

# ХОБЛ – какие факторы развития болезни остаются в тени?

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.8.16-23>

И.И. Баранова (1, 2), И.В. Лещенко (1, 2)

1) Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; 2) Медицинское объединение «Новая больница», Екатеринбург, Россия

В статье, посвященной хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), рассматриваются альтернативные причины болезни, которые могут вносить определенный вклад в возникновение и развитие ХОБЛ наряду с уже признанными и доказанными факторами риска. Показано возможное влияние нутритивного статуса и метаболизма на формирование фенотипов ХОБЛ, о чем свидетельствуют результаты представленных исследований, хотя проблема недостаточно изучена.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, факторы риска, метаболизм, нутритивный статус

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – по-прежнему одна из ведущих причин смертности в мире [1]. Хотя за последние годы наблюдается небольшое снижение смертности от данного заболевания [2], в 2012 г. 6% от всех смертей в мире (более 3 млн) связано с ХОБЛ [1]. По данным 2010 г., заболевание находится на 2-м месте после ишемической болезни сердца по числу лет инвалидности среди населения США [3]. Результаты наблюдательного исследования показали, что за 20 лет смертность от ХОБЛ среди женщин в США увеличилась более чем в 2 раза [4], а расходы на лечение обострений ХОБЛ составляют от 50 до 75% затрат, связанных с заболеванием [5].

ХОБЛ, согласно определению ATS (American Thoracic Society) и ERS (European Respiratory Society), – это предотвратимое заболевание, которое характеризуется частично обратимым ограничением воздушного потока [6]. Обычно заболевание имеет прогрессирующее течение и обусловлено хроническим воспалением в малых дыхательных путях, деструкцией паренхимы легких с формированием эмфиземы, которая имеет разную выраженность и значительно варьируется у пациентов с ХОБЛ [1]. Курение – наиболее известный и изученный фактор развития болезни [7], но все больше научных фактов свидетельствуют о других значимых причинах, например о воздействии биоорганического топлива выхлопных газов или дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина. Для большинства пациентов ХОБЛ представляет собой легочный компонент хронической полиорганной патологии, которая чаще всего встречается в пожилом возрасте и связана с множеством факторов риска, таких как курение, загрязнение окружающей среды, возраст, снижение физической активности и диета [8].

Диагноз ХОБЛ впервые можно заподозрить, если пациент предъявляет жалобы на кашель с отделением мокроты, одышку или рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей [9] при наличии таких факторов риска, как воздействие табачного дыма, влияние поллютантов окружающей среды, профессиональных факторов. Тщательное изучение анамнеза позволяет убедиться, что симптомы вызваны именно ХОБЛ, а не другими заболеваниями, например хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Объективный осмотр дает возможность выявить респираторные и системные проявления болезни. На ранней стадии заболевания явных отклонений от нормы может не быть. При прогрессировании ХОБЛ выявляются ослабленное дыхание, удлинение выдоха, признаки гиперинфляции и потеря массы тела. Для выявления патологических изменений необходимо определять частоту дыхания (ЧД),

сатурацию кислорода крови в покое и после нагрузки, рост, массу тела больного, индекс массы тела (ИМТ), обращать внимание на наличие цианоза, одышки по шкале mMRC (Modified Medical Research Council). Функциональное состояние пациента оценивается с использованием 6-минутного шагового теста (6-МШТ). Нагрузочные тесты помогают прогнозировать риск смертности для больных ХОБЛ [10]. При первичной постановке диагноза проводится рентгенография грудной клетки для исключения других заболеваний легких, которые могут вызывать похожие респираторные симптомы. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки помогает определить уровень эмфиземы у пациента, толщину стенок бронхов и воздушные ловушки. Хотя в разных исследованиях эти данные интерпретируются по-разному [11, 12]. Дополнительным преимуществом КТ сканирования является возможность дифференцировать структурные изменения легких, вызывающие ограничение воздушного потока (например, эмфизема, бронхиолит, бронхоэктазы). КТ позволяет определить другие изменения, которые характеризуют фенотипы заболевания, и в конечном итоге выявить сопутствующую легочную (например, рак легкого, интерстициальное заболевание легких, легочную гипертензию) и внелегочную патологию (например, ХСН, кальцинацию коронарных артерий, заболевания средостения и плевры) [13]. При первичной постановке диагноза ХОБЛ необходимо провести спирометрию и подтвердить наличие частично обратимого ограничения воздушного потока, что отражается в снижении ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду)/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) $<0,7$  [6].

Если рассматривать классическое описание фенотипов ХОБЛ («розовые пыхельщики» и «синие отечники»), то статистический анализ [14, 15] показывает, что именно масса тела и состав тела являются основными чертами фенотипов (характеризуют различия фенотипов) и предикторами исходов заболевания независимо от степени снижения легочной функции. Совместная оценка состава тела и питания служит важным шагом к пониманию патофизиологии системного характера заболевания и влияния питания на течение заболевания. Если первоначально считалось, что потеря массы тела – это адаптивный механизм к снижению метаболизма у пациентов с терминальной стадией ХОБЛ, то в настоящее время непреднамеренная потеря массы тела расценивается как детерминанта снижения выживаемости [16]. Появляется все больше новых данных, согласно которым важное влияние на снижение мышечной выносливости имеет уменьшение мышечной массы и уровня метаболизма в мышечных клетках.

C.J. Murray et al. в 2013 г. опубликовали результаты оценки влияния различных факторов риска на течение основных инвалидизирующих заболеваний за 2010 г. по сравнению с 1990 г.

