

перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с хроническими коронарными синдромами в условиях реальной клинической практики: продолжительность выраженных «постковидных» изменений у пациентов с хроническими коронарными синдромами не превышает в среднем четырех месяцев. Данный факт, на наш взгляд, представляется важным как в плане оценки процессов реконвалесценции у конкретного пациента, перенесшего COVID-19, так и в плане формирования реабилитационных стратегий этой категории пациентов.

Заключение. Суммируя полученные данные, можно заключить, что перенесенная SARS-CoV-2 инфекция у пациентов с хроническими коронарными синдромами характеризуется долгосрочными изменениями рутинно определяемых в реальной клинической практике клинико-лабораторных и инструментальных параметров. Медианная длительность «постковидных» изменений метаболических, гематологических и инструментальных параметров составила 4 месяца. У пациентов с ХКС в зависимости от давности манифестации COVID-19 на фоне относительно постоянного количества общего белка отмечался достоверный рост уровня альбуминов сыворотки крови, происходило снижение частоты сердечных сокращений, увеличение фракции выброса левого желудочка и снижение уровня лейкоцитов крови.

Конфликт интересов отсутствует.

References (Литература)

1. Nabavi N. Long COVID: how to define it and how to manage it. *BMJ* 2020; 370: m3489. DOI: 10.1136/bmj. m3489.
2. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj. m3026.

3. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27 (4): 601–15. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z, 2021/03/22.

4. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)/ESC Scientific Document Group. *Eur Heart J* 2020; 41 (3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.

5. Interim methodological recommendations: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Version 11 (07.05.2021). URL: static-0.minzdrav.gov.ru. Russian (Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Версия 11 (07.05.2021). URL: static-0.minzdrav.gov.ru).

6. Linschoten M, Peters S, van Smeden M, et al. Cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020; 9 (8): 817–23. DOI: 10.1177/2048872620974605.

7. Kawakami R, Sakamoto S, Kawai K, et al. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77 (3): 314–25. DOI: 10.1016/j. jacc. 2020.11.031.

8. Loo J, Spittle DA, Newnam M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax* 2020; 76 (4): 412. DOI: 10.1136/thorax.jnl-2020-216243/.

9. Stahlberg M, Reistam U, Fedorowski A, et al. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Phenotype of Post-Acute COVID-19 Syndrome [published online ahead of print]. *Am J Med* 2021; S0002-9343 (21) 00472-1. DOI: 10.1016/j. amjmed. 2021.07.004.

10. Kanjwal K, Jamal S, Kichloo A, Grubb BP. New-onset postural orthostatic tachycardia syndrome following coronavirus disease 2019 infection. *J Innov Card Rhythm Manag* 11 (2020); 4302–4. DOI: 10.19102/icrm. 2020.111102.

11. Miglis MG, Prieto T, Shaik R, et al. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. *Clin Auton Res* 2020; 5: 449–51. DOI: 10.1007/s10286-020-00727-9.

УДК 616.24–002.2:616.12-008-035.2–083.2 (048.8)

Обзор

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК С ПОЗИЦИИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА (ОБЗОР)

М. В. Потапова — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук; **В. Ф. Лукьянов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук; **С. В. Райкова** — Саратовский МНЦ гигиены ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», старший научный сотрудник; ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, кандидат медицинских наук; **Н. А. Брояка** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CARDIOVASCULAR RISK IN TERMS OF NUTRITIONAL STATUS (REVIEW)

M. V. Potapova — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD; **V. F. Lukyanov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD; **S. V. Raikova** — Saratov Hygiene Medical Research Center under the FSC "Medical and Preventive Health Risk Management Technologies", Senior Researcher; Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, PhD; **N. A. Brojaka** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD.

Дата поступления — 16.08.2021 г.

Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Потапова М. В., Лукьянов В. Ф., Райкова С. В., Брояка Н. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск с позиции нутритивного статуса (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021; 17 (3): 553–559.

Развитие коморбидных состояний при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) во многом определяется системными эффектами хронического воспаления. Отдельные фенотипы заболевания имеют раз-

ный прогностический вес. В обзоре представлен анализ литературных данных о кардиоваскулярном риске при ХОБЛ в зависимости от нутритивного статуса пациента. Осуществлен поиск источников литературы с помощью баз данных PubMed, CyberLeninka, MedLine, Global Health, eLibrary, Google Scholar по запросам: «коморбидность при ХОБЛ», «системное воспаление и ХОБЛ», «кардиоваскулярная патология и ХОБЛ», «ожирение и дефицит веса при ХОБЛ». В работу включено 40 литературных источников за последние 10 лет о факторах риска коморбидности в свете системного воспаления. Используются также 4 работы за более ранний период, демонстрирующие фундаментальные и исторические сведения с точки зрения авторов. В результате поиска уточняются факторы как худшего прогноза у больных ХОБЛ с дефицитом веса, так и протективного значения ожирения. Указанный эффект позволяет персонализировать диетические рекомендации. Тем не менее имеющихся данных недостаточно для понимания роли хронического воспаления при низкой массе тела.

Ключевые слова: ХОБЛ, системное воспаление, кардиоваскулярный риск, нутритивный статус, ожирение, дефицит веса.

