



ПРОФЕССОРСКИЙ КОНСУЛЬТАЦИОННЫЙ ЦЕНТР

БЕЛОРУССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Режим работы:

Пн. - пт. с 9:00 до 19:00

Выходные: Суббота, воскресенье и праздничные дни.

- Акушерство
- Аллергология (*детская и взрослая*)
- Андрология
- Гастроэнтерология (*детская и взрослая*)
- Гинекология (*детская и взрослая*)
- Дерматология (*детская и взрослая*)
- Диетология
- Инфекционные болезни (*в т.ч. и детские*)
- Кардиология (*детская и взрослая*)
- Морфологическая диагностика (биопсия)
- Неврология (*детская и взрослая*)
- Нейрохирургия
- Нефрология (*детская и взрослая*)
- Онкология
- Оториноларингология (*детская и взрослая*)
- Офтальмология (*детская и взрослая*)
- Педиатрия
- Психотерапия
- Пульмонология (*детская и взрослая*)
- Ревматология (*детская и взрослая*)
- Травматология и ортопедия (*детская и взрослая*)
- Урология (*детская и взрослая*)
- Фтизиатрия (*детская и взрослая*)
- Хирургия (*детская и взрослая*)
- Челюстно-лицевая хирургия
- Эндокринология (*детская и взрослая*)

Телефон:

МТС: (+375 29) 700-90-70, ул. Семашко \10

Вел: (+375 44) 500-90-70.

Телефон:

МТС: (+375 29) 700-90-80 ул. Есенина \21

Вел: (+375 44) 500-90-80.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Д.В. Лапицкий^{1,3}, А.Н. Ряполов¹, В.А. Пупкевич¹, Т.В. Чирикова¹, И.Б. Бутяновская¹, Р.Ф. Ермолкевич¹, А.А. Арабей², А.В. Гончарик², Ж.А. Ибрагимова², Н.П. Митьковская³

ГУ «432 Главный военный клинический медицинский центр МО ВС Республики Беларусь», г. Минск, Беларусь¹

УО «Белорусский государственный медицинский университет», лаборатория биохимических методов исследования, г. Минск, Беларусь²

УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра кардиологии и внутренних болезней, г. Минск, Беларусь³

УДК 616.24-036.12:611.018.26:616-008

Ключевые слова: лептин, адипонектин, неспецифическое воспаление, нарушение обмена глюкозы, повышение содержания жировой ткани, небиволол, статины.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Д.В. Лапицкий, А.Н. Ряполов, В.А. Пупкевич, Т.В. Чирикова, И.Б. Бутяновская, Р.Ф. Ермолкевич, А.А. Арабей, А.В. Гончарик, Ж.А. Ибрагимова, Н.П. Митьковская. Метаболическая активность жировой ткани у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в условиях хронического неспецифического воспаления. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2019, Т. 3, № 2, С. 698–708.

В статье отражены результаты изучения динамики гормонов жировой ткани лептина и адипонектина в зависимости от выраженности неспецифического воспаления, а также дан анализ взаимосвязей адипокинов с показателями, отражающими нарушения обмена глюкозы, липидов, содержание жировой ткани в организме пациентов с ХОБЛ при различных уровнях маркеров неспецифического воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина–8). При высоком уровне маркеров воспаления отмечено снижение уровня лептина и повышение уровня адипонектина. Обратное соотношение уровней адипокинов выявлено при уменьшении маркеров воспалительной реакции. Низкий уровень лептина

в условиях воспаления, а также высокий уровень лептина при уменьшении выраженности воспаления способствуют нарушениям обмена глюкозы, повышению содержания жировой ткани в организме. Снижение уровня адипонектина при уменьшении маркеров воспалительной реакции сопровождается уменьшением его протективных свойств относительно нарушений обмена глюкозы. Применение селективного блокатора небиволола ассоциировано с повышением уровня адипонектина. Использование розувастатина ассоциировано с повышением уровня лептина, снижением уровня адипонектина, вероятно, за счет подавления воспалительной реакции (плейотропное действие лекарственного средства).