Значение многих факторов риска изменилось за 20 лет. В 1990 г. лидирующим фактором риска инвалидности была низкая масса тела в детстве, в 2010 г. этот фактор отодвинулся на 8-е место. Влияние домашних аэрополлютантов на продолжительность инвалидности сместилось со 2-го на 3-е место, дефицит витамина А – с 17-го на 29-е. При этом более чем на 30% возросло значение других причин инвалидности. Сюда относятся ожирение (высокий ИМТ), высокий уровень глюкозы натощак, диета с высоким содержанием натрия, диета с низким содержанием цельнозерновых культур, воздействие свинца. Перечень лидирующих факторов риска инвалидности включает многие диетические компоненты, каждый из которых изучается отдельно. Если учитывать в совокупности влияние всех компонентов диеты и снижение физической активности как факторы риска продолжительности инвалидности, то это составляет 10,2% от всех факторов риска. Что касается курения, то этот фактор занимает твердые позиции и составляет 6,3%, поскольку число курящих уменьшается в развитых странах и растет в развивающихся [3]. Вышесказанное диктует необходимость определенной диетической поддержки пациентов с ХОБЛ в дополнение к физическим упражнениям, причем не только при тяжелых проявлениях заболевания, но и на ранних стадиях развития болезни. Последние исследования свидетельствуют, что остеопороз, висцеральное ожирение и низкое качество питания у больных ХОБЛ повышает риск прогрессирования заболевания, поэтому создание и использование диетических рекомендаций должны иметь место в реабилитационных программах для пациентов с ХОБЛ.

В клинической практике широко используется измерение массы тела и ИМТ, но ИМТ не учитывает жировую и тощую массу тела, плотность костной ткани, хотя это имеет большое значение для оценки прогноза заболевания и риска развития осложнений.

В исследованиях показано, что у пациентов с саркопенией, кахексией (индекс безжировой массы тела – БМТ $<17$ кг/м<sup>2</sup> у мужчин и  $<15$  кг/м<sup>2</sup> у женщин) и прекахексией, когда происходит

непроизвольное снижение массы тела >5% за 6 месяцев, повышается риск смертности и нарушается физическая работоспособность, при этом у больных ХОБЛ с ожирением возникает риск кардиоваскулярных осложнений [17, 18].

## **Роль нутритивного статуса в системном воспалении**

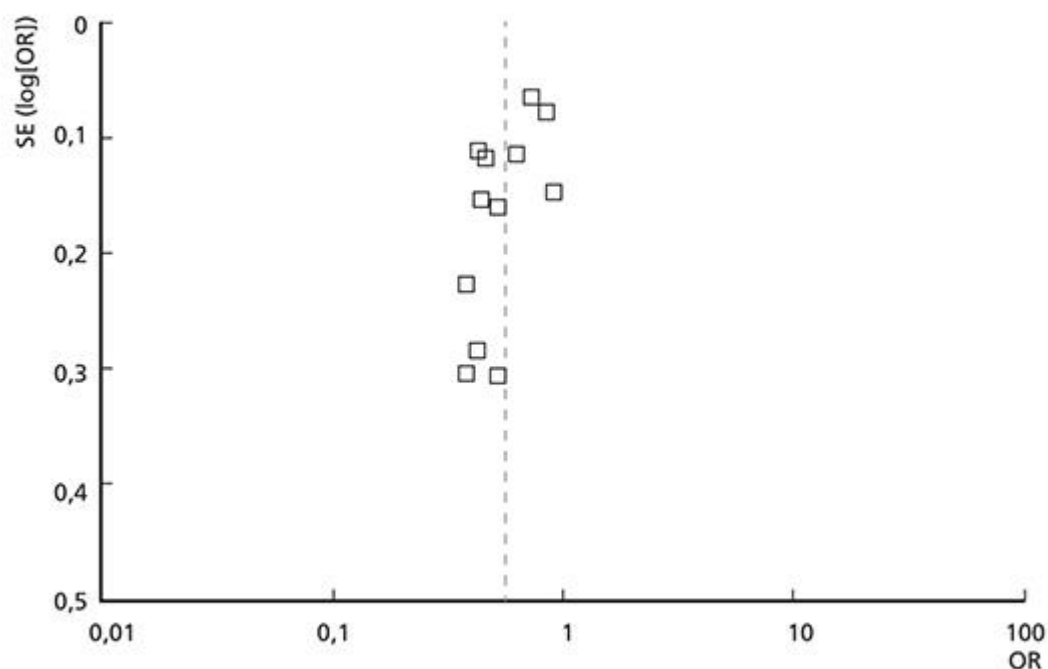
Известно, что дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами играет существенную роль в патогенезе ХОБЛ, а сигаретный дым содержит оксиданты, которые, способствуя образованию свободных радикалов кислорода, повреждают клеточные липиды, протеины и нуклеиновые кислоты [19]. Свободные радикалы участвуют в патогенезе ХОБЛ благодаря способности индуцировать оксидативную инактивацию антипротеиназ, повреждать ткань, разрушать нейтрофилы и запускать синтез медиаторов воспаления. Установлено, что 15–20% курящих болеют ХОБЛ и только различия в числе употребляемых сигарет не могут объяснить наблюдаемые международные различия в смертности от ХОБЛ [20]. В то время как индивидуальная восприимчивость у курильщиков почти наверняка имеет генетический компонент. Недавние исследования установили защитные эффекты некоторых пищевых антиоксидантных витаминов и сопутствующих факторов.

В 2015 г. китайские ученые провели мета-анализ эпидемиологических исследований, посвященных распространенности ХОБЛ, размещенный в электронных базах MEDLINE и EBSCO с января 1990 по июнь 2015 г.

