

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

Асанова Анна Владимировна

**Функциональные изменения тонкой кишки у больных
хронической обструктивной болезнью легких и их
взаимосвязь с метаболическим гомеостазом**

14.01.04 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

заслуженный деятель науки РФ

Эльвира Ивановна Белобородова

Томск – 2011

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа

ДСМ – дисфункция скелетной мускулатуры

ОП – остеопороз

МТ – масса тела

ТН – трофологическая недостаточность

ИМТ – индекс массы тела

МТ_ф – фактическая масса тела

МТ_р – рекомендуемая масса тела

ТГ – триглицериды

ИЛ – интерлейкин

СРБ – С – реактивный белок

СВР – системная воспалительная реакция

Оглавление

Список сокращений.....	2
Введение.....	6
Глава 1. Обзор литературы.....	14
1.1 Внелегочные или системные проявления ХОБЛ.....	14
1.2 Нарушения трофологического статуса у больных ХОБЛ.....	21
1.3 Основные патофизиологические механизмы ХОБЛ, вовлеченные в развитие системных проявлений.....	28
1.4 Лептиновая регуляция энергетического обмена при ХОБЛ и её роль для диагностики трофологических нарушений и развития энергетического дисбаланса.....	37
Глава 2. Материалы и методы исследования	
2.1. Материал исследования.....	44
2.1.1. Характеристика клинически здоровых лиц группы контроля.....	45
2.1.2. Характеристика пациентов с ХОБЛ.....	46
2.2 Методы исследования.....	48
2.2.1 Методы исследования функции внешнего дыхания.....	48
2.2.2 Методы исследования трофологического статуса.....	49
2.2.3 Методы исследования абсорбционной функции тонкой кишки.....	50
2.2.3.1 Исследования абсорбции жиров.....	50
2.2.3.2 Показатели экскреции жира химическим методом Камера у лиц контрольной группы по данным наших исследований.....	54
2.2.3.3 Исследования всасывания углеводов.....	54
2.2.3.4 Показатели экскреции D-ксилозы у лиц группы контроля по данным наших исследований.....	57

2.2.4	Метод определения триглицеридов сыворотки крови.....	58
2.2.5	Метод определения концентрации лептина сыворотки крови.....	59
2.2.6	Метод определения концентрации фактора некроза опухоли –альфа (ФНО-α) сыворотки крови.....	60
2.2.7	Статистическая обработка результатов исследования.....	61

Глава 3. Трофологический статус и функция пищеварения у больных ХОБЛ

3.1	Трофологический статус больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания.....	63
3.1.1	Характер изменений в структурных компонентах МТ больных ХОБЛ.....	68
3.2	Состояние функции пищеварения у больных ХОБЛ.....	74
3.2.1	Показатели всасывания жиров.....	74
3.2.2.	Показатели всасывания углеводов.....	76
3.2.3	Состояние жирового обмена у больных ХОБЛ по показателям триглицеридов сыворотки крови.....	78
3.2.3.1	Характер интеграции синтеза триглицеридов и жировой ткани в патофизиологических изменениях структуры МТ у больных ХОБЛ....	82
3.3	Лептиновая регуляция энергетического обмена у больных ХОБЛ	85
3.3.1	Показатели уровня лептина сыворотки крови у больных ХОБЛ в зависимости от стадии течения заболевания.....	86
3.3.2	Показатели уровня лептина сыворотки крови в сопоставлении с показателями относительного содержания жира в структуре массы тела, триглицеридами сыворотки крови в зависимости от трофологического статуса больных ХОБЛ и стадии течения заболевания.....	87

Глава 4. Функциональные связи между показателями активности системной воспалительной реакцией, трофологическим статусом больных ХОБЛ стабильного течения, показателями абсорбции жиров, углеводов.....	93
4.1 Активность системной воспалительной реакции у больных ХОБЛ в фазе клинической ремиссии в зависимости от стадии заболевания.....	95
4.2 Уровни сывороточной концентрации ФНО- α и показатели трофологического статуса больных ХОБЛ.....	97
4.3 Влияние активности системной воспалительной реакции на показатели всасывания жиров, углеводов	101
4.4 Влияние нарушенного пищеварения на состояние трофологического статуса больных ХОБЛ.....	105
Глава 5. Обсуждение результатов исследования.....	113
Выводы.....	125
Практические рекомендации.....	128
Список литературы.....	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности экономически развитых стран [234, 164], в том числе, и в России [37, 34, 7].

Комплекс патофизиологических механизмов ХОБЛ, таких как: хроническое воспаление респираторного тракта в ответ на вредные частицы, газы, курение, бактериальные агенты; не полностью обратимая бронхиальная обструкция и снижение функции внешнего дыхания; нарушение газообмена через альвеоларно-капиллярную мембрану; гипоксемия и гипоксия тканей - могут иметь немаловажное значение в формировании изменений других органов и систем. Исследованиями последних нескольких лет с убедительной очевидностью продемонстрировано, что ХОБЛ характеризуется не только патологическим бронхолегочным процессом, но и системными проявлениями,отягощающими течение и прогноз заболевания[76, 177]. К основным системным проявлениям ХОБЛ относятся: снижение трофологического статуса больных, дисфункция скелетных мышц, анемия, сердечно-сосудистые эффекты. Механизмы, лежащие в основе системных проявлений, многообразны и пока изучены недостаточно. Состояние метаболического гомеостаза является важным проблемным аспектом больных ХОБЛ, имеющим медико-социальное значение.

Снижение массы тела больных – негативный прогностический фактор, не зависимый от других маркеров тяжести ХОБЛ – $ОФВ_1$ или PaO_2 [278] . Schols А.М. и коллеги [366] установили, что прогноз больных ХОБЛ улучшается, если вес тела восстанавливается, несмотря на то, что нарушения легочных функций сохраняются на прежнем уровне. Среди причин развития синдрома трофологической недостаточности обсуждается роль повышенного базального метаболического уровня, вследствие увеличения потребления объема

кислорода дыхательными и скелетными мышцами, системного воспаления, гипоксии, лекарственных препаратов (В2 –агонистов) [47, 314]. В контексте имеющихся научно-исследовательских данных не рассматривается роль пищеварительной системы в патофизиологических механизмах нарушений метаболического гомеостаза больных ХОБЛ. Тонкая кишка выполняет ключевую роль в метаболическом гомеостазе за счет процессов пищеварения и абсорбции макронутриентов [29, 28]. После приёма пищи практически вся энергия (100%) образуется в результате окисления абсорбированных жирных кислот. Клеточные мембраны организма преимущественно состоят из липидов.

Сердечная мышца, лёгочная ткань содержат гораздо больше мембранного материала, чем другие ткани. Энергия метаболизма запасается в химических связях органических молекул. При этом, жиры обладают максимальной энергетической плотностью, давая наибольшее количество калорий в пересчете на массу. За ними в этом ряду следуют углеводы и белки [205]. Баланс поступающих в организм и расходуемых калорий не должен нарушаться. Любые метаболические расстройства, обусловленные общей патологией, резко усугубляются, если к ним присоединяется нарушение функции кишечника [205]. В свою очередь, нарушения абсорбционной функции тонкой кишки проявляется с нарушения абсорбции жиров, в тяжелых случаях углеводов, белков [27].

Лептин – главный гормон, сигнализирующий об адекватном поступлении калорий в организм и достаточном запасе жира в депо [213, 298, 137]. Лептин – гормон адипоцитов, выполняет важную роль в энергетическом гомеостазе путем передачи импульсов в ЦНС о количестве жировой ткани, запасенной в теле [36, 117, 77]. Лептин индуцирует комплексный ответ, включающий контроль над массой тела и потреблением энергии [329]. Сывороточные концентрации циркулирующего лептина коррелируют с индексом массы тела (ИМТ) людей [213, 298]. Исследованиями установлено, что у больных ХОБЛ сывороточная концентрация лептина меньше, чем у здоровых людей, несмотря

на то, что заболевание характеризуется повышенной работой дыхания (дыхательных мышц), что должно сопровождаться повышением потребления энергии, но уровень лептина коррелирует с ИМТ и % содержанием жира в теле [107].

ХОБЛ – это комплексное воспалительное заболевание, которое вовлекает множество различных типов воспаления и структурных клеток, все, из которых, обладают способностью вырабатывать воспалительные медиаторы со сложной структурой [80]. Нередко при данной патологии определяется повышение уровней сывороточной концентрации маркеров воспаления (С-реактивный белок, фибриноген, лейкоциты, провоспалительные цитокины – ИЛ 1В, ИЛ8, фактор некроза опухоли - ФНО-а) или индикаторов системной воспалительной реакции [79, 258, 75]. Выраженность воспалительного ответа у больных ХОБЛ прогрессивно увеличивается по мере прогрессирования заболевания, т.е. снижения объема форсированного выдоха за первую секунду – ОФВ₁ [75, 14]. Точные механизмы системного воспаления при ХОБЛ изучены недостаточно. Предполагается, что взаимосвязь между местным (т.е. бронхолегочным воспалением) и системным воспалением осуществляют выход стрессиндуцирующих цитокинов и свободных радикалов из бронхолегочной системы в системную циркуляцию [75]. Системные признаки заболевания, возможно, опосредуются воспалительными медиаторами [80] и цитокиноопосредованные эффекты могут быть также ответственны за механизм кахексии больных ХОБЛ [353, 138]. В некоторых исследованиях установлено, что ФНО-а играет роль в метаболических изменениях, ответственных за механизмы кахексии больных ХОБЛ [138]. Установлено, что назначение цитокинов, включая ФНО-а или ИЛ 1 приводило к быстрому дозозависимому повышению уровня сывороточного лептина [350].

В изученной нами литературе нам также не встретилось сообщений о возможной патофизиологической взаимосвязи системной воспалительной реакции с функциональными изменениями тонкой кишки и её возможной роли в метаболическом гомеостазе. Новые знания о фактах и закономерностях

патофизиологии трофологической недостаточности больных ХОБЛ оптимизируют терапию, направленную на коррекцию этого системного проявления при данной патологии.

Цель исследования.

Установить характер изменений трофологического статуса больных хронической обструктивной болезнью легких стабильной фазы течения в зависимости от степени тяжести заболевания, абсорбционной функции тонкой кишки, уровня сывороточной концентрации лептина, активности системной воспалительной реакции.

Задачи исследования:

1. Изучить у больных хронической обструктивной болезнью легких стабильной фазы течения состояние трофологического статуса в зависимости от стадии заболевания.
2. Определить у больных хронической обструктивной болезнью легких стабильной фазы течения характер изменений в структурных компонентах массы тела по показателям относительного содержания жира и уровня сывороточной концентрации триглицеридов сыворотки крови в зависимости от стадии заболевания.
3. Изучить у больных хронической обструктивной болезнью легких стабильной фазы течения абсорбционную функцию тонкой кишки в отношении основных питательных веществ – жиров, углеводов в зависимости от стадии заболевания и состояния трофологического статуса больных.
4. Исследовать у больных хронической обструктивной болезнью легких стабильной фазы течения уровень сывороточной концентрации лептина в зависимости от стадии заболевания и трофологического статуса больных.

5. Исследовать у больных хронической обструктивной болезнью легких стабильной фазы течения состояние активности системной воспалительной реакции по показателю сывороточной концентрации ФНО- α во взаимосвязи с трофологическим статусом больных и показателями абсорбционной функции тонкой кишки.

Научная новизна работы:

Впервые установлено у больных ХОБЛ стабильной фазы течения снижение абсорбционной функции тонкой кишки в отношении основных питательных веществ - жиров, углеводов, проявляющейся в среднетяжелой и тяжелой стадиях заболевания и прогрессирующей в соответствии с тяжестью его развития во взаимосвязи с развитием трофологической недостаточности.

Впервые показана взаимосвязь сниженного всасывания с истощением жировой ткани организма больных ХОБЛ и снижением сывороточной концентрации триглицеридов.

Новым является установление у больных ХОБЛ стабильного течения взаимосвязи прогрессирующего снижения уровня сывороточной концентрации лептина с истощением жировой ткани и снижением уровня сывороточной концентрации триглицеридов.

Впервые установлена у больных ХОБЛ стабильного течения взаимосвязь прогрессирующей активности системной воспалительной реакции с прогрессирующим снижением абсорбционной функции тонкой кишки в отношении основных питательных веществ и развитием трофологической недостаточности.

Впервые разработаны способы определения степени трофологической недостаточности у больных ХОБЛ по уровню сывороточной концентрации лептина, уровню стеатореи и процентного содержания жира в структуре массы тела. Новизна исследования подтверждена 5 патентами.

Практическая значимость работы

Результаты исследования показали, что определение процента дефицита должной массы тела (МТ) у больных ХОБЛ является более ранним критерием

диагностики трофологической недостаточности (ТН), в сравнении показателем индекса массы тела (ИМТ) и может быть предупредительным сигналом об изменении состояния их трофологического статуса. Результаты исследования показали, что с прогрессированием тяжести течения заболевания учащается частота и степень тяжести развития трофологической недостаточности у больных, что необходимо учитывать как в клинической картине заболевания, так и ведении больных.

Результаты измерения биоэлектрического импеданса жира в структуре МТ больных ХОБЛ показали, что нарушения в структурных компонентах массы тела диагностируются при прогрессировании тяжести течения заболевания и характеризуются истощением жирового компонента МТ.

Результаты исследования показали, что кроме вычисления ИМТ у больных ХОБЛ важно определять уровень лептина сыворотки крови, что позволит повысить точность оценки степени тяжести трофологической недостаточности.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой стадий, стабильной фазы течения, отмечается снижение абсорбционной функции тонкой кишки в отношении основных питательных веществ – жиров, углеводов, прогрессирующее в соответствии с тяжестью заболевания и приводящее к усугублению трофологической недостаточности.
2. Снижение абсорбционной функции тонкой кишки в отношении основных питательных веществ – жиров, углеводов у больных ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой стадий, развитие и прогрессирование трофологической недостаточности взаимосвязано с повышенной активностью системной воспалительной реакции по показателю сывороточной концентрации ФНО- α .

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертации были обсуждены и доложены на: Итоговой научно-практической конференции ФГОУ ВПО «Томский военно-медицинский институт» МО РФ (Томск – 2007г), 13-й Всероссийской научно-технической конференции с международным участием «Энергетика: Экология, Надежность, Безопасность» (Томск 2007), XVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Екатеринбург, 2008), на заседании проблемной комиссии по «Внутренним болезням» Сибирского государственного медицинского университета (Томск - 2007г.), IV Национальном конгрессе терапевтов (Москва – 2009г), Научной конференции с международным участием «Нейрогуморальные механизмы регуляции висцеральных органов и систем в норме и патологии» (Томск, 2009), 15-й Всероссийской научно-технической конференции с международным участием «Энергетика: Экология, Надежность, Безопасность» (Томск 2009), 18-й, 19-й научно-практической гастроэнтерологической конференции (Томск – 2010, 2011), на заседании кафедры ФПК и ППС (Томск – 2011), на проблемной комиссии: «Клиническая гастроэнтерология с уронефрологией и другими смежными специальностями» (Томск 2011).

По результатам работы опубликовано 43 печатных работы включая 9 статей в журналах из «Перечня...» ВАК РФ и 5 патентов РФ на изобретения:

1. «Способ оценки степени тяжести трофологической недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких» №2388412, 10.05.2010г.; № 2391906, 20.06.2010г.; № 2388413, 10.05.2010г.; № 2390026, 20.05.2010г.
2. «Способ оценки степени нарушения всасывания жира у больных хронической обструктивной болезнью легких» № 2388411, 10.05.2010г.

Основные положения и результаты исследования внедрены и активно используются в лечебно-диагностической работе пульмонологических отделений МКЛПМУ «Городская больница №3» и ОГУЗ «Томская областная

клиническая больница». Данные диссертации используются в учебно-педагогическом процессе при чтении лекций, проведении практических занятий на кафедре терапии ФПК и ППС СибГМУ Росздрава и на кафедре госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России.

Объем и структура диссертации:

Работа изложена на 167 листах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, Библиографический указатель содержит 39 отечественных и 341 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 5 рисунками. Диссертация изложена на русском языке.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**1.1 Внелегочные или системные проявления ХОБЛ**

Хроническая обструктивная болезнь легких занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности экономически развитых стран, в том числе, и в России, а распространенность данной патологии достигает 10% в возрастных группах старше 40 лет [34, 76, 164, 233, 152]. В настоящее время по уровню смертности ХОБЛ занимает 4-е место в мире, и согласно прогнозу экспертов Всемирной Организацией Здравоохранения, она выйдет на пятое место в 2020 году по ущербу, наносимому болезнями [177]. ХОБЛ приводит к значительному и постоянно растущему экономическому и социальному ущербу [15, 37]. Прогрессирование заболевания сопровождается развитием патологических процессов в различных органах и системах, что ухудшает качество жизни пациентов и имеет важное прогностическое значение [24]. Современная концепция хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) трактует ее как заболевание с системными проявлениями, которые в ряде случаев определяют прогноз для пациентов [164, 175].

К основным системным проявлениям ХОБЛ относятся снижение питательного статуса больных, дисфункция скелетных мышц, системное воспаление, оксидативный стресс, анемия, сердечно-сосудистые поражения, а также описаны изменения в эндокринной, костно-мышечной и нервной системах [321, 177, 179, 62, 373, 363].

Одним из важных внелегочных проявлений ХОБЛ является дисфункция скелетных мышц (ДСМ) [374, 52, 43]. Многие исследования наглядно показали, что ДСМ, вносит значительный вклад в ограничения толерантности к физической нагрузке и качеству жизни пациентов с ХОБЛ [307, 131]. Идентификация ДСМ в качестве системного эффекта заболевания имеет повышенный интерес к физиологии скелетных мышц при ХОБЛ [308, 250].

Снижение физической выносливости больных ХОБЛ объясняется, прежде всего, усиленной работой и повышенной утомляемостью дыхательной мускулатуры из-за ограничения воздушного потока [379]. Однако около половины пациентов вынуждены прекращать нагрузку из-за снижения силы и усталости скелетных мышц, в частности мускулатуры нижних конечностей [229].

Известно, что изменения мышечной силы у пациентов с ХОБЛ увеличиваются с прогрессированием тяжести заболевания [155, 250, 220]. Кроме того, было установлено, что снижение мышечной силы конечностей у пациентов с ХОБЛ способствует снижению производительности физической нагрузки, увеличению одышки и ухудшению качества жизни [245, 87, 241, 250, 342]. По данным литературы, относительно низкая прочность мышц конечностей является мощным предиктором смертности у тяжелых больных ХОБЛ [42]. Многими исследованиями было подтверждено, что выносливость мышц конечностей, ослабляется примерно на 30% у пациентов с умеренной ХОБЛ и это положительно коррелирует с индексом физической активности, $ОФВ_1$ и $РаО_2$ [282, 43].

Другим системным проявлением ХОБЛ является остеопороз (ОП), со свойственными ему осложнениями, оказывающими негативное влияние как на течение ХОБЛ, так и на качество жизни пациентов в целом [10, 85, 8]. В литературе есть указания на связь между показателями минеральной плотности кости (МПК) и выраженностью бронхиальной обструкции [88]. По данным литературы, частота остеопений и ОП у больных ХОБЛ достигает 60%, причем, по мере прогрессирования ХОБЛ, ОП выявлялся чаще [111, 9].

Убедительные эпидемиологические данные показали, что нарушение функции легких является независимым предиктором смертности от сердечно-сосудистой патологии [155, 224]. Исследования пациентов с ХОБЛ, показали наличие у них сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, аритмию, стенокардию, артериальную

гипертензию и застойную сердечную недостаточность [248, 109]. Проведенные исследования показали, что наиболее часто пациенты с ХОБЛ погибали от кардиоваскулярных причин в 42 % [93], по другим данным в 25 % случаев [234, 233]. Многочисленные исследования выявили увеличение развития сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ в 2 раза сравнительно с соответствующей популяцией без ХОБЛ [223, 95, 110]. По данным литературы, у пациентов с ХОБЛ и сердечно – сосудистой патологией с большей вероятностью развивалась застойная сердечная недостаточность по сравнению с пациентами без ХОБЛ [184]. Кроме того, было показано нарушение эндотелиальной функции коронарных сосудов и сосудов других областей при ХОБЛ [69].

Среди многочисленных внелегочных эффектов ХОБЛ системное воспаление широко изучается и рассматривается как важный ключ к пониманию болезни легких и связанных с ними системных проявлений [75, 372, 321, 222, 325]. Многие исследователи сообщают об изменениях различных воспалительных клеток и медиаторов, включая нейтрофилы, лимфоциты, белки острой фазы и цитокины [150, 144, 60, 327, 339, 20]. Имеется множество сообщений о том, что системное воспаление присутствует во время обострения ХОБЛ и в стабильную фазу заболевания: увеличение числа лейкоцитов, уровень белков острофазового ответа, цитокины, такие как интерлейкин (IL) -6, IL -8, фактор некроза опухоли (ФНО- α) и его растворимые рецепторы (TNF –R55 и TNF –R75), липополисахарид-связывающий протеин, Fas и Fas – лиганды присутствуют в периферической крови больных ХОБЛ [75, 321, 146, 353, 60, 327, 339, 280, 212, 320,25] . Другими маркерами системного воспаления в крови являются повышение лептина, эндотелина-1, катионного эозинофильного белка, миелопероксидазы, фибриногена, IL-6, α 1-антитрипсина, лейкотриенов E4 и B4 [124, 320, 212, 312, 49, 334]. Сывороточные концентрации ИЛ-6 и СРБ в течение обострений положительно коррелируют с маркерами воспаления дыхательных путей и повышаются в течение бактериальных инфекций [326,

259, 290]. Интенсивность системного воспаления увеличивается во время обострений ХОБЛ [323, 318].

Системное воспаление было замешано в патогенезе большинства системных эффектов ХОБЛ, в том числе в потере веса, дисфункции скелетных мышц, сердечно-сосудистых заболеваний и остеопорозе [370, 193, 304, 85]. В настоящее время мнения ученых противоречивы, является ли системное воспаление следствием выхода воспалительных агентов из легких в системный кровоток, или это исходно системное воспаление [321]. Возможно, что воспалительный процесс в легких может переходить в системный кровоток, способствуя общей воспалительной реакции [114, 195, 335]. Возможно также, что есть общие генетические или конституционные факторы, которые могут предрасполагать лиц с ХОБЛ как к системному, так и к легочному воспалению [164, 78]. Кроме того, хотя считается, что ХОБЛ несет ответственность за системное воспаление, существует возможность обратной причинно-следственной связи. Имеется возможность того, что системное воспаление вызывает повреждение дыхательных путей, ведущих к ХОБЛ [136]. Вместе с тем, имеются множество наблюдений, позволяющих сделать вывод о том, что системное воспаление имеет иное происхождение [51]. Так в многочисленных исследованиях было показано, что обострения ХОБЛ сопровождаются активацией локального воспаления в легочной ткани [326]. Вместе с тем увеличение концентраций в периферической крови маркеров воспаления свидетельствует о том, что обострения связаны с системной воспалительной реакцией [326, 190]. Некоторые из этих факторов не просто являются “маркерами”, но играют большую роль в патогенезе внелегочных проявлений ХОБЛ.

Существует множество фактов, свидетельствующих о том, что ХОБЛ связана с системным воспалением [75]. Так, WQ Gan и соавт. [75] рассмотрели 14 оригинальных исследований, в которых сообщалось о связи между ХОБЛ, ОФВ1 и уровнем различных системных воспалительных маркеров [75]. Этот анализ показал, что снижение функции легких достоверно коррелирует с

повышенным уровнем системных маркеров воспаления. Последующие исследования, проведенного той же группой отметили, что активность курения и снижение ОФВ1 независимо способствуют повышению уровня системных воспалительных маркеров [162].

J.H. Vernooy и коллеги, а также J.R. Hurst и его коллеги, не смогли показать отношения между значениями ФНО- α и ИЛ-8 в индуцированной мокроте и плазме, предполагая, что системное воспаление при ХОБЛ не связано с воспалением легких у этих пациентов [290, 222].

D.D. Sin и S.F. Man показали, что у людей с тяжелой обструкцией дыхательных путей уровень циркулирующих нейтрофилов, тромбоцитов, фибриногена и СРБ, был заметно выше, чем у участников без обструкции дыхательных путей, а также отношение между показателями функции легких и системными воспалительными маркерами было статистически значимым [304]. Более позднее исследование с участием 102 пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ подтвердило, что снижение ОФВ1 было связано с системным воспалением, о чем свидетельствует увеличение плазменных уровней ИЛ-6 и СРБ [284]. Как и почему при ХОБЛ развивается системное воспаление в настоящее время, является неопределенным и требует дальнейшего изучения.

Все чаще признается, что ХОБЛ имеет значительные системные последствия [53]. Важную роль в этих системных проявлениях играет окислительный стресс [207]. Растущее признание роли окислительного стресса в патогенезе ХОБЛ было оценено не только в легких, но и в периферической крови [283]. Считается, что окислительный стресс представляет собой один из ключевых патогенетических механизмов в развитии ХОБЛ [291, 227]. Многочисленные исследования показали повышенную экспрессию маркеров окислительного стресса в легких и в системной циркуляции у больных ХОБЛ [227, 75, 296, 229, 147, 149]. Маркеры окислительного стресса возрастают при обострении ХОБЛ, и у пациентов с очень тяжелой формой этого заболевания [263]. В то же время, антиоксидантные механизмы ослабляются у

этих пациентов, о чем свидетельствует снижение деятельности глутатиона в легких, восстановленного глутатиона пероксидазы в эритроцитах и низкий антиоксидантный потенциал в плазме во время обострений ХОБЛ [262,283]. Кроме того, была выявлена прямая корреляция $ОФВ_1$ с уровнем антиоксидантов крови [55]. А уровень продуктов перекисного окисления липидов, измеряемые по малоновому диальдегиду, было обратно пропорционально степени обструкции дыхательных путей [281]. С другой стороны, более поздние исследования не нашли значительной корреляции между содержанием антиоксидантов в плазме и легочной функцией у пациентов с ХОБЛ [283]. Установлено, что при ХОБЛ, нейтрофилы периферической крови выделяют значительно больше активных форм кислорода, чем у здоровых субъектов, и этот процесс увеличивается при обострении заболевания, что так же свидетельствует в пользу истощения антиоксидантного потенциала плазмы, и повышении системного окислительного стресса [283]. Еще одним доказательством постоянного системного окислительного стресса у пациентов с ХОБЛ, было предоставлено нахождение в моче 8 изопростана, образованного при перекисном окислении арахидоновой кислоты, которая выделяется с мочой у пациентов с ХОБЛ [103].

В литературе есть указания на то, что различные аспекты деятельности нервной системы могут быть нарушены у пациентов с ХОБЛ. Было показано, что биоэнергетический метаболизм мозга меняется у этих пациентов [100]. Остается неясным, представляет ли это физиологическую адаптацию к хронической гипоксии, как это происходит на высоте [333], или же она может считаться еще одним системным эффектом ХОБЛ, опосредованной другими неизвестными механизмами. Другой потенциальный системный эффект ХОБЛ на центральную нервную систему связан с высокой распространенностью депрессии у этих пациентов [364, 253]. Было показано, что ФНО- α , другие цитокины и молекулы, такие как оксид азота, были вовлечены в патогенез депрессии у нескольких экспериментальных моделей [348, 119]. Лучшее

описание этих вопросов может открыть новые терапевтические возможности при ХОБЛ.

Вопреки всеобщему учению, недавние исследования показали, что существует высокая распространенность анемии у пациентов с ХОБЛ, в пределах 15-30% пациентов, особенно у пациентов с тяжелыми заболеваниями, в то время как полицитемия встречается относительно редко, около 6% [275, 169, 63]. Считается, что анемия является независимым фактором риска снижения функциональных возможностей и повышения смертности больных ХОБЛ [337, 62]. Уровень гемоглобина сильно и независимо связаны с повышением функциональной одышки и снижением толерантности к физической нагрузке и, следовательно, вносит важный вклад в функциональные возможности, а также низкое качество жизни [169, 73]. Анемия обычно нормохромная нормоцитарная, характерный тип заболевания при хроническом воспалении и, как выявлено, устойчива к воздействию эритропоэтина, концентрация которого повышена у этих пациентов [275].

В литературе встречаются данные о существенных изменениях функции эндокринной системы у больных ХОБЛ. Так, отмечены изменения в концентрации гормона роста, гормонов щитовидной железы, анаболических гормонов, тестостерона и лептина; последний особенно изменен при развитии синдрома ночного апноэ [182].

Крупные исследования населения показывают рост распространенности сахарного диабета среди больных ХОБЛ [274, 104]. Некоторые авторы связывают развитие сахарного диабета 2-го типа у больных ХОБЛ с системным воспалением, доказательством этому является более высокие концентрации СРБ, фибриногена, ИЛ-6 и ФНО- α по сравнению с лицами без ХОБЛ [112, 316, 192, 251]. Провоспалительные цитокины, включая ФНО- α и ИЛ-6, вызывают резистентность к инсулину путем блокирования передачи сигналов через рецепторы инсулина и повышают риск развития диабета 2 типа [192, 251]. Метаболический синдром также более распространен среди пациентов с

ХОБЛ, отражающий сочетание диабета и сердечно-сосудистых заболеваний с обструкцией дыхательных путей [238]. Из других эндокринных нарушений были описаны случаи дисфункции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у больных ХОБЛ [181, 133].

1.2 Нарушения трофологического статуса у больных ХОБЛ

Одним из проблемных вопросов клинического течения ХОБЛ является изменение в питательном статусе больных, с тенденцией развития трофологической недостаточности (ТН), которая выявляется, по данным литературы, в 10 – 15% случаев в легкой и среднетяжелой степени и в 50 % случаев при тяжелом течении [273, 322, 321, 313, 120, 142, 256]. По мнению других авторов, количество пациентов с ТН составляет 20-30% со стабильным течением ХОБЛ и может достигать 50% госпитализированных пациентов с обострением заболевания [126]. Снижение питательного статуса у больных ХОБЛ отрицательно воздействует на дыхательную и скелетную мускулатуру [115], является одной из причин развития костного ремоделирования [33, 72, 197, 111, 85], ассоциируется с увеличением частоты нарушений ритма сердца [19], декомпенсаций легочного сердца [153, 308], снижает качество жизни больных [86], способствует прогрессированию заболевания, увеличивает риск летальных исходов [254]. С учетом важности этого показателя для течения и прогноза ХОБЛ, относительно недавно, пересмотрены методы клинической оценки больных. В. Celli и коллеги [332] разработали шкалу BODE, в которой, одним из оценочных параметров тяжести заболевания, включен индекс массы тела (ИМТ) [40]. Трофологический статус – совокупный показатель, отражающий количество массы тела, совокупность структурных компонентов массы тела, а также метаболические процессы, обеспечивающие устойчивый гомеостаз. Масса тела (МТ) – один из важнейших показателей трофологического статуса. Тем не менее, изменения в структурных компонентах мышечной и жировой тканей могут происходить при ХОБЛ даже в отсутствие клинического снижения веса [321]. Обнаружение таких изменений

в статусе питания требует сложных исследований, таких как биоэлектрический импеданс, измерение двойной энергии поглощения рентгена [321, 91, 89, 257, 127]. Однако это важно, так как помогает диагностировать ТН на ранних фазах ее развития и требует различного подхода в питательной поддержке.

Потерю веса, которая является общим проявлением у пациентов с ХОБЛ, наблюдали с девятнадцатого века, в первую очередь у пациентов с эмфиземой и у тех, кто получал долгосрочное лечение кортикостероидами [305]. Так же снижение веса связывали с несколькими факторами, включая увеличение расхода энергии, снижение потребления пищи, дисбаланс между синтезом и разрушением белков, и другими менее изученными факторами [305]. Другое упоминание в литературе об ассоциации между низкой массой тела и смертностью было в 1967 году, когда E. Vandenberg продемонстрировал 50% смертность и пятилетнее выживание у пациентов с ХОБЛ и потерей веса, по сравнению с 20% среди пациентов со стабильным весом [358].

В исследовании проведенном D.O. Wilson и его коллегами, около 43% пациентов с эмфиземой весили менее 90% от их идеального веса, в то время как этот показатель составлял лишь 3% среди пациентов с хроническим бронхитом [368].

По некоторым данным, снижение обезжиренной массы тела наблюдалось у 20% пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ и 35% у пациентов, принимающих участие в легочной реабилитационной программе [276]. В Испании, J. M. Pascual и коллеги [56] сообщили о нарушениях питания у 53% пациентов (избыточным весом в 46,6% и недоедания в 6,6%) и отметили, что ИМТ был параметром, который лучше всего предсказывал ОФВ1. В другом исследовании испанский ученый J.J. Soler и соавт. сообщили о низком весе тела у 19,1% обследованных пациентов, мышечной атрофии у 47,2%, истощение висцерального белка у 17,4%, а истощение жира у 19,1%. Из пациентов с нормальным весом, 62,9% имели атрофию мышц [276].

Согласно данным многочисленных исследований, ИМТ является независимым прогностическим фактором при ХОБЛ с четкой связью между уменьшением массы тела и ростом смертности и, что эта ассоциация была сильнее на более поздних стадиях заболевания [254, 366, 278, 358, 368, 130]. Данные наблюдений показывают, что у тех, кто способен набирать вес улучшается прогноз [278, 279]. Интересно, что его прогностическое значение не зависит от других, более традиционных показателей, таких как ОФВ₁ или РаО₂ [366, 232]. Некоторые доклады содержат доказательства того, что потеря веса негативно сказывается на распространенности и исходе обострений ХОБЛ [48, 256]. Наблюдениями эпидемиологических исследований подтверждается, что влияние ИМТ на смертность может иметь обратную связь между фактической массой тела и смертностью и прямую связь между массой жира и смертностью [247, 90].

Наблюдениями ретроспективного эпидемиологического исследования установлено, что у мужчин риск развития ХОБЛ обратно пропорциональный к исходному ИМТ, даже после поправки на другие факторы, в том числе курение, возраст и ОФВ₁ [170, 74]. Несколько исследований показали ассоциацию между недоеданием и функциональными нарушениями у пациентов с ХОБЛ [254, 217, 368].

Считается, что потеря веса способствует заболеваемости, нетрудоспособности и инвалидизации пациентов с ХОБЛ [254, 366]. Качество жизни, безусловно, хуже у истощенных лиц [342], уровень смертности также выше, чем у лиц с адекватным питанием [368]. Считаются, что пациенты недоедают, если их вес <90% от идеального веса или их вес/рост² отношение меньше 20kg/m² [369].

Показано что, недоедание снижает диафрагмальную массу и способствует снижению прочности и сопротивления дыхательных мышц [217]. Следовательно, пациенты, которые теряют вес, имеют большую одышку, больше степень захвата воздуха, и большее ограничение физической нагрузки,

чем те, у кого имеется стабильный вес [64]. Недоедание было связано с более высокой восприимчивостью к инфекциям, отчасти из-за уменьшения клеточного иммунитета, снижения секреторного IgA, снижения функции альвеолярных макрофагов и роста бактериальной колонизации [216].

По данным литературы, у больных ХОБЛ с кахексией выявлены нарушения вегетативной нервной системы и нейроэндокринной функции. Однако патофизиологические механизмы этих явлений плохо изучены [170, 254, 217].