ADIPOSE TISSUE METABOLIC ACTIVITY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS IN CASE OF CHRONIC NONSPECIFIC INFLAMMATION

D.V. Lapitski^{1,3}, A.N. Ryapolov¹, V.A. Pupkevich¹, T.V. Chirikova¹, I.B. Butyanovskaya¹, R.F. Ermolkevch¹, A.A. Arabey², A.V. Goncharik², G.A. Ibragimova², N.P. Mitkovskaya³

Main military hospital, Minsk, Belarus¹

Belarusian State Medical University, biochemical laboratory, Minsk, Belarus²

Belarusian State Medical University, cardiology and internal medicine department, Minsk, Belarus³

Key words: leptin, adiponectin, nonspecific inflammation, glucose metabolic disorders, adipose tissue capacity increase, nebivolol, statins.

FOR REFERENCES. D.V. Lapitski, A.N. Ryapolov, V.A. Pupkevich, T.V. Chirikova, I.B. Butyanovskaya, R.F. Ermolkevch, A.A. Arabey, A.V. Goncharik, G.A. Ibragimova, N.P. Mitkovskaya. Adipose tissue metabolic activity in chronic obstructive pulmonary disease patients in case of chronic nonspecific inflammation. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2019, vol. 3, no. 2, pp. 698–708.

The article addresses the dynamics of adipose tissue hormones leptin (LN) and adiponectin (AN) depending on nonspecific inflammation (NI) degree, as well as relations between adipokins and glucose/lipids metabolic disorders, adipose tissue capacity with different NI degrees in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). NI is associated with a high AN degree and a low LN degree which promotes the increase in metabolic substrata intake for immunity caloric supply. NI decrease is

associated with a low AN degree and a high LN degree which promotes increase in adipose tissue capacity and worsening of glucose/lipids metabolic disorders. Nebivolol administration is associated with increase in AN level. Statins administration results in decrease in AN level and increase in LN level, due to reduced NI. Thus, treatment strategy in COPD patients should include some measures to prevent adipose tissue capacity increase and glucose/lipids metabolic disorders when NI is reduced.

В настоящее время установлено, что жировая ткань является важнейшим эндокринным органом, способным синтезировать более 30 биологически активных веществ, в том числе ряд гормонов, ферментов и цитокинов, принимающих участие практически во всех метаболических процессах, системной воспалительной реакции, протекающих в организме. За последние годы представления о жировой ткани, как о пассивном «накопителе жира», существенно изменились, и в настоящее время полагается, что именно она является важнейшим звеном патогенеза метаболических нарушений, лежащих в основе развития атеросклероза [1, 2, 3].

В научной литературе опубликованы данные, свидетельствующие о том, что наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у пациента увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2,3–3,2 раза [4, 5, 6]. Одним из факторов патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы служит хроническое неспецифическое воспаление, источником которого является ХОБЛ [7, 8, 9]. Также установлено, что у пациентов с ХОБЛ источником хронического воспаления является висцеральная жировая ткань [10].

Одним из гормонов, вырабатываемых в жировой ткани, является лептин (ЛН). Уровень ЛН в крови играет роль физиологического сигнала о достаточности поступления энергетических ресурсов в организм [11, 12]. Установлено, что связь между уровнем ЛН и ССЗ существует вне зависимости от других факторов сердечно-сосудистого риска. Такое влияние ЛН на сосудистое русло связывается со значительным повышением его концентрации в крови и развитием лептинорезистентности, которая способствует накоплению жировой ткани в организме, нарушению обмена липидов (дислипидемии), глюкозы (инсулинорезистентности, гипергликемии), появлению свободных форм кислорода [13, 14]. Противоположным влиянием на обмен веществ и ангиопротекторными свойствами обладает другой гормон жировой ткани адипонектин (АН) [15, 16]. Взаимоотношения ЛН и АН с провоспалительными цитокинами при метаболическом синдроме достаточно хорошо изучены [17]. Однако динамика адипокинов у пациентов с заболе-

ваниями, характеризующимися длительно протекающим неспецифическим воспалением (например, ХОБЛ), требует более глубокого изучения.