В мета-анализе акцент был сделан на таких ключевых словах, как диета, диетический паттерн, диетические привычки, пищевой паттерн, ХОБЛ. Авторы проанализировали 427 исследований, из них 13 соответствовали критериям включения в мета-анализ, в которых содержались данные о взаимосвязи диетических паттернов питания и риска развития ХОБЛ. Показана связь между диетическими особенностями и риском развития ХОБЛ. Результаты анализа данных исследований свидетельствуют, что «здоровая» диета способна снижать риск развития ХОБЛ. «Здоровая» диета заключается в употреблении массы овощей, фруктов, диетических волокон, рыбы, а употребление копченого и красного мяса, десертов, очищенного зерна служит потенциальным риском развития ХОБЛ [21].

Связь между паттерном здоровой диеты и ХОБЛ представлена на рис. 1 и отражает результаты мета-анализа с использованием модели случайной статистической выборки. Получены достоверные данные о снижении риска ХОБЛ при высокой приверженности здоровой пище по сравнению с категорией лиц, употребляющих здоровую пищу в минимальном объеме.

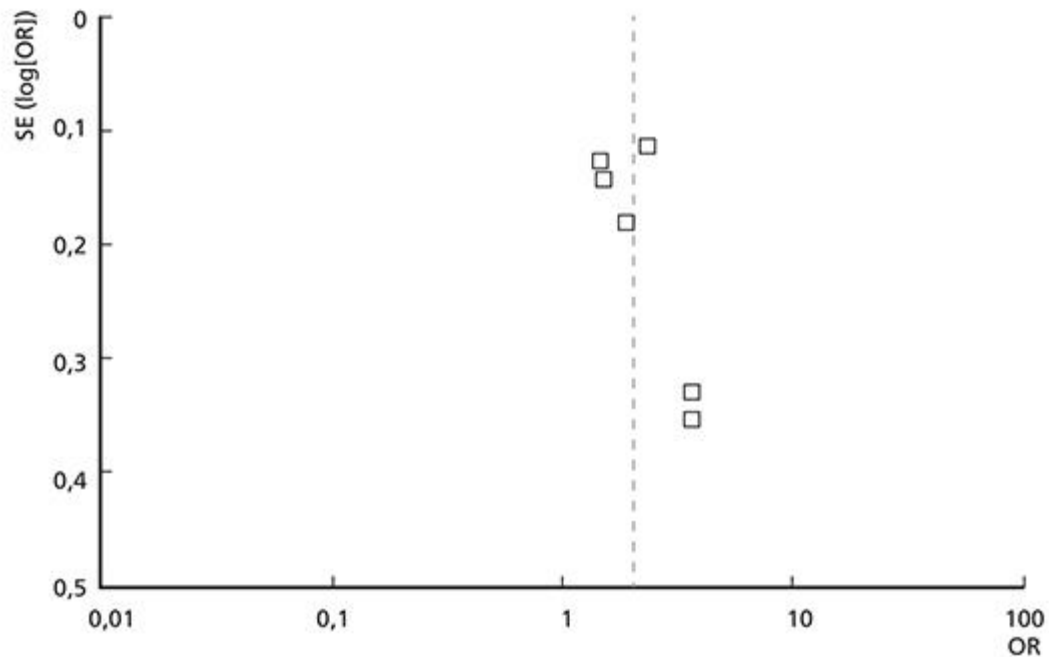
Рис. 1. Результаты исследований, сравнивающих группы потребления продуктов высокого и низкого качества



Примечание. Показано снижение риска развития ХОБЛ в группе диеты высокой категории по сравнению с диетой низкого качества (OR – отношение шансов [ОШ]=0,55; доверительный интервал [ДИ] – 0,46–0,66;  $p=0,005$ ).

Так называемая нездоровая (западная) диета характеризуется высоким потреблением всех видов красного и/или обработанного мяса, очищенного зерна, сладостей, десертов и картофеля фри. На рис. 2 показана связь между паттерном «нездоровой» (западной) диеты и риском ХОБЛ. Риск развития ХОБЛ выше у лиц с максимальным употреблением «нездоровой» пищи по сравнению с группой минимального использования «западной» диеты.

**Рис. 2. Результаты исследований, сравнивающих группы с повышенным и низким потреблением продуктов диеты «западного типа»**



*Примечание.* Показано увеличение риска ХОБЛ в группе с повышенным потреблением продуктов диеты «западного типа» (OR – отношение шансов [ОШ]=2,12; ДИ – 1,64–2,74;  $p=0,0002$ ).

Полученные данные свидетельствуют, что диетический паттерн служит важным фактором профилактики развития ХОБЛ. Потенциальный защитный эффект овощей и фруктов, возможно, связан с высокой концентрацией антиоксидантов (например, витаминов С, Е и других каротиноидов), а также витамина А [22]. В других исследованиях авторы предполагают, что витамин Е не только защищает полиненасыщенные жирные кислоты в клеточных мембранах от оксидативного повреждения, но и представляет основную антиоксидантную защиту мембран от повреждения [23]. При детальной оценке показано, что большее употребление диетических волокон ассоциируется со снижением риска ХОБЛ [24].