Причины снижения веса, истощение обезжиренной и жировой массы не ясны, хотя известно, что имеет место увеличение метаболизма и снижение потребления калорий [232], тканевая гипоксия [321], системное воспаление, влияние цитокинов, таких как интерлейкины и ФНО- α [198, 98], окислительный стресс [321], лекарственные препараты [255] и сидячий образ жизни [321, 308, 250], которые могут иметь отношение к патогенным факторам.

В литературе большое внимание уделяется цитокин-опосредованным метаболическим расстройствам, как кандидатам, ответственным за кахексию у больных ХОБЛ [353, 137, 21]. Было высказано предположение, что ФНО- α плеiotропный цитокин, вызывающий кахексию [201], играет определенную роль в метаболических изменениях, связанных с хроническими заболеваниями, такими как рак, муковисцидоз [271], застойная сердечная недостаточность [311], и ХОБЛ [353, 138]. Также показано, что ФНО- α связан с потерей белка, в том числе скелетной мускулатуры и уменьшением жировой ткани [259, 75, 61, 374]. Было показано, что уровень циркулирующего в периферической крови ФНО- α увеличивается у больных ХОБЛ с потерей веса [353, 138, 146, 102], предполагая, что активация системы ФНО- α была связана с кахексией, наблюдаемой у больных ХОБЛ. Ряд авторов показали, что уровень ФНО- α был увеличен при стабильном течении ХОБЛ у больных с потерей веса, а также продемонстрировали, что уровень ФНО- α имел отрицательную корреляцию с фактической массой тела (МТ_ф) [338, 107, 378].

Некоторые исследования показали прямую связь между уровнями ФНО- α и метаболизмом, в то время как другие заявили об ассоциации между скоростью метаболизма и повышенным уровнем белков острой фазы [146, 189]. В одном из исследований у пациентов с гиперметаболизмом и остро фазовым ответом было значительно меньше содержания жира, чем у пациентов с гиперметаболизмом без остро фазовой реакции, несмотря на сопоставление ИМТ, это говорит о том, что системное воспаление может привести к гиперметаболизму и вызывать катаболический ответ [146].

Считается, что потеря веса происходит при наличии отрицательного энергетического баланса, то есть, когда расход превышает потребление. Кроме того, потеря мышечной массы происходит, когда катаболизм белка превышает синтез [278, 142]. Имеются данные об увеличении относительного состояния гиперкатаболизма, у больных ХОБЛ, вызванного увеличением расхода энергии покоя [21, 166]. Увеличение этой переменной у пациентов с ХОБЛ, является многофакторной по происхождению, и причины включают в себя увеличение работы дыхания, наличие системного воспалительного ответа, и использование β 2-агонистов. Было показано, что использование β 2-агонистов у здоровых людей вызывало увеличение метаболизма на 8% и что это увеличение зависело от дозы препарата [47].

В настоящее время более общепринятой точкой зрения является то, что повышенный расход энергии покоя, выявленный у этих пациентов, связан с деятельностью цитокинов [166]. Ряд исследователей сообщают о росте концентрации ФНО- α , провоспалительного посредника, который вмешивается в патогенез недоедания двумя способами: во-первых, снижение потребление энергии; а во-вторых, за счет увеличения выпуска цитокинов, которые способствуют мобилизации аминокислот, стимулируя тем самым катаболизм белка и, следовательно, увеличение расходования энергии покоя [353].

Не существует единого мнения о том, являются ли определяющими факторами в общем объеме расходов энергии другие два компонента от общего объема расходов энергии (диета-индуцированный термогенез и расход энергии, связанный с физической деятельностью). Вторым компонентом в энергетическом балансе - это сокращение потребления пищи. Несколько исследований клинически стабильных пациентов показали, что пищевой рацион был эквивалентен, или превысил ежедневные потребности [313, 141]. Например, потребление калорий пациентами с ХОБЛ нормальное или даже повышено - их метаболизм, как правило, увеличивается, в то время как он уменьшается у истощенных пациентов [346, 176], и их ответ на питательную поддержку часто плохой [346, 257]. Причины этих отклонений питания неясны. Как уже упоминалось выше, снижение потребления калорий не наблюдается у этих больных, за исключением эпизодов обострения их болезни [297]. Тем не менее, диетическое потребление относительно ниже среди пациентов со сниженным весом, это явление связано с несколькими причинами: сокращение насыщенности кислородом при глотании и жевании, наличие уплощения диафрагмы, сжатия желудка и чувство быстрого насыщения, или, наоборот, растянутый живот, который сжимает легкие и снижает функциональную остаточную емкость [361].

Хотя недоедание пищи не является определяющим фактором у больных ХОБЛ, эта возможность должна, тем не менее, быть принята во внимание. Ниже приведены некоторые другие факторы, которые могут привести к недоеданию у больных ХОБЛ: снижение поглощения пищи, гемодинамические и гормональные нарушения, а также увеличение концентрации лептина, выделяемого в ответ на различные воспалительные цитокины, продуцируемые альвеолярными макрофагами в присутствии гипоксии [154, 84, 313]. Недоедание в первую очередь влияет на содержание белка, но содержание жира также уменьшается. Есть исследования, показывающие, что сокращение массы свободного жира может наблюдаться даже у пациентов с нормальным весом [273]. С морфологической точки зрения потеря жира и белка приводит к

большим нарушениям в легких - удлинение воздушного пространства, утончение перегородки, и истончение межальвеолярного пространства. Эти изменения обусловлены увеличением протеолитической активности и уменьшением содержания коллагена и может быть частично обратимо, если пациент адекватно питается [154, 84, 313].

В одном из исследований было показано снижение альбумина, общего белка и общего холестерина, по мере увеличения тяжести ХОБЛ. Снижение общего количества белка и альбумина может быть из-за недоедания или воспаления [341, 96, 230]. Снижение уровня общего холестерина может быть более значительным, чем абсолютные величины. Концентрация коррелирует с уменьшением альбумина, транстретина, железа, цинка и витаминами А и Е и белково-калорийным недоеданием [255].

По данным других источников, потеря мышечной массы наблюдается у 20-40% больных ХОБЛ [198]. Оценка состава тела показала, что потеря мышечной массы может быть основной причиной потери веса у этих пациентов [151, 240, 370, 306, 321]. Атрофия мышц может также возникать при нормальном весе. Эти нарушения связаны с периферийной мышечной слабостью, снижением мышечной массы, нарушением функциональной и физической работоспособности, увеличением в продолжительности пребывания в стационаре, ухудшением симптомов заболевания и качества жизни [276].

Считается, что легочное воспаление или тканевая гипоксия может способствовать потере веса либо непосредственно через воспалительные посредники или через посредники катаболического метаболизма [314, 146]. Поддержкой этой теории является наличие различных воспалительных посредников, выделяемых в дыхательные пути [123, 289, 295]. Причинно-следственная связь между воспалительным статусом и поддержанием веса при ХОБЛ остается недоказанной, хотя ФНО- α был вовлечен в качестве фактора потери веса [146, 138, 353]. Ситуация с ХОБЛ может быть аналогична, что и

при муковисцидозе, где потеря веса связана с устойчивой катаболической реакцией, связанной с хроническим воспалением и аномальной легочной механикой [354, 292, 105].

Считается, что низкая фактическая масса, а не низкая общая масса тела может быть критическим параметром прогностического значения при ХОБЛ [241]. Кроме того, исследования проведенные С.Т. Bolton и коллегами показало, что потеря фактической массы связана с потерей плотности костной ткани приводящей к остеопорозу [72, 306].

Таким образом, проблемные аспекты нарушения трофологического статуса у больных ХОБЛ свидетельствуют о необходимости изучения, как патофизиологии, так и непосредственно механизмов развития недостаточности питания.

1.3 Основные патофизиологические механизмы ХОБЛ, вовлеченные в развитие системных проявлений

В литературе рассматриваются несколько механизмов, отвечающих за изменения, наблюдаемые при ХОБЛ, это окислительный стресс, воспаление и апоптоз [228], относительный вклад каждого из этих механизмов меняется и, возможно, объясняет различные формы заболевания.

Большая роль в патогенезе системных проявлений ХОБЛ была приписана окислительному стрессу, потому что, помимо причинения прямого ущерба дыхательным путям, окислительный стресс вызывает и обостряет другие механизмы, упомянутые ранее [225, 229, 227, 228, 283, 219, 178, 301, 302, 265]. Окислительный стресс может воздействовать при ХОБЛ через многие биологические эффекты, в том числе повреждение клеток, окисление и нитрование белков, изменение в экспрессии генов, стимуляции слизистой секреции, инактивации антипротеаз, экспрессии провоспалительных медиаторов, реконструкции кровеносных сосудов, и увеличение апоптоза [226]. Одним из маркеров легочного и системного окислительного стресса является 8-

изопростан [246, 263], биологическим действием которого является сокращение гладких мышц бронхов, поэтому 8-изопростан, согласно сообщениям, является одним из медиаторов обратимого компонента бронхиальной обструкции наблюдаемой у большинства пациентов с ХОБЛ [294].

Есть свидетельства того, что дисбаланс между протеазами и эндогенными антипротеазами играет важную роль в патогенезе ХОБЛ [261]. Среди факторов, которые способствуют такому дисбалансу, является окислительный стресс [79, 261]. Продукты перекисного окисления липидов, такие, как реактивные соединения тиобарбитуровой кислоты и другие, увеличены в мокроте больных с ХОБЛ и имеют отрицательную корреляцию с $ОФВ_1$ [229]. Сообщается, что продукты перекисного окисления липидов также увеличиваются в плазме курильщиков с ХОБЛ, особенно в периоды обострения [81]. Окислительный стресс и хроническое системное воспаление являются одними из факторов, связанными механизмами, которые генерируют системные проявления (например, потеря веса и дисфункция скелетных мышц) наблюдаемые у пациентов с ХОБЛ [81].

Так окислительный стресс, который происходит при ХОБЛ, может быть связан с кахексией и потерей обезжиренной массы тела [242]. В литературе имеются данные о том, что окислительный стресс может привести к апоптозу в скелетных миоцитах, который в свою очередь приводит к атрофии мышц [168, 252, 221]. Показано, что окислительный стресс влияет на молекулярные механизмы, вовлеченные в провоспалительную экспрессию генов [283], тесно связан с гибелью клеток [355, 139, 231, 377] и, кроме того, окислительный стресс лежит в основе процесса старения, который может понизить порог вредного воздействия сигаретного дыма [317, 349].

В заключение можно сказать, что в настоящее время имеются значительные доказательства системного окислительного стресса у пациентов с ХОБЛ, но патогенетические механизмы его до конца не раскрыты.

Происхождение системного воспаления в настоящее время у пациентов с ХОБЛ изучено недостаточно, считается, что несколько путей могут быть вовлечены. Для того чтобы объяснить системные эффекты воспаления, были предложены несколько механизмов: системное распространение медиаторов воспаления из легочного русла, тканевая гипоксия, образование продуктов реакции индуцированных бактериальным липополисахаридом во время обострений, курение, легочная гиперинфляция, дисфункция скелетных мышц и костного мозга [372, 51]. Курение вызывает вялотекущее системное воспаление и эпителиальную дисфункцию, являясь фактором риска для ХОБЛ [51, 362, 65]. В происхождение системного воспаления принят во внимание процесс старения, ускоренного от курения и обратная линейная связь между концентрацией СРБ и уровнем ОФВ₁, это говорит о том, что системное воспаление может быть связано с ранними изменениями легочной функции [51]. Что касается гиперинфляции, было показано, что это явление может стимулировать продукцию цитокинов на легочном уровне, которое в свою очередь способствует системному воспалению [360]. Костный мозг может также быть замешан в системном воспалении, потому что на его уровне производятся воспалительные клетки, наличие которых стимулируется курением и загрязнением воздуха [128, 328]. В течение последнего десятилетия, в нескольких исследованиях системных проявлений ХОБЛ сообщалось о повышенных уровнях циркулирующих медиаторов воспаления. Так, А.М. Schols и его коллеги продемонстрировали повышенный уровень СРБ и липополисахарид связывающего белка у пациентов со стабильной ХОБЛ [146]. В других исследованиях было показано увеличение концентрации в плазме фибриногена, реагента острой фазы, который связан со снижением функции легких и повышением риска развития ХОБЛ независимо от курения [54, 239, 190, 136]. По данным некоторых исследований выявлено увеличение количества активированных тромбоцитов, которые в свою очередь увеличивают производство медиаторов воспаления [145].

Многочисленные исследования показали повышение уровня ФНО- α в периферической крови больных ХОБЛ, как маркера системного воспаления [32, 191, 222, 327, 146, 319, 353, 280]. Некоторые исследования выявили повышение ФНО- α у больных ХОБЛ с кахексией [138]. Показано, что ФНО- α является мощным провоспалительным цитокином, проявляющим свою деятельность, взаимодействуя с двумя структурно связанными, но функционально различными, трансмембранными рецепторами - TNF-R55 и TNF-R75 [50]. Значительный рост уровня циркулирующих рецепторов sTNF-R55 и R75-sTNF был продемонстрирован у больных ХОБЛ, что может отражать увеличение воспалительного статуса пациентов [222, 146, 107, 319]. Считается, что увеличение ФНО- α в системной циркуляции было вовлечено в качестве механизма системного воспаления, кахексии, атрофии скелетных мышц и слабости у больных ХОБЛ [344]. Так, длительный прием ФНО- α у животных приводит к кахексии, анемии, лейкоцитозу и инфильтрации нейтрофилов в органах, таких, как сердце, печень и селезенка [344]. Повышение уровня циркулирующего ФНО- α может стимулировать липолиз и приводить к истощению жировой ткани [135].

Показано, что хроническая бактериальная колонизация также может внести существенный вклад в более высокие уровни воспалительных медиаторов, даже у клинически стабильных пациентов с ХОБЛ [173]. Еще одним объяснением повышенного уровня медиаторов воспаления может быть хроническая гипоксемия. Так, Takabatake и соавт [339] выявлена обратная корреляция между артериальным давлением кислорода (P_a, O_2), циркулирующим ФНО- α и растворимыми sTNF-R75 и предположили, что системная гипоксемия у пациентов с ХОБЛ связана с активацией ФНО- α системы в естественных условиях. Кроме того, значимая взаимосвязь была обнаружена между недостатком и поставкой кислорода и уровнями ФНО- α в периферическом кровообращении, подчеркивая роль тканевой гипоксии в системном воспалении [330]. Некоторые авторы сообщают об образовании

острофазовых белков, индуцированных цитокинами, такими, как IL-6 и ФНО- α у больных ХОБЛ [327, 194, 353, 60, 339].

Другой возможный механизм, это участие местной легочной воспалительной реакции в системном воспалении [222]. По некоторым данным, сравнение уровней sTNF-R и IL-8 в мокроте и плазме не выявили прямой корреляции, тем самым предполагая, что системный воспалительный ответ у больных ХОБЛ не связан с переходом воспалительных посредников из легких в системную циркуляцию, а, скорее, это местные и системные воспалительные процессы регулируются по-разному [171].

Многие исследователи отмечают изменения в различных воспалительных клетках, включая нейтрофилы и лимфоциты, моноциты в периферической крови больных ХОБЛ [80, 45, 287]. Так была показана активация нейтрофилов периферической крови у больных ХОБЛ, которые находились в стабильном клиническом состоянии [150, 144]. Согласно данным некоторых авторов, есть обратная корреляция между количеством нейтрофилов в системной циркуляции и $ОФВ_1$ [340]. Как следствие клеточных воспалительных изменений, разные авторы сообщают об изменениях оксидантно/антиоксидантного баланса в системном кровотоке [283]. Дальнейшие исследования необходимы для оценки присутствия этих системных изменений как части устойчивого состояния при ХОБЛ.

Одним из патогенетических механизмов, вовлеченных в системные проявления ХОБЛ, является нарушение баланса между апоптозом и регенерацией тканей. Были продемонстрированы изменения в виде апоптоза или апоптотических сигналов в системном кровотоке у пациентов ХОБЛ [66]. Описана повышенная склонность к апоптозу периферических Т-клеток крови при ХОБЛ, что способствует нарушению иммунной реакции на инфекционные организмы, способствующие высокой частоте инфекционных обострений ХОБЛ [188]. Это сопровождается высвобождением нескольких медиаторов, участвующих в индукции апоптоза Т-клеток, таких как ФНО α /TNFR1 и Fas.

Авторы предположили, что более высокие показатели Т-клеточного апоптоза приводят к несбалансированному гомеостазу, неисправным механизмам обновления клеток и хронизации воспалительной реакции. N. Takabatake и коллеги описали повышение уровней ФНО- α и sTNF-R55 и R75 (индукторов апоптоза) в сыворотке крови больных ХОБЛ, при этом увеличения плазменных уровней ингибиторов апоптоза не наблюдалось [108]. Другие авторы описали значительное увеличение ингибиторов апоптоза в плазме крови у тяжелых больных ХОБЛ по сравнению с пациентами с легкой или умеренной ХОБЛ [60]. Считается, что активация апоптоза также задействована в механизме атрофии мышечных волокон у больных ХОБЛ имеющих низкую массу тела [374, 306]. Некоторые авторы указывают на участие апоптоза в развитии остеопороза у больных ХОБЛ [197]. Значимость апоптоза в развитии системных проявлений до конца не изучена и требует дальнейших исследований.

Патогенетические механизмы развития таких системных проявлений ХОБЛ, как ДСМ, остеопороз, сердечно-сосудистые проявления многофакторны и пока изучены недостаточно.

Так, считается, что ДСМ при ХОБЛ характеризуется двумя различными, но, возможно, связанными между собой явлениями: потеря мышечной массы и дисфункция мышц [268]. Одной из причин развития ДСМ, описанной в литературе, является применение ГК для лечения ХОБЛ, которые вызывают атрофию и значительное снижение прочности вентиляционных мышц и мышц конечностей у больных ХОБЛ [116]. Другая возможная причина ДСМ, это снижение физической активности, которая вызывает изменение пропорции волокон I типа, ослабление мощности окислительных ферментов, атрофию волокон, снижение уровня антиоксидантных ферментов и снижение плотности капилляров [157, 208, 269]. ХОБЛ развивается обычно в преклонном возрасте, в связи с чем, приняты во внимание селективные эффекты старения. Так, в мышцах конечностей у людей старшего возраста значительно больше жира и соединительной ткани, чем у более молодых людей [218].

Установлено, что длительное воздействие гипоксии связано со значительным сокращением силы и выносливости скелетной мускулатуры, увеличением мышечной атрофии и нарушением деятельности митохондриальных ферментов цикла Кребса [132, 309]. Считается, что курение само по себе, независимо от наличия ХОБЛ, вызывает атрофию скелетных мышц, в результате ингибирования синтеза белков [267, 310].

Считается, что ослабление выносливости мышц у больных ХОБЛ связано с развитием окислительного стресса в мышцах и снижением питательного статуса, который может способствовать ДСМ [268, 143].

Было показано участие медиаторов воспаления в ДСМ. Так, сила четырехглавой мышцы отрицательно коррелирует с уровнем сывороточного IL8, IL6 и ФНО- α у пациентов с ХОБЛ [249, 359, 356, 222]. Показано, что ФНО- α способствует атрофии мышц, вызывая апоптоз, уменьшает окислительный потенциал скелетных мышц, подавляя митохондриальный биогенез, и оказывает тормозящее действие на мышечную сократимость [345, 343, 288, 344,367].

Механизмы, лежащие в основе отношений между ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями, остаются неясными. Очевидно, что курение табака и пожилой возраст больных являются общими факторами риска для ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний.

Считается, что одним из центральных звеньев патогенеза сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ, является стойкое системное воспаление [184, 304, 52]. Показано, что при воспалительных состояниях, таких как ХОБЛ, эндотелий вызывает экспрессию молекул адгезии на своей поверхности, которые способствуют оседанию циркулирующих лейкоцитов на поврежденной поверхности эндотелия и, соответственно, вызывают воспалительную реакцию [140]. Во время обострения заболевания обнаруживается большое число воспалительных клеток и цитокинов в сосудистой стенке [46, 262]. В атеросклеротических бляшках периферических

сосудов имеются признаки воспаления, подобны тем, что происходят в сосудах легких у пациентов с ХОБЛ [375]. Несколько крупномасштабных проспективных исследований показали повышенные концентрации СРБ у больных ХОБЛ, который является предиктором кардиоваскулярного риска и смертности [277]. Предполагается, что СРБ может быть прямо вовлечен в атерогенез и развитие дисфункции эндотелия [380, 112].

Важным фактором в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у больных со стабильной ХОБЛ, является нарушение реактивности сосудистой стенки и функции эндотелия [121]. Жесткость артериальной стенки, увеличивается у пациентов с ХОБЛ [186, 71, 70].

Сообщается о существенной роли компонентов РААС в патогенезе сердечно-сосудистых изменений у больных с ХОБЛ. Показано, что в условиях гипоксии повышается содержание ангиотензинпревращающего фермента в сосудах легких, увеличивается его активность, что, возможно, играет роль в развитии системной АГ [12, 16, 13]. Многие авторы указывают на влияние оксидативного стресса при ХОБЛ, который приводит к повреждению сосудистой стенки и формированию эндотелиальной дисфункции [150, 291]. Описано влияние сигаретного дыма, способствующего воспалению, окислительному стрессу и эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ [59].

Таким образом, не вызывает сомнения наличие общих патогенетических механизмов при ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии, таких как системное воспаление, эндотелиальное повреждение, нарушение баланса оксидативных и антиоксидантных систем [304]. Необходимо продолжение углубленных исследований с выявлением возможных механизмов формирования АГ и увеличения сердечно-сосудистого риска при ХОБЛ.

Среди основных факторов риска развития ОП при ХОБЛ могут обсуждаться курение, низкая масса тела, дефицит витамина D, гипогонадизм, гипомобильность, системное воспаление, глюкокортикоидная терапия [10, 85,

88]. При всем разнообразии патогенетических механизмов ОП при ХОБЛ, одним из факторов риска может быть назначение ГК [129, 165]. Данные многочисленных исследований показали высокую частоту вертебральных переломов у больных ХОБЛ на фоне приема ГК [129, 315, 209]. Имеется взаимосвязь между риском переломов бедра и использованием β_2 агонистов [357].

Кроме того, предиктором развития ОП у больных ХОБЛ может являться низкий ИМТ [111]. Известно, что показатели МПК прямо коррелируют с ИМТ [85]. Наиболее низкие показатели МПК отмечались у больных ХОБЛ с ИМТ ниже средней нормы [88]. Показано, что курение является общим фактором риска развития ХОБЛ и ОП. Так, МПК у курящих на 12% ниже по сравнению с некурящими [35]. Считается, что снижение уровня неактивной формы витамина D происходит из-за того, что многие больные ХОБЛ, из-за выраженной дыхательной недостаточности, практически не выходят из дому и лишены солнечного света. Другим фактором риска развития ОП у больных ХОБЛ, является снижение уровня половых гормонов, которое развивается при различных хронических заболеваниях, применении медикаментозной терапии, в частности лечение глюкокортикоидами [85].

Системное воспаление при ХОБЛ рассматривается в настоящее время как наиболее вероятный патогенетический механизм развития ОП у данной категории пациентов. При ХОБЛ наблюдается избыточная продукция таких цитокинов, как ФНО, ИЛ, ИЛ-1, обладающих целым рядом системных эффектов, в том числе влияние на состояние костной ткани [288, 287, 101]. Так, ФНО и ИЛ-6, с одной стороны, уменьшают мышечную массу, а с другой – усиливают костную резорбцию и стимулируют продукцию остеокластов. Все это в конечном итоге ведет к развитию остеопении и ОП у больных ХОБЛ [9]. Обнаружена положительная корреляция между экспрессией рецептора ФНО- α и костной тканью у пациентов ХОБЛ [9].

Показано, что во время обострений ХОБЛ, в крови определяется увеличенное количество провоспалительных цитокинов, маркеров резорбции кости, и большее количество циркулирующих предшественников остеокластов, что также свидетельствует в пользу разрушения костной ткани [38].

Таким образом, патофизиологические механизмы, вовлеченные в развитие системных эффектов, многофакторны и остаются до конца не раскрыты. Понимание этих механизмов имеет важное клиническое значение и может помочь в ведении пациентов.

1.4 Лептиновая регуляция энергетического обмена при ХОБЛ и её роль для диагностики трофологических нарушений и развития энергетического дисбаланса.

Жировая ткань представляет собой крупнейший источник энергии в организме. Так, в теле взрослого человека с 15 кг жировой ткани заключено более 460 МДж (110 тыс. килокалорий) запасов липидного «топлива», которое может обеспечить 8,37 МДж (2 тыс. килокалорий) в день в течение примерно 2 месяцев [286, 199]. Основная роль адипоцитов заключается в запасании триацилглицеридов в периоды избытка поступления калорий и в мобилизации этого запаса в те периоды, когда расход превышает потребление. Адипоциты имеют уникальные структуры, созданные для выполнения этих функций. Они обладают полным набором ферментов и регуляторных белков, которые необходимы для выполнения липолиза и липогенеза *de novo*. В жировых клетках регулирование данных процессов находится под непосредственным влиянием гормонов, цитокинов и других факторов, которые участвуют в метаболизме энергии [331, 36].

По современным представлениям, в белой жировой ткани синтезируется большое количество сигнальных веществ, а именно, лептин, фактор некроза опухоли- α [174], интерлейкин-6 [163], интерлейкин-8 (IL-8) [174], и соответствующие растворимые рецепторы. Таким образом, белая жировая ткань находится в центре сети аутокринных, паракринных и эндокринных

сигнальных веществ [17]. С помощью сети местных и системных сигнальных структур, которые взаимодействуют с нейроэндокринными регуляторами, пути передачи сигналов в жировой ткани, сформированные по иерархическому принципу, являются важным механизмом, который позволяет организму приспосабливаться к различным условиям: голоду, стрессу, инфекциям, а также к периодам значительного избытка поступления энергии [17].

Известно, что существует два типа адипоцитокинов: специфичные для жировой ткани, которые являются истинными адипоцитокинами, и другие, которые в изобилии секретируются жировой тканью, но не являются специфическими для жировой ткани. Яркими представителями специфичных для жировой ткани адипоцитокинов, следует считать адипонектин и лептин, а среди последних адипоцитокинов можно назвать ингибитор-1 активатора плазминогена и фактор некроза опухоли- α [204, 264]. Важная роль адипоцитокинов подтверждается тем фактом, что жировая ткань является крупнейшим органом в теле человека, а это означает, что общее количество адипоцитокинов, секретируемых всей жировой тканью, может в достаточной мере повлиять на весь организм, даже если количество адипоцитокинов, секретируемых отдельным адипоцитом, невелико [243, 161]. Существует несколько указаний на то, что нарушение регуляции синтеза и секреции адипоцитокинов влияет на развитие метаболических заболеваний [122]. Таким образом, жировая ткань может влиять на функцию других органов.

Лептин, белковый гормон, секретируемый почти исключительно адипоцитами, был идентифицирован в 1994 г. [272]. Ген, кодирующий продукцию лептина, называется геном ожирения (*ob gene*). Название лептина происходит от греческого слова «leptos», что означает «тонкий». В головном мозге лептиновые рецепторы расположены главным образом в аркуатном ядре и вентромедиальном гипоталамусе, где находятся центры голода, насыщения и терморегуляции [183]. Получены данные, что лептиновый рецептор кодируется геном диабета [148]. Лептин участвует в метаболизме липидов и глюкозы, синтезе глюкокортикоидов и инсулина, регуляции гипоталамо-гипофизарно-

надпочечниковой системы, созревании репродуктивной системы, кроветворении, ангиогенезе и развитии плода [326,99]. Были обнаружены длинная и короткая изоформы лептинового рецептора [148]. Как и у большинства гормонов, секреция лептина носит пульсовый характер с колебаниями в течение суток. Максимальный уровень лептина в крови отмечается после полуночи (22.00–03.00), минимальный — около полудня [125]. Основное действие лептина (подавление аппетита и увеличение энергетических затрат) осуществляется через снижение продукции нейропептида-Υ в аркуатном ядре гипоталамуса [210, 160].

Уровень лептина в сыворотке крови отражает суммарный энергетический резерв жировой ткани и может изменяться при нарушениях энергетического баланса и изменениях концентрации некоторых цитокинов и гормонов, также циркулирующих в крови. Связывание лептина со специфическими рецепторами в гипоталамусе изменяет экспрессию ряда нейропептидов, регулирующих нейроэндокринную функцию, потребление и расход энергии в организме [235].

Было показано, что ФНО-α вызывает быстрое высвобождение лептина из белой жировой ткани [352], однако результаты исследований данного влияния у человека оказались противоречивыми. Так, инфузия ФНО-α сопровождалась быстрым повышением сывороточной концентрации лептина, в то время как длительное воздействие ФНО-α на культуру клеток адипоцитов человека приводило к снижению уровней мРНК лептина [118].

По данным литературы, на секрецию лептина оказывают влияние глюкокортикоиды, но только при экзогенном введении в больших дозах [214]. Предполагается, что лептин стимулирует высвобождение тиролиберина, с последующим увеличением уровня тироидных гормонов в циркуляции, приводящим к росту энергетических затрат [211]. Прямого влияния гормонов щитовидной железы на секрецию лептина обнаружено не было. Низкая концентрация лептина при гипертироидных состояниях может быть обусловлена снижением массы тела и опосредована активацией

симпатического отдела нервной системы [215]. У женщин содержание лептина в сыворотке крови несколько больше, чем у мужчин [125]. Эти различия отражают резистентность к липостатическому действию лептина и могут быть обусловлены содержанием половых гормонов, так как тестостерон в большей степени, чем эстрогены, снижает секрецию лептина.

Согласно данным литературы, циркулирующие уровни лептина отражают количество энергии запасаемой в жировой ткани [213, 298] и сильно коррелируют с питательными параметрами, такими как ИМТ и массой жира [298, 260, 187, 326, 99, 213, 68]. Отрицательный энергетический баланс организма, вызванный ограничением потребления пищи или голоданием, ведет к уменьшению концентрации лептина, тогда как положительный, вызванный переизбытком, повышает его уровень [94, 68, 161].

Согласно данным литературы, уровень лептина в сыворотке крови повышается при увеличении массы жировой ткани, причем его продукция в подкожной жировой клетчатке выше, чем в висцеральных жировых депо. Уровень лептина отражает не только количество накопленного жира, но также нарушения энергетического обмена: при голодании он значительно снижается, при переизбытке – повышается [235, 97]. Состав потребляемой пищи (особенно содержание в ней макро- и микроэлементов, например цинка) и различные гормональные факторы влияют на уровень лептина [235, 97]. Курение, которое сопровождается развитием гиперadrenergического состояния, способствует снижению уровня лептина [97]. В ряде исследований было показано, что некоторые цитокины, например фактор некроза опухоли – D, интерлейкин-1 и интерлейкин-6 снижают уровень лептина [94].

Показано, что вещества, образующиеся в жировой ткани - адипонектин и лептин были связаны с воспалительным процессом и с иммунным ответом при ХОБЛ, как в стабильную стадию, так и в обострение [320]. Во время обострений ХОБЛ, наблюдалось изменение уровня лептина, связанного с изменением энергетического обмена веществ и системного воспалительного

ответа [124]. Имеются данные об уменьшении уровня сывороточного лептина у больных в стабильную стадию ХОБЛ, при истощении и муковисцидозе и увеличение в критическом состоянии у пациентов с сепсисом [1,180, 107].

Последние исследования представили доказательства связи между лептином и провоспалительными цитокинами, такими как ФНО- α и интерлейкин 1 [107], и цитокин-опосредованные метаболические нарушения были предложены в качестве возможных кандидатов, ответственных за кахексию у больных ХОБЛ [353, 138]. Кроме того, у пациентов с ХОБЛ притупляется циркадный ритм лептина, а также отношения между системным воспалением и уровнем лептина [107, 41, 270]. Несколько исследований показали, что лептин может действовать как цитокин, при участии в воспалении и аутоиммунных заболеваниях и, таким образом, вмешивается в обострение ХОБЛ. Лептин стимулирует воспалительные реакции, окислительный стресс, уменьшает деятельность параоксоназы, играя важную роль в окислительной модификации липопротеинов плазмы, агрегации тромбоцитов, миграции, гипертрофии и пролиферации сосудистых гладких мышц [83].

В литературе имеются данные о том, что низкий ИМТ и % жира значительно коррелируют с уровнем сывороточной концентрации лептина у пациентов в стабильную фазу ХОБЛ [378, 270]. В противоположность этому, уровни сывороточной концентрации ФНО- α и уровни плазменных рецепторов ФНО- α повышались у пациентов с ХОБЛ. Важно, что уровень циркулирующего лептина хорошо коррелировал с ИМТ и % жира, но не с ФНО- α или уровнем рецепторов у пациентов с ХОБЛ. Эти данные наводят на мысль, что циркулирующий лептин не зависит от системы ФНО- α и регулируется физиологически, даже при наличии кахексии у пациентов с ХОБЛ и, что циркулирующие уровни лептина не контролируются ФНО- α системы [107, 376]. Аналогичное положение о физиологической роли лептина, также отмечается и при других заболеваниях, таких как истощение, нервная

анорексия [300] и ВИЧ [299]. По другим данным также не было найдено корреляции между плазменной концентрацией лептина и активностью ФНО-а системы [134].

По некоторым данным, у пациентов с ХОБЛ без потери веса, не было статистической разницы в уровнях сывороточной концентрации лептина в клинически стабильную стадию и в течение обострения ХОБЛ [106, 107]. Тем не менее, в этом же исследовании была найдена положительная корреляция между концентрацией лептина в плазме, индексом массы тела и массой жира. Показано, что, уровни лептина в плазме не повышались у клинически стабильных пациентов с ХОБЛ и были соотнесены с параметрами состава тела, такими как ИМТ и масса жира у больных с потерей веса в стабильную фазу ХОБЛ [106, 107].

Е.С. Creutzberg и соавт. сообщили, что повышенные концентрации лептина наблюдаются при временном нарушении энергетического баланса в течение обострения ХОБЛ [124]. Однако, по результатам другого исследования, не было никакой статистически значимой разницы в уровнях сывороточного лептина между больными ХОБЛ без потери веса во время стабилизация заболевания и в обострение [376].

Изучение процессов в звеньях метаболизма жиров и их потенциально физиологическое значение на продукцию лептина, расширяет знание о механизмах, влияющих на величину массы тела и обмена энергии, и имеет важное научно - практическое значение.