Цель исследования: Оценить метаболическую активность жировой ткани на фоне динамики показателей неспецифического воспаления у пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование включены 89 пациентов мужского пола с диагнозом ХОБЛ. Медиана возраста составила 67 лет (64–69 лет). Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании изучения жалоб, анамнеза курения, физикального осмотра, показателей функции внешнего дыхания после ингаляции короткодействующего бронхолитика на отечественном спирографе MAC-1 [18, 19]. Пациенты были распределены по группам риска обострений ХОБЛ (GOLD 2014), которые в значительной степени отражают общее состояние здоровья (группа А – 1 чел. (1,1%), группа В – 40 чел. (44,9%), группа С – 1 чел. (1,1%), группа D – 47 чел. (52,9%)) и классам тяжести дыхательных нарушений (GOLD1 – 14 чел. (15,7%), GOLD2 – 34 чел. (38,2%), GOLD3 – 30 чел. (33,7%), GOLD4 – 11 чел. (12,4%)). Группы А и В отражают низкий риск обострений ХОБЛ и ассоциированы с меньшим ухудшением состояния здоровья; группы С и D связаны с высоким риском обострения ХОБЛ и большим ухудшением состояния здоровья. Классы GOLD1 и GOLD2 не сопровождаются выраженными нарушениями внешней вентиляции (ОФВ1 более 50% от должных величин); классы GOLD3 и GOLD4 соответствуют значительным нарушениям внешней вентиляции (ОФВ1 менее 50% от должных величин). Все пациенты в качестве лечения ХОБЛ использовали ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия и/или ингаляционные антихолинергические препараты длительного действия. При тяжелых нарушениях функции внешнего дыхания (GOLD3 и GOLD4) назначались ингаляционные кортикостероиды.

В исследование не включались пациенты в стадии обострения ХОБЛ и в срок менее трех месяцев после его завершения, с острыми (инфекционными и неинфекционными) заболеваниями легочной и другой локализации, с онкологической патологией, а так-

же в сроки менее 1 года после завершения специфического лечения с положительным клиническим и лабораторным результатом (консультация онколога), с заболеваниями сердца неишемической природы, приведшими к декомпенсации сердечной деятельности, с установленными электрокардиостимуляторами, ресинхронизаторами, дефибриляторами, с заболеваниями печени и почек в стадии декомпенсации, имеющими самостоятельную нозологическую природу, системными заболеваниями соединительной ткани.

Содержание жировой ткани в организме пациентов группы наблюдения оценивалось по индексу массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), индексу висцерального ожирения (ИВО), проценту содержания жировой ткани (%ЖТ) [20].

Пациентам проведено исследование клинических анализов крови и мочи (в том числе определение белка в суточной моче), биохимического анализа крови с определением показателей обмена глюкозы (уровень глюкозы в плазме крови, гликозилированный гемоглобин – HbA1c) и липидов. В качестве маркера уровня воспалительной реакции определялись высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP) и интерлейкин-8 (ИЛ-8). В качестве маркеров метаболической активности жировой ткани использован ЛН и АН [21, 22]. Выполнялись электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, ультразвуковая сонография брахиоцефальных артерий, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления [23, 24].

Полученные в ходе исследования данные обрабатывались с использованием программы Statistica 10.0. При нормальном распределении изучаемых параметров данные представлялись в виде $M \pm \sigma$ (M – среднее арифметическое, σ – среднее квадратичное отклонение). При отклонении распределения от нормального данные представлялись в виде Me (25%–75%) (Me – медиана данных выборки, (25%–75%) – верхний и нижний квартили). Для сравнения параметров в подгруппах пациентов использовался однофакторный дисперсионный анализ либо непараметрический критерий Уилкоксона. Степень взаимосвязи изучаемых параметров проводилось с использованием корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (R) при нормальном распределении значений изучаемого параметра или коэффициента корреляции Спирмена (R) при распределении значений изучаемого параметра, отличном от нормального. Определение доли изменчивости признака под влиянием независимых переменных осуществлялось с использованием регрессионного анализа посредством расчета коэффициента

детерминации (R^2) в рамках модуля «Общие регрессионные модели» [25, 26].

На основе полученных данных пациентам с ХОБЛ проводилась стратификация сердечно-сосудистого риска (ССР) согласно рекомендаций рабочей группы по лечению артериальной гипертензии Европейского Общества Гипертензии и Европейского Общества Кардиологов 2018 года путем выявления факторов риска (ФР), бессимптомного поражения органов-мишеней (ПОМ), сердечно-сосудистых и почечных заболеваний (ССПЗ) [27]. Установлено, что в среднем пациенты с ХОБЛ имели 5,0 (4,0–5,0) ФР; 2,0 (1,0–3,0) ПОМ; ССПЗ: ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 31,5% пациентов наблюдаемой группы, транзиторные ишемические атаки либо острые нарушения мозгового кровообращения (ТИА/ОНМК) перенесли 6,7% пациентов с ХОБЛ, у 3,4% установлена хроническая болезнь почек (ХБП) 4 стадии, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностирована у 38,2% пациентов, осложненный сахарный диабет (СД) 2 типа выявлен у 7,9% человек, заболевания периферических артерий присутствовали в 6,7% случаев. Тяжелая ретинопатия не была выявлена ни у одного пациента. На основании изученных ФР, ПОМ и диагностированных ССПЗ проведена стратификация общего ССР у пациентов с ХОБЛ. К среднему/высокому риску отнесено 6 чел. (6,7%), к высокому – 27 чел. (30,4%), к очень высокому – 56 чел. (62,9%) [9].