Хотя механизм связи между содержанием продуктов питания и риском ХОБЛ неясен, значение пищевых волокон может быть связано с их противовоспалительным и антиоксидантным действием [25]. Более ранние исследования предполагали, что употребление диетических волокон снижает уровень С-реактивного белка [26]. Кроме того, диетические волокна могут модулировать воспаление путем замедления всасывания глюкозы, снижая окисление липидов или повышая продукцию противовоспалительных цитокинов, оказывая влияние на формирование кишечной флоры [27]. Более того, некоторые исследования показали, что пищевые волокна, особенно водорастворимые (получаемые преимущественно из фруктов и овощей), также могут замедлить абсорбцию крахмала, при этом снижая сахарную нагрузку и, следовательно, предотвращая гиперинсулинемию [28], которая в свою очередь повышает риск развития ХОБЛ [29]. «Нездоровая» западная диета способствует повышению риска развития ХОБЛ. Это заключение соответствует предыдущим данным, свидетельствующим, что употребление красного обработанного мяса связано с повышенным риском ХОБЛ [30]. Этому есть несколько возможных объяснений. Во-первых, копченое или жареное мясо часто содержит массу нитратов, нитритов и нитрозаминов. Нитриты образуют реактивные азотсодержащие соединения, которые могут усиливать воспалительный процесс в дыхательных путях и легочной паренхиме, вызывая повреждение ДНК, ингибируя митохондриальное дыхание, вызывая выработку нитротирозина и NO-зависимого оксидативного стресса, прогрессируя повреждение легочной функции [31]. Во-вторых, некоторые продукты (такие, как определенные зерновые или десерты) имеют высокий гликемический индекс. Предыдущие исследования показали, что гипергликемия

связана с нарушением легочной функции – основным критерием ХОБЛ [32]. Результаты исследований подчеркивают важность изменения диеты для первичной профилактики ХОБЛ. Сегодня быстро меняются привычки в питании во всем мире, хотя распространенность неинфекционных заболеваний, включая гипертоническую болезнь, сахарный диабет (болезни, которые связаны с диетой), быстро растет. Это диктует необходимость дальнейших исследований зависимости неинфекционных заболеваний от различных паттернов питания.

## Фенотипы ХОБЛ и биомаркеры воспаления

В классификации G.F. Filley et al. 1968 г. пациенты с тяжелыми проявлениями ХОБЛ делятся на «розовых пыхтельщиков» (эмфизематозный фенотип) и «синюшных отечников» (бронхитический фенотип). В 2014 г. A.M. Schols et al. опубликовали статью в журнале EPO (Европейское респираторное общество), где данная классификация дополнена и расширена, в ней более конкретно характеризуются сопутствующая патология и системные проявления ХОБЛ [33]. Выделено 3 метаболических фенотипа ХОБЛ, отражающих влияние (эпигенетических, легочных факторов и образа жизни на телосложение, а именно структуру мышечной, костной и жировой тканей пациента с ХОБЛ. Эти фенотипы предполагают оценку функциональных возможностей и кардиоваскулярного риска и дифференцированный подход к выбору персонализированной терапии, а также могут отражать влияние не только курения, но и иных факторов риска развития ХОБЛ. Фенотип с кахексией часто связан с эмфиземой, гиперинфляцией, потерей скелетной мышечной массы, изменением структуры мышц, остеопорозом и уменьшением жировой массы. Фенотип с ожирением связан с хроническим бронхитом, увеличением подкожного и висцерального жира, ригидностью артерий и повышением кардиоваскулярного риска. Фенотип с саркопенией и скрытым ожирением характеризуется уменьшением мышечной массы, изменением структуры мышечной ткани с функциональными нарушениями, увеличением жировой ткани, ригидностью сосудов и повышенным кардиоваскулярным риском [34].

В 2015 г. по результатам известного 3-летнего обсервационного исследования ECLIPSE (The Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points) был сделан кластерный анализ с целью определения фенотипов ХОБЛ (2164 пациента с ХОБЛ, ОФВ1 <80% к должному значению). Деление на кластеры осуществлено с использованием таких показателей, как ОФВ1, ИМТ, уровень одышки, число лейкоцитов в периферической крови, уровень фибриногена.

В результате выделено пять подгрупп пациентов с ХОБЛ с различными клиническими проявлениями и прогнозом заболевания:

- кластер А («среднетяжелые относительно стабильные») – больные с наилучшими показателями функции внешнего дыхания (среднее значение ОФВ1 – 55%) и наименьшим числом обострений за 3 года;
- кластер В («функциональная эмфизема») – пациенты с промежуточными значениями ОФВ1, умеренной эмфиземой и низким уровнем биомаркеров. В этой группе наблюдалось наиболее выраженное прогрессирование эмфиземы, но наилучшая выживаемость по сравнению с другими подгруппами, кроме кластера А;
- кластер С («системное воспаление с сопутствующей патологией») – пациенты с множественными сопутствующими заболеваниями, выраженным системным воспалением и худшим прогнозом по выживаемости среди всех фенотипов;
- кластер D («эмфизема с частыми обострениями») – пациенты с низкими показателями функции внешнего дыхания (среднее значение ОФВ1 – 38%), выраженной эмфиземой и частыми обострениями;
- кластер Е («смешанный») – наиболее гетерогенная группа, самая большая по численности (n=1117 человек) [35].

ХОБЛ характеризуется как гетерогенное заболевание с различными проявлениями, которые включают системное воспаление, мышечную дисфункцию и кардиоваскулярные заболевания

[36]. Основой для постановки диагноза ХОБЛ служат спирометрические показатели, в частности модифицированный индекс Тиффно менее 70% от должного значения и ОФВ<sub>1</sub>, который используется для определения степени тяжести ХОБЛ. Как обструктивные нарушения, так и другие проявления ХОБЛ являются результатом системного воспалительного процесса, поэтому особое значение имеет изучение биомаркеров, которые отражают патогенетические процессы, лежащие в основе формирования разных фенотипов ХОБЛ, и, возможно, ответ пациентов на терапию [37].