Potapova MV, Lukyanov VF, Raikova SV, Broyaka NA. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular risk in terms of nutritional status (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 553–559.

Comorbidity risk factors in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is largely determined by the systemic effects of chronic inflammation. Individual phenotypes of the disease have different prognostic significance. The review presents an analysis of literature data about cardiovascular risk in COPD, depending on the nutritional status of a patient. Literature sources were searched using PubMed, CyberLeninka, MedLine, Global Health, eLibrary, Google Scholar databases on queries: comorbidity with COPD, systemic inflammation and COPD, cardiovascular pathology and COPD, obesity and weight deficiency with COPD. The work includes 40 literature sources over the past 10 years on the risk factors of comorbidity in view of systemic inflammation. Four works from an earlier period were also used, demonstrating fundamental and historical information from the point of view of the authors. As a result of the search, the factors of the worst prognosis in COPD patients with weight deficiency and the protective sense of obesity are clarified. This effect allows you to personalize dietary recommendations. Nevertheless, there are not enough data about mechanisms of chronic inflammation with weight deficiency.

Key words: COPD, systemic inflammation, cardiovascular risk, nutritional status, obesity, weight deficiency.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одна из повсеместно лидирующих причин заболеваемости и смертности. Заболевание диагностируется примерно у 13% населения, а смертность составляет около 5%, что во многом определяется коморбидными состояниями как неотъемлемой частью болезни [1, 2].

Пациенты с ХОБЛ — это когорты, в которой часты коморбидные состояния. В качестве оценки выраженности заболевания и прогностического риска в 1987 г. предложен индекс коморбидности (Charlson Comorbidity Index). Это балльный критерий выраженности целого ряда хронических заболеваний, включая ХОБЛ, ИБС, инфаркт миокарда, патологию периферических сосудов, цереброваскулярные заболевания, деменцию, сахарный диабет, системную гипертензию, заболевания печени и почек, рак, системные заболевания соединительной ткани, язвенную болезнь и ряд других [3].

ХОБЛ часто сочетается с различной сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом, костно-мышечными и неврологическими заболеваниями. Системные проявления характерны как для самого заболевания, так и для его сочетания с отдельными клиническими состояниями и обусловлены системной воспалительной реакцией [4, 5]. Представляет интерес выявление общих патогенетических механизмов, формирующих коморбидную патологию, одним из которых может являться неспецифическое воспаление.

Другим вопросом, тесно связанным с воспалительной реакцией, а также влияющим на прогноз развития ХОБЛ и коморбидной патологии, является нутритивный статус больного. В частности, индекс массы тела может оказывать противоположное влияние на прогноз при ХОБЛ и его системных осложнениях.

Обзор содержит анализ литературных данных о кардиоваскулярном риске при ХОБЛ в зависимости от нутритивного статуса пациента.

При подготовке статьи использованы базы данных PubMed, CyberLeninka, MedLine, Global Health, eLibrary, Google Scholar по запросам: «коморбидность при ХОБЛ», «системное воспаление и ХОБЛ», «кардиоваскулярная патология и ХОБЛ», «ожирение и дефицит веса при ХОБЛ». В работу включено сорок литературных источников за последние десять лет о факторах риска коморбидности в свете системного воспаления. Используются также четыре работы за более ранний период, демонстрирующие фундаментальные и исторические сведения с точки зрения авторов.

Неспецифические воспалительные реакции при ХОБЛ и коморбидной патологии. В оценке коморбидной патологии при ХОБЛ наглядны статистические данные. По данным L. E. Vanfleteren и соавт., около 97% пациентов с ХОБЛ имели одно коморбидное состояние или более, около 53% — четыре и более [6]. При ретроспективном анализе 1413 патологоанатомических протоколов вскрытия больных с соматической патологией установлено, что ХОБЛ в 80,3% случаев сочеталась с гипертонической болезнью, в 88,1% — с системным атеросклерозом, в 25,8% случаев — с сахарным диабетом. У 17,6% больных ХОБЛ имелось ожирение [7]. Высокая встречаемость сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ обусловлена сочетанием ряда факторов, в том числе генетической предрасположенностью, курением, возрастом, полом. Некоторые авторы к ним относят малоподвижный образ жизни и ожирение [8].

Сейчас уже не вызывает сомнений роль хронического системного воспаления в развитии ХОБЛ, сердечно-сосудистых заболеваний, онкопатологии, ряда других процессов. Этому посвящены многочисленные исследования, изучены гуморальные и клеточные маркеры отдельных нозологий.

Системное воспаление — полиорганный процесс, развивающийся вследствие аномального противовоспалительного ответа организма на типичные триггеры. Такая хроническая системная ре-

Ответственный автор — Потапова Марина Валериановна
Тел.: +7 (963) 1143655
E-mail: marin9@bk.ru

акция проявляется клеточным и гуморальным воспалительным ответом, затрагивает соединительную ткань и эндотелиоциты, что в конечном итоге приводит к микроциркуляторным изменениям, являющимся ключевыми [9]. Механизм усиления нормального противовоспалительного ответа, как и недостаточного ограничения локального воспаления, неизвестен. Возможно, он генетически детерминирован или возникает при определенном сочетании факторов.