Ввиду того, что большинство пациентов с ХОБЛ относились к категории высокого/очень высокого ССР (93,3%), практически у всех пациентов наблюдаемой группы выявлены показания к назначению бета-блокаторов, ингибиторов АПФ/сартанов, мочегонных, статинов [27, 28, 29]. Ранее авторами данной статьи было показано, что пациенты с ХОБЛ имеют повышенный уровень маркеров неспецифического воспаления [10]. Поэтому был разработан план лечения наблюдаемой группы пациентов на основе следующих предположений:

- статины подавляют активность транскрипционного фактора NF- κ B, что способствует уменьшению системной воспалительной активности [30, 31];
- сартаны повышают активность транскрипционного фактора Foxo3A, что улучшает антиоксидантную и противовоспалительную защиту организма [32, 33];
- антагонисты альдостерона уменьшают процессы фиброобразования в миокарде, замедляя процессы его ремоделирования [34, 35];
- небиволол повышает выработку адипонектина, что способствует ангиопротекции и уменьшению легочной гипертензии [36, 37].

На основании вышеизложенных положений и в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь, разработаны две схемы медикаментозного лечения: «№1» – бисопролол, периндоприл, индапамид, аторвастатин; «№2» – небиволол, ирбесартан, верошпирон, розувастатин.

С целью оценки влияния лекарственных средств, включенных в схемы лечения №1 и №2, на уровни hsCRB, ИЛ-8, ЛН, АН нами был применен модуль «Industrial Statistics and Six Sigma» – «Experimental Design» («Промышленная статистика и шесть сигма» – «Планирование эксперимента») программы Statistica 10.0. Основная цель планирования эксперимента заключается в извлечении максимального количества объективной информации о влиянии изучаемых факторов на интересующий исследователя показатель (независимую переменную) с помощью наименьшего числа дорогостоящих наблюдений. Для планирования исследования мы воспользовались системой табулированных робастных планов Тагучи, которые позволяют оценить влияние максимального числа главных эффектов (в нашем случае – это лекарственные средства схем №1 и №2 в трех различных дозировках) на независимую переменную при помощи минимального числа опытов в эксперименте (табл. 1). Каждая строка плана соответствует схеме лечения одного пациента. В качестве независимой переменной выступала разница уровней hsCRB, ИЛ-8, ЛН, АН до и после лечения с использованием схем №1 и №2 у пациентов с ХОБЛ. Согласно табулированного робастного плана Тагучи в группы лечения по схемам №1 и №2 планировалось включить по 36 пациентов (программа разбила число пациентов каждой группы на 2 блока по 18 чел. – блок №1 и блок №2). При заполнении данными графы «независимая переменная» модуль «Industrial Statistics and Six Sigma» – «Experimental Design» проводит анализ влияния каждого лекарственного средства на независимую переменную с использованием регрессионного и дисперсионного анализа, встроенных в структуру модуля. В качестве способа рандомизации в группы лечения выбран следующий подход – генерация случайных чисел в приложении Excel. Получение нечетного числа относит пациента к группе лечения №1. Получение четного числа относит пациента к группе лечения №2 [25, 26].

Цифры отражают дозировки лекарственного средства: Ирбесартан: 1 – 75 мг; 2 – 150 мг; 3 – 300 мг; Небиволол: 1 – 2,5 мг; 2 – 5 мг; 3 – 10 мг; Спиринолактон: 1 – 25 мг; 2 – 50 мг; 3 – 100 мг; Розувастатин: 1 – 5 мг; 2 – 10 мг;

