W.M. et al. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin 1{beta}-511 single nucleotide polymorphism // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. Vol. 82, N 5. P. 1059–1064.
6. Agusti A. G. N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 21, N 2. P. 347–360.
7. Gan W.Q., Man S.F., Senthilvelan A., Sin D.D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation a systematic review and a meta-analysis // *Thorax.* 2004. Vol. 59. P. 574–580.
8. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease // *Pharmacol. Rev.* 2004. Vol. 56, N 4. P. 515–548.
9. Bolton C.E., Ionescu A.A., Shiels K.M. et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 170. P. 1286–1293.
10. Hauner H., Petruschke T., Russ M. et al. Effects of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) on glucose transport and lipid metabolism of newly-differentiated human fat cells in cell culture // *Diabetologia.* 1995. Vol. 38. P. 764–771.
11. De Godoy I., Donahoe M., Calhoun W.J. et al. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 153. P. 633–637.
12. Langen R. C., Schols A. M., Kelders M. C. et al. Muscle wasting and impaired muscle regeneration in a murine model of chronic pulmonary inflammation // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2006. Vol. 35. P. 689–696.
13. Guttridge D. C., Mayo M. W., Madrid L. V. et al. NF- κ B-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia // *Science.* 2000. Vol. 289. P. 2363–2366.
14. Di Francia M., Barbier D., Mege J. L., Orehek J. Tumor necrosis factor — α levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. Vol. 150. P. 1453–1455.
15. Godoy I., Campana A. O., R. R. C. Geraldo R. R. C., C. R. Padovani C. R., Paiva S. A. R. Cytokines and dietary energy restriction in stable chronic obstructive pulmonary disease patients // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 22. P. 920–925.
16. Basyigit I., Yildiz F., Yildirim E. et al. Body mass index and serum and sputum TNF-alpha levels relation in asthma and COPD // *Tuberk. Toraks.* 2004. Vol. 52, N 3. P. 256–261.
17. Karadag F., Karul A. B., Cildag O. et al. Determinants of BMI in patients with COPD // *Respirology.* 2004. Vol. 9, N 1. P. 70–75.
18. Schols A. M. W. J., Buurman W. A., Brekel A. J. S. et al. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* 1996. Vol. 51. P. 819–824.
19. Schols A. M., Wouters E. F. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease // *Clin. Chest Med.* 2000. Vol. 21. P. 753–762.
20. Kaplan E., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation // *J. Am. Stat. Assoc.* 1958. Vol. 53. P. 457–481.

21. *Van De Kamer J.H.* The Bokkel Hunink H. and Weyer H. A rapid method for the determination of fat in feces // *J. Biol. Chem.* 1949. Vol. 177. P. 347–355.
22. *Ишмухаметов Л.И.* Радиоизотопная диагностика заболеваний органов пищеварения. М.: Медицина; 1979. С. 71–135.
23. *Беленькая Т.Ю.* Проба с d-ксилозой в оценке функции кишечника // Ученые записки мед. науки, Петрозаводский ун-т. 1970. Т. 17, № 5. С. 78–81.
24. *Schols A.M.W.J., Soeters P.B., Dingemans A.M.C.* et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993. Vol. 147. P. 1151–1156.
25. *Yamamoto C., Yoneda T., Yoshikawa M.* et al.: The relationship between a decrease in fat mass and serum levels of TNF alpha in patients with chronic obstructive pulmonary disease (in Japanese) // *Nihon. Kyobu. Shikkan. Gakkai. Zasshi.* 1997. Vol. 35. P. 1191–1195.
26. *Engelen M.P., Schols A.M., Lamers R.J., Wouters E.F.* Different patterns of chronic tissue wasting among patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Clin. Nutr.* 1999. Vol. 18. P. 275–280.
27. *Bradley J.R.* TNF-mediated inflammatory disease // *J. Pathol.* 2008. Vol. 214, N 2. P. 149–160.
28. *Petrache I., Otterbein L.E., Alam J.* et al. Heme oxygenase — I inhibits TNF- α — induced apoptosis in cultured fibroblasts // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2000. Vol. 278. P. 312–319.
29. *Fourman L.P.R.* Absorption of xylose in steatorrhea // *Clin. Sc.* 1948. Vol. 6, N 4. P. 289–294.
30. Физиология всасывания. В серии «Руководство по физиологии» / под ред. А.М. Уголева, Н.Ш. Амирова, Р.О. Файтельберг и др. Л.: Изд. «Наука», 1977. 668 с.

Статья поступила в редакцию 15 апреля 2011 г.