Хроническое воспаление бронхолегочной системы чаще ассоциировано с курением в качестве основного этиологического фактора, реже — с другими инспираторными агентами. В результате возникают деформации, дефигурации, фиброз и гиперплазия гладкомышечных структур бронхоиол, а в дальнейшем бронхообструкция. Эти изменения малых дыхательных путей являются, как правило, следствием бронхоиолита и формируют патогенетическую основу ХОБЛ. Признаки активного воспаления найдены также в крупных бронхах, легочной паренхиме и сосудах. Подтверждением тому служит высокий уровень провоспалительных цитокинов и оксида азота в мокроте и бронхоальвеолярных смывах больных ХОБЛ как при обострении, так и в стабильный период [8]. Системная воспалительная реакция запускается уже на ранних стадиях заболевания при минимальных клинических проявлениях и даже в их отсутствие [10]. ХОБЛ обнаруживает повышение уровня ряда маркеров воспаления в периферической крови как в стабильной фазе, так и при обострении. Среди них различные классы цитокинов (*IL-1 β* , *IL-6*), адипокины, С-реактивный белок (Срб), факторы коагуляции, фактор некроза опухолей (ФНО), хемокин *IL-8*, фибриноген, нейтрофильная эластаза, *IFN- α* , ТФР- β , фактор роста фибробластов, эпителиальные и эндотелиальные факторы роста, молекулы адгезии. Некоторые источники приводят данные о 36 описанных биомаркерах воспаления при ХОБЛ [11, 12].

В попытках объяснить системные эффекты воспаления предлагались различные механизмы. Это и тканевая гипоксия в ответ на распространение медиаторов воспаления за пределы бронхоальвеолярного очага, и реакция на бактериальные липополисахариды [12, 13]. Легочная гиперинфляция может стимулировать продукцию цитокинов в легких. Интересно, что у пациентов с ХОБЛ, в отличие от здоровых лиц, производимые мышечные усилия приводят к повышению уровня ФНО- α [12]. Существуют теории иммунного старения как возможной причины системного ответа при ХОБЛ, называемого в последнее время воспалительным старением. Его отличительной чертой можно считать преобладание пула зрелых/«дряхлых» иммунных и жировых клеток, что приводит к утрате способности отвечать на новые антигенные стимулы, гиперпродукции провоспалительных цитокинов, стимуляции клеточного повреждения и торможении аутофагии. И этот процесс во многом генетически детерминирован [14].

Именно характер противовоспалительного ответа определяет структурные и функциональные проявления болезни, будь то степень бронхообструкции и эмфиземы или частота обострений и спектр коморбидных состояний [15]. Стабильное течение ХОБЛ характеризуется низким уровнем системного воспаления, что проявляется лейкоцитозом, повышением Срб и фибриногена, некоторых провоспалительных цитокинов (*TNF- α*). При обострении за-

болевания отмечается еще более значимый подъем этих маркеров. В воспалительный процесс всегда вовлечены иммунные клетки всех типов, независимо от этиологического фактора. Так, *IL-8*, лейкотриены *B₄* и *TNF- α* , являясь нейтрофильными хемоаттрактантами, усиливают нейтрофилиз дыхательных путей не только при бактериальном обострении. Вовлечение в воспалительный процесс нейтрофильной эластазы, высвобождаемой нейтрофилами, связано с гиперсекрецией слизи и сужением дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ. В любом случае нейтрофильное воспаление способствует прогрессированию заболевания. Макрофагальная инфильтрация тканей бронхов характерна для курящих пациентов [11, 12].

Таким образом, ХОБЛ индуцирует провоспалительные изменения, которые играют несомненную роль и в возникновении сердечно-сосудистой патологии. Еще ранее описан цитокиновый дисбаланс при системном атеросклерозе, ИБС и остром коронарном синдроме с усилением продукции провоспалительных цитокинов (атерогенных): ФНО- α , *IL-1 β* , *IL-6*, *IL-8* и снижением противовоспалительных (антиатерогенных) цитокинов: *IL-4* и *IL-10*. Атерогенным фактором можно считать и Срб, поскольку он также стимулирует эндотелиальные молекулы адгезии, а кроме того, облегчает захват макрофагами липопротеидов низкой плотности и ингибирует ангиогенез. Его роль в патогенезе сердечно-сосудистой патологии этим не ограничивается. Помимо индукции воспаления и проатерогенных эффектов, Срб тропен к рецепторам ангиотензина-1 и стимулирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, а также напрямую ингибирует дифференцировку эпителиальных клеток-предшественников [12]. Это первый и наиболее чувствительный индикатор системного воспалительного процесса, запускаемого уже на ранней стадии нарушения легочной функции. Его значения повышены в стабильный период ХОБЛ, еще более увеличиваясь в острую фазу. Срб снижает синтез оксида азота и увеличивает выработку вазоконстрикторов. Можно предположить его вклад в увеличение сосудистого сопротивления как в большом круге кровообращения, так и в малом через сложное взаимодействие многих цитокинов и вазоактивных факторов. В конечном итоге развивается дисфункция сосудистого эндотелия [8]. Наглядны результаты работ, демонстрирующих, что и легочное воспаление, и прогрессирование сосудистой дисфункции могут нивелироваться приемом статинов [16]. Роттердамское исследование показало, что длительное применение статинов оправдано у пациентов с ХОБЛ не только при дислипидемии, но и при повышении Срб как воспалительного маркера. Прием статинов уменьшал риск смерти на 39% у пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами, их не получавшими. При этом прослеживалась четкая зависимость с уровнем Срб. При его более высоких значениях статины снижали смертность на 78%, в то время как при Срб менее 3 мг — лишь на 21% [17, 18]. Развивающиеся при легочной патологии системная гипоксия и гипоксемия изменяют соотношение вазодилатирующих и вазоконстрикторных субстанций, вырабатываемых эндотелием, и повышают симпатическую активность.