Группы	Ирбесартан/ периндоприл	Небиволол/ бисопролол	Верошпирон/ индапамид	Розувастатин/ аторвастатин	Независимая переменная
Группа пациентов с ХОБЛ (Блок №1)	1	1	1	1	
	1	2	2	2	
	1	3	3	3	
	2	1	1	2	
	2	2	2	3	
	2	3	3	1	
	3	1	2	1	
	3	2	3	2	
	3	3	1	3	
	1	1	3	3	
	1	2	1	1	
	1	3	2	2	
	2	1	2	3	
	2	2	3	1	
	2	3	1	2	
	3	1	3	2	
	3	2	1	3	
	3	3	2	1	
Группа пациентов с ХОБЛ (блок №2)	1	1	1	1	
	1	2	2	2	
	1	3	3	3	
	2	1	1	2	
	2	2	2	3	
	2	3	3	1	
	3	1	2	1	
	3	2	3	2	
	3	3	1	3	
	1	1	3	3	
	1	2	1	1	
	1	3	2	2	
	2	1	2	3	
	2	2	3	1	
	2	3	1	2	
	3	1	3	2	
	3	2	1	3	
	3	3	2	1	

3 – 20 мг; Периндоприл: 1 – 2,5 мг; 2 – 5 мг; 3 – 10 мг; Бисопролол: 1 – 2,5 мг; 2 – 5 мг; 3 – 10 мг; Индапамид: 1 – 0,625 мг; 2 – 1,25 мг; 3 – 2,5 мг; Аторвастатин: 1 – 10 мг; 2 – 20 мг; 3 – 40 мг.

Ввиду того, что некоторые пациенты умерли или не смогли пройти повторное обследование по объективным причинам, анализ эффективности схем медикаментозного лечения «№1» и «№2» проводился по методу центральных композиционных планов [25]. Результаты анализа представляются в графическом виде с указанием влияния каждой дозы (цифра 1, цифра 2, цифра 3) лекарственного средства на независимую переменную (как показано на рис. 3, рис. 4, рис. 5). Эффективность лечения оценена у 52 пациентов с ХОБЛ из наблюдаемой группы (89 чел.). По схеме №1 лечились 28 пациентов, по схеме №2 – 24 чел. Повторное

Таблица 1.
План проведения
медикаментозного
лечения по схемам
«№1» и «№2»
у пациентов с ХОБЛ

обследование было проведено примерно через 52 недели: ИМТ, ОТ, ИВО, %ЖТ, hsCRB, ИЛ-8, ЛН и АН.

Ввиду того обстоятельства, что в ходе проведения исследования не удалось сформировать контрольную группу пациентов мужского пола в возрасте 60–70 лет без сопутствующей патологии в качестве контрольной группы обследовано 32 здоровых мужчин в возрасте 20–42 года (медиана возраста составила 25 лет). У лиц контрольной группы однократно определены уровни hsCRB, ИЛ-8, ЛН, АН.

Результаты и обсуждение

До начала лечения у пациентов с ХОБЛ (89 чел.) ИМТ более 29,9 кг/м² установлен в 30,3% случаев, ОТ более 102,0 см – в 55,1%, %ЖТ более 24,9% – в 86,5%, ИВО более 1,92 – в 36,0%. В среднем ИМТ составил 27,5±5,7 кг/м², ОТ – 104,4±15,3 см, %ЖТ – 31,8±6,5%, ИВО – 1,9±1,3. Динамика приведенных показателей изучена у 52 пациентов в ходе проводимой терапии (схемы №1 и №2). Установлено нарастание ИМТ, %ЖТ у пациентов с ХОБЛ при обследовании после лечения (ИМТ 27,2±5,0 и 27,7±5,0 кг/м² до и после лечения соответственно, $p < 0,05$; %ЖТ 31,4±5,8 и 32,1±5,9% до и после лечения соответственно, $p < 0,01$). Корреляционный анализ показал, что у пациентов с ХОБЛ (89 чел.) до начала лечения показатели, характеризующие содержание жировой ткани (ИМТ, ОТ, ИВО, %ЖТ), имеют статистически значимую положительную взаимосвязь с уровнями глюкозы крови ($R_{\text{ИМТ-ГЛЮКОЗА}} = 0,3$, $p = 0,008$; $R_{\text{ИВО-ГЛЮКОЗА}} = 0,3$, $p = 0,007$; $R_{\text{ЖТ-ГЛЮКОЗА}} = 0,26$, $p = 0,023$; $R_{\text{ОТ-ГЛЮКОЗА}} = 0,31$, $p = 0,0064$), гликозилированного гемоглобина ($R_{\text{ИМТ-НЬА1с}} = 0,25$, $p = 0,028$; $R_{\text{ИВО-НЬА1с}} = 0,29$, $p = 0,01$; $R_{\text{ЖТ-НЬА1с}} = 0,23$, $p = 0,046$; $R_{\text{ОТ-НЬА1с}} = 0,25$, $p = 0,028$), триглицеридов ($R_{\text{ИМТ-ТГ}} = 0,36$, $p = 0,001$; $R_{\text{ИВО-ТГ}} = 0,92$, $p < 0,001$; $R_{\text{ЖТ-ТГ}} = 0,29$, $p = 0,01$; $R_{\text{ОТ-ТГ}} = 0,34$, $p = 0,002$), общего холестерина ($R_{\text{ЖТ-ОХ}} = 0,27$, $p = 0,0193$) и статистически значимую отрицательную взаимосвязь с холестерином липопротеинов высокой плотности ($R_{\text{ИМТ-ХС-ЛПВП}} = -0,46$, $p < 0,001$; $R_{\text{ИВО-ХС-ЛПВП}} = -0,63$, $p < 0,001$; $R_{\text{ЖТ-ХС-ЛПВП}} = -0,42$, $p < 0,001$; $R_{\text{ОТ-ХС-ЛПВП}} = -0,4$, $p < 0,001$).