Таким образом, проведенный аналитический обзор зарубежной и отечественной литературы показывает, что взгляды на причины развития снижения веса у больных ХОБЛ неоднозначны. Механизмы, лежащие в основе развития кахексии у больных ХОБЛ, многофакторны [280, 179, 207, 365, 370]. Так, обсуждается роль тканевой гипоксии, системного воспаления, влияния цитокинов, окислительный стресс, снижение потребления калорий, атрофии скелетной мускулатуры и других менее изученных факторов. В контексте

имеющихся научно-исследовательских данных не рассматривается роль пищеварительной системы в патофизиологических механизмах трофологической недостаточности и нарушений метаболического гомеостаза больных ХОБЛ. Однако, любые метаболические расстройства, обусловленные общей патологией, резко усугубляются, если к ним присоединяются нарушения функций органов пищеварения. Кишечник выполняет важную роль в поддержании метаболического гомеостаза. Интестинальный патологический процесс, обусловленный патофизиологическими механизмами ХОБЛ, неизбежно приведет к уменьшению поступления в организм питательных веществ, дисбалансу между низкоэнергетическим всасыванием и высокой востребованностью организма в энергии, развитию ТН. В связи с чем, научно-практическое значение приобретает изучение состояния абсорбционной функции тонкой кишки в отношении основных питательных веществ и определения ее роли в патофизиологических механизмах существующих нарушений. Важное научно-практическое значение имеет изучение воздействия хронического воспалительного процесса при ХОБЛ через каскад системы провоспалительных цитокинов на развитие ТН. Знание механизмов развития трофологической недостаточности у больных ХОБЛ, может улучшить лечебно-диагностическую помощь больным и поможет разработать лечебные мероприятия, направленные на коррекцию этого состояния.

Глава 2

Материал и методы исследования

2.1 Материал исследования

Исследование выполнено на клинической базе кафедры терапии ФПК и ППС ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (заведующая кафедрой д.м.н., профессор Е.В. Белобородова), Областной клинической больницы г. Томска, её иммунологической лаборатории; биохимической и иммунологической лабораториях НИИ Генетики при СибГМУ г. Томск.

Согласно цели и задачам работы обследовано 114 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (90 мужчин и 24 женщины) в возрасте 40 – 70 лет, средний возраст $53,58 \pm 0,60$ года, длительностью заболевания от 8 до 35 лет, в фазе клинической ремиссии.

Контрольную группу составили 35 здоровых добровольцев, средний возраст которых сопоставим с группой больных хронической обструктивной болезнью легких ($52,0 \pm 1,1$ года).

Критерии включения в группу больных ХОБЛ:

- Пациенты ХОБЛ легкой, средней и тяжелой степеней тяжести
- Стабильная фаза течения заболевания
- Возраст больных ХОБЛ от 40 лет до 70 лет
- Наличие информированного согласия

Критерии исключения:

- Возраст пациентов менее 40 лет, старше 70 лет
- IV стадия ХОБЛ (очень тяжелое течение)
- Наличие острого инфекционного воспаления
- Декомпенсация легочного сердца
- Пациенты с синдромосходной патологией: бронхиальная астма, туберкулез
- Пациенты с сопутствующими заболеваниями: онкологические, системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет и

заболеваниями, нарушающие процессы пищеварения и всасывания, а также тяжелые нарушения ритма и проводимости

- Отказ больного на участие в исследовании

2.1.1 Характеристика клинически здоровых лиц группы контроля

Контрольная группа клинически здоровых лиц, в составе 35 человек (27 мужчин в возрасте 39 – 65 лет и 8 женщин в возрасте 35 – 57 лет), сопоставимых в среднем по возрасту ($52,0 \pm 1,1$ года) с пациентами группы больных ХОБЛ. Обследование проведено для установления нормативных показателей, характеризующих состояние абсорбционной функции тонкой кишки, показателей сывороточной концентрации лептина, триглицеридов, цитокинового статуса.

На основании клинико-лабораторных исследований (анамнестических, физического обследования, показателей: крови, мочи, биохимических, отражающих остро-фазовые реакции воспаления, функциональное состояние печени, почек; копрограммы, как интегрального показателя качественной оценки состояния пищеварительной и абсорбционной функции системы пищеварения; флюорограммы органов грудной клетки), были исключены факторы, влияющие на состояние функции пищеварения и признаки инфекции.

Из них:

- у 20 человек исследованы показатели абсорбционной функции тонкой кишки в отношении жира химическим методом Камера и абсорбции углеводов тестом с D-ксилозой
- у 15 - исследованы показатели лептина сыворотки крови
- у 10 – исследованы показатели ФНО- α сыворотки крови
- у 15 - исследованы показатели относительного содержания жира в структуре массы тела (МТ)
- у 15 - исследованы показатели триглицеридов сыворотки крови.

2.1.2 Характеристика пациентов с ХОБЛ.

Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких составили однородную по нозологической форме группу заболевания в количестве 114 человек (90 мужчин и 24 женщин) в возрасте 40 – 70 лет, средний возраст ($53,58 \pm 0,60$) года с длительностью заболевания от 8 до 35 лет.

Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с ключевыми положениями документа от 2006 года, разработанного группой ученых при поддержке Национального института сердца, лёгких и крови США и ВОЗ, получившего название «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» Пересмотр 2006г.: Пер. с англ. Под ред. А.Г. Чучалина [7].

Всем больным ХОБЛ, включенных в исследование, было проведено исследование общего анализа крови, общего анализа мокроты, ЭКГ, рентгенография органов грудной полости, компьютерная спирография.

Больные ХОБЛ находились в стабильной фазе заболевания (отсутствие симптомов обострения в течении 4-х недель и более). На амбулаторно-поликлиническом этапе у всех пациентов, включенных в исследование, была исключена сопутствующая патология внутренних органов, способная повлиять на показатели абсорбционной функции тонкой кишки, а так же исключались больные, у которых были состояния, влияющие на уровни сывороточной концентрации лептина и цитокинов, такие как прием системных гормональных стероидов, сердечная недостаточность.

Разделение пациентов по фенотипическим особенностям на бронхитический и эмфизематозный типы не проводилось, в связи с преобладанием в клинике больных со смешанным фенотипом.

Рандомизация больных ХОБЛ по группам (стадиям заболевания) осуществлялась в соответствии с основными положениями программы Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [164]: уровень снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$).

По клинико-функциональным данным у 32 больных диагностировалась I стадия ХОБЛ, легкое течение ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, $ОФВ_1 \geq 80\%$ от должного) 1-я группа; у 42 больных определялась II стадия, среднетяжелое течение ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ от должного) – 2-я группа; у 40 больных – III стадия ХОБЛ, тяжелое течение ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$ от должного) – 3-я группа.

Таблица 1.

Исследуемый контингент больных ХОБЛ

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Число больных	32	42	40
Средний возраст	42,59±0,43	55,48±0,95	60,38±0,66
Мужчины, %	71,9	81,0	82,5

Результаты клинической оценки общего состояния и состояния пищеварительного тракта у пациентов ХОБ приведены в табл. 2.

Таблица 2.

Частота выявленных симптомов при опросе пациентов (n) в %

Жалобы	Количество пациентов n	%
Снижение работоспособности	60	53
Понижение аппетита	15	13
Раздражительность, бессонница	35	31
Отрыжка воздухом	16	14
Изжога	10	9
Тошнота после приема пищи	12	11
Урчание в кишечнике	20	18
Учащение стула	26	23
Кашицеобразный характер стула	28	25
Чувство вздутия живота	50	44
Непереносимость молока	53	46

Клинические симптомы, выявленные при физическом осмотре, приведены на рис. 1.

Частоты объективных клинических симптомов (%).

Рис. 1.



Из приведённых данных следует, что у пациентов ХОБЛ выявляются как симптомы, характеризующие изменения функционального состояния кишечника, так и симптомы, характеризующие состояние трофологической недостаточности: в 35% случаев выявлен дефицит массы тела, проявляющийся снижением веса, в 50-70% случаев – трофические расстройства (сухость кожи, изменения ногтей, выпадение волос), в 53% случаев – снижение работоспособности.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Методы исследования функции внешнего дыхания

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) выполнялось на аппарате "MasterScreen Pneumo", Jaeger, (Viasys Healthcare GmbH), Germany с определением объемных и скоростных показателей легких, а также обратимости $ОФВ_1$ по стандартной методике [76] с использованием бронхолитика Беротек, вводимого через спейсер.

2.2.2 Методы исследования трофологического статуса

У всех пациентов ХОБЛ при поступлении в стационар с целью оценки питательного статуса определяли антропометрические показатели:

- длину тела (в сантиметрах) – с применением ростомера,
- фактическую массу тела (в килограммах) – взвешивание пациентов проводили на специальных медицинских весах (масса тела записывалась с точностью до ста граммов).

Процент отклонения фактической массы тела (MT_{ϕ}) от рекомендуемой (MT_p) определяли по формуле $MT_{\phi} = (MT_{\text{факт}} / MT_p) \times 100\%$.

Степень дефицита МТ или степень трофологической недостаточности (ТН) оценивали по критериям: 10-20% - легкая степень; от 21 до 30% - средняя; больше 30% - тяжелая степень недостаточности питания.

Индекс массы тела вычисляли по формуле Quetelet: $ИМТ = MT/P^2$, где МТ – масса тела, кг; Р – рост, м. Интерпретацию значений ИМТ проводили по классификационным критериям для этого показателя Kaplan-Meier [203]. В норме ИМТ определяется в диапазоне от 20 до 24 кг/м². О трофологической недостаточности судят по снижению показателя ИМТ ниже 20 кг/м², при повышении значения ИМТ более 24 кг/м² диагностируют избыточную массу тела, ИМТ свыше 29 кг/м² означает развитие ожирения.

Относительное содержание жира в структуре МТ определяли методом измерения биоэлектрического импеданса в стандартных позициях между ладонными поверхностями при помощи аппарата OmRon BF-302 (Япония). Для получения точных, сравнимых результатов, измерения проводились в одних и тех же условиях. Значения роста, массы тела, возраста вводили в электронную систему аппарата согласно прилагаемой инструкции. Результаты исследования приведены в таблице 3.

Показатели относительного содержания жира в структуре МТ у лиц контрольной группы

Обследуемые «n»	Диапазон колебаний (%)	$M \pm m$ (%)
15	23,1- 32,2	26,34±0,68

2.2.3 Методы исследования абсорбционной функции тонкой кишки

2.2.3.1 Исследования абсорбции жиров

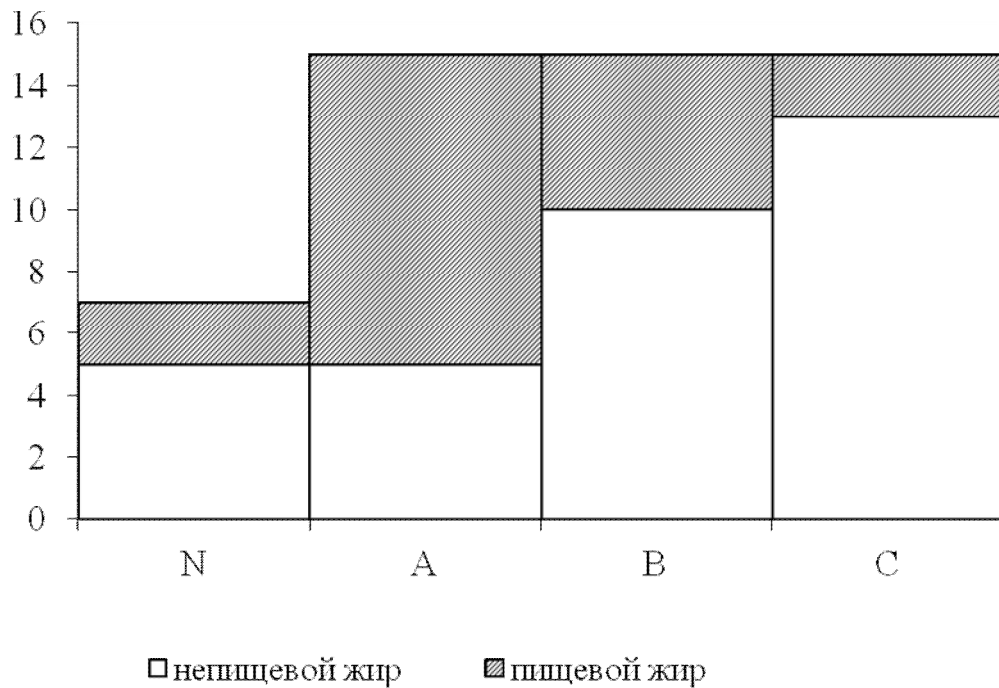
Процесс абсорбции жиров расстраивается чаще и раньше, чем других пищевых веществ [159].

При расстройствах резорбции липидов отмечается повышенное их выделение с калом – стеаторея [158].

В состав фекального жира входят алиментарный (неабсорбируемый) и неалиментарный жиры. Непищевой жир, выделяющийся с калом, реэкскретируется из крови, лимфы, содержится в составе слущенных клеток кишечного эпителия, синтезируется бактериями кишечной флоры. У человека большая часть фекального жира непищевой – эндогенного происхождения [6]. При стеаторее возрастает количество неабсорбируемого – пищевого жира в фекалиях, поэтому повышенное количество жира в кале может указывать на нарушение всасывания.

Соотношение пищевого и непищевой жира в условиях патологии может быть различным [158], рис. 2.

Соотношения пищевого и не пищевого жира в условиях патологии.



N – норма

A, B, C – патология

Одним из наиболее точных методов выявления стеатореи считают метод биохимического определения жира в кале по Van de Kamer (1949) [202]. Высокую воспроизводимость данных, полученных этим методом, отмечали А.С. Frazer [158], Т.Ю. Беленькая [4]. Метод Камера позволяет суммарно оценивать общее количество жира в кале.

Принцип биохимического метода Камера

Кал омыляется концентрированной гидроокисью калия в этаноле. При этом создается раствор, содержащий мыла, которые образуются из нейтральных жиров и жирных кислот, а так же мыла, первоначально находившиеся в кале.

При добавлении соляной кислоты к щелочному раствору мыла расщепляются на свободные жирные кислоты, которые после добавления

этанола экстрагируются петролейным эфиром. После осаждения жирных кислот, с помощью выпаривания из слоя петролейного эфира, производится их титрование щелочью (0,1 Н едкого натра) в присутствии индикатора (тимоловая синь).

Реактивы:

1. Этанол 96% содержащий 0,4 амилового спирта.
2. Этанол 96% нейтральный к тимоловому синему.
3. 33% едкого калия.
4. 25% раствор соляной кислоты с удельным весом 1,13.
5. Петролейный эфир с температурой кипения 60-80⁰С или 40-60⁰С.
6. 0,1 Н раствор едкого натра.
7. Тимоловый синий 2% в 50% этаноле.

Суточный кал взвешивают, тщательно гомогенизируют. Для исследования берут 5 граммов кала.

Протокол определения:

К 5г кала в эрленмейровской колбе прибавляют 10 мл 33% раствора едкого калия и 40 мл этилового спирта, содержащего 0,4% раствор амилового спирта. Смесь кипятят с течение 20 минут с обратным холодильником, хорошо охлаждают и прибавляют 17 мл 25% раствора соляной кислоты, после чего снова охлаждают. Прибавляют 50мл петролейного эфира, закрывают колбу каучуковой пробкой и энергично встряхивают в течении 1 минуты.

После разделения слоев жидкости 25мл петролейного эфирного слоя отмеряют в небольшую эрленмейровскую колбу, бросают туда же кусочек фильтрованной бумаги (она способствует равномерному кипению петролейного эфира), выпаривают петролейный эфир и прибавляют в колбу 10мл нейтрального (на тимоловую смесь) этилового спирта. Жирные кислоты титруют 0,1Н раствором едкого натра из микробюретки (индикатор – тимоловая синь) до начала изменения желтой окраски.

Расчет: При расчете исходят из того, что средний молекулярный вес жирных кислот равен 284. Отсюда содержание жирных кислот в граммах на 100 г кала равно:

$$\frac{A \times 284 \times 1,04 \times 2 \times 100}{10000 \times H} = \frac{A}{H} \times 5,907$$

A – количество мл 0,1N раствора щелочи, затраченное на титрование.

H – навеска кала в граммах.

1,04 – коэффициент вводится в связи с тем, что петролейно-эфирный слой увеличивается в объеме на 1% при встряхивании со спиртовым раствором соляной кислоты, 3% общего количества жирных кислот остаются в растворе в кислом спиртовом слое. Затем ведется пересчет на суточное количество кала.

В табл. 4 приведены показатели потери жира с калом (методом Камера) у здоровых лиц по данным литературы.

Таблица 4.

Потери жира с калом методом Камера у здоровых лиц по данным литературы

№ п/п	Авторы	Год	Число наблюдений	Средние величины M±m (г/сут)	Пределы колебаний показателей (г\сут)
5	Correia et al.	1963	11	2,43±1,21	0,75-4,7
6	Skala et al.	1968	19	2,6±0,61	
7	Беленькая Т.Ю.	1970	11	3,39±0,23	1,80-4,81
8	Белобородова Э.И.	1976	20	2,64±0,15	1,3-3,02
9	Тамулявичуте Д.И.	1978	66	4,27±0,31	

2.2.3.2 Показатели экскреции жира биохимическим методом Камера у лиц контрольной группы по данным наших исследований

Исследование абсорбционной функции тонкой кишки в отношении жира начиналось через 2-3 дня после поступления обследуемого в стационар. В течение всего периода исследования пациенты находились на стандартной диете стол №15, разработанный институтом питания РАМН, содержащий 65-70 г жиров в сутки. В каждой суточной порции определялось содержание общего жира, затем выводилось среднее арифметическое из трех значений. Исследовано 20 клинически здоровых лиц (12 мужчин в возрасте 32-54 лет и 8 женщин в возрасте 29-56 лет). Результаты исследования приведены в таблице 5.

Таблица 5.

Показатели экскреции жира биохимическим методом Камера в граммах у лиц группы контроля

Обследуемые «n»	Диапазон колебаний (г)	$M \pm m$ (г)
20	1,52-3,83	2,65±0,14

Таким образом, установленная нами норма содержания жиров в суточном кале составляет в среднем $2,65 \pm 0,14$ г или $3,92 \pm 0,16\%$ от среднесуточного количества жира в рационе питания.

Полученный нами результат среднесуточного выделения жира с калом химическим методом Камера у здоровых лиц согласуется с данными литературы (табл.4).

2.2.3.3 Исследования всасывания углеводов

Для оценки всасывательной функции тонкой кишки по отношению углеводов применялась проба с D-ксилозой, как один из наиболее достоверных тестов [200]. D-ксилоза – древесный сахар, моносахарид. При оральном

введении активно абсорбируется [58], главным образом в двенадцатиперстной кишке и проксимальной части тощей кишки [200], не ассимилируется тканями организма [113], проходит не измененной через печень и выделяется с мочой в течение 5 часов.

Уровень экскреции d-ксилозы зависит от концентрации её в плазме и не зависит от скорости мочеотделения, а также состояния поджелудочной железы, печени, билиарной системы, щитовидной железы, поражений толстой кишки и других органов [113, 156].

Это обстоятельство позволяет дифференцировать расстройства всасывательной функции тонкой кишки от нарушений углеводного обмена другого генеза [30,4].

Так по наблюдениям Р.А. Cristiansen et al. [113], D. Joske [200] стеаторея панкреатического происхождения никогда не сопровождается нарушениями всасывания D-ксилозы [113].

У здоровых абсорбируется в среднем 60-65% введенной D-ксилозы [22, 31], при нарушениях кишечного всасывания значительно меньшие количества [18].

Р.А.Cristiansen et al. [113], выявил, что 25г тест вызывает тошноту и диарею у одной трети больных и даже у некоторых здоровых лиц [113], в связи с чем предложен пятиграммовый D-ксилозный тест [2, 18, 22]. Нагрузка 5г пентозы позволяет избежать побочного ее действия [2]. По данным R.A. Joske [200], результаты обоих ксилозных тестов коррелируют между собой.

Нами в работе использовался 5-граммовый вариант теста с D-ксилозой. После 10 часового голодания и предварительного опорожнения мочевого пузыря исследуемому давали выпить 5 г D-ксилозы растворенной в 250 г воды, затем стакан ополаскивали еще 250 г воды и больной вновь их выпивал. Результаты оценивали по моче, собранной в течение 5 часов после приема D-ксилозы по методу J. H. Roe [293]. В этот период обследуемый воздерживался от приема воды и пищи.

Метод основан на ее превращении в 83% растворе уксусной кислоты в фурфурол и на реакции последнего с параброманилином в присутствии тиомочевины при нагревании до 70°C.

По интенсивности окрашивания определяемого фотоэлектрокалориметром при длине волны 520 мкК с зелёным светофильтром высчитывают концентрацию D-ксилозы.

Реактивы для проведения пробы:

Реактив №1: 4,0 г тиомочевины, растворенной в 100 мл ледяной уксусной кислоты для получения насыщенного раствора, в котором растворяли 2 г чистого параброманилина. Реактив готовили 1 раз в неделю, хранили в темных бутылках.

Реактив №2: стандарт, содержащий 0,1 мг D-ксилозы в 1 мл насыщенного раствора бензойной кислоты на водяной бане при температуре 80°C (необходимо отвесить 290 мг бензойной кислоты и растворить в 50 мл дистиллированной воды на водяной бане при температуре 80°C, затем добавить 5 мг D-ксилозы).

Протокол проведения реакции:

Из 5 часового количества мочи отмеряют 5 мл, фильтруют в пробирке. Пипеткой отмеряют 1мл профильтрованной мочи и разводят в 50 раз дистиллированной водой.

Для исследования в 2 пробирки наливают по 1 мл разведенной мочи, к которым добавляют по 5 мл параброманилинового реактива. Одновременно готовится контрольный раствор D-ксилозы, для чего в 2 пробирки отмеряют по 1 мл стандартного раствора d-ксилозы (реактив №2) и к ним добавляют по 5 мл реактива №1.

Одна пробирка со стандартным раствором d-ксилозы и одна пробирка с исследуемой мочой погружаются на 10 минут на водяную баню с температурой воды 70°C. Содержимое пробирок интенсивно окрашивается в розовый цвет. Затем пробирки охлаждают под струей воды и на 70 минут ставят в тёмный шкаф (в том числе и не нагретые). Пребывание стандарта и исследуемой мочи

на свету снижает интенсивность розовой окраски. Не нагретые пробирки служат контролем.

Количество выделенной D-ксилозы рассчитывают по формуле Керстела:

$$\text{гр.ксилозы} = \frac{0,0001 \times A \times B \times E_{\text{пробы}}}{E_{\text{станд.}} \times 1000}$$

A – разведение мочи.

B – количество мочи за 5 часов.

E пробы – ФЭК – показатель пробы.

E станд. – ФЭК – показатель контрольного раствора.

В табл. 6 приведены показатели экскреции D-ксилозы (5г тест) у здоровых лиц по данным литературы.

Таблица 6.

Экскреция D-ксилозы (5г тест) у здоровых лиц по данным литературы

№ п/п	Авторы	Год	Число наблюдений	Экскреция d-ксилозы с мочой в г/5час M±m	Диапазон показателей
4	Joske, Naagenson	1964	50	1,75±0,43	0,9-2,6
5	Виноградова М.А.	1968	7	1,64±0,035	1,21-1,65
6	Беленькая Т.Ю.	1970	19	1,76±0,073	1,4-2,5
7	Макеева А.А.	1972	40	1,64±0,24	1,2-2,28
8	Белобородова Э.И.	1975		1,78±0,33	
9	Тамулявичуте Д.И.	1975		1,94±0,061	

2.2.3.4 Показатели экскреции D-ксилозы у лиц группы контроля по данным наших исследований

Исследование абсорбции углеводов по тесту с D-ксилозой, пятиграммовым вариантом, проводилось в той же контрольной группе лиц

параллельно с изучением абсорбции жира методом Камера. Результаты исследования приведены в таблице 7.

Таблица 7.

Показатели экскреции D-ксилозы в граммах у лиц группы контроля

Обследуемые «n»	Диапазон колебаний (г)	М ± m (г)
20	1,26-2,58	1,74±0,08

Установленная нами норма экскреции D-ксилозы с мочой при её пятиграммовом варианте у здоровых лиц равна в среднем 1,74±0,08г или 34,8±1,4% от введенной дозы.

Полученный нами результат экскреции D-ксилозы с мочой у здоровых лиц согласуется с данными литературы (табл. 6).

2.2.4 Метод определения триглицеридов сыворотки крови

Триглицериды (ТГ) представляют собой сложные эфиры глицерина с жирными кислотами.

Принцип метода определения ТГ:

ТГ гидролизуются липазой до глицерина и жирных кислот. Глицерин фосфорилируется до глицерин-3-фосфата, который затем окисляется до дигидроксиацетонфосфата и пероксида водорода. Пероксид водорода реагирует с 4-аминоантипирином и 4-хлорфенолом с образованием хинониминового красителя. Светопоглощения образовавшегося красителя измеряется при 510 нм.

Исследование жирового состава крови проведены на автоматическом анализаторе Konelab PRIME 60i (Финляндия) с использованием наборов фирмы Thermo Fisher (США). Результаты исследования приведены в таблице 8.

Показатели триглицеридов сыворотки крови в ммоль/л у здоровых лиц

Обследуемые «n»	Диапазон колебаний (ммоль/л)	$M \pm m$ (ммоль/л)
15	1,16-1,76	1,60±0,04

2.2.5 Метод определения концентрации лептина сыворотки крови

Лептин - гормон жировых клеток (адипоцитов). Экспрессия лептина зависит от состояния накопления энергии в жировой ткани [213, 298]. Рецепторы к лептину находятся преимущественно в гипоталамусе [183]. Лептин является ключевым медиатором между жировой тканью и гипоталамо-гипофизарной системой. Большая часть эффектов лептина проявляется через его воздействие на мозг [183]. Действие лептина направлено на снижение потребности в пище, подавление аппетита и одновременно повышение энергии посредством активации симпатического отдела вегетативной нервной системы и термогенеза жировой ткани [210].

Концентрацию лептина в сыворотке (нг/мл) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на тест системе DSL (США) согласно прилагаемой к набору инструкции. Набор представлял собой двустадийный анализ «сэндвичевого» типа. Стандарты, контроли и неизвестные образцы сыворотки, инкубируются в микроячейках, покрытых антилептиновыми антителами. После инкубации и промывки ячейки инкубируются с другими антилептиновыми антителами, мечеными пероксидазой хрена. После второй инкубации и промывки ячейки инкубируются с субстратом тетраметилбензидина.

Измеренная оптическая плотность прямо пропорциональна концентрации лептина. Результаты анализов регистрировали на спектрофотометре при длине волны 450 нм, на иммуноферментном анализаторе Multiscan (Финляндия) с

последующим построением калибровочных кривых с помощью специальной компьютерной программы. Показатели лептина сыворотки крови у лиц группы контроля по данным наших исследований приведены в таблице 9.

Таблица 9.

Показатели сывороточной концентрации лептина в нг/мл у здоровых лиц

Обследуемые «n»	Диапазон колебаний (нг/мл)	$M \pm m$ (нг/мл)
15	21,48-11,02	15,54±0,78

2.2.6 Метод определения концентрации фактора некроза опухоли –альфа (ФНО- α) сыворотки крови

Концентрацию провоспалительного цитокина ФНО- α в сыворотке крови (пг/мл) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно прилагаемой к набору инструкции. Набор представляет собой комплект, основным реагентом которого являются моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета. На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющийся в образцах альфа-ФНО связывается с иммобилизованными антителами. Несвязавшийся материал удаляется отмывкой. Связавшийся ФНО- α взаимодействует при инкубации с конъюгатом 1. Несвязавшийся конъюгат 1 удаляется отмывкой. На третьей стадии связавшийся конъюгат 1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом 2. После третьей отмывки количество связавшегося конъюгата 2 определяют цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена - перекиси водорода и хромогена - тетраметилбензидина. Реакцию останавливают добавлением раствора серной кислоты и измеряют оптическую плотность

растворов в лунках. Интенсивность желтого окрашивания пропорциональна количеству содержащегося в образце ФНО – α .

Результаты анализов регистрировали на спектрофотометре при длине волны 450 нм, на иммуноферментном анализаторе Multiscan (Финляндия) с последующим построением калибровочных кривых с помощью специальной компьютерной программы. Исследования проведены на тест системе ФНО- α ELISA, производства Бельгии. Показатели ФНО- α сыворотки крови у лиц группы контроля по данным наших исследований приведены в таблице 10.

Таблица 10.

Показатели ФНО- α сыворотки крови в пг/мл у здоровых лиц

Обследуемые «n»	Диапазон колебаний (пг/мл)	$M \pm m$ (пг/мл)
10	13,36-4,84	9,14 \pm 0,88

2.2.7 Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка полученных данных проведена путем создания электронной базы данных с использованием пакетов стандартных прикладных программ Microsoft Excel 2000 и последующей обработкой на IBM совместимом компьютере с применением пакета программ STATISTICA 6.0 for Windows [23]. Проверку групп на нормальность распределения признаков проводили с помощью теста Колмогорова-Смирнова. При наличии нормального распределения применялся параметрический t - критерий Стьюдента для независимых выборок. Если распределение изучаемых выборок отличалось от нормальных, применяли U -тест Манна-Уитни. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое значение, m – ошибка средней арифметической, p – достигнутый уровень значимости. Критический уровень значимости (p) при

проверке статистических гипотез в наших исследованиях принимался равным 0,05 и менее.

Для оценки статистической связи между изучаемыми показателями проводился корреляционный анализ Спирмена с использованием парного коэффициента корреляции (r). При этом коэффициент корреляции, равный 0,3 – выражает слабую степень тесноты связи; от 0,31 до 0,5 – умеренную тесноту связи; от 0,51 до 0,7 – заметную; от 0,71 и выше – высокую степень тесноты связи.

ГЛАВА 3

Трофологический статус и функция пищеварения у больных ХОБЛ

Собственные исследования

3.1 Трофологический статус больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания

Одним из проблемных направлений в изучении особенностей клинического течения хронической обструктивной болезни легких является изучение патофизиологии и механизмов развития у больных трофологической недостаточности (ТН). ТН, по данным литературы, диагностируется в 10-15% случаев в легкой или среднетяжелой стадиях и в 50% случаев при тяжелом течении заболевания [179, 321]. ТН рассматривается самостоятельным фактором неблагоприятного прогноза течения заболевания и фактором снижения качества жизни пациентов с ХОБЛ, независимо от таких маркеров оценки тяжести ХОБЛ, как $ОФВ_1$ или P_aO_2 [366, 278, 332]. ТН приводит к слабости, атрофии дыхательных мышц, скелетной мускулатуры, затруднению респираторной функции [115], выступает одной из причин костного ремоделирования [33, 72, 197], ассоциируется с увеличением частоты нарушений ритма сердца [19], декомпенсации легочного сердца [153, 308]. Непосредственные механизмы развития ТН по-прежнему остаются неясными. Проблемные аспекты нарушения трофологии у больных ХОБЛ показывают клиническую необходимость изучения как патофизиологии ТН, так и непосредственно механизмов её развития.

Результаты изучения трофологического статуса больных ХОБЛ по стадиям течения заболевания, на основе антропометрических измерений и расчета индекса массы тела (ИМТ) приведены в таблице №11.

Показатели трофологического статуса больных ХОБЛ в зависимости от
стадии заболевания

Стадия болезни, (n) – кол-во больных	Кол-во больных с нормальной фактической МТ	Кол-во больных с МТ > 10% должной	Кол-во больных с дефицитом МТ от 10% и более	ИМТ (кг/м ²) в среднем по группе (M±m)	Р	ИМТ (кг/м ²) больных с дефицитом МТ (M±m)	Р
I (n-32)	18	14	0	26,89±0,59	P _{I-II} =0,001 P _{I-III} =0,001	0	
II (n-42)	23	6	13	23,60±0,59	P _{II-I} =0,001 P _{II-III} =0,001	20,55±0,32	P _{II-III} =0,001 P _{II-I} =0,001
III (n-40)	13	0	27	20,60±0,35	P _{III-I} =0,001 P _{III-II} =0,001	18,89±0,26	P _{III-II} =0,001 P _{III-III} =0,001

Примечания: МТ – масса тела, ИМТ – индекс массы тела, Р – достигнутый уровень значимости критерия сравнения

Результаты исследования показали, что из общего состава обследованных больных ХОБЛ (114 человек) в 47% случаев (у 54 больных) трофологический статус по вычислениям фактической массы тела (МТ_ф) на основе антропометрических измерений определялся в диапазоне нормальных значений. Превышение должной массы тела, по результатам исследования от 10,3 % до 55, 7%, диагностировано в 17,5% случаев (у 20 больных ХОБЛ) из обследуемого контингента больных ХОБЛ (в легкой стадии -14 пациентов и среднетяжелой стадии - 6 пациентов) (p=0,001). При этом, в I стадии ХОБЛ больных с превышением должной МТ выявлялось в 2,3 раза больше, чем во II стадии (p=0,001).

В III (тяжелой) стадии ХОБЛ больных с превышением должной МТ не выявлено.

Снижения питательного статуса в группе больных ХОБЛ I стадии, по данным проведенных исследований, не выявлено. Выборочный средний

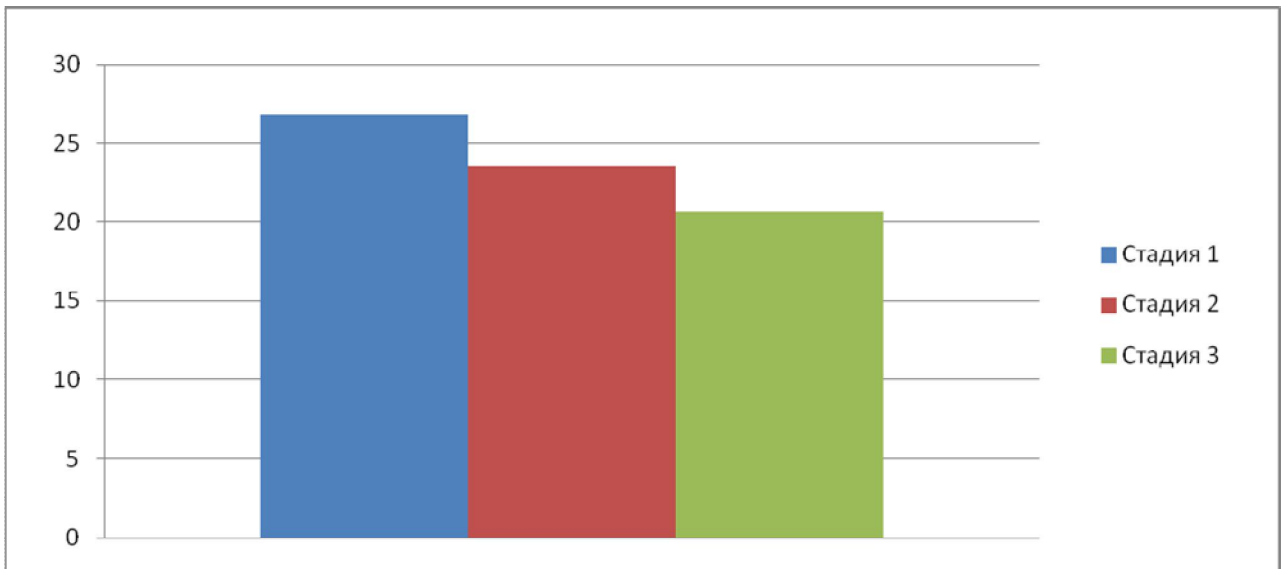
показатель ИМТ у пациентов ХОБЛ I стадии ($26,89 \pm 0,59 \text{ кг/м}^2$), применительно классификации Kaplan-Meier [203], характеризовал трофологический статус с преимущественно избыточной МТ ($p=0,001$).