Усиление вазоконстрикции в условиях хронического бронхолегочного воспаления происходит

и за счет усиления выработки эндотелина-1. Он также тормозит образование оксида азота в сосудах, стимулирует гипертрофию клеток сосудистой стенки и индуцирует выработку цитокинов и провоспалительных веществ [8, 11]. Эндотелин-1 может выступать общим биомаркером для ряда сердечно-сосудистых, легочных заболеваний, сахарного диабета, что свидетельствует о патогенетической универсальности эндотелиальной дисфункции. Функционирование эндотелия является очень сложным процессом. Важное значение отводится адгезивным факторам (*ICAM-1* и *P*-селектина), способствующим миграции лейкоцитов в очаг воспаления при любом типе повреждения сосудистой стенки. Их уровень в периферической крови повышается при атеросклерозе и ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии. При ХОБЛ активность СРБ, *ICAM-1* и *P*-селектина имеют обратную зависимость с $ОФВ_1$. Снижению объемного показателя соответствуют высокие значения маркеров воспаления, что подтверждено Фремингемским исследованием [19].

Следует отметить, что при ХОБЛ имеются предпосылки к усилению агрегации и активности тромбоцитов в условиях гиперкапнии и гипоксемии. К гиперкоагуляции в этих условиях приводит повышение уровня фибриногена и поверхностных факторов лейкоцитов и макрофагов. При этом подавляется активность антитромбина. Утрата контроля над тромбином и другими прокоагуляционными факторами усиливает воспалительную реакцию, замыкая порочный круг полисистемности [12].

Единым связующим механизмом развития сердечно-сосудистой патологии и ХОБЛ можно считать дисфункцию эндотелия как следствие системного воспаления [20]. Тем не менее ни один из изученных воспалительных маркеров не может максимально точно прогнозировать развитие и течение коморбидных состояний при ХОБЛ. Однако всегда целесообразно рассматривать повышение в периферической крови СРБ, *IL-1*, *IL-6* и фибриногена с позиции высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии с неблагоприятным прогнозом у больных ХОБЛ [8, 21].

Нутритивный статус при ХОБЛ и коморбидной патологии. Несмотря на универсальность патогенетических механизмов, имеются клинические отличия среди пациентов с ХОБЛ, влияющие на прогноз и определяющие тактику лечения. Разные фенотипы заболевания известны с 1947 г. В 1968 г. G. F. Filley и соавт. описали два внешне противоположных типа больных: «розовые пыхтельщики» (с преобладанием эмфиземы) и «синюшные отечники» (бронхитический тип) [22]. С тех пор классификация ХОБЛ претерпела изменения, сохранив понятия эмфизематозного и бронхитического типа по GOLD. Известно, что пациенты с преобладанием эмфиземы часто имеют дефицит веса, позднее формирование легочного сердца и смерти. И наоборот, бронхитический вариант ассоциирован с быстрой декомпенсацией легочного сердца и ранней смертью. Такие пациенты зачастую имеют избыточную массу тела [23].

На практике классические фенотипы ХОБЛ встречаются редко. Чаще обнаруживается полиморбидность с различными вариантами инструментальных и биохимических показателей. Тем не менее пациенты с дефицитом веса имеют более выраженную эмфизему, а ожирение чаще встречается у пациентов

с симптоматикой бронхита. На первый взгляд очевидна ассоциация избыточного веса при ХОБЛ и высокого коморбидного риска. В то же время имеются противоположные данные, неоднократно подтвержденные независимыми исследователями, о более низком проценте смертности в отдаленном прогнозе при избытке веса для ряда заболеваний, в том числе сахарного диабета, инфаркта миокарда, ХОБЛ [24–26]. Этот своего рода парадокс пока не имеет точного и однозначного объяснения.

Ожирение само по себе меняет физиологию дыхания. Ограничиваются дыхательные экскурсии грудной клетки и сужаются дыхательные пути, страдает дыхательный цикл. При этом в условиях повышенной метаболической потребности дыхание становится поверхностным, нагрузка на дыхательную мускулатуру увеличивается. Функция внешнего дыхания может нарушаться как по обструктивному, так и по рестриктивному типу с возможным формированием микроателектазов [27, 28]. Особенно это актуально при наличии у пациента хронических бронхолегочных проблем, а значит, риск развития коморбидных состояний увеличивается. Кроме того, имеется своеобразный воспалительный перекрест: и ХОБЛ, и ожирение, и ряд сердечно-сосудистых заболеваний характеризуются развитием системной воспалительной реакции.