Для выявления значения различных продуктов обмена в развитии болезни необходимо изучать метаболом больных ХОБЛ. Метаболом представляет собой совокупность всех низкомолекулярных метаболитов с массой <1500 Da, являющихся конечным продуктом обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме [38]. В 2012 г. опубликованы результаты изучения метаболома в рамках исследования ECLIPSE.

У пациентов с ХОБЛ и соответствующих им по полу, возрасту и статусу курения лиц контрольной группы (всего n=244) осуществлен анализ сыворотки крови с помощью протонного ядерно-магнитного резонанса (ПЯМР). Для подтверждения полученных результатов использована жидкая хроматография и тандемная масс-спектрометрия. Контрольная группа составила 66 человек, пациенты с ХОБЛ II стадии – 70 человек, III стадии – 64 и IV стадии – 44 человека.

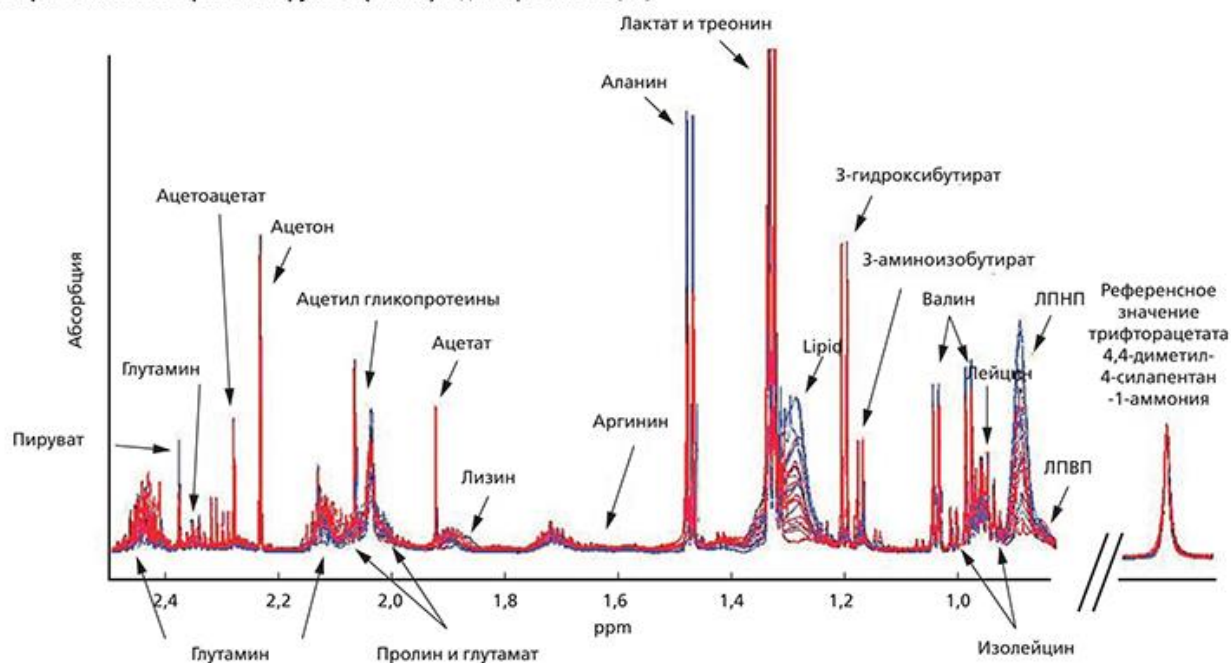
Особое внимание направлено на определение изменений состава аминокислот в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ, причем исследовалась сыворотка только у бывших курильщиков, чтобы исключить влияние активного табакокурения на метаболом. Метаболические показатели пациентов с ХОБЛ сравнивались с данными курильщиков, бывших курильщиков и никогда не куривших здоровых лиц.

В отношении пациентов с ХОБЛ в данной группе кроме критериев диагноза ХОБЛ учитывалось наличие и отсутствие эмфиземы. Метаболический профиль всех пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой свидетельствовал о недостаточном поступлении с пищей определенных компонентов. Результаты исследования показали снижение уровня липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и хиломикрон в сыворотке крови, повышенное использование кетонов как альтернативного источника энергии (3-гидроксibuтират) и снижение ацетилированных гликопротеинов, которые являются продуктом белкового синтеза.

У всех больных ХОБЛ был повышен уровень сывороточного метилгистидина – аминокислоты, которая образуется при построении мышечного белка, это предполагает повышенную деградацию мышечного актина и миозина [39] даже у больных без клинических признаков кахексии. У больных ХОБЛ крайне тяжелой степени (IV стадии GOLD) значительно повышается деградация мышечных протеинов (3-метилгистидина) и утилизация аминокислот с разветвленными боковыми цепями ВСAA (branched-chain amino acids) – альтернативного источника энергии для мышц и жировой ткани. Также у этих пациентов по сравнению с контрольной группой снижались уровни 3-гидроксibuтирата, изобутирата, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). У больных эмфиземой выявлено нарушение синтеза креатинина и деградация глицина. У пациентов с высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ), т.е. явлениями системного воспаления, также была повышена деградация мышечного протеина (3-метилгистидина) и утилизация ВСAA (рис. 3).