Снижение питательного статуса у больных ХОБЛ, с развитием дефицита должной МТ более 10% от должной (10,5% - 34,6% по данным исследования), диагностировано в 35% случаев (у 40 больных ХОБЛ) от всего контингента больных ХОБЛ - в среднетяжелой (32,5% случаев) ($p=0,001$) и, преимущественно (67,5% случаев), тяжелой стадиях заболевания ($p=0,001$). Исследования показали, что прогрессирование заболевания в III (тяжелую) стадию течения, характеризуется увеличением количества больных с ТН в 2 раза, или на 108% больше, чем во II стадии заболевания ($p=0,001$).

Обращает внимание, что выборочные средние показатели ИМТ по стадиям/группам больных ХОБЛ не отражают в целом развитие ТН, но важно отметить, что имеет место отрицательная динамика в аспекте снижения статуса питания больных при прогрессировании тяжести заболевания, происходящего в диапазоне нормальных значений ИМТ. Так например, у пациентов ХОБЛ III стадии средневыворочный показатель ИМТ $20,60 \pm 0,35 \text{ кг/м}^2$ отражает нижнюю границу нормы питательного статуса больных и имеет достоверное отличие от аналогичных показателей при других стадиях заболевания ($p=0,001$).

На диаграмме (рис.3) отражена динамика снижения выборочных средних показателей ИМТ больных ХОБЛ в соответствии с прогрессированием тяжести ХОБЛ.

Динамика снижения выборочных средних показателей ИМТ у больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания



Во II, III стадиях ХОБЛ у ряда пациентов (табл. 11) была диагностирована ТН по вычислению дефицита должной массы тела. Так, во II стадии ХОБЛ в подгруппе больных с дефицитом должной массы тела в диапазоне от 10,5% до 24,6% (13 пациентов) средневывборочный показатель ИМТ ($20,55 \pm 0,32 \text{ кг/м}^2$) имел значение нормы ($p=0,001$).

В III стадии ХОБЛ в подгруппе больных с дефицитом должной массы тела в диапазоне от 11,2% до 34% средневывборочный показатель ИМТ был равен $18,89 \pm 0,26 \text{ кг/м}^2$ и, согласно классификации Kaplan-Meier [203], означал снижение питательного статуса больных ($p=0,001$).

Таким образом, исследования показали диагностическую ценность вычисления дефицита должной массы тела с целью оптимизации диагностики трофологической недостаточности у больных ХОБЛ. Проведенные исследования установили также закономерность снижения питательного статуса больных ХОБЛ по мере прогрессирования тяжести заболевания, что находит согласование с данными литературы [276].

С целью изучения частоты развития различных степеней тяжести ТН, выявленной во II и III стадиях заболевания, проведен дифференцированный внутригрупповой анализ показателей трофологического статуса у больных

ХОБЛ, имеющих дефицит должной МТ. Результаты исследования приведены в таблице 12.

Таблица 12

Частота развития степеней тяжести ТН у больных ХОБЛ II и III стадий в сопоставлении с показателями ИМТ

Показатели	Степени трофологической недостаточности больных ХОБЛ					
	II стадия ХОБЛ среднетяжелая			III стадия ХОБЛ (тяжелая)		
	Легкая ст. ТН, дефицит МТ от 10-20%	Средняя ст. ТН, дефицит МТ от 21-30%	Тяжелая ст. ТН, дефицит МТ >30%	Легкая ст. ТН, дефицит МТ от 10-20%	Средняя ст. ТН, дефицит МТ от 21-30%	Тяжелая ст. ТН, дефицит МТ >30%
Количество больных с дефицитом массы тела	11	2	0	10	12	5
ИМТ (кг/м ²), M±m	20,89±0,26	18,67±0,56	-	20,61±0,24	18,35±0,15	16,17±0,17
P	P _{л-ср} = 0,001		-	P _{л-ср} = 0,001 P _{ср-т} = 0,001		P _{т-л} = 0,001

Примечания: МТ – масса тела, ИМТ – индекс массы тела, P – достигнутый уровень значимости критерия сравнения

Анализ данных частоты развития различных степеней тяжести ТН у больных ХОБЛ показал, преимущественное распространение легкой степени ТН в среднетяжелой стадии ХОБЛ. В тяжелой стадии ХОБЛ в 6 раз чаще, чем в среднетяжелой, диагностировалась частота средней степени ТН. Тяжелая недостаточность питания диагностирована в 5,4% от всех обследованных ХОБЛ (p=0,001) и только в тяжелой стадии болезни, у больных с низким объемом ОФВ₁ (31,2-34,4% от должного).

Исследования также показывают, что при легкой степени развития ТН определение процента дефицита МТ представляется нам более ранним критерием диагностики трофологической недостаточности, в сравнении

показателем ИМТ, который определяется в пределах нормальных значений у этих больных и может быть предупредительным сигналом об изменении состояния их трофологического статуса.

Результаты исследования показали, что с прогрессированием тяжести заболевания учащается частота и степень тяжести развития трофологической недостаточности у больных ХОБЛ.

3.1.1 Характер изменений в структурных компонентах МТ больных ХОБЛ

Целью настоящего исследования было изучить в диагностическом процессе трофологического статуса больных ХОБЛ характер изменений в структурных компонентах МТ при развитии ТН и оценить вовлеченность, происходящих изменений на информативности показателя ИМТ.

Трофологический статус – совокупный показатель, отражающий количество массы тела, совокупность структурных компонентов массы тела, а также метаболические процессы, обеспечивающие устойчивый гомеостаз. Масса тела (МТ) – один из важнейших показателей трофологического статуса. Тем не менее, изменения в структурных компонентах мышечной и жировой тканей, по данным литературы, могут происходить при ХОБЛ даже в отсутствии клинического снижения веса [321]. Обнаружение таких изменений в статусе питания требует сложных исследований [321], однако это важно, так как помогает диагностировать развитие трофологической недостаточности на ранних фазах ее развития и требует индивидуально-рационального подхода в питательной поддержке. Результаты измерения относительного содержания жира в структуре МТ больных ХОБЛ методом биоэлектрического импеданса приведены в таблице 13.

Показатели относительного содержания жира в структуре МТ больных ХОБЛ
по стадиям заболевания

Показатели	I стадия ХОБЛ n =32	II стадия ХОБЛ n = 42	III стадия ХОБЛ n = 40
% сод. жира в структуре МТ, группа контр. n=15, M±m 26,34 ±0,68	32,75 ±2,05	19,95 ±0,86	9,49 ±0,88
P	$P_{I-k}=0,01$	$P_{II-k}=0,001$ $P_{II-I}=0,001$	$P_{III-k}=0,001$ $P_{III-I}=0,001$ $P_{III-II}=0,001$

Примечания: МТ – масса тела, P – достигнутый уровень значимости критерия сравнения

Результаты исследования показали, что у больных ХОБЛ I стадии (n-32) выборочный средний показатель относительного содержания жира в структуре МТ ($32,75 \pm 2,05\%$) на 24,3% или в 1,2 раза выше такового группы контроля ($p=0,01$). Увеличение данного показателя объясняется высоким процентным (43,8%) составом пациентов, имеющих избыточную МТ в этой стадии заболевания (табл. 13).

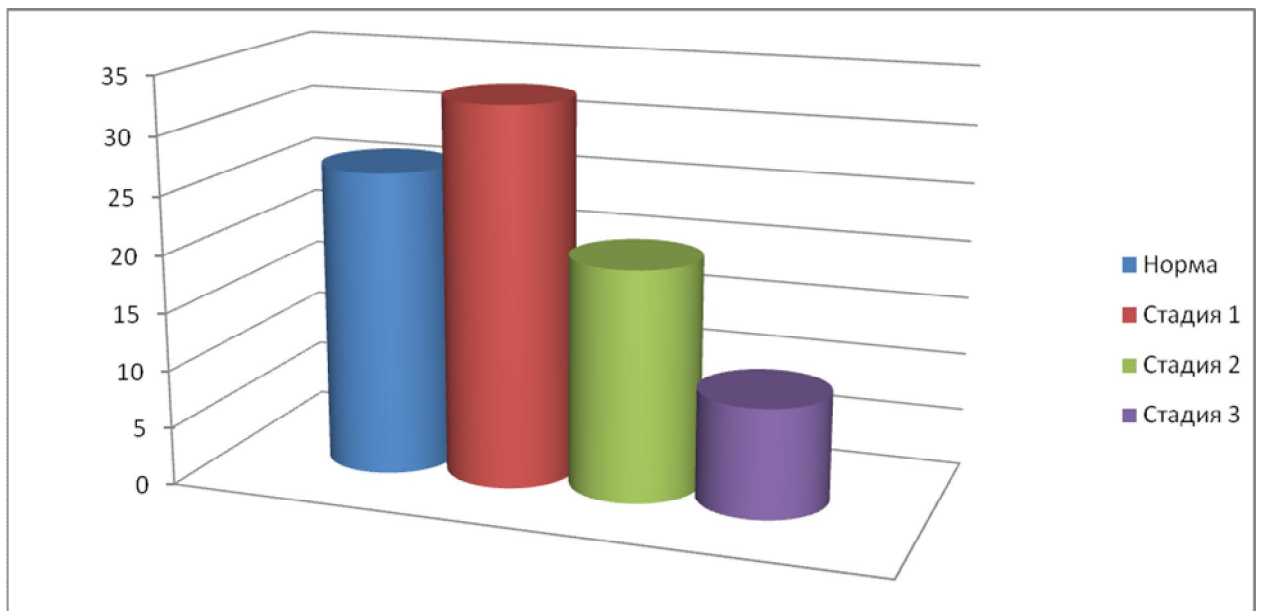
Снижение выборочного среднего показателя относительного содержания жира в структуре МТ определялось у больных ХОБЛ II стадии – в 1,3 раза ниже, чем в группе контроля ($p=0,001$) и в 1,6 раза ниже, чем у больных ХОБЛ I стадии ($p=0,001$). Наиболее низкий показатель относительного содержания жира в структуре МТ определялся больных ХОБЛ III (тяжелой) стадии течения заболевания – в 2,8 раза ниже, чем в группе контроля ($p=0,001$) и в 2,1 раза ниже, чем при ХОБЛ II стадии ($p=0,001$).

Результаты исследования показали, что при прогрессировании тяжести течения ХОБЛ у больных диагностируется истощение жирового компонента МТ, что является диагностически информативным, так как жировая ткань, с её высоким энергетическим потенциалом, необходима для метаболических процессов в организме.

На диаграмме (рис. 4) отражена динамика снижения выборочных средних показателей относительного содержания жира в структуре МТ больных ХОБЛ в зависимости от прогрессирования степени тяжести заболевания.

Рис. 4

Динамика относительного содержания жира в структуре МТ больных ХОБЛ по стадиям заболевания



С целью установления диагностической информативности снижения показателя относительного содержания жира в структуре МТ на изменение показателя ИМТ были сопоставлены и проанализированы показатели относительного содержания жира в структуре МТ и показатели ИМТ как по стадиям заболевания, так и по степени ТН.

Показатели относительного содержания жира в структуре массы тела, ИМТ больных ХОБЛ по стадиям течения заболевания и по степеням ТН

Показатели контрольной группы	Больные ХОБЛ (n-114)													
	Стадии / группы				Степени трофологического статуса									
	I	II	III	Критерий достоверности различий $p < 0,05$	II стадия ХОБЛ-средне-тяжелая, (n-36)					III стадия ХОБЛ – тяжелая, (n-35)				
					Без ТН	Легкая ст. ТН	Средняя ст. ТН	Тяж ст. ТН	Критерий достоверности различий $p < 0,05$	Без ТН	Легкая ст. ТН	Средняя ст. ТН	Тяжелая ст. ТН	Критерий достоверности различий $p < 0,05$
п -кол-во больных	32	42	40		29	11	2	0		13	10	12	5	
ИМТ (кг/м ²)	26,89 ±0,59	23,60 ±0,59	20,60 ±0,35	I-II =0,001 II-III =0,001 III-I =0,001	24,97 ±0,64	20,89 ±0,26	18,67 ±0,56	0	H-L=0,001 L-C=0,001 H-C=0,001	24,16 ±0,26	20,61 ±0,24	18,35 ±0,15	16,70 ±0,17	H-L=0,001 L-C=0,001 C-T=0,001
% содержание жира в структуре МТ, М±m 26,34±0,68	32,75 ±2,05	19,95 ±0,86	9,49 ±0,88	I-II =0,001 II-III =0,001 III-I =0,001	23,37 ±0,76	13,04 ±1,06	8,41 ±0,23	0	H-L = 0,001 L-C=0,001 H-C = 0,001	14,93 ±1,46	8,56 ±0,43	6,42 ±0,36	4,78 ±0,36	H-L=0,001 L-C=0,001 C-T=0,001 H-II=0,001 L-III= 0,001 C-III= 0,001

Примечание - * $p < 0,05$

В группе больных ХОБЛ I стадии, где выборочный средний показатель ИМТ ($26,89 \pm 0,59 \text{ кг/м}^2$) характеризовал в среднем избыточный вес пациентов, соответственно определялось повышенное относительное содержание жира в структуре МТ до 33% или в 1,2 раза выше ($p=0,001$), чем аналогичный показатель группы контроля.

У больных ХОБЛ II и III стадий в подгруппах с отсутствием ТН (29 пациентов II стадия и 13 пациентов III стадии) диагностировано снижение жирового компонента в структуре МТ: во II стадии в 1,1 раза меньше, чем в группе контроля ($p=0,001$), в III стадии - в 1,8 раза меньше, чем в группе контроля ($P=0,001$) и в 1,6 раза меньше, чем аналогичный показатель у больных ХОБЛ II стадии ($P = 0,001$). При этом, несмотря на истощение структурного компонента (жира) в составе МТ выборочные средние показатели ИМТ определялись в этих подгруппах нормальными значениями.

В подгруппах больных ХОБЛ II и III стадий, имеющих легкую степень ТН (у 11 пациентов II^{ой} стадии и у 10 пациентов III^{ей} стадии) при нормальных выборочных средних значениях показателей ИМТ ($20,89 \pm 0,26 \text{ кг/м}^2$ - II стадия и $20,61 \pm 0,24 \text{ кг/м}^2$ - III стадия) диагностируется значительное снижение относительного содержания жира в структуре МТ: выборочный средний показатель его при ХОБЛ II стадии диагностируется в 2 раза ниже по сравнению с таковым группы контроля ($P= 0,001$), при ХОБЛ III стадии в 3,1 раза ниже, чем аналогичный показатель группы контроля ($P = 0,001$) и в 1,5 раза ниже, чем во II стадии ХОБЛ ($P = 0,001$). При этом, в большей степени истощение жировой ткани определяется в III (тяжелой) стадии ХОБЛ. Таким образом, у больных ХОБЛ II и III стадий при дефиците должной массы тела от 10% до 20% (легкая степень ТН) диагностируется более выраженное истощение жирового компонента МТ, в сравнении с категорией больных (этих стадий), имеющих отсутствие ТН. При этом наиболее выраженные изменения структуры МТ по жирам диагностируются в тяжелой стадии ХОБЛ, но

выборочные средние показатели ИМТ характеризуются нормальными значениями.

Дальнейшие исследования показали, что при равнозначных степенях снижения выборочных средних показателей ИМТ ($18,67 \pm 0,56$ кг/м² - II стадия и $18,35 \pm 0,15$ кг/м² - III стадия), в подгруппах больных ХОБЛ II и III стадий с ТН средней степени (дефицит должной массы тела от 21% до 30%) наибольшее истощение жировой ткани в структуре МТ определяется в III (тяжелой) стадии ХОБЛ - в 4,1 раза ниже, чем показатель группы контроля ($p=0,001$) и в 1,3 раза ниже, чем при ХОБЛ II стадии ($p=0,001$).

Тяжелая степень истощения жировой ткани определялась у больных ХОБЛ III стадии, имеющих тяжелую степень развития ТН - в 5,5 раза ниже выборочного среднего показателя группы контроля ($p=0,001$).

Результаты измерения биоэлектрического импеданса жира в структуре МТ больных ХОБЛ показали, что патофизиологические нарушения в структурных компонентах массы тела диагностируются при прогрессировании тяжести течения заболевания и характеризуются истощением жирового компонента МТ. При этом установленные изменения диагностируются как при отсутствии клинического снижения веса больных ХОБЛ, так и при клинически явном его снижении по показателю ИМТ (кг/м²), и в чрезвычайно большей степени эти нарушения происходят в тяжелой стадии ХОБЛ. Таким образом, изменения в структурных компонентах МТ у больных ХОБЛ не всегда сопровождаются изменением показателя ИМТ, что снижает его диагностическую ценность на ранних фазах развития трофологической недостаточности.

Результаты исследования позволили методом измерения биоэлектрического импеданса жира в структуре МТ установить: во-первых, скрыто протекающую фазу развития трофологической недостаточности у больных ХОБЛ II и III стадий, когда выборочные средние показатели ИМТ определяются в пределах нормальных значений и не предупреждают о происходящих патофизиологических нарушениях в структуре МТ. Во-вторых,

исследования показали прогрессирующее истощение жировой ткани при прогрессировании тяжести течения заболевания.

Истощение жировой ткани приводит к истощению её энергетического потенциала, что может быть следствием интеграции ряда патофизиологических процессов при ХОБЛ, в том числе, повышенного метаболизма при прогрессировании тяжести заболевания [232] и установленных нами нарушений в системе пищеварения (табл. 14).

3.2 Состояние функции пищеварения у больных ХОБЛ

Цель данного раздела работы – изучить состояние абсорбционной функции тонкой кишки в отношении основных питательных веществ - жиров, углеводов, обладающих не только наибольшей энергетической емкостью, но и, являющиеся необходимыми для формирования структурных компонентов МТ.

Трофологический статус обусловлен совокупностью метаболических процессов, обеспечивающих устойчивый гомеостаз. Кишечному тракту, при этом, отводится ведущее место в обеспечении организма основными питательными веществами – жирами, белками, углеводами и поддержании должного метаболического гомеостаза. В этой связи диагностика пищеварительной функции тонкой кишки в отношении основных питательных веществ, является для больных ХОБЛ важной клинической необходимостью.

3.2.1 Показатели всасывания жиров

Анализируемые в работе показатели фекальной экскреции жиров по методу Камера у больных ХОБЛ в соответствии со стадией заболевания приведены в табл. 15.

Экскреция жиров методом Камера у пациентов ХОБЛ в соответствии со стадией заболевания

Группа	I стадия	II стадия	III группа
контроля, метод иссл-я, нормы экскреции M±m	(I гр., n = 32), (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ<70 % ОФВ ₁ ≥ 80% от должного), M±m	(II гр., n = 42), (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ<70 %50% ≤ ОФВ ₁ < 80% от должного), M±m	(III гр., n =40), (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ<70 %, 30% ≤ ОФВ ₁ <50% от должного), M±m
Метод Van de Kamer 2,65±0,14г.	2,67 ± 0,08	4,00 ± 0,11	9,54 ± 0,26
p	pI-k =0,5	pII-k = 0,001 pII-I = 0,001	pIII-k = 0,001 pIII-I = 0,001 pIII-II = 0,001

Примечания: P – достигнутый уровень значимости критерия сравнения

Изучение состояния абсорбционной функции тонкой кишки в отношении жиров у пациентов ХОБЛ I стадии выявило, что выборочное среднее значение экскреции жира было равно $2,67 \pm 0,08$ г/сутки и не имело статистически значимых различий ($p=0,5$) от установленной нами нормы выборочного среднего значения его экскреции $2,65 \pm 0,14$ г контрольной группы.

Изучение состояния абсорбционной функции тонкой кишки в отношении жиров у пациентов ХОБЛ II стадии установило, что выборочное среднее значение его экскреции $4,00 \pm 0,11$ г/сутки имело статистически значимое отличие от выборочного среднего значения группы контроля ($p=0,001$) и от

выборочного среднего значения его экскреции у пациентов I группы, увеличиваясь в 1,5 раза или на 51 % ($p=0,001$).

Таким образом, при ХОБЛ II стадии снижается абсорбционная функция тонкой кишки в отношении жиров и увеличивается их фекальная экскреция - стеаторея.

Изучение абсорбции жиров у пациентов ХОБЛ III стадии установило, что выборочный средний показатель его суточной экскреции равен $9,54 \pm 0,26$ г/сутки, превышая показатель группы контроля в 3,6 раза или на 260 % ($p=0,001$), превышая выборочный средний показатель у больных ХОБЛ I стадии в 3,6 раза или на 257% ($p=0,001$), превышая выборочный средний показатель у больных ХОБЛ II стадии в 2,4 раза или на 138 % ($p=0,001$).

Результаты изучения всасывания жиров показали прогрессирующие нарушения этого процесса по мере утяжеления течения ХОБЛ во II и III стадию, наиболее выраженное в тяжелой стадии заболевания.

3.2.2. Показатели всасывания углеводов

Анализируемые в работе показатели экскреции D-ксилозы у пациентов ХОБЛ в соответствии со стадией заболевания приведены в табл. 16.

Экскреция D-ксилозы у пациентов ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания

Группа контроля, метод иссл-я, нормы экскреции M±m	I стадия (n = 32), (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ<70 %, ОФВ ₁ ≥ 80% от должного), M±m	II стадия (n = 42), (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ<70 %50% ≤ ОФВ ₁ < 80% от должного), M±m	III группа (n =40), (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ<70 %, 30% ≤ ОФВ ₁ <50% от должного), M±m
D-ксилоза 1,74±0,08 г	1,78 ± 0,02	1,36 ± 0,03	0,76 ± 0,04
p	pI-k =0,5	pII-k = 0,001 pII-I = 0,001	pIII-k = 0,001 pIII-I = 0,001 pIII-II = 0,001

Примечания: P – достигнутый уровень значимости критерия сравнения

Изучение абсорбционной функции тонкой кишки в отношении углеводов у пациентов ХОБЛ I стадии показало, что выборочное среднее значение экскреции D-ксилозы было $1,78 \pm 0,02$ г и не имело статистически значимых различий от выборочного среднего значения её экскреции ($1,74 \pm 0,08$ г) контрольной группы ($p=0,5$).

Изучение состояния абсорбционной функции тонкой кишки в отношении углеводов у пациентов ХОБЛ II стадии показало, что выборочное среднее значение экскреции D-ксилозы было $1,36 \pm 0,03$ г и имело статистически значимое различие ($p=0,001$) от выборочного среднего значения группы контроля, снижаясь в 1,3 раза или на 22% ($p=0,001$) и имело статистически значимое отличие от выборочного среднего значения её экскреции у пациентов I группы, снижаясь в 1,3 раза или на 23,6 % ($p=0,001$).

Таким образом, при ХОБЛ II стадии у больных снижается абсорбционная функция тонкой кишки в отношении углеводов.

Изучение абсорбции углеводов у пациентов ХОБЛ III стадии установило, что выборочный средний показатель экскреции D-ксилозы равен $0,76 \pm 0,04$ г, снижаясь от выборочного среднего показателя группы контроля в 2,3 раза или на 56,3% ($p=0,001$), снижаясь от выборочного среднего показателя у больных ХОБЛ I стадии в 2,3 раза или на 57,3% ($p=0,001$), снижаясь от выборочного среднего показателя у больных ХОБЛ II стадии в 1,8 раза или на 44 % ($p=0,001$).

Полученные результаты изучения всасывания углеводов по тесту с D-ксилозой показали прогрессирующие нарушения их абсорбции по мере утяжеления степени тяжести ХОБЛ, наиболее выраженные в тяжелой стадии заболевания.

Заключение. Изучение абсорбционной функции тонкой кишки в отношении основных питательных веществ – жиров, углеводов выявило нарушения всасывания жиров и углеводов при прогрессировании заболевания во II, III стадии. Наиболее выраженные снижения всасывания диагностируются в тяжелой стадии ХОБЛ.

3.2.3 Состояние жирового обмена у больных ХОБЛ по показателям триглицеридов сыворотки крови.

Жиры - важный энергетический субстрат для функционального состояния организма. По современным представлениям вслед за процессом абсорбции жирных кислот, происходит ресинтез триглицеридов в энтероцитах слизистой оболочки ворсинок тонкой кишки. Биологический смысл этого процесса состоит в том, что в стенке кишечника синтезируются жиры, специфичные для человека и качественно отличающиеся от пищевого жира. Механизм ресинтеза триглицеридов в клетках кишечника в общих чертах идентичен их биосинтезу в других органах и тканях. Ресинтезированные триглицериды вместе с холестерином и небольшим количеством белка образуют хиломикроны.

Хиломикроны содержат около 2 % белка, 84-87 % триглицеридов, 4-7 % фосфолипидов и 2-5 % холестерина. В дальнейшем начинается внекишечный этап метаболизма жиров.

Триглицериды – показатель обмена жиров в организме, служат основным источником энергии для клеток. В жировой ткани человека содержится большое количество жира, преимущественно в виде триглицеридов. Уровень триглицеридов в сыворотке крови отражает количество эндогенных триглицеридов и определяет состояние кишечного этапа в метаболизме жиров.

Показатели исследуемого уровня триглицеридов сыворотки крови у больных ХОБЛ в соответствии со стадией заболевания приведены в табл. 17.

Показатели триглицеридов сыворотки крови у пациентов ХОБЛ в соответствии со стадией заболевания

Триглицериды сыворотки крови по группе больных ХОБЛ

(в целом), $M \pm m = 1,17 \pm 0,07$ ммоль/л

По стадиям/группам заболевания:

Показатели	I стадия	II стадия	III стадия
группы	(гр. I, n = 32),	(гр. II, n = 42),	(гр. III, n = 40),
контроля,	(ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 70%	(ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 70%	(ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 70%
$M \pm m$	0% ОФВ ₁ ≥ 80% от должного), $M \pm m$	50% ≤ ОФВ ₁ < 80% от должного), $M \pm m$, 30% ≤ ОФВ ₁ < 50% от должного), $M \pm m$
Триглицериды сыворотки крови 1,60 ± 0,04 (Моль/л)	1,86 ± 0,13	1,24 ± 0,05	0,54 ± 0,04
p	pI-k = 0,05	pII-k = 0,001	pIII-k = 0,001
		pII-I = 0,001	pIII-I = 0,001
			pIII-II = 0,001

Примечания: P – достигнутый уровень значимости критерия сравнения

Исследования показали, что выборочный средний показатель ТГ сыворотки крови в группе обследованных больных ХОБЛ (114 пациентов) равен $1,17 \pm 0,07$ ммоль/л, что достоверно ниже показателя группы контроля ($p=0,001$). Анализ уровня показателей триглицеридов в зависимости от стадии заболевания показал, что у больных ХОБЛ I стадии выборочный средний показатель ТГ сыворотки крови равен $1,86 \pm 0,13$ ммоль/л, достоверно

превышает показатель группы контроля на 16% ($p=0,05$). Данное обстоятельство можно объяснить тем, что в группе больных ХОБЛ I стадии выборочный средний показатель ИМТ ($26,89 \pm 0,59 \text{ кг/м}^2$) превышал верхнюю границу диапазона нормы согласно классификации Kaplan-Meier [203] и в 44% случаев (у 14 пациентов) определялась избыточная МТ. Согласно данным литературы, повышение показателя триглицеридов сыворотки крови коррелирует с повышением ИМТ.

Во II группе больных (ХОБЛ II стадия) наблюдается достоверное снижение уровня сывороточной концентрации триглицеридов в 1,3 раза ниже в сравнении с таковым показателем группы контроля ($p=0,001$).

В III группе больных (ХОБЛ III стадия) определяется достоверное выраженное снижение уровня сывороточной концентрации триглицеридов - в 3 раза ниже, чем в группе контроля и 2,3 раза ниже, чем при ХОБЛ II стадии ($p=0,001$).

Дифференцированный анализ изменений показателя триглицеридов сыворотки крови, в зависимости от стадии (тяжести) течения заболевания, показал нестабильность его концентрационных уровней по мере прогрессирования ХОБЛ и позволил оценить практическое значение использования представленных данных в возможности оптимизации, во-первых, информативности клинической диагностики состояния жирово-энергетической плотности организма больных ХОБЛ; во-вторых, необходимость диагностики абсорбционной функции тонкой кишки в отношении жиров при снижении уровня триглицеридов в сравнении с выборочным средним показателем нормы.

Исследованиями установлено, что сывороточная концентрация триглицеридов сыворотки крови значительно снижается по мере прогрессирования тяжести заболевания и наиболее выраженное снижение определяется в среднетяжелую и тяжелую стадию заболевания.

3.2.3.1 Характер интеграции изменений синтеза триглицеридов и состояние жировой ткани в патофизиологических нарушениях структуры МТ у больных ХОБЛ

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.

Впервые изучено состояние взаимосвязанности таких физиологических процессов как синтез жира (по триглицеридам) и состояния жировой ткани, как важного структурного компонента МТ необходимого для метаболических процессов, в патофизиологических изменениях развития ТН и, возникающих нарушений, энергетического баланса.

Показатели относительного содержания жира в структуре МТ в сопоставлении с показателями триглицеридов сыворотки крови и ИМТ приведены в таблице 18.

Показатели относительного содержания жира в структуре МТ, триглицеридов сыворотки крови у больных ХОБЛ в зависимости от состояния трофологического статуса и стадии течения заболевания

Показатели контр.гр.	Трофологический статус больных ХОБЛ по стадиям заболевания и относительное содержание жира в структуре МТ										
	I ст., лег-я (n-32)	II стадия ХОБЛ – среднетяж. (n-42)					III стадия ХОБЛ – тяжелая (n-40)				
		ТН нет	ТН нет	ТН легкая ст. деф. МТ от10-20%	ТН средн. Ст. деф. МТ от21%до30 %	ТН тяж. Ст.деф. МТ > 30%	Критерий достоверно сти различий p<0,05	ТН нет	ТН легкая ст. деф. МТ от10- 20%	ТН средн. Ст. деф. МТ >21% до 30%	ТН тяж. Ст.деф. МТ > 30%
«п» кол-во б-х	32	29	11	2	0		13	10	12	5	
ИМТ кг/м ² (M±m)	26,89 ±0,59	24,97 ±0,64	20,89 ±0,26	18,67 ±0,56	-	Н-Л =0,001 Л-С =0,001 Н-С =0,001	24,16 ±0,26	20,61 ±0,24	18,35 ±0,15	16,70 ±0,17	Н-Л=0,001 Л-С=0,001 Н-С=0,001
% сод. Жира в МТ, n=15, M±m 26,34 ±0,68	32,75 ±2,05	23,37 ±0,76	13,04 ±1,06	8,41 ±0,25	-	Н-Л =0,001 Л-С =0,001 Н-С =0,001	14,93±1, 46	8,56± 0,43	6,42± 0,36	4,78± 0,36	Н-Л=0,001 Л-С=0,001 Н-С=0,001 Н _{II-III} =0,001 Л _{II-III} =0,001 С _{II-III} =0,001
Тригл. М±m 1,60 ±0,04 ммоль/л	1,86 ±0,13	1,44 ±0,04	0,84 ±0,07	0,52 ±0,05	-	Н-Л =0,001 Л-С =0,001 Н-С =0,001	0,88 ±0,05	0,57 ±0,03	0,31 ±0,03	0,18 ±0,03	Н-Л=0,001 Л-С=0,001 Н-С=0,001 Н _{II-III} =0,001 Л _{II-III} =0,001 С _{II-III} =0,001

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, МТ – масса тела, ТН – трофологическая недостаточность

P – достигнутый уровень значимости критерия сравнения

Исследования показали, что у больных ХОБЛ I стадии выборочный средний показатель относительного содержания жира в структуре МТ ($32,75 \pm 2,05$) и ТГ сыворотки крови ($1,86 \pm 0,13$) достоверно превышали на 24% и 16%, соответственно, аналогичные показатели группы контроля ($p=0,001$), характеризуя высокий уровень развития жировой ткани в структуре МТ и её энергетическую плотность.

При ХОБЛ II, III стадий, учитывая неоднородность пациентов по их трофологическому статусу, проведен внутригрупповой дифференцированный анализ, включающий характер изменений в показателях биоэлектрического импеданса жира в структуре МТ в сопоставлении с показателями триглицеридов сыворотки крови в зависимости от состояния трофологического статуса больных. Анализ показал, во-первых, соответствие в снижениях показателей относительного содержания жира в структуре МТ со снижением показателей триглицеридов сыворотки крови, характеризуя этим истощение жировой ткани в структуре МТ. Во вторых, исследования показали диагностическую ценность измерения биоэлектрического импеданса жира в структуре МТ и параллельное определение концентрации триглицеридов сыворотки крови. Выявленные патофизиологические нарушения диагностируются, как при отсутствии клинического снижения веса, так и при наличии снижения питательного статуса пациентов по показателю ИМТ. Наиболее тяжелые нарушения этих процессов определяются при тяжелой стадии ХОБЛ и, особенно, при тяжелой степени ТН у больных.

Практическое значение использования представленных данных расширяет возможности диагностики трофологической недостаточности у больных ХОБЛ и энергетического дисбаланса путем дополнительного исследования биоэлектрического импеданса жировой ткани в структуре МТ и концентрации триглицеридов сыворотки крови. Сопоставление полученных нами данных расширяет понятие сущности патофизиологии развития энергетического дисбаланса при прогрессировании заболевания и раскрытия одного из механизмов развития энергетического дисбаланса, связанного с

прогрессирующим нарушением абсорбции жиров (раздел 3.2.1, табл. 18) и снижении синтеза триглицеридов, наиболее выраженных в тяжелой стадии заболевания.

3.3 Лептиновая регуляция энергетического обмена у больных ХОБЛ

Ключевую роль в энергетическом гомеостазе, путем передачи импульсов мозгу о количестве жировой ткани запасенной в теле, осуществляет гормон жировых клеток (адипоцитов) – лептин.

Лептин выступает как чувствительный датчик нарушений баланса энергии: при положительном энергетическом балансе его уровень повышается, при отрицательном балансе энергии - снижается [82]. Концентрация лептина повышается при некоторых патологических состояниях, характеризующихся повышенными энергетическими затратами, что, в свою очередь, проявляется выраженными метаболическими эффектами у больных, прежде всего, потерей МТ [321, 107]. Однако, имеются четкие данные о низких уровнях плазменной концентрации лептина у больных ХОБЛ, в сравнении с представителями группы контроля, несмотря на повышенные энергетические затраты, характеризующие данное заболевание [164, 107].

Изучение у больных ХОБЛ характера нарушений лептиновой регуляции энергетического обмена имеет важное клиническое значение, поскольку лептин определяет состояние баланса энергетического обмена. Понимание патофизиологии и механизмов нарушения лептин опосредованного энергетического обмена будет иметь важное значение в ведении больных ХОБЛ.

3.3.1 Показатели уровня лептина сыворотки крови у больных ХОБЛ в зависимости от стадии течения заболевания

Результаты исследования у больных ХОБЛ стабильной фазы течения показателей концентрации лептина сыворотки крови в соответствии со стадией заболевания приведены в табл. 19.