Жировая ткань является мощным продуцентом. Известно около 250 адипокинов и адипоцитокинов, секретируемых адипоцитами. В той или иной степени они вовлечены в жировой обмен, инсулиночувствительность, систему комплемента, сосудистый гомеостаз, ангиогенез, энергобаланс и регуляцию артериального давления. Из них адипонектин, лептин, ФНО- α , *IL-6*, *IL-18*, резистин, липокалин-2 ассоциированы с воспалительным процессом и иммунным ответом при ХОБЛ как в период обострения, так и в стабильный период [12, 29]. Уровень пептидного гормона лептина пропорционален количеству жировой ткани. Эффекты его многогранны. Через гипоталамус реализуется его участие в жировом и углеводном обмене, репродуктивной системе, гематопозе и ангиогенезе. При ХОБЛ уровень лептина изменчив. Он может иметь провоспалительное значение, действуя подобно цитокину при обострении ХОБЛ. Выступает как нейтрофильный и макрофагальный хемоаттрактант, тем самым усиливая фагоцитоз и секрецию других цитокинов, активируя пролиферацию *T*-лимфоцитов и дифференцировку *Th1*. Вовлечен в митогенный и ангиогенный эффекты эпителия и эндотелия. Лептин также оказывает проатерогенное действие за счет участия в эндотелиальном повреждении, оксидативном стрессе, косвенном нарушении преобразования липопротеидов в плазме крови и агрегации тромбоцитов. Интересно, что в повышенном количестве лептин обнаруживается в мокроте пациентов с ХОБЛ и отражает тяжесть течения заболевания [27]. Адипонектин, наоборот, оказывает противовоспалительный эффект. Регулирует чувствительность к инсулину. Совместно с эластазой лейкоцитов ингибирует провоспалительный атерогенный *IL-6* и индуцирует противовоспалительные антиатерогенные *IL-1* и *IL-10* факторы. ФНО- α также синтезируется адипоцитами. При ожирении уровень его повышается. Ему отведена роль в стимуляции выработки лептина и *IL-6*, и подавлении адипонектина. При нарастании массы жировой ткани уровень

IL-6 увеличивается. В свою очередь, IL-6 снижает уровень адипонектина и стимулирует липолиз [27]. У пациентов с ХОБЛ повышение плазменного лептина и соотношения лептин/адипонектин значительно ассоциировано с частотой развития эмфиземы через 3 года болезни [29].

Примечательно, что большинство крупных исследований, позволяющих считать избыток веса неоспоримым фактором риска худшего прогноза, проводится в европейских странах и США, где ожирением страдает большая часть населения, а 54% пациентов с ХОБЛ имеют индекс массы тела свыше 30 [30]. В азиатских странах проблемой является недостаточное питание, поэтому и статистические данные выглядят несколько иначе.

Результаты исследований TIOSPIR и UPLIFT предполагают строгую связь веса тела с ХОБЛ — индуцированными изменениями и риском смерти. Избыток веса и ожирение у этой категории лиц ассоциированы с лучшими показателями легочной функции. Недостаток веса выявлялся преимущественно среди курильщиков и значительно повышал риск смерти и выраженности воспаления ($p < 0,001$). Напротив, лица с избыточной массой тела и ожирением имели низкий риск развития фатальных событий [31].

Авторы исследования, представленного в 2019 г., изучали взаимосвязь между воспалением и соотношением безжировой и жировой массы тела у пациентов с ХОБЛ. Ими применен анализатор биоэлектрического импеданса, с помощью которого и были получены показатели состава тела: безжировой массы тела (БЗМ), жировой массы (ЖМ) и скелетно-мышечной массы (СММ) с последующим преобразованием в коэффициенты (БЗМ/рост, СММ/рост и БЗМ/ЖМ). Учитывались параметры функции внешнего дыхания, теста с 6-минутной ходьбой, диспноэ в покое и в нагрузке, активного воспаления (критерии GOLD) у пациентов, получавших терапию: сальметерол/флутиказон (будесонид/формотерол), тиотропия бромид или их комбинации. Результаты работы показали, что индекс жировой массы тела у всех категорий пациентов с ХОБЛ, в том числе с низким индексом массы тела (ИМТ), имеет значительный протективный эффект в отношении снижения активности воспаления, хотя ранее индекс БЗМ считался более важным параметром в плане прогноза при ХОБЛ по сравнению с ИМТ [30].

Еще одна работа демонстрирует важную роль поддержания стабильного веса при ХОБЛ. Ожирение чаще диагностировалось у пациентов с GOLD 1–2 (45%), в то время как при GOLD 4 лишь в 5,7% случаев. Авторы установили, что на стадии GOLD 1–2 ожирение не оказывает защитного эффекта. Более того, дальнейшее увеличение веса до морбидного ожирения у таких пациентов снижает легочную функцию. Набор веса становится выгодным при более тяжелом ХОБЛ (GOLD 3–4), возможно, вследствие большей доли мышечной ткани. В то же время у этих пациентов ожирение чаще ассоциировалось с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и др. [32].