Рис. 3. Парциальный 700 МГц 1H-спектр ядерного магнитного резонанса (ЯМР) для пациентов IV стадии (по GOLD): (красный) по сравнению с контрольной группой (синий). Адаптировано из [37]



Примечание. Отдельные компоненты в спектрах определены с использованием дополнительных критериев, более детальных исследований по ЯМР (т.е. двумерные [2D] ЯМР: корреляционная спектроскопия, общая корреляционная спектроскопия, гетероядерная одноквантовая корреляция и гетероядерная многоквантовая корреляция. LDL [low-density lipoproteins] – ЛПНП; HDL [high-density lipoproteins] – ЛПВП; DSA [4,4-dimethyl-4-silapentane-1-ammonium trifluoroacetate]) – трифторацетат 4,4-диметил-4-силапентан-1-аммония [37].

Метаболиты, существенно отличающие всех больных ХОБЛ и больных III и IV стадий (GOLD) от контрольной группы, а также пациентов с эмфиземой и без эмфиземы, представлены в таблице.

Таблица Метаболиты, определяемые у больных ХОБЛ

Метаболические цепочки	Метаболит	Все пациенты по сравнению с контролем	GOLD II, пациенты по сравнению с контролем	GOLD IV, пациенты по сравнению с контролем	Пациенты с эмфиземой по сравнению с пациентами без эмфиземы
Катаболизм мышечного белка	3-метилгистидин	37**	43,2**	53,5**	34,5**
Метаболизм липидов	ЛПВП			-15,4**	-12,3**
	ЛПНП/ЛПОНП	-31**		-31,5**	-28,3**
	Полиненасыщенные жирные кислоты	-24,2**		-26,8**	-21,7**
	Моноглицерид				-11,5**
Кетоновые тела	Глицерол			-20,1**	-24,6**
	3-гидроксибутират	15,3**	20,3**	26,6**	17,1**
Деградация ВСАА	Ацетоацетат	25,9**	42,2		
	3-гидроксиизобутират			-17**	-15,4**
	Изобутират			-14,5**	
	Изолейцин			-16,1**	-11,3**
	Лейцин				-10,9**
	Валин			-24,9**	-12,3**

Примечание. Данные представлены в виде % положительного или отрицательного среднего кратного изменения. Т-тест: пороговые значения; p – соответствующих alpha; 0,05; 0,1 и 0,15 для каждой группы были: GOLD III мужской и женский p<0,0013, p<0,0048 и p=0,0075 соответственно; у пациентов GOLD IV мужчин и женщин p<0,0031, p<0,011 и p=0,0335 соответственно; все пациенты с ХОБЛ (т.е. GOLD II, III, IV и мужского и женского пола) p<0,0013, p<0,0151 и p=0,0266 соответственно; в сочетании GOLD III и IV мужского и женского пола по сравнению с контрольной p<0,0027, p<0,0110 и p=0,0250. \*\* Вероятность ложного обнаружения (FDR – false discovery rate) α<0,10; \*\* – FDR α<0,05 [37].

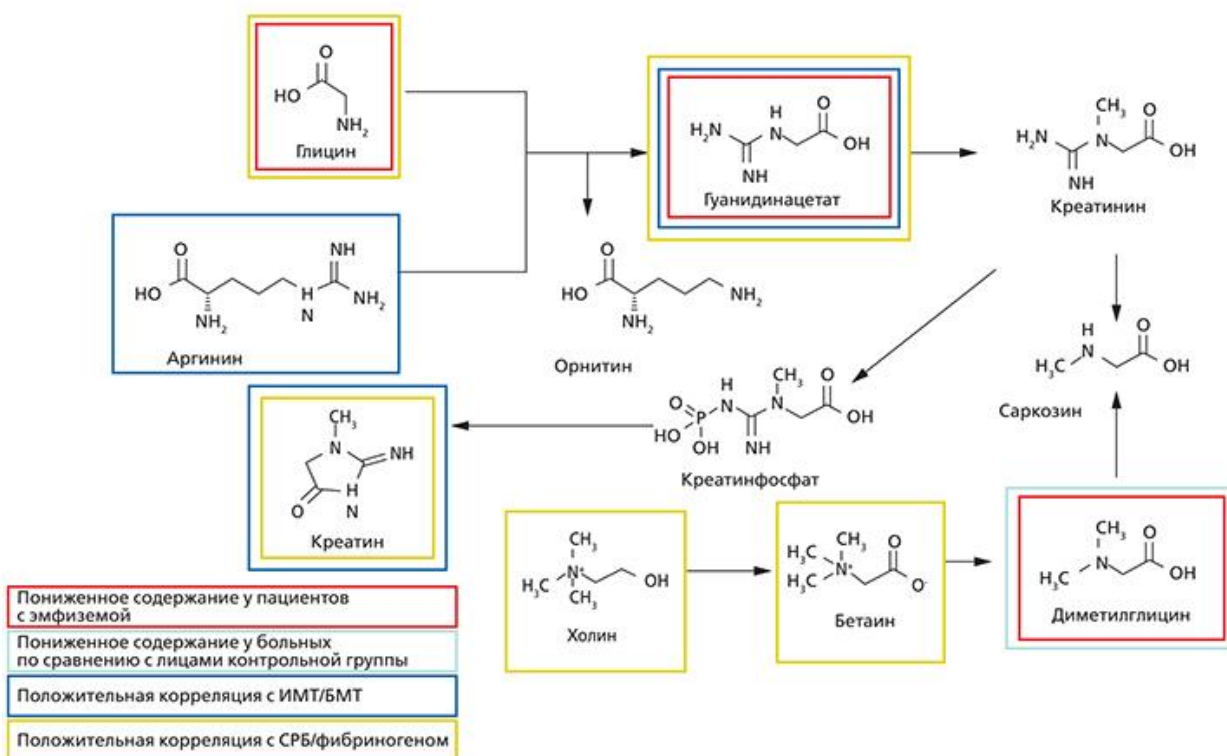
Скелетная мускулатура непрерывно обеспечивается ВСАА из сыворотки крови, тем самым происходит регуляция обмена протеинов и уровня глюкозы в организме. Она продуцирует 90% общего глутамина [39], который в свою очередь является источником для пролиферации иммунореактивных клеток [40]. В период голодания мышечный протеолиз и переаминирование ВСАА обеспечивают поступление молекул углерода для глюконеогенеза. У пациентов с кахексией повышен уровень глюконеогенеза, который не блокируется поступлением глюкозы [41]. В исследовании ECLIPSE получена корреляция между уровнем ВСАА и ИМТ. Таким



образом, изменение уровня ВСАА может быть проявлением физиологического ответа на снижение массы тела.