Таблица 19

Показатели лептина сыворотки крови у пациентов ХОБЛ стабильной фазы течения

Лептин сыворотки крови (M±m) по группе больных ХОБЛ (в целом)			
<u>12,59 ± 0,60 нг/мл</u>			
по стадиям заболевания:			
Показатели группы контроля M±m	I стадия (n = 32), (ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70% от должного), M±m	II стадия (n = 42), (ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70% ≤ ОФВ₁ < 80% от должного), M±m	III группа (n = 40), (ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70% ≤ ОФВ₁ < 50% от должного), M±m
Лептин нг/мл	24,28 ± 0,89	11,45 ± 0,59	4,43 ± 0,48
15,54±0,78		pII-k = 0,001	pIII-k = 0,001
p	pI-k = 0,001	pII-I = 0,001	pIII-I = 0,001
			pIII-II = 0,001

Примечания: P – достигнутый уровень значимости критерия сравнения

Анализ позволил выявить значительное снижение выборочного среднего показателя концентрации лептина в сыворотке крови у больных ХОБЛ, в

целом по группе, по сравнению с таковым в группе контроля ($12,69 \pm 0,60$ нг/мл против $15,54 \pm 0,78$ нг/мл) ($p=0,001$). Полученные результаты в целом по группе больных ХОБЛ согласуются с данными литературы [107]. При этом, внутригрупповой анализ в зависимости от стадии заболевания показал, что у больных ХОБЛ I стадии (легкое течение) уровень лептина в 1,6 раза выше ($p=0,001$), чем в группе контроля. Дальнейший анализ показал, что концентрация лептина достоверно снижается у больных во II и III стадиях заболевания в 1,4 раза ($p=0,001$) и в 3,5 раза ($p=0,001$), соответственно, по сравнению с его выборочным средним значением группы контроля.

Исследования показали, что прогрессирование тяжести ХОБЛ характеризуется снижением уровней сывороточной концентрации лептина, наиболее выраженное в III (тяжелой) стадии ХОБЛ.

С целью интерпретации полученных данных была проанализирована концентрация лептина в сопоставлении с показателями относительного содержания жира в структуре МТ, показателями триглицеридов сыворотки крови и состоянием трофологического статуса больных по стадиям заболевания.

3.3.2 Показатели уровня лептина сыворотки крови в сопоставлении с показателями относительного содержания жира в структуре массы тела, триглицеридами сыворотки крови в зависимости от трофологического статуса больных ХОБЛ и стадии течения заболевания

Впервые изучена взаимосвязь уровня сывороточной концентрации лептина у больных ХОБЛ стабильной фазы течения, синтез жира (по триглицеридам) и состояние жировой ткани в структуре МТ, как важного энергетического субстрата для функционального состояния организма, в аспекте их значения для диагностики нарушений энергетического обмена и нарушений трофологического статуса больных.

В таблице 20 представлены данные о характере изменений концентрации лептина сыворотки крови в зависимости от состояния трофологического статуса больных по стадиям заболевания в сопоставлении с показателями относительного содержания жира в структуре МТ больных ХОБЛ и концентрацией триглицеридов сыворотки крови.

Показатели лептина, триглицеридов сыворотки крови и относительного содержания жира в структуре МТ больных ХОБЛ в зависимости от состояния их трофологического статуса и стадии течения заболевания

Показатели контр. гр.	Трофологический статус больных ХОБЛ по стадиям заболевания и относительное содержание жира в структуре МТ										
	I стадия (n-32)	II стадия ХОБЛ – среднетяж. (n-42)					III стадия ХОБЛ – тяжелая (n-40)				
	ТН нет	ТН нет	Легкая ст. ТН	Средн. ст. ТН	Тяж.ст. ТН	Критерий достоверно сти различий p<0,05	ТН нет	Легкая ст. ТН	средн.ст. ТН	Тяж. ст. ТН	Критерий достоверно сти различий p<0,05
«n» количество больных	32	29	11	2	0			13	10	12	
ИМТ кг/м ² (M±m)	26,89 ±0,59	24,97 ±0,64	20,89 ±0,26	18,67 ±0,56	-	Н-Л=0,001 Л-С=0,001 Н-С=0,001	24,16 ±0,26	20,61 ±0,24	18,35 ±0,15	16,70 ±0,17	Н-Л=0,001 Л-С=0,001 Н-С=0,001
Лептин M±m, нг/мл 15,54±0,78	24,28 ±0,89	13,11 ±0,76	8,15 ±0,65	5,49 ±0,46	-	Н-Л=0,001 Л-С=0,001 Н-С=0,001	8,08 ±0,88	4,12 ±0,45	2,26 ±0,35	0,72 ±0,09	Н-Л=0,001 Л-С=0,001 Н-С=0,001 Н _{II-III} =0,001 Л _{II-III} =0,001 С _{II-III} =0,001
% сод. жира в МТ, M±m 26,34 ±0,68	32,75 ±2,05	23,37 ±0,76	13,04 ±1,06	8,41 ±0,25	-	Н-Л=0,001 Л-С=0,001 Н-С=0,001	14,93 ±1,46	8,56 ±0,43	6,42 ±0,36	4,78 ±0,36	Н-Л=0,001 Л-С=0,001 Н-С=0,001 Н _{II-III} =0,001 Л _{II-III} =0,001 С _{II-III} =0,001
Тригл. M±m 1,60±0,04 ммоль/л	1,86 ±0,13	1,44 ±0,04	0,84 ±0,07	0,52 ±0,05	-	Н-Л=0,001 Л-С=0,001 Н-С=0,001	0,88 ±0,05	0,57 ±0,03	0,31 ±0,03	0,18 ±0,03	Н-Л=0,001 Л-С=0,001 Н-С=0,001 Н _{II-III} =0,001 Л _{II-III} =0,001 С _{II-III} =0,001

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, МТ – масса тела, ТН – трофологическая недостаточность

P – достигнутый уровень значимости критерия сравнения p<0,05

В группе больных ХОБЛ I стадии выборочные средние показатели концентрации лептина, триглицеридов сыворотки крови достоверно превышали аналогичные показатели группы контроля ($p = 0,001$) (см. табл. 20). Сопоставление полученных данных в этой группе больных с выборочным средним показателем ИМТ ($26,89 \pm 0,59 \text{ кг/м}^2$) и относительным содержанием жира в структуре МТ (33%) могут служить объяснением повышенного синтеза и экспрессии лептина жировой тканью. Доказано, что уровень лептина крови повышается при увеличении ИМТ и массы жировой ткани [298, 260, 187, 213]. Высокий уровень триглицеридов, в свою очередь, отражает высокую энергетическую плотность жировой ткани. Таким образом, повышение уровня лептина у больных ХОБЛ в этой стадии отражает состояние положительного энергетического баланса.

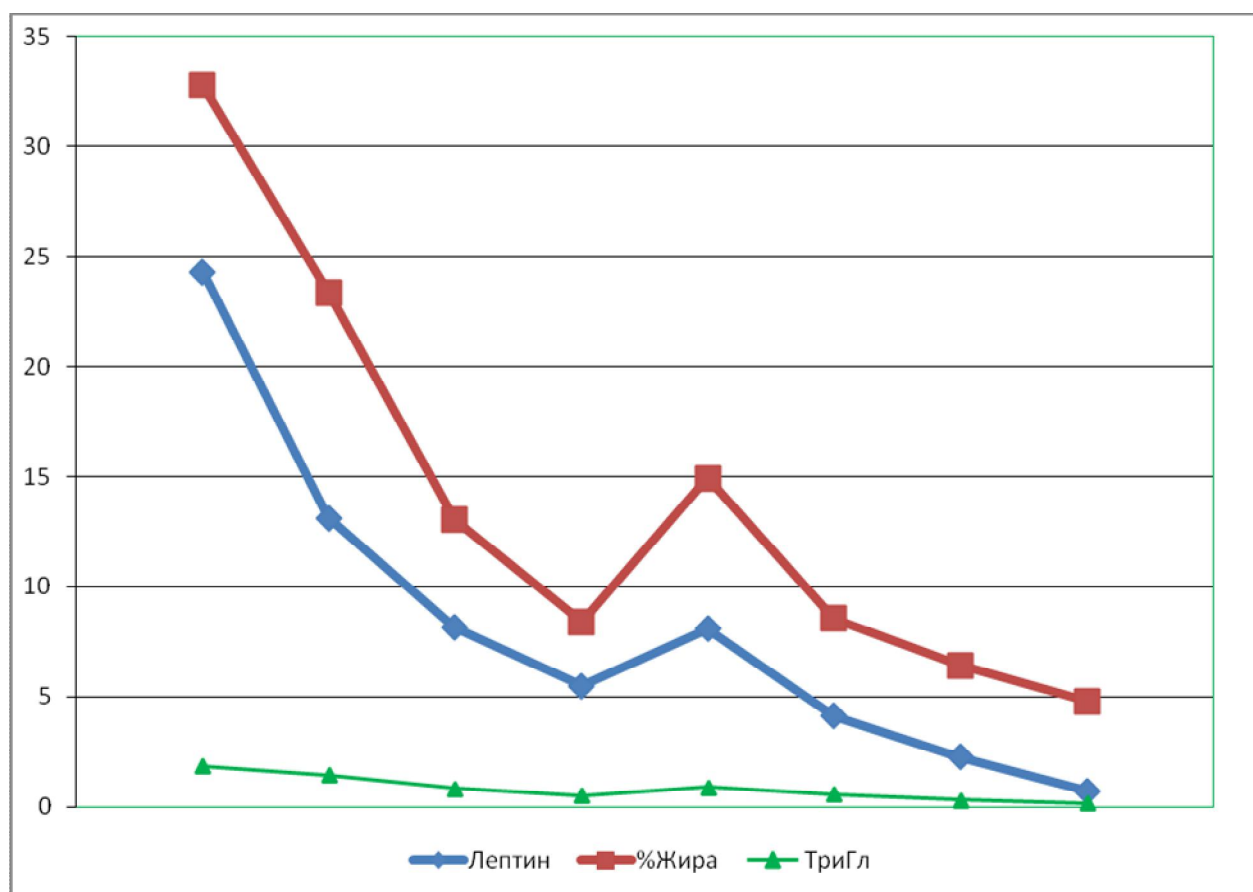
Дальнейший анализ показал, что в подгруппах больных без ТН и с ТН легкой степени (II и III стадии ХОБЛ), где выборочные средние показатели ИМТ определялись в пределах нормальных значений, уровень лептина снижался по мере прогрессирования заболевания – в 1,2 раза ($p=0,001$) и 1,9 раза (соответственно) во II стадии ($p=0,001$); в 1,9 ($p=0,001$) и 3,8 раза ($p=0,001$) (соответственно) в III стадии ХОБЛ по сравнению с выборочным средним показателем в группе контроля. Чрезвычайно низкой концентрация лептина определялась у больных со средней степенью ТН: во II стадии снижена в 2,8 раза ($p=0,001$), в III стадии в 6,9 раза ниже ($p=0,001$) по сравнению с выборочным средним показателем группы контроля. У больных ХОБЛ III стадии заболевания с тяжелой степенью ТН выборочный средний показатель уровня лептина сыворотки крови определялся критически низким – в 21,6 раза ниже, чем в группе контроля ($p=0,001$). Результаты исследования согласуются с данными литературы – низкие уровни лептина у больных ХОБЛ с гипоксемией в своих исследованиях отмечали N. Takabatake и соавт. [107]. Исследованиями установлено, что снижение уровней лептина сыворотки крови не только тесно взаимосвязано с прогрессированием тяжести заболевания, но и сопряжено со

снижениями показателей относительного содержания жира в структуре МТ и триглицеридов сыворотки крови.

На рис. 5 отражена сопряженность показателей лептина, относительного содержания жира в структуре МТ и триглицеридов в процессе их снижения у больных ХОБЛ при прогрессировании тяжести течения заболевания.

Рис.5

Показатели лептина сыворотки крови, относительного содержания жира в структуре МТ и триглицериды сыворотки крови у больных ХОБЛ по стадиям заболевания и по степеням ТН.



Сопоставление полученных данных в аспекте их значения для диагностики развития трофологической недостаточности позволяют сделать вывод, что пониженный уровень лептина у больных ХОБЛ II, III стадий стабильной фазы, отражает снижение суммарного энергетического резерва жировой ткани, в основе которого интегрированы патофизиологические процессы: снижение относительного содержания жира в структуре МТ и

снижение синтеза триглицеридов, что является также информативным для понимания патофизиологических процессов при ХОБЛ. Снижение уровня сывороточной концентрации лептина у больных ХОБЛ II, III стадий необходимо учитывать при ведении больных ХОБЛ. Вовлеченный в T-клеточный опосредованный иммунитет [214], лептин, при его низкой сывороточной концентрации, может вносить вклад в высокую частоту легочной инфекции [214, 237].

Низкий циркадный ритм, циркулирующего лептина, имеет патофизиологическое значение для больных ХОБЛ с ТН [41], чаще ассоциируется с развитием хронической сердечной недостаточности [185].

Исследованиями установлено, что лептин у больных ХОБЛ не вовлечен в патофизиологический процесс развития ТН, а его пониженная экспрессия при II, III стадиях заболевания отражает истощение жировой ткани и отрицательный баланс энергии.

ГЛАВА 4

Функциональные связи между показателями активности системной воспалительной реакцией, трофологическим статусом больных ХОБЛ стабильного течения, показателями абсорбции жиров, углеводов

Исследования, проведенные W.Q. Gan и соавт. [75], с использованием метода мета-анализа показали, что у пациентов стабильной фазы течения ХОБЛ определяются на более низком уровне, в сравнении с фазой обострения, повышение некоторых показателей системного воспаления - увеличение числа лейкоцитов (некоторые активированные), высокий уровень СРБ и фибриногена, ИЛ-6 и ФНО- α [79, 258, 75]. Присутствие системной воспалительной реакции (СВР) при ХОБЛ, как полагают, является ключевым патогенетическим механизмом, лежащим в основе развития большинства внелегочных проявлений заболевания [75, 374, 321]. Тем не менее, не все проведенные изучения поддерживают существование факта СВР при ХОБЛ. J.H. Vernooy и соавт. не нашли корреляции между ФНО- α и его рецепторами и концентрацией ИЛ-8 в индуцированной мокроте и уровнями тех же самых факторов в крови больных ХОБЛ [222]. Отсутствие такой корреляции у больных ХОБЛ было поддержано исследованиями M.R. Hurst и соавт. [290]. Недавно проведенные исследования L.G. Franciosi et al. с использованием мета-анализа не находили статистически значимого отличия концентраций в сыворотке крови С-reactive белка (CRP) или ФНО- α между здоровыми и группами больных ХОБЛ любой из стадий [236]. В тоже время ряд исследований, посвященных патофизиологической роли СВР, доказывают противоположную ситуацию не только при заболевании ХОБЛ, но и целого ряда других нозологий [290]. Неоднозначность проведенных исследований дополняется недостатком дифференцированной оценки проявления активности СВР от стадии заболевания, от степени нарушения метаболического гомеостаза

у больных ХОБЛ, не установлены также механизмы патофизиологического воздействия индикаторов СВР. Поэтому, исследование роли ведущих маркеров системного воспалительного ответа при ХОБЛ во взаимоотношении с системой метаболического гомеостаза дает возможность внести углубленный вклад: во первых - конкретизировать изменения характера патофизиологической взаимосвязи этих систем, во – вторых осуществлять контроль над тяжестью течения заболевания, в третьих - непосредственно подойти к потенциальным механизмам формирования ТН.

Цель данного раздела работы – изучить характер влияния системной воспалительной реакции на состояние трофологического статуса больных ХОБЛ стабильного течения и состояние абсорбционной функции тонкой кишки.

Исходя из методологического подхода к анализу данных проведенных исследований мы на первом этапе исследования изучили концентрационные уровни наиболее специфических маркеров СВР при ХОБЛ - ФНО- α в сыворотке крови у больных ХОБЛ стабильной фазы течения в зависимости от стадии течения заболевания.

На втором этапе проведен анализ характера взаимосвязи активности СВР и состояния трофологического статуса больных ХОБЛ.

На третьем этапе мы провели анализ влияния активности СВР на показатели абсорбционной функции тонкой кишки в отношении питательных веществ: жиров, углеводов, как одного из возможных механизмов действия ФНО- α , в развитии ТН.

На четвертом этапе исследования мы провели анализ взаимосвязи нарушенного всасывания на изменение показателей трофологического статуса больных ХОБЛ.

4.1 Активность системной воспалительной реакции у больных ХОБЛ в фазе клинической ремиссии в зависимости от стадии заболевания

Системное воспаление, как понятие, определено оценкой специфического маркера воспаления в системе циркуляции крови [326]. ФНО- α один из важных маркеров воспаления при ХОБЛ, имеющий широкий спектр воспалительных эффектов относительно ХОБЛ, приводя к активации нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, эпителия дыхательных путей, секреции слизи, деструкции легочной паренхимы через выброс протеиназ [79]. Ряд авторов в своих исследованиях диагностируют повышенный уровень сывороточной концентрации ФНО- α в сравнении с группой контроля в фазе ремиссии ХОБЛ [75, 324].

В таблице 21 приведены данные результатов нашего исследования динамики изменения сывороточной концентрации ФНО- α у больных ХОБЛ стабильной фазы течения в зависимости от стадии заболевания.

Таблица 21

Показатели сывороточной концентрации ФНО- α (пг/мл) у больных ХОБЛ по стадиям заболевания

Показатели	Общие Данные по гр. ХОБЛ n =114	I стадия ХОБЛ n =32	II стадия ХОБЛ n = 42	III стадия ХОБЛ n = 40
ФНО- α группа контр. M \pm m 9,14 \pm 0,88	18,44 \pm 1,38	9,98 \pm 0,48	12,55 \pm 1,01	31,40 \pm 2,70
P	P _k = p=0,001	P _{I-k} =0,2	P _{II-k} =0,01 P _{II-I} =0,02	P _{III-k} =0,001 P _{III-I} =0,001 P _{III-II} =0,001

Примечания: ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа

P – достигнутый уровень значимости критерия сравнения

Результаты исследования показали, что у больных ХОБЛ в фазу ремиссии диагностируется повышенная активность ФНО- α , достоверно превышающая аналогичный показатель группы контроля в 2,0 раза ($p=0,001$). Результаты нашего исследования согласуются с данными ряда авторов, диагностируемых увеличение сывороточной концентрации ФНО- α у больных ХОБЛ в фазу клинической ремиссии [35, 75, 324]. Проведенный внутригрупповой анализ состояния активности ФНО- α в зависимости от стадии развития заболевания показал, что у больных ХОБЛ I стадии не было статистически значимого отличия его сывороточной концентрации от аналогичного значения у группы контроля ($p=0,2$). У больных ХОБЛ II стадии средневыворочный показатель концентрация ФНО- α достоверно увеличился в 1,4 раза ($p=0,01$) в сравнении с аналогичным показателем группы контроля и в 1,2 раза увеличился в сравнении с больными ХОБЛ I стадии ($p=0,02$). У больных ХОБЛ III стадии средневыворочный показатель концентрация ФНО- α достоверно увеличился в 3,4 раза ($p=0,001$) в сравнении с аналогичным показателем группы контроля и в 2,5 раза стал выше, чем у больных ХОБЛ II стадии ($p=0,001$).

Результаты исследования показали, что у больных ХОБЛ стабильного течения повышенная активность в сыворотке крови провоспалительного цитокина ФНО- α диагностируется в среднетяжелой и тяжелой стадиях заболевания, при этом степень увеличения его активности значительно возрастает при прогрессировании заболевания в III стадию, достигая максимальной концентрации. Полученные нами результаты исследования согласуются с данными ряда авторов в том, что в фазе ремиссии ХОБЛ у больных имеет место проявление активности СВР, прогрессирующей по мере утяжеления заболевания [35, 75].

Далее в соответствии с задачей исследования проведено изучение характера влияния системной воспалительной реакции на состояние трофологического статуса больных хронической обструктивной болезнью легких стабильного течения.

4.2 Уровни сывороточной концентрации ФНО- α и показатели трофологического статуса больных ХОБЛ

Системная воспалительная реакция вносит значительный вклад в патобиологию многочисленных внелегочных эффектов ХОБЛ [75, 370]. Широкий профиль функциональной активности ФНО- α обусловил повышенный интерес к этому цитокину в качестве фактора потенциально ответственного за метаболические расстройства. Тем не менее, сведения о роли цитокинов в метаболических расстройствах у больных ХОБЛ немногочисленны и отличаются неоднозначностью результатов исследования. Ряд авторов выявили ассоциацию высокого уровня сывороточной концентрации ФНО- α у пациентов с ХОБЛ и признаками ТН, что предполагает участие этого медиатора в развитии данного состояния [146, 193].

Цель данного раздела работы - исследовать и конкретизировать взаимосвязь патофизиологических изменений уровня сывороточной концентрации ФНО- α с изменениями показателей трофологического статуса больных ХОБЛ.

В таблице 22 представлены данные ИМТ, относительного содержания жира в структуре массы тела и сывороточная концентрация ФНО- α в зависимости от стадии заболевания и показателей трофологического статуса больных ХОБЛ.

Таблица 22

Показатели: ИМТ, относительного содержания жира в структуре массы тела больных ХОБЛ, сывороточные концентрации ФНО- α в зависимости от стадии болезни и показателя трофологического статуса

Показатели контр. гр. n - кол-во больных	Больные ХОБЛ (n-114)													
	Стадии / группы				Степени трофологического статуса									
	I	II	III	Критерий достоверн. различий p	II стадия ХОБЛ-средне-тяжелая, (n-36)				Критерий достоверн. различий p<0,05	III стадия ХОБЛ – тяжелая, (n-35)				Критерий достоверн. различий p<0,05
					Без ТН	Легкая ст. ТН	Средняя ст. ТН	Тяж. ст. ТН		Без ТН	Легкая ст. ТН	Средняя ст. ТН	Тяжелая ст. ТН	
	32	42	40		29	11	2	0		13	10	12	5	
ИМТ (кг/м ²)	26,89 ± 0,59	23,60 ± 0,59	20,60 ± 0,35	I-II =0,001 II-III =0,001 III-I =0,001	24,97 ± 0,64	20,89 ± 0,26	18,67 ± 0,56	0	H-L=0,001 L-C=0,001 H-C=0,001	24,16 ± 0,26	20,61 ± 0,24	18,35 ± 0,15	16,70 ± 0,17	H-L=0,001 L-C=0,001 C-T=0,001
ФНО- α (пг/мл), M ± m 9,14 ± 0,88	9,98 ± 0,48	12,55 ± 1,01	31,40 ± 2,70	I-K =0,2 I-II =0,02 II-III =0,001 III-I =0,001	9,64 ± 0,57	16,90 ± 1,51	30,52 ± 2,78	0	H-L=0,001 L-C=0,001 H-C=0,001	8,86 ± 0,64	28,13 ± 1,87	41,83 ± 2,47	71,49 ± 3,12	H-L=0,001 L-C=0,001 C-T=0,001 H _{II-III} =0,2 L _{II-III} =0,001 C _{II-III} =0,001
% содержание жира в структуре МТ, M ± m 26,34 ± 0,68	32,75 ± 2,05	19,95 ± 0,86	9,49 ± 0,88	I-II =0,001 II-III =0,001 III-I =0,001	23,37 ± 0,76	13,04 ± 1,06	8,41 ± 0,23	0	H-L=0,001 L-C=0,001 H-C=0,001	14,93 ± 1,46	8,56 ± 0,43	6,42 ± 0,36	4,78 ± 0,36	H-L=0,001 L-C=0,001 C-T=0,001 H _{II-III} =0,001 L _{II-III} =0,001 C _{II-III} =0,001

Примечание - * p<0,05

Анализ динамики показателей экспрессии ФНО- α сыворотки крови в зависимости от состояния трофологического статуса больных ХОБЛ показал, что у категории больных ХОБЛ в фазе ремиссии болезни с отсутствием ТН вне зависимости от стадии болезни, степени бронхообструкции, нет достоверного отличия показателей сывороточной концентрации ФНО- α с аналогичным показателем группы контроля. Однако, наличие и прогрессирование степени ТН коррелировало со степенью повышения уровня ФНО- α сыворотки крови. Так, при легкой степени ТН (дефицит должной массы тела от 10% до 20%) концентрация ФНО- α достоверно увеличилась в сравнении с группой контроля в 1,7 раза ($p=0,001$) во II стадии ХОБЛ и в 2,8 раза ($p=0,001$) в III стадии ХОБЛ. При средней степени ТН (дефицит должной массы тела от 21% до 30%) концентрация ФНО- α достоверно увеличилась в сравнении с группой контроля в 3 раза ($p=0,001$) во II стадии ХОБЛ и в 4,2 раза ($p=0,001$) в III стадии ХОБЛ. У больных ХОБЛ III стадии, с тяжелой степенью ТН (дефицит должной массы тела от 31% и более), концентрация ФНО- α увеличилась в 7,8 раза ($p=0,001$) в сравнении со средневыборочным показателем в группе контроля.

Полученные результаты исследования согласуются с данными некоторых авторов, так, например, исследованиями М. Di Francia и соавт. было показано, что уровень сывороточной концентрации ФНО- α был значительно повышен у больных ХОБЛ, имеющих снижение веса, в то время как у больных ХОБЛ с нормальным весом, он не имел достоверной разницы с показателями группы контроля [353]. Данные результаты в дальнейшем были подтверждены исследованиями I. de Godoy и соавт. [138]. Взаимосвязь выраженности недостаточности питания с высоким уровнем ФНО- α означает, что этот цитокин вовлечен в механизм потери массы тела. Предполагают, что механизм потери МТ может быть обусловлен патофизиологическими молекулярными механизмами действия ФНО- α , что приводит к образованию реактивных производных атома кислорода, активации ряда клеточных протеаз, фрагментации ДНК и апоптозу клетки [11, 80]. По данным литературы, у больных с прогрессирующим течением ХОБЛ, сопровождающимся

истощением и апоптозом мышечной ткани, наблюдали высокий уровень в крови ФНО- α , что свидетельствовало о потенциально важной роли этого цитокина как в развитии системной воспалительной реакции [306], так и развитии метаболических расстройств [146]. ФНО- α способен индуцировать апоптоз в различных клеточных системах [172]. Повышенный уровень ФНО- α в циркулирующей крови и повышенный апоптоз скелетной мускулатуры были описаны и у больных с хронической сердечной недостаточностью [66, 67], что служит доказательством тому, что данный механизм универсален [308].

Проведенный корреляционный анализ по изучению степени взаимосвязи между повышенной сывороточной концентрацией ФНО- α и динамикой развития степеней ТН по показателю процента отклонения фактической массы тела ($MT_{\text{ф}}$) от рекомендуемой ($MT_{\text{р}}$) установил прямую зависимость высокой степени: у больных ХОБЛ II стадии с дефицитом МТ легкой степени коэффициент корреляции равен $(r) = 0,56$, у больных ХОБЛ III стадии с дефицитом МТ легкой степени коэффициент корреляции равен $(r) = 0,80$. При средней и тяжелой степенях развития ТН у больных ХОБЛ II и III стадии коэффициент корреляции равен $(r) = 0,85$. Таким образом, проведенный анализ показал, что повышенная активность ФНО- α в сыворотке крови отрицательно влияет на состояние трофологического статуса больных ХОБЛ и вовлечена в патофизиологические процессы развития ТН.

Анализ патофизиологической взаимосвязи между повышенной активностью сывороточной концентрации ФНО- α и изменениями относительного содержания жира в структуре МТ больных ХОБЛ показал, что структурные изменения композиции МТ с истощением жировой ткани (в сравнении с группой контроля) прогрессируют по мере прогрессирования тяжести заболевания и отрицательно коррелируют с увеличением сывороточной концентрацией ФНО- α : у больных ХОБЛ II стадии коэффициент корреляции равен $(r) = - 0,35$, у больных ХОБЛ III стадии при легкой степени ТН коэффициент корреляции равен $(r) = - 0,57$, при средней и тяжелой степенях ТН коэффициент корреляции равен $(r) = - 0,67$.

Таким образом, мы установили, что истощение жировой ткани диагностируется не только от тяжести развития заболевания, но и связано с прогрессирующей активностью ФНО- α сыворотки крови. Н. Nauger и соавт. считают, что повышение уровня циркулирующего ФНО- α может стимулировать липолиз и приводить к истощению жировой ткани [135]. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования С. Yamamoto и соавт., [338].

Полученные данные означают - повышенная активность провоспалительного цитокина ФНО- α в стабильной фазе ХОБЛ вовлечена в процессы метаболических расстройств у больных и это является важным в понимании патофизиологических процессов заболевания, в том числе, развития трофологической недостаточности.

Полученные результаты исследования определяют дальнейшую стратегию изучения потенциального механизма воздействия повышенной активности ФНО- α на состояние метаболического гомеостаза у больных ХОБЛ. С этой целью мы проанализировали влияние активности системной воспалительной реакции на показатели абсорбции жиров, углеводов.

4.3 Влияние активности системной воспалительной реакции на показатели всасывания жиров, углеводов

В таблице 23 представлены данные исследования сывороточной концентрации ФНО- α , экскреции жира по Камеру, D-ксилозы у больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания и показателя трофологического статуса больных.

Сопоставление параметров средневыворочных показателей сывороточной концентрации ФНО- α со средневыворочными показателями экскреции жира по Камеру и D-ксилозы у больных ХОБЛ I стадии показало, что средневыворочный показатель ФНО- α не имел достоверного отличия от аналогичного показателя группы контроля ($p=0,2$), что характеризует активность СВР на уровне физиологической нормы. Средневыворочные

показатели экскреции жира и углеводов (D-ксилозы) в этой стадии ХОБЛ также не имели статистически достоверного отличия от аналогичных показателей группы контроля ($p=0,5$), что характеризует состояние абсорбционной функции тонкой кишки в отношении жиров, углеводов на уровне физиологической нормы.

У больных ХОБЛ II стадии сывороточная концентрация ФНО- α статистически значимо повышалась ($p=0,001$), относительно группы контроля, в случае развития у больных ХОБЛ ТН (её разных степеней), при этом увеличение уровня экскреции жира и снижение экскреции D-ксилозы происходит как при отсутствии ТН, так и при её развитии и прогрессировании ТН, коррелируя с прогрессирующим развитием ТН и прогрессирующим увеличением концентрации циркулирующего ФНО- α .

Так, при легкой степени ТН во II стадии ХОБЛ экскреция жира у больных статистически значимо увеличилась в сравнении с группой контроля в 1,8 раза ($p=0,001$). Экскреция D-ксилозы снижалась в сравнении с группой контроля в 1,4 раза ($p=0,001$) или на 27%. Сывороточная активность ФНО- α при этом была увеличена в 1,8 раза ($p=0,001$) в сравнении с группой контроля.

При средней степени развития ТН у больных ХОБЛ II стадии средневыборочный показатель экскреции жира по Камеру статистически значимо был увеличен в 2 раза ($p=0,001$) в сравнении с группой контроля. Экскреция D-ксилозы снижалась в сравнении с группой контроля в 1,7 раза ($p=0,001$) или на 39%. Сывороточная активность ФНО- α при этом была увеличена в сравнении с группой контроля в 3,3 раза ($p=0,001$).

У больных ХОБЛ III стадии сывороточная концентрация ФНО- α статистически значимо была повышенной, относительно группы контроля, также только у больных с развитием ТН (её разных степеней), при этом увеличение уровня экскреции жира и снижение экскреции D-ксилозы происходило как при отсутствии ТН, так и при её развитии и прогрессировании ТН, коррелируя с прогрессирующим развитием ТН и прогрессирующим увеличением концентрации циркулирующего ФНО- α .

Таблица 23

Показатели: ИМТ, ФНО-α, экскреции жира по Камеру, D-ксилозы и относительного содержания жира в структуре массы тела больных ХОБЛ в зависимости от стадии болезни и показателя трофологического статуса

Показатели контр. гр. п - количество больных	Больные ХОБЛ (n-114)													
	Стадии / группы				Степени трофологического статуса									
	I	II	III	Критерий и достоверн. различий р	II стадия ХОБЛ-средне-тяжелая, (n-36)				III стадия ХОБЛ – тяжелая, (n-35)					
					Без ТН	Легкая ст. ТН	Средняя ст. ТН	Тяж. ст. ТН	Критерий достоверн различий p<0,05	Без ТН	Легкая ст. ТН	Средняя ст. ТН	Тяжелая ст. ТН	Критерий достоверн. различий p<0,05
	32	42	40		29	11	2	0			13	10	12	
ИМТ (кг/м ²)	26,89 ±0,59	23,60 ±0,59	20,60 ±0,35	I-II =0,001 II-III =0,001 III-I =0,001	24,97 ±0,64	20,89 ±0,26	18,67 ±0,56	0	H-Л=0,001 Л-С=0,001 H-С=0,001	24,16 ±0,26	20,61 ±0,24	18,35 ±0,15	16,70 ±0,17	H-Л=0,001 Л-С=0,001 С-Т=0,001
ФНО-α пг/мл (M ±m) 9,14±0,88	9,98 ±0,48	12,55 ±1,01	31,40 ±2,70	I-K =0,2 I-II =0,01 II-III =0,001 III-I =0,001	9,64 ±0,57	16,90 ±1,51	30,52 ±2,78	0	H-Л=0,001 Л-С=0,001 H-С=0,001	8,86 ±0,64	28,13 ±1,87	41,83 ±2,47	71,49 ±3,12	H-Л=0,001 Л-С=0,01 С-Т=0,001 H II-III=0,2 Л II-III= 0,001 С II-III= 0,001
Экскреция жира по методу Камера 2,65 ± 0,14г	2,67 ±0,08	4,00 ±0,11	9,54 ±0,26	I-K =0,5 I-II =0,001 II-III =0,001 III-I =0,001	3,77 ±0,12	4,72 ±0,19	5,42 ±0,15	0	H-Л= 0,001 Л-С=0,001 H-С= 0,001	7,42 ±0,22	9,74 ±0,40	10,96 ±0,37	11,27 ±0,44	H-Л=0,001 Л-С=0,02 С-Т=0,5 H II-III=0,001 Л II-III= 0,001 С II-III= 0,001
Экскреция D-ксилозы 1,74 ± 0,08г	1,78 ±0,02	1,36 ±0,03	0,76 ±0,04	I-K =0,5 I-II =0,001 II-III =0,001 III-I =0,001	1,42 ±0,04	1,25 ±0,06	1,07 ±0,06	0	H-Л=0,02 Л-С=0,02 H-С= 0,001	0,99 ±0,05	0,80 ±0,04	0,63 ±0,03	0,42 ±0,03	H-Л=0,001 Л-С=0,001 С-Т=0,001 H II-III=0,001 Л II-III= 0,001 С II-III= 0,001

Примечание - * p<0,05

Так, у больных ХОБЛ III стадии при легкой степени ТН экскреция жира статистически значимо увеличилась в сравнении с группой контроля в 3,7 раза ($p=0,001$). Экскреция D-ксилозы снижалась в сравнении с группой контроля в 2,2 раза ($p=0,001$) или на 54%. Сывороточная активность ФНО- α при этом была увеличена в 3,1 раза ($p=0,001$) в сравнении с группой контроля.

При средней степени развития ТН у больных ХОБЛ III стадии средневыборочный показатель экскреции жира по Камеру статистически значимо был увеличен в 4 раза ($p=0,001$) в сравнении с группой контроля. Экскреция D-ксилозы снижалась в сравнении с группой контроля в 2,8 раза ($p=0,001$) или на 64%. Сывороточная активность ФНО- α при этом была увеличена в сравнении с группой контроля в 4,6 раза ($p=0,001$).