Сила выявленных связей проверена с помощью регрессионного анализа модуля «Общие регрессионные модели». Установлено, что изменения дисперсии ИМТ у пациентов с ХОБЛ до начала лечения в значительной степени (коэффициент детерминации $R^2 = 0,96$) объясняются вариацией ХС-ЛПОНП (ХС-ЛПОНП объясняет 5,0% дисперсии ИМТ, $p = 0,027$) и HbA1c (HbA1c объясняет 40,0% дисперсии ИМТ, $p < 0,001$). Изменения

ОТ также существенно ($R^2 = 0,98$) объясняются вариацией ХС-ЛПОНП (ХС-ЛПОНП объясняет 3,3% дисперсии ОТ, $p = 0,04$) и HbA1c (HbA1c объясняет 41,7% дисперсии ОТ, $p < 0,001$).

У пациентов с ХОБЛ после проведенного лечения (52 чел.) установленные исходно взаимосвязи сохраняются. Так, показатели, характеризующие содержание жировой ткани (ИМТ, ОТ, ИВО, %ЖТ), имеют статистически значимую положительную взаимосвязь с уровнями глюкозы крови ($R_{\text{ИМТ-ГЛЮКОЗА}} = 0,41$, $p = 0,003$; $R_{\text{ЖТ-ГЛЮКОЗА}} = 0,36$, $p = 0,01$; $R_{\text{ОТ-ГЛЮКОЗА}} = 0,44$, $p = 0,001$), гликозилированного гемоглобина ($R_{\text{ИМТ-НЬА1с}} = 0,33$, $p = 0,019$; $R_{\text{ЖТ-НЬА1с}} = 0,29$, $p = 0,04$; $R_{\text{ОТ-НЬА1с}} = 0,39$, $p = 0,004$), триглицеридов ($R_{\text{ИМТ-ТГ}} = 0,29$, $p = 0,036$; $R_{\text{ИВО-ТГ}} = 0,94$, $p < 0,001$; $R_{\text{ОТ-ТГ}} = 0,31$, $p = 0,027$) и статистически значимую отрицательную взаимосвязь с холестерином липопротеинов высокой плотности ($R_{\text{ИМТ-ХС-ЛПВП}} = -0,39$, $p = 0,005$; $R_{\text{ИВО-ХС-ЛПВП}} = -0,64$, $p < 0,001$; $R_{\text{ЖТ-ХС-ЛПВП}} = -0,38$, $p = 0,007$; $R_{\text{ОТ-ХС-ЛПВП}} = -0,4$, $p = 0,003$).

С помощью регрессионного анализа установлено, что изменения дисперсии ОТ у пациентов с ХОБЛ после лечения в значительной степени (коэффициент детерминации $R^2 = 0,98$) объясняются вариацией HbA1c (HbA1c объясняет 38,3% дисперсии ОТ, $p < 0,001$) и ЛН (ЛН объясняет 4,8% дисперсии ОТ, $p = 0,023$). Изменения ИМТ также существенно ($R^2 = 0,97$) объясняются вариацией HbA1c (HbA1c объясняет 29,4% дисперсии ИМТ, $p < 0,001$) и ЛН (ЛН объясняет 6,6% дисперсии ИМТ, $p = 0,01$).