Если малейшее колебание веса столь важно, особенно в терминальных стадиях заболевания, то возникает необходимость четкого определения оптимальной массы тела. В работе 2011 г. определены прогностические значения ИМТ в сочетании с различными параметрами при ХОБЛ. Так, при наблюдении

1000 пациентов с ХОБЛ в течение трех и более лет получены следующие данные: среднее значение ИМТ было 25,08 кг/м²; 30% пациентов имели избыточную массу тела (ИМТ 25–30 кг/м²); у 20% диагностировано ожирение (ИМТ более 30 кг/м²); у 22% пациентов ИМТ был менее 21 кг/м². Оценивался ряд параметров, как-то: возраст, пол, курение, количество койко-дней, показатели спирометрии, сопутствующие заболевания, стадии GOLD. При их сопоставлении с ИМТ не выявлено достоверных различий. Наиболее низкой смертность была в группе пациентов с ИМТ 25,09–26,56 кг/м² и увеличивалась с его снижением. Достоверное увеличение смертности отмечалось для пациентов с ИМТ < 18,42 кг/м². Авторы полагают, что ИМТ является независимым предиктором долгосрочной смертности. Важно, что высший ИМТ ассоциирован с лучшей выживаемостью [33].

Позднее, с учетом значительного уменьшения риска фатальных событий у пациентов с ИМТ 21,75–32 кг/м² и худшего прогноза при ИМТ менее 21,75 кг/м², предложено разделять риски в зависимости от значений ИМТ: менее 21 кг/м²–2 балла, от 21 до 30 кг/м²–0 и свыше 30 кг/м²–1 балл [34].

По результатам ряда исследований, в том числе проспективных, уже в течение более десяти лет подтверждено, что больные ХОБЛ с пониженной массой тела ассоциированы с худшим прогнозом [35, 9, 36]. М. В. Huber и соавт., в 2020 г. выявили связь низкого веса тела с увеличением койко-дней и высокой градацией по GOLD [28]. У пациентов с дефицитом веса обнаруживались более выраженные эмфизематозные изменения, так же как и потеря доли скелетной мускулатуры [28, 37].

Причины к этому лишь предположительны. Некоторые авторы ассоциируют низкий индекс массы тела при ХОБЛ с высоким уровнем системного воспаления, патогенетически связанного с развитием сердечно-сосудистой патологии [16, 38]. Однако и при ожирении, как уже отмечалось, запускается каскад воспалительных и проатерогенных реакций. Возможно, ответ кроется в простых фактах. Основной причиной кахексии при ХОБЛ является потеря мышечной массы, в которой недостаточное питание практически не имеет значения. Главная роль в этом отводится увеличению основного метаболического уровня в условиях усиленной работы дыхания. В результате системной гипоксии и воспаления, а также применения β_2 -агонистов повышается потребление кислорода всеми типами мышечной ткани. В условиях низкой тощей массы тела (безжировой) уменьшается сила и выносливость скелетных мышц и диафрагмы. Низкий ИМТ у таких пациентов является независимым предиктором ранней смертности [9]. При ХОБЛ медиаторы воспаления запускают катаболизм, что приводит к снижению веса, мышечной массы и изменениям метаболизма периферических мышц. Деградация миозина и апоптозу скелетно-мышечных клеток способствует также низкий уровень анаболических гормонов, в частности андрогена [12, 39]. О роли системного воспаления у больных ХОБЛ с потерей мышечной массы свидетельствуют результаты работы В. Mete и соавт., ИМТ менее 18,5 кг/м² напрямую коррелировал со снижением скоростных показателей функции внешнего дыхания и выраженности системного воспаления. У этих пациентов была значительно снижена масса скелетной муску-

латоры при малом количестве белка в суточном рационе [40].

Еще одним предположением неблагоприятно сочетания ХОБЛ и дефицита веса является теория старения. Сами по себе изменения в легких при ХОБЛ напоминают «сенильное легкое». Немаловажную роль играет деградация эластина, причем не только в легких, но и в сосудистой системе. В результате формируется эмфизема и повышается жесткость артерий [41]. Деструкция тканей респираторного отдела, в частности эластических волокон, может возникнуть при хроническом воспалении вследствие дисбаланса в системе «протеолиз — антипротеолиз» и дисфункции фибробластов, повышения активности эластазы нейтрофилов (ЭН). ЭН, с одной стороны, способна лизировать провоспалительные цитокины, тормозить фагоцитоз и снижать миграцию лимфоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления. С другой стороны, это известный хемоаттрактант. Являясь сериновой протеазой, вносит вклад в деградацию сурфактанта. Действие ЭН связывают с гиперпродукцией бронхиального секрета и подавлением цилиарной активности эпителия. Основным эффектом эластазы считается расщепление белковых структур, поэтому ее гиперпродукция при ХОБЛ-индуцированном воспалении приводит к разрушению межэндотелиальных связей, что усугубляет микроциркуляторные нарушения. Важно, что конечные продукты деградации эластина выступают хемоаттрактантами нейтрофилов и макрофагов, тем самым формируя замкнутый круг. ЭН совместно с металлопротеиназами участвует в деструкции компонентов коллагена и желатина. Избыток кальция, липидов и глюкозы на поверхности эластина при воспалении делают его уязвимым для эластазы. Еще одним механизмом дисфункции эндотелия является повышение синтеза эластина и коллагена в артериях в условиях исходной артериальной гипертензии, сахарного диабета. В ответ на это происходит усиление синтеза эластазы, что оказывает и некоторый протективный эффект, причем имеются данные о более высоком уровне эластазы сыворотки крови лиц с ожирением и сахарным диабетом [12, 42]. Нарушение сосудистой архитектоники, уменьшение капиллярного русла на фоне воспалительных и гиперкоагуляционных изменений являются составными компонентами эмфиземы легких при ХОБЛ [43, 44]. В настоящее время эмфизема рассматривается во взаимосвязи с ремоделированием всего сосудистого русла.