У больных ХОБЛ III стадии с тяжелой степенью ТН экскреция жира была увеличенной в 4,4 раза ($p=0,001$) в сравнении с группой контроля. Экскреция D-ксилозы достоверно снижалась в сравнении с группой контроля в 4,2 раза ($p=0,001$) или на 76%. При этом активность ФНО- α увеличивалась в сравнении с группой контроля в 7,8 раза ($p=0,001$).

Анализ результатов исследования показал, что абсорбционная функция тонкой кишки у больных ХОБЛ II, III стадий снижается вследствие комплекса патофизиологических механизмов ХОБЛ, одним из которых является повышенная активность патофизиологического воздействия СВР, её провоспалительного цитокина ФНО- α на абсорбционную функцию тонкой кишки, что приводит к снижению всасывания жиров, углеводов.

Полученные нами результаты совпадают с существующей точкой зрения, что ФНО- α при выраженной степени активности может оказывать эндокринные, длиннодистантные патофизиологические эффекты, так как рецепторы к данному цитокину имеются на всех ядродержащих клетках человека [39, 196]. Слизистая оболочка кишечника постоянно подвергается непрерывному воздействию огромного количества провоспалительных иммуногенных стимулов, которые исходят не только от продуктов питания и микрофлоры кишечника, но и медиаторов системной воспалительной реакции.

Проведенный корреляционный анализ установил патофизиологическую взаимосвязь между повышенной экскрецией жира, сниженной экскрецией D-ксилозы и повышенной прогрессирующей экспрессией в сыворотке крови ФНО- α : у больных ХОБЛ II стадии коэффициент корреляции между повышенной экскрецией жира по методу Камера и повышенной экспрессией в сыворотке крови ФНО- α равен $(r) = 0,51$, у больных ХОБЛ III стадии аналогичный коэффициент корреляции равен $(r) = 0,63$; у больных ХОБЛ II стадии коэффициент корреляции между пониженной экскрецией D-ксилозы и повышенной экспрессией в сыворотке крови ФНО- α равен $(r) = - 0,48$, у больных ХОБЛ III стадии аналогичный коэффициент корреляции равен $(r) = - 0,81$.

Таким образом, проведенные исследования абсорбционной функции тонкой кишки у больных ХОБЛ установили не только нарушения абсорбции основных питательных веществ во II, III стадиях течения ХОБЛ, но и методом корреляционного анализа между показателями всасывания жиров, углеводов и повышенной сывороточной концентрацией провоспалительного цитокина ФНО- α установлен один из механизмов, влияющих на снижение абсорбционной функции тонкой кишки.

4.4 Влияние нарушенного пищеварения на состояние трофологического статуса больных ХОБЛ

Состояние метаболического гомеостаза является важным проблемным аспектом больных ХОБЛ, имеющим медико-социальное значение [278 , 336, 373].

В причинах снижения питательного статуса больных ХОБЛ обсуждается ряд триггерных факторов: повышение базального метаболического уровня, вследствие увеличения потребления объема кислорода дыхательными и скелетными мышцами; системного воспаления; гипоксии; лекарственных препаратов (B_2 -агонистов) [47 , 353, 346, 75, 280]. Любые метаболические расстройства, обусловленные общей патологией, резко усугубляются, если к

ним присоединяются нарушения функции пищеварения. Исследованиями пищеварительной системы у больных ХОБЛ установлено, что в гастродуоденальном отделе нередко диагностируются изменения слизистой оболочки, интерпретируемые как сочетанная с ХОБЛ патология [5, 12]. Тем не менее, в контексте имеющихся научно-исследовательских данных по проблеме метаболических расстройств у больных ХОБЛ, не рассматривается роль абсорбционной функции тонкой кишки в патофизиологических механизмах существующих нарушений.

В таблице 24 приведены данные ИМТ, показателей экскреции жира по Камеру и D-ксилозы у больных ХОБЛ в зависимости от стадии болезни и состояния их трофологического статуса.

Таблица 24

Показатели: ИМТ, экскреции жира по Камеру, D-ксилозы у больных ХОБЛ в зависимости от стадии болезни и показателя трофологического статуса

Показатели контр. гр. n - кол-во больных	Больные ХОБЛ (n-114)													
	Стадии / группы				Степени трофологического статуса									
	I	II	III	Критерий достоверн. различий p	II стадия ХОБЛ-средне-тяжелая, (n-36)				III стадия ХОБЛ – тяжелая, (n-35)					
	32	42	40		Без ТН	Легкая ст. ТН	Средн я ст. ТН	Тяж .ст. ТН	Критерий достоверн различий p<0,05	Без ТН	Легкая ст. ТН	Средняя ст. ТН	Тяжелая ст. ТН	Критерий достоверн. различий p<0,05
ИМТ (кг/м ²)	26,89 ±0,59	23,60 ±0,59	20,60 ±0,35	I-II =0,001 II-III =0,001 III-I =0,001	24,97 ± 0,64	20,89 ±0,26	18,67 ±0,56	0		H-L=0,001 L-C=0,001 H-C=0,001	24,16 ±0,26	20,61 ±0,24	18,35 ±0,15	
Экскреция жира по методу Камера 2,65 ± 0,14г	2,67 ±0,08	4,00 ± 0,11	9,54 ±0,26	I-K =0,5 I-II =0,001 II-III =0,001 III-I =0,001	3,77 ±0,12	4,72 ±0,19	5,42 ±0,15	0	H-L= 0,001 L-C=0,001 H-C= 0,001	7,42 ±0,22	9,74 ±0,40	10,96 ±0,37	11,27 ±0,44	H-L=0,001 L-C=0,02 C-T=0,5 H _{II-III} =0,001 L _{II-III} = 0,001 C _{II-III} = 0,001
Экскреция D-ксилозы 1,74 ± 0,08г	1,78 ±0,02	1,36 ±0,03	0,76 ±0,04	I-K =0,5 I-II =0,001 II-III =0,001 III-I =0,001	1,42 ±0,04	1,25 ±0,06	1,07 ±0,06	0	H-L= 0,02 L-C=0,02 H-C= 0,001	0,99 ±0,05	0,80 ±0,04	0,63 ±0,03	0,42 ±0,03	H-L=0,001 L-C=0,001 C-T=0,001 H _{II-III} =0,001 L _{II-III} = 0,001 C _{II-III} = 0,001

Примечание - * p<0,05

Результаты исследования показали, что в группе больных ХОБЛ I стадии, легкое течение, средневыборочные показатели количественной экскреции жира по методу Камера ($2,67 \pm 0,08\text{г}$) и d-ксилозы ($1,78 \pm 0,02\text{г}$) не имели статистически значимых отличий ($p=0,5$) по данным параметрам от группы контроля. Таким образом, кишечное пищеварение жира и абсорбционная функция тонкой кишки в отношении углеводов у больных ХОБЛ в легкой стадии заболевания сохранены в состоянии физиологической нормы. Выборочный средний показатель ИМТ у пациентов ХОБЛ I стадии ($26,89 \pm 0,59\text{кг/м}^2$), применительно классификации Kaplan-Meier [203], характеризовал трофологический статус с преимущественно избыточной МТ.

В группе больных ХОБЛ II стадии, среднетяжелое течение, в сравнении с группой контроля и с I-ой группой больных, количественная экскреция жира по Камеру достоверно увеличилась, в среднем 1,5 раза ($p=0,001$) или на 51-50% соответственно. Экскреция D-ксилозы снизилась в среднем в 1,3 и 1,4 раза ($p=0,001$) или на 22 - 24% соответственно. Анализ результатов показал, что у больных ХОБЛ в среднетяжелой стадии нарушается пищеварение жира и снижается абсорбционная функция тонкой кишки в отношении углеводов. Несмотря на это, выборочный средний показатель ИМТ у пациентов ХОБЛ II стадии ($23,60 \pm 0,59\text{кг/м}^2$), применительно классификации Kaplan-Meier [203], характеризовал их трофологический статус в пределах физиологической нормы.

В группе больных ХОБЛ III стадии, тяжелого течения, в сравнении с группой контроля и с I-ой группой больных, суточная экскреция жира по Камеру достоверно увеличилась, в среднем в 3,6 раза ($p=0,001$) или на 260 %. В сравнении с группой больных ХОБЛ II стадии, средневыборочный показатель экскреция жира в III стадии ХОБЛ увеличилась в 2,4 раза ($p=0,001$) или на 138%. Экскреция D-ксилозы в группе больных ХОБЛ III стадии, тяжелого течения, в сравнении с группой контроля и с I-ой группой больных, снижалась, в среднем в 2,3 раза ($p=0,001$) или на 55% соответственно. В сравнении с группой больных ХОБЛ II стадии, средневыборочный показатель

экскреция D-ксилозы в III стадии ХОБЛ снизился в 1,8 раза ($p=0,001$) или на 42,6%. Несмотря на это, выборочный средний показатель ИМТ у пациентов ХОБЛ III стадии ($20,60\pm 0,35\text{кг/м}^2$), применительно классификации Kaplan-Meier [203], характеризовал их трофологический статус в пределах физиологической нормы.

Во II, III стадии ХОБЛ у ряда пациентов была диагностирована ТН по вычислению дефицита должной массы тела (глава III, табл. 11). Проведенный внутригрупповой анализ во II – III стадиях ХОБЛ показал, что снижение всасывания жира и D-ксилозы диагностируется у больных без клинических признаков формирования ТН: абсорбция жира снижалась в сравнении с группой контроля в 1,4 и 2,8 раза ($p=0,001$) соответственно, абсорбция D-ксилозы снижалась при этом в 1,2 и 1,8 раза ($p=0,001$) соответственно.

При легкой степени развития ТН (дефицит должной МТ от 10-20%) у больных ХОБЛ II – III стадий абсорбция жира снижается в сравнении с группой контроля в 1,8 и 3,7 раза ($p=0,001$) соответственно, абсорбция D-ксилозы снижается в 1,4 и 2,2 раза ($p=0,001$) соответственно. При этом средневыборочный показатель ИМТ в этих подгруппах больных ХОБЛ применительно классификации Kaplan-Meier [203], характеризовал их трофологический статус в пределах физиологической нормы.

Исследования в этих подгруппах больных ХОБЛ показали, что диагностируемые нарушения всасывания жиров, углеводов имеют во первых - доклиническую стадию, когда клинических параметров ТН не определяется, во вторых- исследования показали диагностическую ценность вычисления дефицита должной массы тела в сравнении с показателем ИМТ с целью оптимизации диагностики трофологической недостаточности у больных ХОБЛ на ранних фазах её развития.

Дальнейший анализ у больных ХОБЛ II, III стадий показал, что средняя степень развития ТН (дефицит должной МТ от 21-30%) характеризуется не только снижением ИМТ ($18,67\text{ кг/м}^2$ – II стадия, $18,35\text{ кг/м}^2$ – III стадия), но и более выраженными нарушениями абсорбции жиров и

углеводов: абсорбция жира снижается в сравнении с группой контроля в 2 и 4,1 раза ($p=0,001$) соответственно, абсорбция D-ксилозы снижается в 1,6 и 2,8 раза ($p=0,001$) соответственно.

У больных ХОБЛ III стадии с тяжелой степенью развития ТН (дефицит должной МТ от 31% и более), снижением ИМТ $16,70 \text{ кг/м}^2$ абсорбция жира снижалась в сравнении с группой контроля в 4,2 раза ($p=0,001$), абсорбция D-ксилозы снижается в 4,1 раза ($p=0,001$).

Результаты исследования в подгруппах больных с клиническими параметрами снижения трофологического статуса по общепринятому показателю ИМТ подтвердили ещё раз, что снижения абсорбционной функции тонкой кишки в отношении жиров, углеводов прогрессируют в соответствии с тяжестью течения заболевания.

Однако, результаты исследования показали также, что общее состояние трофологического статуса у больных ХОБЛ II, III стадий неоднородно по своей структуре. В этих периодах течения заболевания ряд больных не имеет клинических признаков ТН по общепринятому показателю ИМТ, и по показателю дефицита должной МТ, ряд больных имеют легкую степень ТН (по показателю дефицита должной МТ), ряд больных имеют среднюю степень ТН (по показателю дефицита должной МТ) и снижение средневыборочного показателя ИМТ, и ряд больных имеют тяжелую степень развития ТН. Вычисления дефицита должной массы тела в сравнении с показателем ИМТ показали диагностическую ценность с целью оптимизации диагностики трофологической недостаточности у больных ХОБЛ, как на ранних фазах её развития, так и для определения степени тяжести ТН.

Для установления механизма нарушенного всасывания, действующего в нарушениях метаболического гомеостаза у больных ХОБЛ II, III стадий, имеющих разную степень дефицита должной МТ, нами проведен корреляционный анализ Спирмена с использованием парного коэффициента корреляции (r) между показателями процента отклонения фактической массы тела ($МТ_{ф}$) от рекомендуемой ($МТ_{р}$) и показателями абсорбции жиров по

методу Камера и показателями абсорбции углеводов по тесту с D-ксилозой. Корреляционный анализ установил взаимосвязь нарушенного всасывания и развитием дефицита должной МТ у больных ХОБЛ: у больных ХОБЛ II стадии коэффициент корреляции между повышенной экскрецией жира по методу Камера и дефицитом должной МТ равен $(r) = 0,77$, у больных ХОБЛ III стадии аналогичный коэффициент корреляции равен $(r) = 0,61$; у больных ХОБЛ II стадии коэффициент корреляции между пониженной экскрецией D-ксилозы и дефицитом должной МТ равен $(r) = - 0,65$, у больных ХОБЛ III стадии аналогичный коэффициент корреляции равен $(r) = - 0,86$. Таким образом, сниженное всасывание жиров, углеводов приводит к развитию трофологической недостаточности у больных ХОБЛ.

Заключение: Проведенные результаты исследования показали, что у больных ХОБЛ стабильного течения регистрируется повышенная активность в сыворотке крови провоспалительного цитокина ФНО- α , увеличивающаяся в степени активности по мере прогрессирования заболевания, достигая максимальной концентрации в III стадии.

Результаты исследования показали, что повышенная активность провоспалительного цитокина ФНО- α у больных ХОБЛ стабильной фазы вовлечена в процессы метаболических расстройств у больных и это является важным в понимании патофизиологических процессов заболевания, в том числе, развития трофологической недостаточности.

Анализ результатов исследования показал, что абсорбционная функция тонкой кишки у больных ХОБЛ II, III стадий снижается вследствие комплекса патофизиологических механизмов ХОБЛ, одним из которых является повышенная активность патофизиологического воздействия СВР, её провоспалительного цитокина ФНО- α на абсорбционную функцию тонкой кишки, что приводит к снижению всасывания жиров, углеводов.

Результаты исследования показали, что нарушенная абсорбционная функция тонкой кишки в отношении питательных веществ является важным механизмом, действующим в процессах развития метаболических нарушений, в том числе трофологической недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких.

ГЛАВА 5

Обсуждение результатов исследования

Цель нашего исследования заключалась в изучении характера изменений трофологического статуса больных хронической обструктивной болезнью легких стабильной фазы течения в зависимости от степени тяжести заболевания, абсорбционной функции тонкой кишки, уровня сывороточной концентрации лептина, активности системной воспалительной реакции по показателю сывороточной концентрации ФНО- α .

Анализ показателей, оценивающих трофологический статус больных ХОБЛ стабильной фазы течения в зависимости от стадии заболевания, показал, что из общего состава обследованных больных ХОБЛ (114 человек) в 47% случаев (у 54 больных) трофологический статус по вычислениям фактической массы тела на основе антропометрических измерений определялся в диапазоне нормальных значений. Превышение должной массы тела, по результатам исследования от 10,3 % до 55, 7%, диагностировано в 17,5% случаев из обследуемого контингента больных ХОБЛ. При этом в I стадии ХОБЛ больных с превышением должной массы тела выявлялось в 2,3 раза больше, чем во II стадии. В III (тяжелой) стадии ХОБЛ больных с превышением должной массы тела не выявлено. Снижения питательного статуса в группе больных ХОБЛ I стадии, по данным проведенных исследований, не выявлено.

Снижение питательного статуса у больных ХОБЛ, с развитием дефицита должной массы тела более 10% от должной, диагностировано в 35% случаев от всего контингента больных ХОБЛ: в среднетяжелой стадии 32,5% случаев, в тяжелой стадии в 67,5% случаев, в легкой стадии больных с дефицитом должной массы тела не выявлено.

Проведенные исследования установили закономерность снижения питательного статуса больных ХОБЛ по мере прогрессирования тяжести заболевания.

Далее был проведен анализ данных частоты развития различных степеней тяжести трофологической недостаточности у больных ХОБЛ, который показал преимущественное распространение легкой степени трофологической недостаточности в среднетяжелой стадии ХОБЛ. В тяжелой стадии ХОБЛ в 6 раз чаще, чем в среднетяжелой, диагностировалась частота средней степени трофологической недостаточности. Тяжелая недостаточность питания диагностирована в 5,4% от всех обследованных ХОБЛ и только в тяжелой стадии болезни. Таким образом, с прогрессированием тяжести заболевания учащается частота и степень тяжести развития трофологической недостаточности у больных ХОБЛ.

Анализ характера изменений в структурных компонентах массы тела при развитии трофологической недостаточности показал, что у больных ХОБЛ I стадии выборочный средний показатель относительного содержания жира в структуре массы тела на 24,3% или в 1,2 раза выше такового группы контроля. Увеличение данного показателя объясняется высоким процентным (43,8%) составом пациентов, имеющих избыточную массу тела в этой стадии заболевания. Снижение показателя относительного содержания жира в структуре массы тела определялось у больных ХОБЛ II стадии – в 1,3 раза, в III стадии в 2,8 раза ниже, чем в группе контроля.

Таким образом, при прогрессировании тяжести течения ХОБЛ у больных диагностируется истощение жирового компонента массы тела, что является диагностически информативным, так как жировая ткань, с её высоким энергетическим потенциалом, необходима для метаболических процессов в организме.

Далее были сопоставлены и проанализированы показатели относительного содержания жира в структуре массы тела и показатели ИМТ как по стадиям заболевания, так и по степени трофологической недостаточности.

Было выявлено, что у больных ХОБЛ I стадии, где преобладали пациенты с избыточным весом по показателю ИМТ, определялось повышенное

относительное содержание жира в структуре массы тела до 33% или в 1,2 раза выше, чем аналогичный показатель группы контроля. У больных ХОБЛ II и III стадий в подгруппах с отсутствием трофологической недостаточности диагностировано снижение жирового компонента в структуре массы тела: во II стадии в 1,1 раза меньше, в III стадии - в 1,8 раза меньше, чем в группе контроля. При этом, несмотря на истощение структурного компонента (жира) в составе массы тела выборочные средние показатели ИМТ определялись в этих подгруппах нормальными значениями.

В подгруппах больных ХОБЛ II и III стадий, имеющих легкую степень трофологической недостаточности при нормальных значениях показателей ИМТ диагностируется значительное снижение относительного содержания жира в структуре массы тела: выборочный средний показатель его при ХОБЛ II стадии диагностируется в 2 раза ниже, при ХОБЛ III стадии в 3,1 раза ниже, чем аналогичный показатель группы контроля.

Дальнейшие исследования показали, что при равнозначных степенях снижения выборочных средних показателей ИМТ, в подгруппах больных ХОБЛ II и III стадий с трофологической недостаточностью средней степени наибольшее истощение жировой ткани в структуре массы тела определялось в III (тяжелой) стадии ХОБЛ - в 4,1 раза ниже, чем показатель группы контроля. Тяжелая степень истощения жировой ткани определялась у больных ХОБЛ III стадии, имеющих тяжелую степень развития трофологической недостаточности - в 5,5 раза ниже выборочного среднего показателя группы контроля.

Результаты измерения биоэлектрического импеданса жира в структуре массы тела больных ХОБЛ показали, что патофизиологические нарушения в структурных компонентах массы тела диагностируются при прогрессировании тяжести течения заболевания и характеризуются истощением жирового компонента массы тела. Жиры – основной субстрат для реакций, идущих с образованием энергии. По данным литературы, на основании проведенных исследований, касающихся механизмов развития трофологической недостаточности, доказано, что энергетический дисбаланс и хроническая

калорийная недостаточность являются ведущими триггерными факторами этого состояния [365]. Истощение жировой ткани организма, как показали наши исследования, наступает раньше в сравнении с изменениями показателя ИМТ, что является важным в диагностике трофологической недостаточности у больных ХОБЛ.

Анализ показателей абсорбционной функции тонкой кишки больных ХОБЛ показал, что в легкой стадии заболевания процессы абсорбции основных питательных веществ не нарушены.

У пациентов ХОБЛ II и III стадий установлено увеличение выборочного среднего значения фекальной экскреции жира в 1,5 раза или на 51 % и в 3,6 раза или на 260 % соответственно, в отличие от выборочного среднего значения группы контроля. Изучение состояния абсорбционной функции тонкой кишки в отношении углеводов у пациентов ХОБЛ II и III стадий показало, что показатели экскреции D-ксилозы, снижались в 1,3 раза или на 22% и в 2,3 раза или на 56,3% соответственно в отличие от выборочного среднего значения группы контроля.

Таким образом, выявлено нарушение всасывания жиров и углеводов при прогрессировании заболевания во II, III стадиях. Наиболее выраженные снижения всасывания диагностируются в тяжелой стадии ХОБЛ.

В качестве показателя обмена жиров в организме, нами проведено исследование триглицеридов сыворотки крови у больных ХОБЛ в соответствии со стадией заболевания. Анализ изменений показателя триглицеридов сыворотки крови, показал нестабильность его концентрационных уровней по мере прогрессирования ХОБЛ: в I стадии было выявлено достоверное превышение концентрации ТГ сыворотки крови на 16% относительно группы контроля, а во II и III стадиях значительное снижение его концентрационных уровней – в среднетяжелой стадии в 1,3 раза и наиболее выраженное снижение определяется в тяжелой стадии заболевания - в 3 раза в сравнении с таковым показателем группы контроля.

Изучение показателей относительного содержания жира в структуре массы тела в сопоставлении с показателями триглицеридов сыворотки крови и ИМТ показало, что у больных ХОБЛ I стадии, выборочный средний показатель относительного содержания жира в структуре массы тела и триглицеридов сыворотки крови достоверно превышали на 24% и 16%, соответственно, аналогичные показатели группы контроля, характеризуя высокий уровень развития жировой ткани в структуре массы тела и её энергетическую плотность. При ХОБЛ II и III стадий выявлено соответствие в снижениях показателей относительного содержания жира в структуре массы тела со снижением показателей триглицеридов сыворотки крови, характеризуя этим истощение жировой ткани в структуре массы тела и снижение её энергетической плотности, опосредованное понижением синтеза триглицеридов. Выявленные патофизиологические нарушения диагностируются, как при отсутствии клинического снижения веса, так и при наличии снижения питательного статуса пациентов по показателю ИМТ. Наиболее тяжелые нарушения этих процессов определяются при тяжелой стадии ХОБЛ и, особенно, при тяжелой степени трофологической недостаточности у больных.

Сопоставление полученных нами данных, позволяет считать обоснованным, взаимосвязь жирового компонента структуры массы тела с энергетическим потенциалом жировой ткани по показателям синтеза триглицеридов.

Поскольку ключевую роль в энергетическом гомеостазе, осуществляет гормон жировых клеток (адипоцитов) – лептин, было проведено исследование концентрации лептина сыворотки крови у больных ХОБЛ в соответствии со стадией заболевания.

Анализ позволил выявить значительное снижение выборочного среднего показателя концентрации лептина в сыворотке крови у больных ХОБЛ, в целом по группе. Полученные результаты в целом по группе больных ХОБЛ согласуются с данными литературы [164, 107]. При этом внутригрупповой

анализ в зависимости от стадии заболевания показал, что у больных ХОБЛ I стадии (легкое течение) уровень лептина в 1,6 раза выше, чем в группе контроля. Дальнейший анализ показал, что концентрация лептина достоверно снижается у больных во II и III стадиях заболевания в 1,4 раза и в 3,5 раза, соответственно, по сравнению с его выборочным средним значением группы контроля.

С целью интерпретации полученных данных была проанализирована концентрация лептина в сопоставлении с показателями относительного содержания жира в структуре массы тела, показателями триглицеридов сыворотки крови и состоянием трофологического статуса больных по стадиям заболевания.

Анализ исследований показал, что в группе больных ХОБЛ I стадии выборочные средние показатели концентрации лептина, триглицеридов сыворотки крови достоверно превышали аналогичные показатели группы контроля. Сопоставление полученных данных в этой группе больных с выборочным средним показателем ИМТ и относительным содержанием жира в структуре МТ могут служить объяснением повышенного синтеза и экспрессии лептина жировой тканью. Доказано, что уровень лептина крови повышается при увеличении ИМТ и массы жировой ткани [107]. Высокий уровень триглицеридов, в свою очередь, отражает высокую энергетическую плотность жировой ткани. Таким образом, повышение уровня лептина у больных ХОБЛ в этой стадии отражает состояние положительного энергетического баланса.

Дальнейший анализ показал, что у больных ХОБЛ без трофологической недостаточности уровень лептина снижался по мере прогрессирования заболевания - в 1,2 раза во II стадии и в 1,9 раз в III стадии в сравнении с группой контроля. У больных с наличием трофологической недостаточности, при равнозначных степенях ее развития, уровень лептина достоверно в большей степени снижался в III стадии в сравнении с группой контроля и больными II стадии. Чрезвычайно низкой концентрация лептина определялась

у больных с тяжелой степенью трофологической недостаточности в тяжелой стадии ХОБЛ - в 21,6 раза ниже, чем в группе контроля и этому соответствовало низкое относительное содержание жира в структуре массы тела и снижение триглицеридов сыворотки крови. Результаты исследования согласуются с данными литературы – низкие уровни лептина у больных ХОБЛ с гипоксемией в своих исследованиях отмечали N. Takabatake и соавт. [339].

Сопоставление полученных данных позволяет сделать вывод, что пониженный уровень лептина у больных ХОБЛ II и III стадий стабильной фазы, отражает снижение суммарного энергетического резерва жировой ткани, в основе которого интегрированы патофизиологические процессы: снижение относительного содержания жира в структуре массы тела и снижение синтеза триглицеридов.

На основании полученных данных предполагается, что лептин у больных ХОБЛ не вовлечен в патофизиологический процесс развития трофологической недостаточности, а его пониженная экспрессия при II, III стадиях заболевания свидетельствует об истощении жировой ткани и отрицательном балансе энергии.

Анализ исследования показателей сывороточной концентрации ФНО- α , как маркера системной воспалительной реакции, у больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания показал, повышение активности ФНО- α , достоверно превышающие аналогичный показатель группы контроля в 2,0 раза.

Результаты нашего исследования согласуются с данными ряда авторов, диагностируемых увеличение сывороточной концентрации ФНО- α у больных ХОБЛ в фазу клинической ремиссии [35, 75, 324, 120]. Проведенный внутригрупповой анализ состояния активности ФНО- α в зависимости от стадии развития заболевания показал, что у больных ХОБЛ I стадии не было статистически значимого отличия его сывороточной концентрации от аналогичного значения у группы контроля. Увеличение концентрации ФНО- α относительно группы контроля определялось в среднетяжелой и преимущественно в тяжелой стадии ХОБЛ в 1,4 раза и в 3,4 раза,

соответственно. Полученные нами результаты исследования согласуются с данными ряда авторов в том, что в фазе ремиссии ХОБЛ у больных имеет место проявление активности системной воспалительной реакции, прогрессирующей по мере утяжеления заболевания [35, 75].

В соответствии с задачей исследования проведено изучение характера влияния системной воспалительной реакции на состояние трофологического статуса больных хронической обструктивной болезнью легких стабильного течения.

Анализ динамики показателей экспрессии ФНО- α сыворотки крови в зависимости от состояния трофологического статуса больных ХОБЛ показал, что у категории больных ХОБЛ в фазе ремиссии болезни с отсутствием трофологической недостаточности вне зависимости от стадии болезни, нет достоверного отличия показателей сывороточной концентрации ФНО- α от аналогичного показателя группы контроля. Однако, наличие и прогрессирование степени трофологической недостаточности коррелировало со степенью повышения уровня ФНО- α сыворотки крови. Концентрация ФНО- α у больных ХОБЛ с тяжелой степенью трофологической недостаточности в 7,8 раз превышала нормальные значения группы контроля.

Полученные результаты исследования согласуются с данными некоторых авторов, так, например, исследованиями М. Di Francia и соавт. было показано, что уровень сывороточной концентрации ФНО- α был значительно повышен у больных ХОБЛ, имеющих снижение веса, в то время как у больных ХОБЛ с нормальным весом, он не имел достоверной разницы с показателями группы контроля [353]. Данные результаты в дальнейшем были подтверждены исследованиями I. de Godoy и соавт. [138]. Предполагают, что механизм потери массы тела может быть обусловлен патофизиологическими молекулярными механизмами действия ФНО- α , что приводит к образованию реактивных производных атома кислорода, активации ряда клеточных протеаз, фрагментации ДНК и апоптозу клетки [11, 80]. По данным литературы, у больных с прогрессирующим течением ХОБЛ, сопровождающимся

истощением и апоптозом мышечной ткани, наблюдали высокий уровень в крови ФНО- α , что свидетельствовало о потенциально важной роли этого цитокина как в развитии системной воспалительной реакции [306], так и развитии метаболических расстройств [146]. ФНО- α способен индуцировать апоптоз в различных клеточных системах [172]. Повышенный уровень ФНО- α в циркулирующей крови и повышенный апоптоз скелетной мускулатуры были описаны и у больных с хронической сердечной недостаточностью [66, 67], что служит доказательством тому, что данный механизм универсален [308].

Проведенный корреляционный анализ по изучению степени взаимосвязи между повышенной сывороточной концентрацией ФНО- α и динамикой развития степеней трофологической недостаточности установил прямую зависимость высокой степени: у больных ХОБЛ II стадии с дефицитом массы тела легкой степени коэффициент корреляции равен $(r) = 0,56$, у больных ХОБЛ III стадии $(r) = 0,80$; при средней и тяжелой степенях развития трофологической недостаточности $(r) = 0,85$. Таким образом, проведенный анализ показал, что повышенная активность ФНО- α в сыворотке крови может влиять на состояние трофологического статуса больных ХОБЛ.

Анализ взаимосвязи между повышенной активностью сывороточной концентрации ФНО- α и изменениями относительного содержания жира в структуре массы тела больных ХОБЛ показал, что структурные изменения композиции массы тела с истощением жировой ткани (в сравнении с группой контроля) прогрессируют по мере прогрессирования тяжести заболевания и отрицательно коррелируют с увеличением сывороточной концентрацией ФНО- α : у больных ХОБЛ II стадии коэффициент корреляции равен $(r) = - 0,35$, у больных ХОБЛ III стадии при легкой степени трофологической недостаточности коэффициент корреляции равен $(r) = - 0,57$, при средней и тяжелой степенях ТН коэффициент корреляции равен $(r) = - 0,67$.

Таким образом, мы установили, что истощение жировой ткани диагностируется не только от тяжести развития заболевания, но и сопряжено с прогрессирующей активностью ФНО- α сыворотки крови. Н. Hauner и соавт.

считают, что повышение уровня циркулирующего ФНО- α может стимулировать липолиз и приводить к истощению жировой ткани [135]. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования С. Yamamoto и соавт. [338].

Сопоставление параметров средневыворочных показателей сывороточной концентрации ФНО- α со средневыворочными показателями экскреции жира по Камеру и D-ксилозы у больных ХОБЛ I стадии показало, что средневыворочный показатель ФНО- α и средневыворочные показатели экскреции жира и углеводов не имели достоверного отличия от аналогичного показателя группы контроля, что характеризует активность системной воспалительной реакции и состояние абсорбционной функции тонкой кишки в отношении жиров, углеводов на уровне физиологической нормы.

У больных ХОБЛ II и III стадий сывороточная концентрация ФНО- α статистически значимо повышалась, относительно группы контроля, в случае развития у больных ХОБЛ разных степеней трофологической недостаточности, при этом увеличение уровня экскреции жира и снижение экскреции D-ксилозы происходит как при отсутствии трофологической недостаточности, так и при её развитии и прогрессировании трофологической недостаточности, коррелируя с прогрессирующим развитием трофологической недостаточности и прогрессирующим увеличением концентрации ФНО- α .

Таким образом, абсорбционная функция тонкой кишки у больных ХОБЛ II, III стадий сопряжена с повышением провоспалительного цитокина ФНО- α , что может отражать патофизиологическое воздействие системной воспалительной реакции на слизистую оболочку тонкой кишки и приводить к снижению её абсорбционной функции.

Полученные нами результаты совпадают с существующей точкой зрения, что ФНО- α при выраженной степени активности может оказывать эндокринные, длиннодистантные патофизиологические эффекты, так как рецепторы к данному цитокину имеются на всех ядродержащих клетках человека [39, 196]. Слизистая оболочка кишечника постоянно подвергается

непрерывному воздействию огромного количества провоспалительных иммуногенных стимулов, которые исходят не только от продуктов питания и микрофлоры кишечника, но и медиаторов системной воспалительной реакции.

Проведенный корреляционный анализ установил взаимосвязь между повышенной экскрецией жира, сниженной экскрецией D-ксилозы и повышенной прогрессирующей экспрессией в сыворотке крови ФНО- α : у больных ХОБЛ II и III стадий коэффициент корреляции между повышенной экскрецией жира и повышенной экспрессией в сыворотке крови ФНО- α равен $(r) = 0,51$ и $(r) = 0,63$ соответственно; коэффициент корреляции между пониженной экскрецией D-ксилозы и повышенной экспрессией в сыворотке крови ФНО- α у больных ХОБЛ II и III стадий равен $(r) = - 0,48$, и $(r) = - 0,81$ соответственно.

Анализ данных ИМТ, показателей экскреции жира по методу Камера и D-ксилозы у больных ХОБЛ в зависимости от стадии болезни и состояния их трофологического статуса показали, что развитие трофологической недостаточности и снижение абсорбционной функции тонкой кишки в отношении жиров, углеводов прогрессируют в соответствии с тяжестью течения заболевания.

Проведенный корреляционный анализ установил взаимосвязь нарушенного всасывания и развитием дефицита должной массы тела у больных ХОБЛ: у больных ХОБЛ II стадии коэффициент корреляции между повышенной экскрецией жира по методу Камера и дефицитом должной МТ равен $(r) = 0,77$, у больных ХОБЛ III стадии $(r) = 0,61$; у больных ХОБЛ II стадии коэффициент корреляции между пониженной экскрецией D-ксилозы и дефицитом должной массы тела равен $(r) = - 0,65$, у больных ХОБЛ III стадии $(r) = - 0,86$. Таким образом, сниженное всасывание жиров, углеводов приводит к развитию трофологической недостаточности у больных ХОБЛ.

Таким образом, оценивая состояние системной воспалительной реакции у больных ХОБЛ стабильного течения, сделаны выводы, что у больных ХОБЛ стабильного течения регистрируется повышенная активность в сыворотке

крови провоспалительного цитокина ФНО- α , увеличивающаяся в степени активности по мере прогрессирования заболевания. Повышенная активность провоспалительного цитокина ФНО- α у больных ХОБЛ стабильной фазы сопряжена с процессами метаболических расстройств у больных и это является важным в понимании развития трофологической недостаточности.