Приблизительно 25% пациентов с ХОБЛ страдают кахексией, что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [42]. Кахексия характеризуется снижением уровня ВСАА в организме вследствие часто возникающей анорексии у больных ХОБЛ и недостаточного употребления белковой пищи, что сопровождается повышенным окислением ВСАА и глюконеогенезом. Происходит деградация белка для повышения уровня ВСАА в сыворотке, при этом образуются глюкогенные аминокислоты, которые участвуют в глюконеогенезе. В исследовании ECLIPSE метаболиты, которые имели сильную корреляцию с маркерами кахексии, также коррелировали с маркерами системного воспаления. В исследованиях показано, что при недостаточном употреблении пищи, при голодании повышается катаболизм белков с кратковременным повышением ВСАА в сыворотке [43]. Через несколько недель уровень деградации мышечного белка снижается, а следовательно, снижается уровень ВСАА в сыворотке, при этом повышается продукция кетоновых тел. Изучение метаболома больных ХОБЛ демонстрирует повышение уровня кетоновых тел и снижение ВСАА, а у пациентов с эмфиземой также снижались уровни креатинина сыворотки, глицина, гуанидина ацетата и диметилглицина (рис. 4). По полученным данным высказывается предположение, будто у больных ХОБЛ снижается функциональная активность митохондрий скелетных мышц. Это соответствует результатам других исследований, которые свидетельствуют о том, что уже на ранних стадиях ХОБЛ нарушается цепь переноса электронов в митохондриях скелетных мышц и происходит избыточное образование активных форм кислорода [44].

Рис. 4. Исследование биосинтеза креатинина и деградации глицина дают возможность оценить метаболиты, которые меняются при ХОБЛ



Примечание. Каждая стрелка представляет собой один шаг биохимической цепочки. BMI (body mass index) – ИМТ; FFM (fat free mass) – безжировая масса тела – БМТ; CRP – СРБ. В красной рамке – метаболиты, которых не хватает у пациентов с эмфиземой; в голубой – метаболиты, концентрация которых снижается у всех больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой; синяя рамка выделяет вещества, концентрация которых имеет положительную корреляцию с ИМТ/БМТ; желтая – свидетельствует о положительной корреляции с СРБ/фибриногеном [27].

## Заключение

Таким образом, в исследовании показано, что изучение метаболома у пациентов с ХОБЛ дает дополнительную информацию о фенотипах ХОБЛ, поскольку метаболические факторы влияют как на функцию легких, так и на системные проявления заболевания. Наиболее

значимо для всех больных ХОБЛ активное использование белка в метаболических процессах, при этом у пациентов с эмфиземой и кахексией происходит повышенная деградация белковых структур мышечной ткани. Сниженный ИМТ у больных коррелирует с недостаточным питанием данных пациентов, при этом в митохондриях происходит нарушение окислительных процессов, что подтверждается корреляцией повышенного образования кетонных тел и клинических параметров. Комбинации таких метаболитов, как ВСАА, метилгистидин, фенилаланин, ацетилированный гликопротеин, 3-гидроксипируват и т.д., в дальнейшем могут дать возможность стратифицировать больных ХОБЛ по уровню белкового обмена, функционального состояния митохондрий и статусу питания [44].

## Литература

---

1. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report Updated 2017. www.goldcopd.com*
2. Lopez-Campos J.L., Ruiz-Ramos M., Soriano J.B. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994–2010: a joinpoint regression analysis. *Lancet. Respir. Med.* 2014;2:54–62. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70232-7
3. Murray C.J., Lopez A.D. Measuring the global burden of disease. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:448–57. DOI: 10.1056/NEJMra1201534.
4. Thun M.J., Carter B.D., Feskanich D., et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:351–64. Doi: 10.1056/NEJMsa1211127.
5. Guarascio A.J., Ray S.M., Finch C.K., Self T.H. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon. Outcomes Res.* 2013;5:235–45. Doi: 10.2147/CEOR.S34321.
6. Celli B.R., MacNee W., Agusti A., et al.; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004;23:932–46.
7. Rostron B.L., Chang C.M., Pechacek T.F. Estimation of cigarette smoking attributable morbidity in the United States. *JAMA Intern. Med.* 2014;174:1922–28. Doi: 10.1001/jamainternmed.2014.5219.
8. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M., et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380:37–43. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
9. Roche N., Gaillat J., Garre M., et al. Acute respiratory illness as a trigger for detecting chronic bronchitis in adults at risk of COPD: a primary care survey. *Prim. Care Respir. J.* 2010;19:371–77.
10. Cote C.G., Casanova C., Marín J.M., et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur. Respir. J.* 2008;31:571–78. Doi: 10.1183/09031936.00104507.
11. Oga T., Nishimura K., Tsukino M., et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;167:544–49.
12. Coxson H.O., Lam S. Quantitative assessment of the airway wall using computed tomography and optical coherence tomography. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009;6:439–43. Doi: 10.1513/pats.200904-015AW.
13. Coxson H.O., Leipsic J., Parraga G., Sin D.D. Using pulmonary imaging to move COPD beyond FEV1. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;190:135–44. Doi: 10.1164/rccm.201402-0256PP.

14. Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M., et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;187:728–35. Doi: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
15. Burgel P.R., Paillasseur J.L., Peene B., et al. Two distinct chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes are associated with high risk of mortality. *PLoS. One.* 2012;7:e51048. Doi: 10.1371/journal.pone.0051048.
16. Muscaritoli M., Anker S.D., Argiles J., et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin. Nutr.* 2010;29:154–59. Doi: 10.1016/j.clnu.2009.12.004.
17. Berrington de Gonzalez A., Hartge P., Cerhan J.R., et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:2211–19. Doi: 10.1056/NEJMoa1000367.
18. Whitlock G., Lewington S., Sherliker P., et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373:1083–96. Doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
19. Franciosi L.G., Page C.P., Celli B.R., et al. Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2006;7:74. Doi: 10.1186/1465-9921-7-74.
20. Barnes P.J., Chowdhury B., Kharitonov S.A., et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174:6–14. Doi: 10.1164/rccm.200510-1659PP.
21. Di Stefano A., Capelli A., Lusuardi M., et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;158:1277–85. Doi: 10.1164/ajrccm.158.4.9802078.
22. Gamble E., Grootendorst D.C., Brightling C.E., et al. Antiinflammatory effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor cilomilast (Ariflo) in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;168:976–82. Doi: 10.1164/rccm.200212-1490OC.
23. Hattotuwa K., Gamble E.A., O’Shaughnessy T., et al. Safety of bronchoscopy, biopsy, and BAL in research patients with COPD. *Chest.* 2002;122:1909–12.
24. Culpitt S.V., Rogers D.F., Shah P., et al. Impaired inhibition by dexamethasone of cytokine release by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;167:24–31. Doi: 10.1164/rccm.200204-298OC.
25. Pesci A., Balbi B., Majori M., et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1998;12:380–86. Doi: 10.1183/09031936.98.12020380.
26. Ekberg-Jansson A., Andersson B., Bake B., et al. Neutrophil-associated activation markers in healthy smokers relates to a fall in DL<sub>CO</sub> and to emphysematous changes on high resolution CT. *Respir. Med.* 2001;95:363–73.
27. Tsoumakidou M., Tzanakis N., Siafakas N.M. Induced sputum in the investigation of airway inflammation of COPD. *Respir. Med.* 2003;97:863–71.
28. Taube C., Holz O., Mucke M., Jorres R.A., Magnussen H. Airway response to inhaled hypertonic saline in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164:1810–15. Doi: 10.1164/ajrccm.164.10.2104024.
29. Kelly M.M., Keatings V., Leigh R., et al. Analysis of fluid-phase mediators. *Eur. Respir. J.* 2002;20(Suppl. 37):24–39. Doi: 10.1183/09031936.02.00002402.
30. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. *Biomarkers.* 2002;7:1–32. Doi: 10.1080/13547500110104233.
31. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171:912–30. Doi: 10.1164/rccm.200406-710ST.

32. Bhowmik A., Seemungal T.A., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD. *Eur. Respir. J.* 2005;26:1009–15. Doi: 10.1183/09031936.05.00047305.
33. Paredi P., Kharitonov S.A., Leak D., et al. Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;162:369–73.
34. Montuschi P., Barnes P.J. Analysis of exhaled breath condensate for monitoring airway inflammation. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002;23:232–37.
35. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59:574–80. Doi: 10.1136/thx.2003.019588.
36. Fanjul-Fernandez M., Folgueras A.R., Cabrera S., et al. Matrixmetalloproteinases: evolution, gene regulation and functional analysis in mouse models. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010;1803:3–19. Doi: 10.1016/j.bbamcr.2009.07.004.
37. Klein T., Bischoff R. Physiology and pathophysiology of matrixmetalloproteases. *Amino Acids.* 2011;41:271–90. Doi: 10.1007/s00726-010-0689-x.
38. Rodriguez D., Morrison C.J., Overall C.M. Matrix metalloproteinases: what do they not do? New substrates and biological roles identified by murine models and proteomics. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010;1803:39–54.
39. Vanlaere I., Libert C. Matrix metalloproteinases as drug targets in infections caused by gram-negative bacteria and in septic shock. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009;22:224–39. Doi: 10.1128/CMR.00047-08.
40. Oikonomidi S., Kostikas K., Tsilioni I., et al. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications. *Curr. Med. Chem.* 2009;16:1214–28.
41. Baraldo S., Bazzan E., Zanin M.E., et al. Matrix metalloproteinase-2 protein in lung periphery is related to COPD progression. *Chest.* 2007;132:1733–40. Doi: 10.1378/chest.06-2819.
42. Lim S., Roche N., Oliver B.G., et al. Balance of matrix metalloprotease-9 and tissue inhibitor of metalloprotease-1 from alveolar macrophages in cigarette smokers. Regulation by interleukin-10. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;162:1355–60.
43. Churg A., Dai J., Zay K., et al. Alpha-1-antitrypsin and a broad spectrum metalloprotease inhibitor, RS113456, have similar acute anti-inflammatory effects. *Lab. Invest.* 2001;81:1119–31. Doi: 10.1038/labinvest.3780324.
44. Wagner P.D. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008;31:492–501. Doi: 10.1183/09031936.00074807.

## Об авторах / Для корреспонденции

---

Автор для связи: И.И. Баранова – к.м.н., ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; e-mail: baranovailona@gmail.com