Заключение. Таким образом, ХОБЛ всегда сопровождается признаками системного воспаления, усугубляющегося при обострении. При ХОБЛ высок риск развития сердечно-сосудистой патологии всегда, что может объясняться общностью звеньев патогенеза. Риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий и смертности выше у пациентов с преобладанием эмфиземы и при дефиците веса. Избыточная масса тела может оказывать протективное значение в сохранении респираторной функции лишь при тяжелой ХОБЛ. Накопленные данные несколько противоречат устоявшимся представлениям о лучшей выживаемости среди пациентов эмфизематозного типа, но уточняют вклад ожирения в течение заболевания.

Уже на данном этапе целесообразно активнее внедрять в практическую деятельность персонализированные диеты в зависимости от фенотипа ХОБЛ. Это поможет восстановить и поддержать

белково-энергетический баланс при кахексии, характерной для эмфизематозного фенотипа ХОБЛ. Включение в рацион продуктов, подавляющих перекисное окисление липидов, наряду с ограничением калорийности, наиболее целесообразно при избытке веса и высокой воспалительной активности. Необходимо дальнейшее изучение механизмов развития заболевания с целью совершенствования лечебных и реабилитационных мероприятий и улучшения отдаленного прогноза.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Revised 2020. URL: www.goldcopd.com
2. Blanco I, Diego I, Bueno P, et al. Geographic distribution of COPD prevalence in the world displayed by geographic information system maps. *Eur Respir J* 2019; 54 (1): 1900610.
3. Charlson M, Pompei P, Ales K, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–83.
4. Li C, Lin M, Chen P, et al. Using the BODE index and comorbidities to predict health utilization resources in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 389–95.
5. Smith M, Wrobel J. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int Journal of Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9 (1): 871–88.
6. Vanfleteren L, Spruit M, 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 (7): 728–35.
7. Skotnikov AS, Dokhova OM, Shulgina ES. Systemic inflammation and complications of “vascular” comorbidity in COPD patients. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2015; 5 (25): 49–54. Russian (Скотников А. С., Дохова О. М., Шульгина Е. С. Системное воспаление и осложнения «сосудистой» коморбидности у больных ХОБЛ. Архив внутренней медицины 2015; 5 (25): 49–54).
8. Ovcharenko SI, Nersesyan ZN. Systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension: review of the literature and our own data. *Consilium Medicum* 2015; 17 (11): 8–12. Russian (Овчаренко С. И., Нерсисян З. Н. Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией: обзор литературы и собственные данные. *Consilium Medicum* 2015; 17 (11): 8–12).
9. Uryasyev OM, Panfilov YuA, Granatkin MA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity. *Journal of Volgograd State Medical University* 2020; 2 (74): 174–7. Russian (Урясьев О. М., Панфилов Ю. А., Гранаткин М. А. и др. Коморбидная патология при хронической обструктивной болезни легких. *Вестник ВолГМУ* 2020; 2 (74): 174–7).
10. Aisanov ZR, Avdeev SN, Arkhipov VV, et al. National clinical recommendation on COPD. *Pulmonology* 2017; 27 (1): 13–20. Russian (Айсанов З. Р., Авдеев С. Н., Архипов В. В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология* 2017; 27 (1): 13–20).
11. Mamaeva MG, Demko IV, Verigo YaI, et al. Markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Siberian Medical Review* 2014; (1): 12–9. Russian (Мамаева М. Г., Демко И. В., Вериго Я. И. и др. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение* 2014; (1): 12–9).
12. Barbu C, Iordache M, Man M. Inflammation in COPD: pathogenesis, local and systemic effects. *Rom J Morphol Embriol* 2011; 52 (1): 21–7.