Выявлена выраженная связь между снижением абсорбционной функции тонкой кишки у больных ХОБЛ II, III стадий и активностью системной воспалительной реакции по показателю провоспалительного цитокина ФНО- α .

Результаты исследования показали, что нарушенная абсорбционная функция тонкой кишки в отношении питательных веществ является важным механизмом, действующим в процессах развития метаболических нарушений, в том числе трофологической недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Выводы

1. У больных хронической обструктивной болезнью легких (стабильная фаза течения), при I стадии заболевания (легкое течение) не выявлено случаев развития трофологической недостаточности, при II (среднетяжелой) и III (тяжелой) стадиях, стабильной фазы течения в 35% случаев диагностирована трофологическая недостаточность с развитием дефицита должной массы тела от 10% до 30% , а в 5,4% случаев диагностирована трофологическая недостаточность с развитием дефицита должной массы тела от 31% более.
2. Нарушения в структурных компонентах массы тела с истощением жировой ткани, диагностируются во II, III стадиях ХОБЛ и происходят как при нормальных значениях диапазона индекса массы тела (20-24кг/м²), так и при снижении данного показателя ниже 20кг/м², но в более выраженной степени.
Установлено, что уровень сывороточной концентрации триглицеридов у больных ХОБЛ (стабильная фаза течения) значительно снижается по мере прогрессирования тяжести заболевания.
3. У больных хронической обструктивной болезнью легких (стабильная фаза течения), абсорбционная функция тонкой кишки в отношении основных питательных веществ - жиров, углеводов при I стадии заболевания диагностируется в пределах физиологической нормы, при II (среднетяжелой), III (тяжелой) стадиях установлено снижение всасывания – жиров, углеводов, прогрессирующее в соответствие с тяжестью заболевания: увеличение экскреции жира с калом во II стадии ХОБЛ диагностируется на 51% или в 1,5 раза, в III стадии ХОБЛ в 3,5 раза выше в сравнении с группой контроля; снижение всасывания углеводов, по тесту с D –ксилозой, диагностируется на 22% и 56% ниже во II и III стадиях ХОБЛ соответственно в сравнении с группой контроля.

Установлено отрицательное влияние сниженной абсорбционной функции тонкой кишки на развитие трофологической недостаточности у больных ХОБЛ: прямая корреляционная зависимость высокой степени ($r = 0,77$ при II стадии ХОБЛ, $r = 0,61$ при III стадии ХОБЛ) установлена между повышенной фекальной экскрецией жира и возрастающим дефицитом должной массы тела; отрицательная корреляционная зависимость высокой степени установлена между сниженным всасыванием углеводов (по тесту с D-ксилозой) и возрастающим дефицитом должной массы тела ($r = - 0,65$ при II стадии ХОБЛ, $r = - 0,86$ при III стадии ХОБЛ).

4. Установлено снижение уровня сывороточной концентрации лептина у больных ХОБЛ во II (среднетяжелой) и III (тяжелой) стадиях заболевания (стабильная фаза течения): в 1,4 раза при II стадии и в 3,5 раза при III стадии в сравнении с группой контроля. У больных с тяжелой степенью трофологической недостаточности концентрация лептина сыворотки крови диагностирована в 22 раза ниже, чем в группе контроля; установлено, что снижение уровня лептина сыворотки крови сопряжено со снижениями показателей относительного содержания жира в структуре массы тела и триглицеридами сыворотки крови.
5. У больных ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой стадий стабильного течения установлена взаимосвязь между показателями абсорбционной функции тонкой кишки и повышенной активностью системной воспалительной реакции, по показателю сывороточной концентрации ФНО- α : прямая корреляционная зависимость установлена между повышенной фекальной экскрецией жира и повышенной сывороточной концентрацией ФНО- α - ($r = 0,51$ при II стадии ХОБЛ и $r = 0,63$ при III стадии ХОБЛ); отрицательная корреляционная зависимость установлена между снижением всасывания углеводов, по тесту с D-ксилозой, и повышенной концентрацией в сыворотке крови ФНО- α - ($r = - 0,48$ при II стадии ХОБЛ, $r = - 0,81$ при III стадии ХОБЛ).

Установлена, прямая корреляционная зависимость между повышенной

активностью системной воспалительной реакции, по показателю сывороточной концентрации ФНО- α и возрастающим дефицитом массы тела: при легкой степени трофологической недостаточности у больных ХОБЛ II стадии (r) = 0,86, при III стадии ХОБЛ (r) = 0,80; при средней и тяжелой степенях трофологической недостаточности (r) = 0,85.

Практические рекомендации

1. С целью оценки питательного статуса больных ХОБЛ рекомендовано определение антропометрических показателей: ИМТ по формуле Quetelet; Процент отклонения фактической массы тела (MT_{ϕ}) от рекомендуемой (MT_p) определять по формуле $MT_{\phi} = (MT_{\text{факт}} / MT_p) \times 100\%$. Степень дефицита МТ или степень трофологической недостаточности оценивать по критериям: 10-20% - легкая степень; от 21 до 30% - средняя; больше 30% - тяжелая степень недостаточности питания.
2. С целью диагностики состояния питательного статуса больных ХОБЛ рекомендовано применение метода биоэлектрического импеданса отражающего состояние структуры массы тела по ее жировому компоненту.
3. Рекомендовано измерение триглицеридов сыворотки крови для диагностики состояния жира-энергетической плотности организма больных ХОБЛ.
4. Рекомендован способ оценки степени тяжести трофологической недостаточности у больных ХОБЛ с помощью дополнительного определения концентраций лептина сыворотки крови.
5. При диагностике у пациентов ХОБЛ трофологической недостаточности рекомендовано проведение тестов на всасывание питательных веществ и при установлении синдрома нарушенного всасывания включение в комплексную терапию заболевания поликомпонентных ферментных препаратов.

Список литературы

1. Бархатова, Д.А. Системное воспаление и состояние нутритивного статуса при хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.А. Бархатова. – Владивосток 2009. – 25 с.
2. Беленькая, Т. Ю. Проба с d-ксилозой в оценке функций кишечника / Т.Ю. Беленькая // Учёные зап. мед. науки., Петрозаводский ун-т. – 1970. – Т. 17, № 5. – С. 78–81.
3. Беленькая, Т.Ю. Распознавание нарушения абсорбции липидов в кишечнике методом Камера / Т.Ю. Беленькая //Казанский мед. журн. – 1970. – № 5. – С. 37–38.
4. Василенко, В.Х. Современные методы исследования в гастроэнтерологии / В.Х. Василенко. – М.: Медицина, 1971. – 400 с.
5. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Маев, Г.Л. Юренев, С.Г. Бурков и др. // Тер. арх. – 2007. – № 3. – С. 57–66.
6. Гальперин, Ю.М. Пищеварение и гомеостаз / Ю.М. Гальперин, П.И. Лазарев. – М., Наука, 1986. – 304 с.
7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2006г.: пер. с англ. / под ред. А.Г. Чучалина.
8. Дворецкий, Л.И. Остеопароз у больных ХОБЛ: коморбидность или системное проявление? / Л.И. Дворецкий // Consilium Medicum. – 2007. – Т. 9, № 12. – С. 42–48.
9. Дворецкий, Л.И. Состояние минеральной плотности кости у больных хронической обструктивной болезнью легких. / Л.И. Дворецкий, Е.М. Чистякова, М.П. Рубин // Пульмонология. – 2007. – № 3. – С. 48–55.
10. Дворецкий, Л.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и остеопороз / Л.И. Дворецкий // Рус. мед. журн. – 2004. – Т. 14, С. 821–828.

11. Зубова, С.Г. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей- α и трансформирующего фактора роста в процессе ответа макрофага на активацию / С.Г. Зубова, В.Б. Окулов // Пульмонология. – 2001. – № 1. – С. 18–22.
12. К вопросу о состоянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных хроническими обструктивными болезнями легких с легочным сердцем / Т.А. Федорова, Т.Г. Химочко, А.П. Ройтман и др. // Моск. мед. журн. – 2001. – № 1. – С. 23–25.
13. Кароли, Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая патология: клинико-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения: дис. ... д-ра мед. наук / Н.А. Кароли. – М., 2007. – с.
14. Киняйкин, М.Ф. Роль гипоксемии и системного воспаления в формировании миокардиальных повреждений у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.Ф. Киняйкин // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 35–37.
15. Крылов, А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А. Крылов // Клин. мед. – 2000. – Т. 78, № 1. – С. 56–58.
16. Кубышкин, В.Ф. Гуморальные механизмы пульмонологической гипертензии / В.Ф. Кубышкин, С.С. Солдатченко, А.И. Беленький // Труды Крымского медицинского института. – Симферополь, 1985. – Т. 108. – С. 50–52.
17. Лейтес, С.М. Физиология и патология жировой ткани / С.М. Лейтес. – М.: Медгиз, 1954. – 120 с
18. Макеева, А.А. Исследование всасывательной функции тонкой кишки при некоторых ее заболеваниях с применением d-ксилозы: автореф. ... дис. канд. мед. наук / А.А. Макеева. – М., 1972. – 27 с.
19. Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких / В.С. Задионченко, З.О. Гринева, И.В. Погонченкова, А.А. Свиридов // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 88–92.

20. Невзорова, В.А. Системное воспаление и состояние скелетной мускулатуры больных хронической обструктивной болезнью легких / В.А. Невзорова, Д.А. Бархатова // Тер. арх. – 2008. – № 3. – С. 85–90.
21. Нутритивная недостаточность и методы ее лечения у онкологических больных / А.В. Снеговой, А.И. Салтанов, Л.В. Манзюк, В.Ю. Сельчук // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 49–57.
22. Рафес, Ю.И. Применение d-ксилозы для оценки всасывательной функции тонкого кишечника / Ю.И. Рафес, И.И. Шелекетина, Н.В. Чебыкина // Врач. дело. – №12. – С. 21–23.
23. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 211 с.
24. Системная патология при хронической обструктивной болезни легких / Н.Е. Чернеховская, Т.А. Федорова, В.Г. Андреев, В.Г. Кириллов. – М.: Экономика и информатика, 2005. – 192 с.
25. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких с легочной артериальной гипертензией / А.Д. Комлев, А.И. Кузьяев, Л.Г. Соболева и др. // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2010. Т. 2, № 4. – С. 38–42.
26. Уголев, А.М. Мембранное пищеварение / А.М. Уголев. – Л.: Наука, 1985. – 385 с.
27. Файтельберг, Р.О. Всасывание углеводов, белков и жиров в кишечнике / Р.О. Файтельберг. – Л., Наука, 1967. – 147 с.
28. Физиология всасывания / под ред. А.М. Уголева, Н.Ш. Амирова, Р.О. Файтельберг и др. – Л.: Наука, 1977. – 668 с.
29. Физиология пищеварения / под ред. А.В. Соловьева, П.Г. Богач, Е.М. Матросова, А.М. Уголева и др. – Л.: Наука, 1974. – 762 с.
30. Фролькис А.В. Хронические энтероколиты / А.В. Фролькис. – Л.: Медицина, 1975. – С. 24–67.

31. Фролькис, А.В. Функциональная диагностика заболеваний кишечника / А.В. Фролькис. – М., Медицина, 1973. – 255 с.
32. Характер экспрессии провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких / И.С. Абдурахманова, В.И. Никуличева, Д.Р. Вагапова О.А. Еникеев // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 314–317.
33. Хронические обструктивные болезни легких и остеопороз / Б.И. Гельцер, Е.А. Кочеткова, Е.А. Невзорова и др. // Тер. арх. – 2000. – № 11. – С. 74–77.
34. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа / З.Р. Айсанов, А.П. Кокосов, С.И. Овчаренко и др. // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 1. – С. 9–34.
35. Цитокиновый статус больных хроническими обструктивными болезнями легких и его связь с функциональным состоянием костной ткани / Е.А. Кочеткова, М.В. Волкова, Т.Н. Суровенко, Б.И. Гельцер // Тер. арх. – 2004. – № 3. – С. 23–27.
36. Чубриева, С.Ю. Жировая ткань как эндокринный регулятор / С.Ю. Чубриева, Н.В. Глухов, А.М. Зайчик // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11. – 2008. – Вып. 1. – С. 32–43.
37. Чучалин, А.Г. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: пер. с англ. / А.Г. Чучалин. – М.: Атмосфера, 2005. – 96 с.
38. Шварц, Г.Я. Остеотропные цитокины семейства TNF и создание нового поколения лекарственных средств для лечения остеопороза / Г.Я. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 3. – С. 3–9.
39. Ярилин, А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1996. – № 6. – С. 10–23.
40. A longitudinal study of serial BODE indices in predicting mortality and readmissions for COPD / F.W. Ko, W. Tam, A.H. Tung et al. // Respir. Med. – 2011. – Vol. 105, N 2. – P. 266–273.

41. A novel pathophysiologic phenomenon in cachexic patients with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate variability / N. Takabatake, H. Nakamura, O. Minamihaba et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 1314–1319.
42. A novel technique for nonvolitional assessment of quadriceps muscle endurance in humans / E.B. Swallow, H.R. Gosker, K.A. Ward et al. // *J. Appl. Physiol.* – 2007. – Vol. 103. – P. 739–746.
43. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease / N.S. Hopkinson, R.C. Tennant, M.J. Dayer et al. // *Respir Res.* – 2007. – Vol. 8. – P. 25–32.
44. A study of carbohydrate and fat absorption from the normal and diseased Intestine in man: absorption and excretion of d-xylose / F.S. Brien, D.A. Turner, E.M. Watson et al. // *Gastroenterology.* – 1952. – Vol. 20. – P. 287–293.
45. Abnormal peripheral blood T-lymphocyte subsets in a subgroup of patients with COPD / W.D. Kim, W.S. Kim, Y. Koh et al. // *Chest.* – 2002. – Vol. 122. – P. 437–444.
46. Active and passive smoking, chronic infections, and the risk of carotid atherosclerosis. Prospective results from the Bruneck study / S. Kiechl, P. Werner, G. Egger et al. // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 2170–2176.
47. Acute effects of inhaled salbutamol on metabolic rate normal subjects / P. Amoroso, S.R. Wilson, J. Moxham, J. Ponte // *Thorax.* – 1993. – Vol. 48. – P. 882–885.
48. Acute exacerbations in patients with COPD: predictors of need for mechanical ventilation / M. Vitacca, E. Clini, R. Porta et al. // *Eur. Respir. J.* – 1996. – Vol. 9. – P. 1487–1493.
49. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels / J.A.

- Wedzicha, T.A. Seemungal, P.K. MacCallum et al. // *Thromb. Haemost.* – 2000. – Vol. 84. – P. 210–215.
50. Aderka, D. The potential biological and clinical significance of the soluble tumor necrosis factor receptors / D. Aderka // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 1996. – Vol. 7. – P. 231–240.
51. Agusti A, Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should) / A. Agusti // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2007. – Vol. 4, N 7. – P. 522–525.
52. Agusti, A. COPD as a systemic disease / A. Agusti, J.B. Soriano // *COPD.* – 2008. – Vol. 5. – P. 133–138.
53. Agusti, A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. Agusti // *Novartis Found Symp.* – 2001. – Vol. 234. –P. 242–249.
54. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD / G.C. Donaldson, T.A. Seemungal, I.S. Patel et al. // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 1995–2004.
55. Airway inflammation in smokers with nonobstructive and obstructive chronic bronchitis / M. Linden, J.B. Rasmussen, E. Piitulainen et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 148. – P. 1226–1232.
56. Alteraciones nutricionales en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada / J.M. Pascual, F. Carrión, B. Sánchez, C. González // *Med. Clin. (Barc).* – 1996. – Vol. 107. – P. 486–489.
57. Althausen, T.L. A test for intestinal absorption / T.L. Althausen // *Am. J. Digest. Dis.* – 1939. – Vol. 6. – P. 544–547.
58. Alvarado, F. D-xylose active transport in hamster small intestine / F. Alvarado // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1966. – Vol. 112, N 2. – P. 292–306.
59. Ambrose, J.A. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update / J.A. Ambrose, R.S. Barua // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 1731–1737.

60. An increase of soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, associated with progression of COPD / N. Yasuda, K. Gotoh, S. Minatoguchi et al. // *Respir. Med.* – 1998. – Vol. 92. – P. 993–999.
61. Andreassen, H. Chronic obstructive pulmonary disease as asystemic disease: an epidemiological perspective / H. Andreassen, J. Vestbo // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 46. –P. 2S–4S.
62. Anemia and inflammation in COPD / M. John, S. Hoemig, W. Doebner et al. // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 825–829.
63. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications / A.F. Shorr, J. Doyle, L. Stern et al. // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2008. – Vol. 24. – P. 1123–1130.
64. Anthropometric and pulmonary function test profiles of outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease / H. Sahebjami, J.T. Doers, M.L. Render, T.L. Bond // *Am. J. Med.* – 1993. – Vol. 94. – P. 469–474.
65. Antioxidant supplementation decreases lipid peroxidation biomarker F2-isoprostanes in plasma of smokers / M. Dietrich, G. Block, M. Hudes et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2002. – Vol. 11. – P. 7–13.
66. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance / V. Adams, H. Jiang, J. Yu et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33. – P. 959–965.
67. Apoptosis in the skeletal muscle of patients with heart failure: investigation of clinical and biochemical changes / G. Vescovo, M. Volterrani, R. Zennaro et al. // *Heart.* – 2000. – Vol. 84. – P. 431–437.
68. Appetite control / K. Wynne, S. Stanley, B. McGowan et al. // *J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 184. – P. 291–318.
69. Arterial endothelial dysfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults / O.T. Raitakari, M.R. Adams, R.J. McCredie et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130. – P. 578–581.

70. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease / R. Sabit, C.E. Bolton, P.H. Edwards et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175. – P. 1259–1265.
71. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / D.A. Mc Allister, J.D. Maclay, N.L. Mills et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176. – P. 1208–1214.
72. Associated loss of fat free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease / C.T. Bolton, F.F. Ionescu, K.M. Shiels et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. Vol. 170. – P. 1286–1293.
73. Association between anemia and quality of life in a population sample of individuals with chronic obstructive pulmonary disease / G. Krishnan, B.J. Grant, P.C. Muti et al. // *BMC Pulm. Med.* – 2006. – Vol.6. – P. 23.
74. Association Between Body Composition and Pulmonary Function in Elderly People: The Korean Longitudinal Study on Health and Aging / Soo Lim, Sung-Youn Kwon, Ji Won Yoon et al. // *Epidemiol. Obesity.* – 2011. – Vol. 19. – P. 631–638.
75. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W.Q. Gan, S.F. Man, A. Senthilselvan, D.D. Sin // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 574–580.
76. ATS/ERS/ Standarts for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 23. – P. 923–946.
77. Auwerx, J. Leptin / J. Auwerx, B. Staels // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 737–742.
78. Barnes, P.J. Chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 269–280.
79. Barnes, P.J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P.J. Barnes, S.D. Shapiro, R.A. Pauwels // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22, N 4. – P. 672–688.

80. Barnes, P.J. Macrophages as orchestrators of COPD / P.J. Barnes // COPD. – 2004. – Vol. 1. – P. 59–70.
81. Barnes, P.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P.J. Barnes, B.J. Celli // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33, N 5. – P. 1165–1185.
82. Basdevant, A. Leptin: from to energy balance / A. Basdevant, C. Ciangura // Bul. Acad. Nat. Med. – 2007. – Vol. 191, N 4-5. – P. 887–895.
83. Beltowski, J. Leptin and atherosclerosis / J. Beltowski // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 189, N 1. – P. 47–60.
84. Benedetto, F. de The role of nutritional status in the global assessment of severe COPD patients / F. de Benedetto, A. del Ponte, S. Marinari // Monaldi Arch. Chest Dis. – 2003. – Vol. 59. – P. 314–319.
85. Biskobing, D.M. COPD and osteoporosis / D.M. Biskobing // Chest. – 2002. – Vol. 121. – P. 609–620.
86. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease / R. Shoup, G. Dalsky, S. Warner et al. // Eur. Respire J. – 2008. – Vol. 31. – P. 492–501.
87. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / A.M. Schols, R. Broekhuizen, C.A. Weling-Scheepers et al // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 82. – P. 53–59.
88. Body composition and osteoporosis in COPD patients / V. Zbranca, V. Mocanu, I. Descalescu et al // Eur. Resp. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 538.
89. Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.M. Schols, E.F. Wouters, P.B. Soeters, K.R. Westerterp // Am. J. Clin. Nutr. – 1991. – Vol. 53. – P. 421–425.

90. Body fat and fat-free mass and all-cause mortality / J. Bigaard, K. Frederiksen, A. Tjønneland // *Obes Res.* – 2004. – Vol. 12. – P. 1042–1049.
91. Body-water compartments measured by bioelectrical impedance spectroscopy in patients with chronic obstructive pulmonary disease / E.M. Baarends, W.D. Marken Lichtenbelt, E.F. Wouters, A.M. Schols // *Clin. Nutr.* – 1998. – Vol. 17. – P. 15–22.
92. Bosseckert, H. Der fett-xylose - Test als kombinierte funktions - diagnostik von Pankreas - und Dunders mekrankungen / H. Bosseckert, D. Joske // *Dtsch. Zeit f verdaunge - in stoff.* – 1963. – Vol. 23, N 3/4. – S. 127–137.
93. Camilli, A.E. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease / A.E. Camilli, D.R. Robbins, M.D. Lebowitz // *Am. J. Epidemiol.* – 1991. – Vol. 133. – P. 795–800.
94. Carbohydrate intake and short-term regulation of leptin in humans / A.B. Jenkins, T.P. Markovic, A. Fleury, L.V. Campbell // *Diabetologia.* – 1997. – Vol. 40. – P. 348–351.
95. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients / S.M. Curkendall, C. Deluise, J.K. Jones et al. // *Ann. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 63–70.
96. Carlson, T.H. Laboratory data in nutrition assessment // *Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy* / eds. L.K. Mahan, S. Escott-Stump. – 11th ed. – Pennsylvania: Saunders, USA, 2004. – P. 440.
97. Caro, J.F. Leptin: the tale of an obesity gene / J.F. Caro, J.W. Kolaczynski // *Diabetes.* – 1996. – Vol. 45. – P. 1455–1462.
98. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD / R. Debigare, K. Marquis, C.H. Côté et al. // *Chest.* – 2003. – Vol. 124. – P. 83–89.
99. Cava A. la Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity / A. La Cava, C. Alviggi, G. Matarese // *J. Mol. Med.* – 2004. – Vol. 82. – P. 4–11.

100. Cerebral bioenergetics in stable chronic obstructive pulmonary disease / R. Mathur, I.J. Cox, A. Oatridge et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 1994–1999.
101. Chambers, T.J. Regulation of the differentiation and function of osteoclasts / T.J. Chambers // *J. Pathol.* – 2000. – Vol. 192, N 1. – P. 4–13.
102. Characterization of nonresponse to high caloric oral nutritional therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease / E.C. Creutzberg, A.M. Schols, C.A. Weling Scheepers et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161. – P. 745–752.
103. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with an increase in urinary levels of isoprostane F 2 alpha-III, an index of oxidant stress / D. Pratico, S. Basili, M. Vieri et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 1709–1714.
104. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women / J.S. Rana, M.A. Mittleman, J. Sheikh et al. // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 2478–2484.
105. Circulating immunoreactive interleukin-6 in cystic fibrosis / L.S. Nixon, B. Yung, S.C. Bell et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 1764–1769.
106. Circulating leptin and body composition in chronic obstructive pulmonary disease / S. Karaka, F. Karadag, A.B. Karul et al. // *Int. J. Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 59. – P. 1167–1170.
107. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease / N. Takabatake, H. Nakamura, S. Abe et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 159. – P. 1215–1219.
108. Circulating levels of soluble Fas ligand and soluble Fas in patients with chronic obstructive pulmonary disease / N. Takabatake, H. Nakamura, S. Inoue et al. // *Respir Med.* – 2000. – Vol. 94. – P. 1215–1220.

109. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001 / F. Holguin, E. Folch, S.C. Redd, D.M. Mannino // *Chest*. – 2005. Vol. 128, N 4. – P. 2005–2011.
110. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program / S. Sidney, M. Sorel, C.P. Quesenberry et al. // *Chest*. – 2005. – Vol. 128. – P. 2068–2075.
111. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease / R.A. Incalzi, P. Caradonna, P. Ranieri et al. // *Respir. Med.* – 2000. – Vol. 94. – P. 1079–1084.
112. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women / P.M. Ridker, J.E. Buring, N.R. Cook, N. Rifai // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 391–397.
113. Christiansen, P.A. D-xylose and its use in the diagnosis of malabsorptive states / P.A. Christiansen, J.B. Kirsner, J. Ablaza // *Am. J. Med.* – 1959. – Vol. 27, N 3. – P. 443–453.
114. Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM10) / S.F. van Eeden, W.C. Tan, T. Suwa et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 826–830.
115. Debigare, R. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease: clinical relevance and mechanisms / R. Debigare, C.H. Cote, F. Maltais // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 485–489.
116. Decramer, M. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / M. Decramer, K.J. Stas // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992. – Vol. 146. – P. 800–802.
117. Decreased Hypothalamic Thyrotropin-Releasing Hormone Gene Expression in Patients with Nonthyroidal Illness / E. Fliers, S.E.F. Guldenaar, W.M. Wiersinga, D.F. Swaab // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 1997. – Vol. 82, N 12. – P. 4032–4036.

118. Depot-specific release of leptin from subcutaneous and omental adipocytes in suspension culture: effect of tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta-1 / H. Gottschling-Zeller, M. Birgel, D. Scriba et al. // *Eur. J. Endocrin.* – 1999. – Vol. 141. – P. 436–442.
119. Depressive symptoms, inflammatory markers and body composition in elderly with and without chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Electronic resource] / P.E. Marinho, C.M. Castro, M.C. Raposo et al. // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2011. – Mode of access:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167494311001166>.
120. Determinants of BMI in patients with COPD / F. Karadag, A.B. Karul, O. Cildag et al. // *Respirology.* – 2004. – Vol. 9, N 1. – P. 70–75.
121. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease / P. Eickhoff, A. Valipour, D. Kiss et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – P. 1211–1218.
122. Dhaliwal, S.S. Central obesity and multivariable cardiovascular risk as assessed by the Framingham prediction scores" / S.S. Dhaliwal, T.A. Welborn // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103, N 10. – P. 1403–1407.
123. Differences in interleukin- 8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / V.M. Keatings, P.D. Collins, D.M. Scott, P.J. Barnes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 530–534.
124. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / E.C. Creutzberg, E.F.M. Wouters, I.M.L. Vanderhoven-Augustin et al. // *Am. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162. – P. 1239–1245.
125. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity / M.F. Saad, M.G. Riad-Gabriel, A. Khan et al. // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 453–459.

126. Donahoe, M. Nutritional assessment and support in chronic obstructive pulmonary disease / M. Donahoe, R.M. Rogers // *Clin. Chest Med.* – 1990. – Vol. 11. – P. 487–504.
127. Dual-energy X-ray absorptiometry in the clinical evaluation of body composition and bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M.P. Engelen, A.M. Schols, G.S. Heidendal, E.F. Wouters // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1998. – Vol. 68. – P. 1298–1303.
128. Eeden, S.F. van The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking / S.F. van Eeden, J.C. Hogg // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 15. – P. 915–921.
129. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease / R. Wise, J. Connet, G. Weinmann et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1902–1911.
130. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia / D. Górecka, K. Gorzelak, P. Sliwinski et al. // *Thorax.* – 1997. – Vol. 52. – P. 674–679.
131. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease / E. Sala, J. Roca, R.M. Marrades et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 159. – P. 1726–1734.
132. Effects of prolonged hypobaric hypoxia on human skeletal muscle function and electromyographic events / F. Caqueland, H. Burnet, F. Tagliarini et al. // *Clin. Sci (Lond).* – 2000. – Vol. 98. – P. 329–337.
133. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease / R. Casaburi, S. Bhasin, L. Cosentino et al. // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 870–878.
134. Effects of TNF- α and Leptin on Weight Loss in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Kyeong-Cheol Shin, M.D., Jin Hong Chung, M.D. et al. // *The Korean Journal of Internal Medicine.* – 2007. – Vol. 22. – P. 249–255.

135. Effects of tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) on glucose transport and lipid metabolism of newly-differentiated human fat cells in cell culture / H. Hauner, T. Petruschke, M. Russ et al. // *Diabetologia*. – 1995. – Vol. 38. – P. 764–771.
136. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease / M. Dahl, A. Tybjaerg-Hansen, J. Vestbo et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 1008–1011.
137. Elevated leptin: consequence or cause of obesity? / P.J. Scarpace, Y. Zhang // *Front. Biosci.* – 2007. – Vol. 12. – P. 3531–3544.
138. Elevated TNF- α production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients / I. de Godoy, M. Donahoe, W.J. Calhoun et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 633–637.
139. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema / Y. Kasahara, R.M. Tuder, C.D. Cool et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 737–744.
140. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein / S. Verma, S.H. Li, M.V. Badiwala et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1890–1896.
141. Energy balance in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.M.W.J. Schols, P.B. Soeters, W.H.M. Saris, E.F.M. Wouters // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1991. – Vol. 143. – P. 1248–1252.
142. Energy expenditure in chronic obstructive pulmonary disease-evaluation of simple measures [Electronic resource] / F. Slinde, A.M. Grönberg, U. Svantesson et al. // *Eur. J. Clin. Nut.* – 2011. – Vol. 117. – Mode of access: <http://www.nature.com/ejcn/journal/vaop/ncurrent/full/ejcn2011117a.html>.
143. Engelen, M.P. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in outpatients with COPD / M.P. Engelen, A.M. Schols, W.C. Baken // *Eur. Respir. J.* – 1994. – Vol. 7. – P. 1793–1797.

144. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease / A. Noguera, S. Batle, C. Miralles et al. // *Thorax*. – 2001. – Vol. 56. – P. 432–437.
145. Esmon, C.T. The interaction between inflammation and coagulation / C.T. Esmon // *Br. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 131, N 4. – P. 417–430.
146. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.M. Schols, W.A. Buurman, A.J. Staal van den Brekel et al. // *Thorax*. – 1996. – Vol. 51. – P.819–824.
147. Evidence of oxidative stress in asthma and COPD: potential inhibitory effect of theophylline / H. Tsukagoshi, Y. Shimizu, S. Iwamae et al. // *Respir. Med.* – 2000. – Vol. 94. – P. 584–588.
148. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor. Identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice / H. Chen, O. Charlat, L. Tartaglia et al. // *Cell*. – 1996. – Vol. 84. – P. 491–495.
149. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers / P. Montuschi, J.V. Collins, G. Ciabattoni et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162. – P. 1175–1177.
150. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease / A. Noguera, X. Busquets, J. Sauleda et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 1664–1668.
151. Ezell, L. Malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease / L. Ezell, G.L. Jensen // *American Society for Clinical Nutrition*. – 2000. – Vol. 72, N 6. – P. 1415–1416.
152. Fabbri, L.M. Chronic disease in the elderly: back to the future of internal medicine / L.M. Fabbri, R. Ferrari // *Breathe*. – 2006. – Vol. 3, N 1. – P. 40–49.
153. Faggiano, P. Abnormalities of pulmonary function in congestive heart failure / P. Faggiano // *Int. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 44, N 1. – P. 1–8.

154. Foley, R.J. The impact of nutritional depletion in chronic obstructive pulmonary disease / R.J. Foley, R. ZuWallack // *J. Cardiopulm Rehabil.* – 2001. – Vol. 21. – P. 1041–1052.
155. Forced expiratory volume in 1 second and physical activity in the general population / D.D. Sin, R.L. Jones, D.M. Mannino et al // *Am. J. Med.* – 2004. – Vol. 117. – P. 270–273.
156. Fourman, L.P.R. Absorption of xylose in steatorrhea / L.P.R. Fourman // *Clin. Sc.* – 1948. – Vol. 6, N 4. – P. 289–294.
157. Franssen, F.M. The contribution of starvation, deconditioning and ageing to the observed alterations in peripheral skeletal muscle in chronic organ diseases / F.M. Franssen, E.F. Wouters, A.M. Schols // *Clin. Nutr.* – 2002. – Vol. 21. – P. 1–14.
158. Frazer, A.C. Steatorrhea / A.C. Frazer // *Brit. Med. Bull.* – 1958. – Vol. 14. – P. 212–214.
159. Frazer, A.C. Fat absorption and its disorders / A.C. Frazer // *Brit. Med. Bull.* – 1958. – Vol. 14. – P. 212–220.
160. Fruhbeck, G. Leptin: physiology and pathophysiology / G. Fruhbeck, S. Jebb, A.M. Prentice // *Clin. Physiol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 399–419.
161. Gaillard, S. Adipose tissue as an endocrine organ / S. Gaillard, R. Gaillard // *Obesity & Metabolism.* – 2007. – Vol. 3. – P. 191–205.
162. Gan, W.Q. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation / W.Q. Gan, S.F. Man, D.D. Sin // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 558–564.
163. Girard, J. Is leptin the link between obesity and insulin resistance? / J. Girard // *Diabetes Metab.* – 1997. – Vol. 23. – P. 16–24
164. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLB/ WHO workshop report. Last Updated 2006. – ? p.

165. Goldstein, M.F. Chronic glu-cocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease / M.F. Goldstein, J.J. Fallon, R. Harning // *Chest*. – 1999. – Vol. 116. – P. 1733–1749.
166. Gómez, M.J. Estudio del estado nutricional en la población anciana hospitalizada / M.J. Gómez, F.M. González, C. Sánchez // *Nutr Hosp*. – 2005. – Vol. 20. – P. 286–292.
167. Gosselink, R. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD / R. Gosselink, T. Troosters, M. Decramer // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 1996. – Vol. 153. – P. 976–980.
168. H₂O₂ and NO-mediated oxidative stress induce apoptosis in rat skeletal muscle myoblasts / M. Stangel, U.K. Zettl, E. Mix et al. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. – 1996. – Vol. 55. – P. 36–43.
169. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD / C. Cote, M.D. Zilberberg, S.H. Mody et al. // *Eur. Respir. J*. – 2007. – Vol. 29. – P. 923–929.
170. Harik-Khan, R.I. Body mass index and the risk of COPD / R.I. Harik-Khan, J.L. Fleg, R.A. Wise // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. – P. 370–376.
171. Healthy subjects express differences in clinical responses to inhaled lipopolysaccharide that are related with inflammation and with atopy / O. Michel, M. Dentener, F. Corazza // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2001. – Vol. 107. – P. 797–804.
172. Heme oxygenase – I inhibis TNF-a – induced apoptosis in cultured fibroblasts / I. Petrache, L.E. Otterbein, J. Alam et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. – Physiol*. – 2000. – Vol. 278. – P. 312–319.
173. Hill, A. Factors influencing airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / A. Hill, S. Gompertz, R. Stockley // *Thorax*. – 2000. – Vol. 55. – P. 970–977.
174. Hotamisligil, G.S. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // *Science*. – 1993. – Vol. 259. – P. 87–91.