В группе пациентов с ХОБЛ из 89 чел. уровень глюкозы натощак более 5,6 ммоль/л зарегистрирован у 21,3% (19 чел.), повышение HbA1c более 6,0% – у 22,5% (20 чел.), СД 2 типа диагностирован у 15,7% (14 чел.) пациентов. Всего нарушения обмена глюкозы выявлены у 36,0% (32 чел.) пациентов. Средний уровень тощаковой глюкозы составил 5,4±1,1 ммоль/л, HbA1c – 5,8±0,6%. В группе лечения из 52 чел. уровень глюкозы натощак более 5,6 ммоль/л зарегистрирован у 11,5% (6 чел.), повышение HbA1c более 6,0% – у 19,2% (10 чел.), СД 2 типа диагностирован у 13,5% (7 чел.) пациентов. Всего нарушения обмена глюкозы выявлены у 23,1% (12 чел.) пациентов. При обследовании данной группы пациентов с ХОБЛ (52 чел.) после проведенного лечения установлено, что уровень глюкозы натощак более 5,6 ммоль/л отмечался у 23,0% (12 чел.), повышение HbA1c более 6,0% – у 21,1% (11 чел.), СД 2 типа диагностирован у 15,4% (8 чел.) пациентов. При этом выявлено 8 (15,4%) новых случаев нарушения обмена глюкозы, из них 1 новый случай СД 2 типа. Всего нарушения обмена глюкозы выявлены у 38,5% (20 чел.) пациен-

тов. В группе пациентов с ХОБЛ, лечившихся по разработанным схемам №1 и №2, после терапии установлено достоверное нарастание уровня тощачевой глюкозы ($5,3 \pm 1,2$ и $5,7 \pm 1,4$ ммоль/л до и после лечения соответственно, $p < 0,01$) и уровня HbA1c ($5,6 \pm 0,4$ и $5,8 \pm 0,8\%$ до и после лечения соответственно; $p = 0,045$).

До начала лечения дислипидемия отмечена у всех пациентов (100,0%). Регулярно принимали статины только 34,8% пациентов. Уровень ОХ и ХС-ЛПНП значимо ($p < 0,001$) отличался у пациентов, не принимавших статины, от таковых показателей пациентов, лечившихся статинами (ОХ $5,6 \pm 1,2$ ммоль/л и $4,4 \pm 1,0$ ммоль/л; ХС-ЛПНП $3,4 \pm 1,0$ ммоль/л и $2,3 \pm 0,8$ ммоль/л соответственно). В группе пациентов, принимавших статины, уровень ТГ и ХС-ЛПОНП также был ниже по сравнению с лицами, не принимавшими статины, но разница не достигла статистической значимости (ТГ $1,4 \pm 0,5$ ммоль/л и $1,7 \pm 0,9$ ммоль/л; ХС-ЛПОНП $0,6 \pm 0,3$ ммоль/л и $0,8 \pm 0,4$ ммоль/л соответственно, $p > 0,05$). ХС-ЛПВП не отличался в обеих группах и составлял в среднем $1,4 \pm 0,4$ ммоль/л. В ходе лечения по разработанным схемам №1 и №2 все пациенты принимали статины. После лечения отмечена достоверная положительная динамика по уровню ОХ (ОХ $5,3 \pm 1,3$ и $4,9 \pm 1,1$ ммоль/л до и после лечения соответственно, $p < 0,05$) и ХС-ЛПНП (ХС-ЛПНП $3,4 \pm 1,0$ ммоль/л и $2,3 \pm 0,8$ ммоль/л до и после лечения соответственно, $p < 0,01$).

У пациентов наблюдаемой группы с ХОБЛ не выявлено зависимости уровней hsCRB, ИЛ-8 и ЛН от выраженности риска обострений (группы А, В, С, D) и степени нарушений функции внешнего дыхания (классы GOLD1, GOLD2, GOLD3, GOLD4) (табл. 2). Только уровни АН показали статистически значимую разницу между группами А, В ($6,4 \pm 3,5$ мкг/мл) и группами С, D ($8,4 \pm 4,5$ мкг/мл) ($p = 0,034$), а также между классами GOLD1, GOLD2 ($6,3 \pm 3,6$ мкг/мл) и GOLD3, GOLD4 ($9,0 \pm 4,5$ мкг/мл) ($p = 0,004$).