13. Bagdonas E, Raudoniute J, et al. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int J Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 995–1013.
14. Cho W-K, Lee G, Kim L. COPD as a disease of immunosenescence. *Yonsei Med J* 2019; 60 (5): 407–13.
15. Singh S, Verma SK, Kumar S, et al. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers. *Immunol Lett* 2018; 196: 1–10.
16. Budnevskiy AV, Malyshev EYu. Chronic obstructive lung disease as risk factor for cardiovascular disorders. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2016; 15 (3): 69–73. Russian (Будневский А. В., Малышев Е. Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2016; 15 (3): 69–73).
17. Lahousse L, Loth D, Joos G, et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26 (2): 212–7.
18. Kostenko DYU, Zaykova-Khelimskaya IV. Chronic obstructive pulmonary disease: attention to exacerbation of disease. *Far East Medical Journal* 2019; (4): 97–100. Russian (Костенко Д. Ю., Зайкова-Хелимская И. В. Хроническая обструктивная болезнь легких: фокус на обострение заболевания. *Дальневосточный медицинский журнал* 2019; (4): 97–100).
19. Walter R, Wilk J, Larson M, et al. Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study *Chest* 2008; 133 (1): 19–25.
20. Ignatova GL, Antonov VN. Prognostic indices and markers of systemic inflammation in patients with COPD and CAD. *Medical Council* 2017; (4): 81–5. Russian (Игнатова Г. Л., Антонов В. Н. Прогностические индексы и маркеры системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС. *Медицинский совет* 2017; (4): 81–5).
21. Constans J, Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta* 2006; 368: 33–47.
22. Filley G, Beckwith H, Reeves J, et al. Chronic obstructive bronchopulmonary disease: Oxygen transport in two clinical types. *Am J Med* 1968; 44: 26–38.
23. Nikitin AV, Vasilieva LV, Karpukhina EP, et al. Historical classification of COPD. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2018; 96 (1): 51–6. Russian (Никитин А. В., Васильева Л. В., Карпухина Е. П. и др. Историческое развитие классификации хронической обструктивной болезни легких. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2018; 96 (1): 51–6).
24. Afshin A, Forouzanfar M, Reitsma M, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017; 377 (1): 13–27.
25. Costanzo P, Cleland J, Pellicori P, et al. The obesity paradox in type 2 diabetes mellitus: relationship of body mass index to prognosis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015; 162 (9): 610–18.
26. Curtis J, Selter J, Wang Y, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005; 165 (1): 55–61.
27. Faletrova SV, Korshunova LV, Belskikh ES. Clinical and functional features of chronic obstructive lung disease in patients with obesity. *Eruditio Juvenium* 2018; 6 (3): 439–47. Russian (Фалетрова С. В., Коршунова Л. В., Бельских Э. С. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ожирением. *Наука молодых* 2018; 6 (3): 439–47).
28. Huber M, Kurz Ch, Kirsch F, et al. The relationship between body mass index and health-related quality of life in COPD: real-world evidence based on claims and survey data. *Respir Res* 2020; 21: 291.
29. Szucs B, Szucs C, et al. Molecular characteristics and treatment of endothelial dysfunction in patients with COPD: a review article. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 4329.
30. Yang L, Zhu Y, Huang J-A, et al. A low lean-to-fat ratio reduces the risk of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients with a normal or low body mass index. *Med Sci Monit* 2019; 25: 5229–36.
31. Putcha N, Anzueto A, Calverley P, et al. Mortality and exacerbation risk by body mass index in patients with COPD in TIOSPIR and UPLIFT. *Ann Am Thorac Soc* 2021; Aug 18.
32. Zhu J, Zhao Zh, Wu B, et al. Effect of body mass index on lung function in chinese patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter cross-sectional study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 2477–86.
33. Lainscak M, Von Haehling S, Doehner W, et al. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011; 2 (2): 81–6.
34. Guo Y, Zhang T, Wang Zh, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (28): e4225.
35. Nguyen H, Collins P, Pavay T. Nutritional status, dietary intake, and health-related quality of life in outpatients with COPD. *Int J of COPD* 2019; 14: 215–26.
36. Ingadottir A, et al. Oral nutrition supplements and between-meal snacks for nutrition therapy in patients with COPD identified as at nutritional risk: a randomised feasibility trial. *BMJ Open Res* 2019; 6: e000349.
37. Klooster K, Hacken N, Hartman J, et al. Determining the role of dynamic hyperinflation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2015; 90 (4): 306–13.
38. Rondanelli M, Faliva M, Peroni G. Food pyramid for subjects with COPD. *Int J of COPD* 2020; 15: 1435–48.
39. Kobylanskiy VI. Contrinsular hormones in glucose homeostasis and in diabetes mellitus pathogenesis in COPD. *Problems of Endocrinology* 2021; 67 (2): 93–101. Russian (Кобылянский В. И. Роль контринсулярных гормонов в регуляции гомеостаза глюкозы и патогенезе сахарного диабета 2-го типа при ХОБЛ. *Проблемы эндокринологии* 2021; 67 (2): 93–101).
40. Mete B, Pehlivan E, Gulbas G, et al. Prevalence of malnutrition in COPD and its relationship with the parameters related to disease severity. *Int J Ch Obstr Pulm Dis* 2018; 13: 3307–12.
41. MacLay J, McAllister D, Rabinovich R, et al. Systemic elastin degradation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; 67 (7): 606–12.
42. Shchupakova AN, Okulich AN, Belyaeva LE, et al. Proteolytic activities of neutrophils elastase in cardiovascular pathology prognosis. *Journal of Volgograd State Medical University* 2016; 15 (2): 17–26. Russian (Щупакова А. Н., Окулич А. Н., Беляева Л. Е. и др. и др. Протеолитическая активность нейтрофильной эластазы как прогностический фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Вестник ВолГМУ* 2016; 15 (2): 17–26).
43. Brodskaya TA, Nevzorova VA, Vasileva MS, et al. Endothelium-related and neuro-mediated mechanisms of emphysema development in chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive* 2020; 92 (3): 116–24. Russian (Бродская Т. А., Невзорова В. А., Васильева М. С. и др. Нейроопосредованные и эндотелийзависимые механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив* 2020; 92 (3): 116–24).
44. Chaulin AM, Duplyakov DV. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021; 20 (3): 91–9. Russian (Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2021; 20 (3): 91–9).