175. Huertas, A. COPD: a multifactorial systemic disease / A. Huertas, P. Palange // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2011. – Vol. 5, N 3. – P. 217–224.
176. Hugli, O. The daily energy expenditure in stable chronic obstructive pulmonary disease / O. Hugli // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 294–300.
177. Huiart, L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 2640–2646.
178. Human SLPI inactivation after cigarette smoke exposure in a new in vivo model of pulmonary oxidative stress / E. Cavarra, M. Lucattelli, F. Gambelli et al. // *Am. J. Physiol Lung Cell Mol. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. L412–L417.
179. Hunter, A.M. The nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.M. Hunter, M.A. Carey, H.W. Larsb // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1981. – Vol. 124. – P. 376–381.
180. Hyperoxia increases leptin production: A mechanism mediated through endogenous elevation of corticosterone / C. Barrazzone-Argiroffo, P. Muzzin, Y.R. Donati et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. L1150–L1156.
181. Hypogonadism in men with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and quality of life / F. Laghi, A. Antonescu-Turcu, E. Collins et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 171. – P. 728–733.
182. Hypogonadism, quadriceps, weakness, and exercise intolerance in COPD / Monique van Vliet, M.A. Spruit, G. Verleden et al. // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172. – P. 1105–1111.
183. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus / M.W. Schwartz, R.J. Seeley, L.A. Campfield et al. // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98. – P. 1101–1106.
184. Importance of chronic obstructive pulmonary disease for prognosis and diagnosis of congestive heart failure in patients with acute myocardial

- infarction / E. Kjoller, L. Kober, K. Iversen et al. // *Eur. Heart. J.* – 2004. – Vol. 6. – P. 71–77.
185. Inappropriately low plasma leptin concentration in the cachexia associated with chronic heart failure / D.R. Murdoch, E. Rooney, H.J. Dargie et al. // *Heart.* – 1999. – Vol. 82. – P. 352–356.
186. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk / N.L. Mills, J.J. Miller, A. Anand et al. // *Thorax.* – 2008. – Vol. 63. – P. 306–311.
187. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans / B.S. Hamilton, D. Paglia, A.Y. Kwan, M. Deitel // *Nat. Med.* – 1995. – Vol. 1. – P. 953–956.
188. Increased production of TGF- β and apoptosis of T lymphocytes isolated from peripheral blood in COPD / S.J. Hodge, G.L. Hodge, P.N. Reynolds et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2003. – Vol. 285. – P. L492–L499.
189. Increased resting energy expenditure is related to plasma TNF- α concentration in stable COPD patients / L.T. Nguyen, M. Bedu, D. Caillaud et al. // *Clin. Nutr.* – 1999. – Vol. 18. – P. 269–274.
190. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations / K.H. Groenewegen, D.S. Postma, W.C. Hop et al. // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – P. 350–357.
191. Increased tumour necrosis factor- α plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients / R.A. Rabinovich, M. Figueras, E. Ardite et al. // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21, N 5. – P. 789–794.
192. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study / J. Spranger, A. Kroke, M. Mohlig et al. // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52. – P. 812–817.
193. Inflammatory cytokines inhibit myogenic differentiation through activation of nuclear factor- κ B / R.C. Langen, A.M. Schols, M.C. Kelders et al. // *FASEB. J.* – 2001. – Vol. 15. – P. 1169–1180.

194. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease / A.A. Eid, A.A. Ionescu, L.S. Nixon et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 1414–1418.
195. Interaction of alveolar macrophages and airway epithelial cells following exposure to particulate matter produces mediators that stimulate the bone marrow / T. Fujii, S. Hayashi, J.C. Hogg et al. // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2002. – Vol. 27. – P. 34–41.
196. Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on tight junction barrier, ion transport, and inflammation / J. Berkes, V.K. Viswanathan, S.D. Savkovic, G. Hecht // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 439–451.
197. Ionescu, A.A. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease / A.A. Ionescu, E. Schoon // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 64–75.
198. Jagoe, R.T. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease / R.T. Jagoe, M.P.K.J. Engelen // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 52S–63S.
199. Jensen, M.D. Lipolysis: contribution from regional fat / M.D. Jensen // *Annu. Rev. Nutr. Jensen.* – 1997. – Vol. 17. – P. 127–139.
200. Joske, R.A. The 5g d-xylose absorption test / R.A. Joske, L.J. Haagensen // *J. Clin. Path.* – 1964. – Vol. 17. – P. 154–156.
201. Journey from cachexia to obesity by TNF / J.M. Argiles, J. Lopez-Soriano, S. Busquets, F.J. Lopez-Soriano // *FASEB J.* – 1997. – Vol. 11. – P. 743–751.
202. Kamer, J.H. van de A rapid method for the determination of fat in feces / J.H. van de Kamer, H. Ten Bokkel Hunink, H. Weyer H. // *J. Biol. Chem.* – 1949. – Vol. 177. – P. 347–355.
203. Kaplan, E. Nonparametric estimation from incomplete observation / E. Kaplan, P. Meier // *J. Am. Stat. Assoc.* – 1958. – Vol. 53. – P. 457–481.
204. Kershaw, E.E. Adipose tissue as an endocrine organ / E.E. Kershaw, J.S. Flier // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, N 6. – P. 2548–2556.
205. Keshav, S. *The Gastrointestinal System at a Glance* / S. Keshav. – Blackwell, 2004. – 120 p.

206. Korelitz, B.I. The physiology of intestinal absorption / B.I. Korelitz, H.D. Janowitz // *J. Mt. Sinai. Hosp.* – 1957. – Vol. 24. – P. 181–184.
207. Langen, R.C. ROS in the local and systemic pathogenesis of COPD / R.C. Langen, S.H. Korn, E.F. Wouters // *Free Radic. Biol. Med.* – 2003. – Vol. 35. – P. 226–235.
208. Lawler, J.M. Hindlimb unloading increases oxidative stress and disrupts antioxidant capacity in skeletal muscle / J.M. Lawler, W. Song, S.R. Demaree // *Free Radic Biol Med.* – 2003. – Vol. 35. – P. 9–16.
209. Lee, T.A. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease / T.A. Lee, K.B. Weiss // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 169. – P. 855–859.
210. Leibowitz, S.F. Specificity of hypothalamic peptides in the control of behavioral and physiological processes / S.F. Leibowitz // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1994. – Vol. 739. – P. 12–35.
211. Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects / J.H. Pinkney, S.J. Goodrick, J. Katz et al. // *Clin. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 49. – P. 583–588.
212. Leptin and TNF-alpha levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional parameters / M. Calikoglu, G. Sahin, A. Unlu et al. // *Respiration.* – 2004. – Vol. 71. – P. 45–50.
213. Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob gene mRNA in obese and weight-reduced subjects / M. Maffei, J. Halaas, E. Ravussin et al. // *Nat. Med.* – 1995. – Vol. 1. – P. 1155–1161.
214. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression / G.M. Lord, G. Matarese, J.K. Howard et al. // *Nature.* – 1998. – Vol. 394. – P. 897–901.
215. Leptin: a proliferative factor for breast cancer? Study on human ductal carcinoma / F. Caldefie-Chézet, M. Damez, M. de Latour et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 234, N 3. – P. 737–741.

216. Lewis, M.I. Nutrition and chronic obstructive disease: a clinical overview // Pulmonary rehabilitation: the obstructive and paralytic condition / ed. J.R. Bach. – Philadelphia, P.A.: Henley & Belfus/Mosby, 1996. – P. 157–171.
217. Lewis, M.I. Nutrition and the respiratory muscles / M.I. Lewis, M.J. Belman // Clin. Chest Med. – 1988. – Vol. 9. – P. 337–348.
218. Lexell, J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition / J. Lexell // J. Gerontol. A. Biol. Sci Med. Sci. – 1995. – Vol. 50. – P. 11–16.
219. Lima, E.S. Peroxidação lipídica: mecanismos e avaliação em amostras biológicas / E.S. Lima, D.S.P. Abdalla // Rev Bras Cienc Farm. – 2001. – Vol. 37, N 3. – P. 293–303.
220. Limb muscle dysfunction in COPD: effects of muscle wasting and exercise training / F.M. Franssen, R. Broekhuizen, P.P. Janssen et al. // Med. Sci Sports Exerc. – 2005. – Vol. 37. – P. 2–9.
221. Lipid peroxidation in the skeletal muscle of hamsters with emphysema / J.P. Mattson, J. Sun, D.M. Murray, D.C. Poole // Pathophysiology. – 2002. – Vol. 8. – P. 215–221.
222. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum / J.H. Vernooy, M. Kucukaycan, J.A. Jacobs et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 1218–1224.
223. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD / L. Huiart, P. Ernst, X. Ranoil, S. Suissa // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 25. – P. 634–639.
224. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart Study / T. Truelsen, E. Prescott, P. Lange et al. // Int. J. Epidemiol. – 2001. – Vol. 30. – P. 145–151.
225. MacNee, W. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? / W. MacNee, I. Rahman // Trends Mol. Med. – 2001. – Vol. 7, N 2. – P. 55–62.

226. MacNee, W. Oxidant/antioxidants and COPD / W. MacNee // *Chest*. – 2000. – Vol. 117. – P. 303–317.
227. MacNee, W. Oxidative stress and chronic obstructive pulmonary disease / W. MacNee // *Eur. Respir. Monograph*. – 2006. – Vol. 11. – P. 100–129.
228. MacNee, W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / W. MacNee // *Clin. Chest Med*. – 2007. – Vol. 28, N 3. – P. 479–513.
229. MacNee, W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease / W. MacNee // *Proc. Am. Thorac. Soc*. – 2005. – Vol. 2. – P. 50–60.
230. Mahan K, Escott-Stump S . Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy. 11th ed, Pennsylvania: Saunders, USA. 2004. pp. 1208-10.
231. Majo, J. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema / J. Majo, H. Ghezzi, M.G. Cosio // *Eur. Respir. J*. – 2001. – Vol. 17. – P. 946–953.
232. Mallampalli, A. Nutritional management of the patient with chronic obstructive pulmonary disease / A. Mallampalli // *Nutr Clin Prac*. – 2004. – Vol. 19. – P. 550–556.
233. Mannino, D.M. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends / D.M. Mannino, A.S. Buist // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, N 9589. – P. 765–773.
234. Mannino, D.M. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / D.M. Mannino, D.E. Doherty, A. Sonia Buist // *Respir. Med*. – 2006. – Vol. 100, N 1. – P. 115–122.
235. Mantzoros, C.S. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence / C.S. Mantzoros // *Ann. Intern. Med*. – 1999. – Vol. 130. – P. 671–680.
236. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease / L.G. Franciosi, C.P. Page, B.R. Celli et al. // *Pulm. Pharmacol. Ther*. – 2006. – Vol. 19. – P. 189–199.

237. Matarese, G. Leptin in immunology / G. Matarese, S. Moschos, C.S. Mantzoros // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 173. – P. 3137–3142.
238. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Poulain, M. Doucet, V. Drapeau et al. // *Chron. Respir. Dis.* – 2008. – Vol. 5. – P. 35–41.
239. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation / M. Polatli, A. Cakir, O. Cildag et al. // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2007. – Vol. 26. – P. 97–102.
240. Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD / J.J. Soler-Cataluna, L. Sánchez-Sánchez, M.A. Martínez- García et al. // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 108–115.
241. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease / K. Marquis, R. Debigarer, Y. Lacasse et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 809–813.
242. Mitochondria mediate tumor necrosis factor-alpha/NF-kappaB signaling in skeletal muscle myotubes / Y.P. Li, C.M. Atkins, J.D. Sweatt, M.B. Reid // *Antioxid Redox Signal.* – 1999. – Vol. 1. – P. 97–104.
243. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines / G. Valsamakis, P.G. McTernan, R. Chetty et al. // *Metabol.* – 2004. – Vol. 53. – P. 430–434.
244. Modification on the xylosal absorption test as an index of intestinal function / H.G. Sammons, D.B. Morgan, A.C. Frazer et al. // *Gut.* – 1967. – Vol. 8. – P. 348–358.
245. Montes de Oca, M. Respiratory muscle and cardiopulmonary function during exercise in very severe COPD / M. Montes de Oca, J. Rassulo, B.R. Celli // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154. – P. 1284–1289.

246. Montuschi, P. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress / P. Montuschi, P.J. Barnes, L.J. Roberts 2nd. // *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18, N 15. – P. 1791–1800.
247. Mortality associated with body fat, fat-free mass and body mass index among 60-year-old Swedish men—a 22-year follow-up: the study of men born in 1913 / B.L. Heitmann, H. Erikson, B.-M. Ellsinger et al. // *Int. J. Obes.* – 2000. – Vol. 24. – P. 33–37.
248. Mortality in COPD: Role of co morbidities / D.D. Sin, N.R. Anthonisen, J.B. Soriano et al. // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 1245–1257.
249. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I / M.A. Spruit, R. Gosselink, T. Troosters et al. // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58. – P. 752–758.
250. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease / H.R. Gosker, B. Kubat, G. Schaart et al. // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22, N 2. – P. 280–285.
251. Ndumele, C.E. Interrelationships between inflammation, C-reactive protein, and insulin resistance / C.E. Ndumele, A.D. Pradhan, P.M. Ridker // *J. Cardiometab. Syndr.* – 2006. – Vol. 1. – P. 190–196.
252. NF- κ B activation and iNOS upregulation in skeletal muscle of patients with COPD and low body weight / A. Agusti, M. Morla, J. Sauleda et al. // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 483–487.
253. Norwood, R. Prevalence and impact of depression in chronic obstructive pulmonary disease patients / R. Norwood // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 113–117.
254. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / K. Gray-Donald, L. Gibbons, S.H. Shapiro et al. // *Am. J. Respir Crit Care Med.* 1996. – Vol. 153. – P. 961–966.
255. Nutritional status, dietary energy intake and the risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / R. Hallin, U.K.

- Koivisto-Hursti, E. Lindberg, C. Janson // *Respir. Med.* – 2006. – Vol. 100, N 3. – P. 561–567.
256. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease [Electronic resource] / I. Ferreira, D. Brooks, Y. Lacasse et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – Mode of access: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000998.pub2/pdf>.
257. Nutritional support for individuals with COPD: a meta-analysis / I.M. Ferreira, D. Brooks, Y. Lacasse, R.S. Goldstein // *Chest.* – 2000. – Vol. 117. – P. 672–678.
258. Olson, T.S. Chemokines and chemokine receptors in leukocyte trafficking / T.S. Olson, K. Ley // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. R7–R28.
259. Oudijk, E.J. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / E.J. Oudijk, J.W. Lammers, L. Koenderman // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 46. – P. 5S–13S.
260. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects / F. Lonqvist, P. Arner, L. Nordfords, M. Schalling // *Nat. Med.* – 1995. – Vol. 1. – P. 950–953.
261. Owen, C.A. Proteinases and oxidants as targets in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease / C.A. Owen // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – Vol. 2, N 4. – P. 373–385.
262. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD / E.M. Drost, K.M. Skwarski, J. Sauleda et al. // *Thorax.* – 2005. – Vol. 60. – P. 293–300.
263. Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD / K. Kostikas, G. Papatheodorou, K. Psathakis et al. // *Chest.* – 2003. – Vol. 124, N 4. – P. 1373–1380.
264. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity / Y. Arita, S. Kihara, N. Ouchi et. al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1999. – Vol. 257. – P. 79–83.

265. Park, H.S. Impact of oxidative stress on lung diseases / H.S. Park, S.R. Kim, Y.C. Lee // *Respirology*. – 2009. – Vol. 14, N 1. – P. 27–38.
266. Passive smoking and the risk of coronary heart disease. A meta-analysis of epidemiological studies / J. He, S. Vupputuri, K. Allen et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 920–926.
267. Peripheral muscle alterations in non-COPD smokers / M. Montes de Oca, E. Loeb, S.H. Torres et al. // *Chest*. – 2008. – Vol. 133. – P. 13–18.
268. Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD / J. Allaire, F. Maltais, J.-F. Doyon et al. // *Thorax*. – 2004. – Vol. 59. – P. 673–678.
269. Peroxisome proliferator-activated receptor expression is reduced in skeletal muscle in COPD / A.H. Remels, P. Schrauwen, R. Broekhuizen et al. // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 30. – P. 245–252.
270. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.M. Schols, E.C. Creutzberg, W.A. Buurman et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 1220–1226.
271. Plasma tumour necrosis factor-alpha in cystic fibrosis / D. Norman, J.S. Elborn, S.M. Cordon et al. // *Thorax*. – 1991. – Vol. 46. – P. 91–95.
272. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue / Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei et al. // *Nature*. – 1994. – Vol. 372. – P. 425–432.
273. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation / A.M. Schols, P.B. Soeters, A.M. Dingemans et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 147. – P. 1151–1156.
274. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease / D.M. Mannino, D. Thorn, A. Swensen, F. Holguin // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 962–269.

275. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases / M. John, A. Lange, S. Hoernig et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 111. – P. 365–370.
276. Prevalence of malnutrition in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease / J.J. Soler, L. Sanchez, P. Roman et al. // *Arch. Bronconeumol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 250–258.
277. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina / F. Haverkate, S.G. Thompson, S.D. Pyke et al. // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 462–466.
278. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease / C. Landbo, E. Prescott, P. Lange et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – P. 1856–1861.
279. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study / E. Prescott, T. Almdal, K.L. Mikkelsen et al. // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 20. – P. 539–544.
280. Pulmonary cachexia, systemic inflammator profile, and the interleukin 1 β -511 single nucleotide polymorphism / R. Broekhuizen, R.F. Grimble, W.M. Howell et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 82. – P. 1059–1064.
281. Pulmonary lipid peroxidation in cigarette smokers and lung cancer patients. / S. Petruzzelliss, E. Hietanen, H. Bartsch et al. // *Chest.* – 1990. – Vol. 98. – P. 930–935.
282. Quadriceps muscle endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease / H.A. Van't, J. Harlaar, R. Gosselink et al. // *Muscle Nerve.* – 2004. – Vol. 29. – P. 267–274.
283. Rahman, I. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD / I. Rahman, I.M. Adcock // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 219–242.
284. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD / R. Broekhuizen, E.F. Wouters, E.C. Creutzberg, A.M. Schols // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 17–22.

285. Raloxifene modulates interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha synthesis in vivo: results from a pilot clinical study / W. Gianni, A. Ricci, P. Gazzaniga et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, N 12. – P. 6097–6099.
286. Ramsay, T.G. Fat cells / T.G. Ramsay // *Endocrin. Metab. Clin. North Amer.* – 1996. – Vol. 25. – P. 847–879.
287. Recent advances in COPD: pathophysiology, respiratory physiology and clinical aspects, including comorbidities / A. Bourdin, P.-R. Burgel, P. Chanez et al. // *Eur. Resp. Rev.* – 2009. – Vol. 18, N 114. – P. 198–212.
288. Reid, M.B. Tumor necrosis factor-alpha and muscle wasting: a cellular perspective / M.B. Reid, Y.P. Li // *Respir. Res.* – 2001. – Vol. 2, N 5. – P. 269–272.
289. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations / A. Bhowmik, T.A.R. Seemungal, R.J. Sapsford, J.A. Wedzicha // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55. – P. 114–120.
290. Relationships among bacteria, upper airway, lower airway, and systemic inflammation in COPD / J.R. Hurst, T.M. Wilkinson, W.R. Perera // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 1219–1226.
291. Repine, J.E. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease / J.E. Repine, A. Bast, I. Lankhorst // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 156. – P. 341–357.
292. Resting energy expenditure and oxygen cost of breathing in patients with cystic fibrosis / S.C. Bell, M.J. Saunders, J.S. Elborn, D.J. Shale // *Thorax.* – 1996. – Vol. 5. – P. 126–131.
293. Roe, J.H. A Photometric method for the determination of free pentoses in animal tissues / J.H. Roe, E.W. Rice // *J. Biol. Chem.* – 1948. – Vol. 173. – P. 507–512.
294. Rolin, S. Prostanoids as pharmacological targets in COPD and asthma / S. Rolin, B. Masereel, J.M. Dogné // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 533. – P. 89–100.

295. Saetta, M. Airways eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations / M. Saetta, A. Di Stefano, P. Mastrelli // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 150. – P. 1646–1652.
296. Sargeant, L.A. Interaction of vitamin C with the relation between smoking and obstructive airways disease in EPIC Norfolk, European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition / L.A. Sargeant, A. Jaeckel, N.J. Wareham // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 16. – P. 397–403.
297. Schols, A.M. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease / A.M. Schols, E.F. Wouters // *Clin. Chest Med.* – 2000. – Vol. 21. – P. 753–762.
298. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans / R.V. Considine, M.K. Sinha, M.L. Heiman et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 292–295.
299. Serum leptin levels in acquired immune deficiency syndrome / C. Grunfeld, M. Pang, J.K. Shigenaga et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81. – P. 4342–4346.
300. Serum leptin levels in woman with anorexia nervosa / S. Grinspoon, T. Gulick, H. Askari et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81. – P. 3861–3863.
301. Shapiro, S.D. Proteinases in chronic obstructive pulmonary disease / S.D. Shapiro // *Biochem. Soc. Trans.* – 2002. – Vol. 30. – P. 98–102.
302. Shapiro, S.D. Proteolysis in the lung / S.D. Shapiro // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 44, suppl. – P. 30–32.
303. Sin, D.D. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population based study and a systematic review of the literature / D.D. Sin, L. Wu, S.F. Man // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 1952–1959.
304. Sin, D.D. 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 / D.D. Sin, S.F. Man // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1514–1519.

305. Síndrome de bajo peso asociado a la EPOC en nuestro medio / C. Coronel, M. Orozco-Levi, A. Ramírez-Sarmiento et al. // Arch. Bronconeumol. – 2002. – Vol. 38. – P. 580–584.
306. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease / A. Agustí, J. Sauleda, C. Miralles et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 485–489.
307. Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 159. – P. S1–S40.
308. Skeletal muscle dysfunction in COPD and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives / H.R. Gosker, E.F.M. Wouters, G.L. Van der Vusse, A.M.W.J. Schols // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71. – P. 1033–1047.
309. Skeletal muscle fibre-type shifting and metabolic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease / H.R. Gosker, M.H. van Mameren, P.J. van Dijk et al. // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 19. – P. 617–625.
310. Smoking impairs muscle protein synthesis and increases the expression of myostatin and MAFbx in muscle / A.M. Petersen, F. Magkos, P. Atherton et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 293. – P. 843–848.
311. Soluble tumor necrosis factor receptors are elevated in relation to severity of congestive heart failure / N. Nozaki, S. Yamaguchi, M. Shirakabe et al. // Jpn. Circ. J. – 1997. – Vol. 61. – P. 657–664.
312. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / M. Roland, A. Bhowmik, R.J. Sapsford et al. // Thorax. – 2001. – Vol. 56. – P. 30–35.
313. Sridhar, M.K. Nutrition and lung health / M.K. Sridhar // Proc Nutr Soc. – 1999. – Vol. 58. – P. 303–308.
314. Sridhar, M.L. Why do patients with emphysema lose weight? / M.L. Sridhar // Lancet. – 1995. – Vol. 345. – P. 1190–1191.

315. Staa, T.P. van Use of inhaled corticosteroids and risk of fracture / T.P. van Staa, H.G.M. Leufkens, C. Cooper // *J. Bone Miner. Res.* – 2001. – Vol. 16. – P. 581–589.
316. Stability of novel plasma markers associated with cardiovascular disease: processing within 36 hours of specimen collection / J.K. Pai, G.C. Curhan, C.C. Cannuscio et al. // *Clin. Chem.* – 2002. – Vol. 48. – P. 1781–1784.
317. State of the art. Cellular and molecular mechanisms of alveolar destruction in emphysema: an evolutionary perspective / R.M. Tudor, T. Yoshida, W. Arap et al. // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2006. – Vol. 3. – P. 503–510.
318. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, W.R. Perera, T.M. Wilkinson et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 71–78.
319. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations / M.A. Dentener, E.C. Creutzberg, A.M. Schols et al. // *Thorax.* – 2001. – Vol. 56. – P. 721–726.
320. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD / V.M. Pinto-Plata, G. Livnat, M. Girish et al. // *Chest.* – 2007. – Vol. 131. – P. 37–43.
321. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda et al. // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21, N 2. – P. 347–360.
322. Systemic effects of COPD / M. Decramer, F. de Benedetto, A. del Ponte, S. Marinari // *Respir. Med.* – 2005. – Vol. 99. – P. S3–S10.
323. Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / O. Malo, J. Sauleda, X. Busquets et al. // *Arch. Bronconeumol.* – 2002. – Vol. 38. – P. 172–176.
324. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: Similarities and differences / Y. Higashimoto, Y. Yamagata, S. Taya et al. // *Respirology.* – 2008. – Vol. 13. – P. 128–133.

325. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study / F. Garcia-Rio, M. Miravittles, J.B. Soriano et al. // *Respiratory Research*. –2010. – Vol. 11. – P. 63.
326. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations / E.F. Wouters, K.H. Groenewegen, M.A. Dentener, J.H.J. Vernooy // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2007. – Vol. 4. – P. 626–634.
327. Systemic poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation, chronic inflammation, and oxidative stress in COPD patients / G.J. Hageman, I. Larik, H.J. Pennings et al. // *Free Radic Biol Med.* – 2003. – Vol. 35– P. 140–148.
328. Systemic response to ambient particulate matter: relevance to chronic obstructive pulmonary disease / S.F. van Eeden, A. Yeung, K. Quinlan, J.C. Hogg // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – Vol. 2. – P. 61–67.
329. Tartaglia, L. The leptin receptor / L. Tartaglia // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272. – P. 6093–6099.
330. Temporal, spatial, and oxygen-regulated expression of hypoxia-inducible factor-1 in the lung / A.Y. Yu, M.G. Frid, L.A. Shimoda et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – P. 818–826.
331. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation / G. Fruhbeck, J. Gomes-Ambrosi, F.J. Muruzabal et al. // *Amer. J. Physiol. Endocrin. Metab.* – 2001. – Vol. 280. – P. E827–E847.
332. The body-mass, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease / B.R. Celli, C.C. Cote, J.M. Marin et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, N 10. – P. 1005–1012.
333. The brain at high altitude: hypometabolism as a defense against chronic hypoxia / P.W. Hochachka, C.M. Clark, W.D. Brown et al. // *J. Cereb Blood Flow Metab.* – 1994. – Vol. 14. – P. 671–679.
334. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha1-antitrypsin deficiency / R.A. Stockley, D.L. Bayley, I. Unsal, L.J. Dowson // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165. – P. 1494–1498.

335. The human bone marrow response to fine particulate air pollution / W.C. Tan, D. Qui, B.L. Liam et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161. – P. 1213–1220.
336. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients / I.M. Ferreira, I.T. Verreschi, L.E. Nery et al. // *Chest.* – 1998. – Vol. 114. – P. 19–28.
337. The potential impact of anemia of chronic disease in COPD / T. Similowski, A. Agusti, W. MacNee, B. Schonhofer // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 390–396.
338. The relationship between a decrease in fat mass and serum levels of TNF-alpha in patients with chronic obstructive pulmonary disease / C. Yamamoto, T. Yoneda, M. Yoshikawa et al. // *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* – 1997. – Vol. 35. – P. 1191–1195.
339. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- system in patients with chronic obstructive pulmonary disease / N. Takabatake, H. Nakamura, S. Abe et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161. – P. 1179–1184.
340. The relationship of the peripheral leukocyte count and cigarette smoking to pulmonary function among adult men / D. Sparrow, R.J. Glynn, M. Cohen, S.T. Weiss // *Chest.* – 1984. – Vol. 86. – P. 383–386.
341. Thorsdottir, I. Screening method evaluated by nutritional status measurements can be used to detect malnourishment in chronic obstructive pulmonary disease / I. Thorsdottir, I. Gunnarsdottir, B. Eriksen // *J. Am. Diet. Assoc.* – 2001. – Vol. 101. – P. 648–654.
342. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease / R. Mostert, A. Goris, C. Weling-Scheepers et al. // *Respir. Med.* – 2000. – Vol. 94. – P. 859–867.
343. TNF-alpha downregulates eNOS expression and mitochondrial biogenesis in fat and muscle of obese rodents / A. Valerio, A. Cardile, V. Cozzi et al. // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 2791–2799.

344. TNF-alpha impairs regulation of muscle oxidative phenotype: implications for cachexia?» / A.H. Remels, H.R. Gosker, P. Schrauwen, P.P. Hommelberg // *FASEB J.* – 2010. – Vol. 24, N 12. – P. 5052–5062.
345. TNF-alpha is involved in activating DNA fragmentation in skeletal muscle / N. Carbó, S. Busquets, M. van Royen et al. // *Br. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 86. – P. 1012–1016.
346. Total daily energy expenditure relative to resting energy expenditure in clinically stable patients with COPD / E.M. Baarends, A.M. Schols, K.P. Westerterp, E.F. Wouters // *Thorax.* – 1997. Vol. 52. – P. 780–785.
347. Total free living energy expenditure in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease / E.M. Baarends, A.M.W.J. Schols, D.L.E. Pannemans et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997. – Vol. 155. – P. 549–554.
348. Tracey, K.J. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target / K.J. Tracey, A. Cerami // *Ann. Rev. Med.* – 1994. – Vol. 45. – P. 491–503.
349. Tude, R.M. Aging and cigarette smoke: fueling the fire / R.M. Tude // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – P. 490–491.
350. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans / M.S Zumbach, M.W.J. Boehme, P. Wahl et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 4080–4082.
351. Tumor Necrosis Factor- α rs361525 Polymorphism Is Associated with Increased Local Production and Downstream Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / E. Sapey, A.M. Wood, A. Ahmad, R.A. Stockley // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 192–199.
352. Tumor necrosis factor-alpha contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes / T.G. Kirchgessner, K.T. Uysal, S.M. Wiesbrock et al. // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 2777–2782.
353. Tumor necrosis-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease / M. di Francia, D. Barbier, J.L. Mege, J. Orehek // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 1791–1797.

354. Tumour necrosis factor- alpha, resting energy expenditure and cachexia in cystic fibrosis / J.S. Elborn, S.M. Cordon, P. Western et al. // *Clin. Sci.* – 1993. – Vol. 85. – P. 563–568.
355. Upregulation of gelatinases A and B, collagenases 1 and 2, and increased parenchymal cell death in COPD / L. Segura-Valdez, A. Pardo, M. Gaxiola et al. // *Chest* . – 2000. – Vol. 117. – P. 684–694.
356. Upregulation of pro-inflammatory cytokines in the intercostal muscles of COPD patients / C. Casadevall, C. Coronell, A.L. Ramirez-Sarmiento et al. // *Eur Respir J.* – 2007. – Vol. 30. – P. 701–707.
357. Use of beta-2 agonists and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study / F. de Vries, S. Pouwels, M. Bracke et al. // *J. Intern Med.* – 2007. – Vol. 261. – P. 170–177.
358. Vandenberg, E. Weight changes in terminal stages in COPD / E. Vandenberg, K. van de Woestigne, A. Gyselen // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1967. – Vol. 96. – P. 556–565.
359. Vassilakopoulos, T. Strenuous resistive breathing induces proinflammatory cytokines and stimulates the HPA axis in humans / T. Vassilakopoulos, S. Zakyntinos, C. Roussos // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 277. – P. 1013–1019.
360. Vassilakopoulos, T. The immune response to resistive breathing / T. Vassilakopoulos, C. Roussos, S. Zakyntinos // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24. – P. 1033–1043.
361. Vermeeren, M.A. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD / M.A. Vermeeren, A.M. Schols, E.F. Wouters // *Eur. Respir. J.* – 1997. – Vol. 10. – P. 2264–2273.
362. Vitamin C supplementation decreases oxidative stress biomarker f2-isoprostanes in plasma of nonsmokers exposed to environmental tobacco smoke / M. Dietrich, G. Block, N.L. Benowitz et al. // *Nutr. Cancer.* – 2003. – Vol. 45. – P. 176–184.

363. Vogelmeier, C.F. Treating the systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / C.F. Vogelmeier, E.F. Wouters // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2011. – Vol. 8, N 4. – P. 376–379.
364. Wagena, E.J. Antidepressants in the treatment of patients with COPD: possible associations between smoking cigarettes, COPD and depression / E.J. Wagena, M.J. Huibers, C.P. van Schayck // Thorax. – 2001. – Vol. 56. – P. 587–588.
365. Wagner, P.D. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD / P.D. Wagner // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 492–501.
366. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease / A.M. Schols, J. Slangen, L. Volovics, E.F. Wouters // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 157. – P. 1791–1797.
367. Wilcox, P. High-dose tumor necrosis factor alpha produces an impairment of hamster diaphragm contractility. Attenuation with a prostaglandin inhibitor / P. Wilcox, C. Milliken, B. Bressler // Am J Respir Crit Care Med. – 1996. – Vol. 153. – P. 1611–1616.
368. Wilson, D.O. Nutritional intervention in malnourished emphysema patients / D.O. Wilson, R.M. Rogers, N.H. Sanders // Am Rev Respir Dis. – 1986. – Vol. 134. – P. 672–679.
369. World Health Organization. Diet, nutrition and prevention of chronic disease. (Technical report series) // Geneva. – 1990. – Vol. 797. – P. 69–74.
370. Wouters, E.F. A wasting disease // Chronic obstructive lung disease / eds. N.F. Voelkel, W. MacNee. – Hamilton, ON: BC Dekker, 2002. – P. 364–376.
371. Wouters, E.F. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: Systemic effects of COPD / E.F. Wouters // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P. 1067–1070.
372. Wouters, E.F. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / E.F. Wouters // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – Vol. 2. – P. 26–33.
373. Wouters, E.F. Nutrition and metabolism in COPD / E.F. Wouters // Chest. – 2000. – Vol. 117. – P.274–280.

374. Wouters, E.F. Systemic effects in COPD / E.F. Wouters, E.C. Creutzberg, A.M. Schols // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. – P. 127–130.
375. Yan, Z.Q. Innate immunity, macrophage activation, and atherosclerosis / Z.Q. Yan, G.K. Hansson // *Immunol. Rev.* – 2007. – Vol. 219. – P. 187–203.
376. Yang, Y.M. The role of serum leptin and tumor necrosis factor- α in malnutrition of male chronic obstructive pulmonary disease patients / Y.M. Yang, T.Y. Sun, X.M. Liu // *Chin. Med. J.* – 2006. – Vol. 119. – P. 628–633.
377. Yokohori, N. Increased levels of cell death and proliferation in alveolar wall cells in patients with pulmonary emphysema / N. Yokohori, K. Aoshiba, A. Nagai // *Chest*. – 2004. – Vol. 125. – P. 626–632.
378. Yuan, Y. Preliminary investigation of the effect of serum leptin on the nutritional state of COPD patients / Y. Yuan, Z. Wang, C. Liu // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 2000. – Vol. 23. – P. 292–295.
379. Zattara-Hartmann, M.C. Maximal force and endurance to fatigue of respiratory and skeletal muscles in chronic hypoxemic patients: the effects of oxygen breathing / M. Badier, C. Guillot, et al. // *Muscle Nerve*. – 1995. – Vol. 18. – P. 495–502.
380. Zwaka, T.P. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis / T.P. Zwaka, V. Hombach, J. Torzewski // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 1194–1197.