Уровень hsCRB в группе наблюдаемых пациентов (89 чел.) составил $5,2(2,6-11,5)$ мг/л. При этом у 95,5% пациентов значения hsCRB превышали 1,0 мг/л, а в 70,8% случаев уровень hsCRB превышал 3,0 мг/л. У пациентов с ХОБЛ уровень hsCRB значимо ($p < 0,001$) превышал таковой в группе контроля ($5,2(2,6-11,5)$ и $0,95(0,5-1,9)$ мг/л соответственно). Такая же тенденция отмечена по отношению к ИЛ-8: уровень ИЛ-8 у пациентов с ХОБЛ (89 чел.) составил $9,3(7,1-14,2)$ пг/мл и $1,7(0-5,7)$ пг/мл в группе контроля, $p < 0,001$ (табл. 3).

Уровень hsCRB значимо ($p < 0,001$) снизился в результате проведенного лечения ($5,0(2,7-11,3)$ и $2,4(1,3-5,4)$ мг/л до и после лечения соответственно). Значения hsCRB

Группы пациентов с ХОБЛ	hsCRB, мг/л	ИЛ-8, пг/мл	Адипокины	
			ЛН, пг/мл	АН, мкг/мл
1. Группы риска обострений А, В (39 чел.)	4,4(1,5–11,2)	8,7(6,4–11,5)	1941,1±918,3	6,4±3,5
2. Группы риска обострений С, D (50 чел.)	5,1(2,7–16,1)	10,4(7,1–14,3)	1705,2±867,8	8,4±4,5
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	= 0,034
3. GOLD1, GOLD2 (47 чел.)	4,4(2,6–11,8)	9,0(7,2–13,5)	1898,8±838,5	6,3±3,6
4. GOLD3, GOLD4 (42 чел.)	5,1(2,1–12,5)	10,5(6,7–14,6)	1707,6±950,6	9,0±4,5
p 1–4	> 0,05	> 0,05	> 0,05	= 0,004

у пациентов с ХОБЛ ($2,4(1,3-5,4)$ мг/л) в конце терапии по-прежнему существенно ($p < 0,001$) превышали таковые у лиц в контрольной группе ($0,95(0,5-1,9)$ мг/л).

Значения ИЛ-8 уменьшились значимо ($p < 0,001$) в результате терапии ($9,6(7,6-14,1)$ и $2,4(0,0-6,5)$ пг/мл до и после лечения соответственно). В результате лечения уровень ИЛ-8 ($2,4(0,0-6,5)$ пг/мл) у пациентов с ХОБЛ не отличался ($p > 0,05$) от уровня ИЛ-8 ($1,7(0,0-5,7)$ пг/мл) у лиц контрольной группы.

У пациентов с ХОБЛ (89 чел.) уровень ЛН значимо ($p < 0,001$) ниже по сравнению с контрольной группой ($1809,4 \pm 892,3$ пг/мл и $2770,6 \pm 1837,9$ пг/мл соответственно). В результате лечения значения ЛН у пациентов с ХОБЛ (52 чел.) существенно ($p < 0,001$) увеличились ($1597,9 \pm 351,5$ пг/мл до лечения и $3800,5 \pm 1580,0$ пг/мл после лечения, $p < 0,001$). При этом уровень ЛН после лечения ($3800,5 \pm 1580,0$ пг/мл) был значимо ($p < 0,01$) выше у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой ($2770,6 \pm 1837,9$ пг/мл) (табл. 3).

До начала лечения уровень ЛН статистически значимо положительно коррелирует с HbA1c ($R_{\text{ЛН-HbA1c}} = 0,31$, $p = 0,007$) и имеет статистически значимую отрицательную взаимосвязь с ИЛ-8 ($R_{\text{ЛН-ИЛ-8}} = -0,4$, $p < 0,001$) и ХС-ЛПВП ($R_{\text{ЛН-ХС-ЛПВП}} = -0,28$, $p = 0,015$). В группе пациентов с ХОБЛ после лечения установленные взаимосвязи ЛН с HbA1c ($R_{\text{ЛН-HbA1c}} = 0,31$, $p = 0,025$) и ХС-ЛПВП ($R_{\text{ЛН-ХС-ЛПВП}} = -0,29$, $p = 0,04$) сохраняются. Также выявлена статистически значимая положительная взаимосвязь ЛН с уровнем глюкозы крови ($R_{\text{ЛН-глюкоза}} = 0,37$, $p = 0,007$), показателями, характеризующими ожирение ($R_{\text{ИМТ-ЛН}} = 0,44$, $p = 0,001$; $R_{\% \text{ЖТ-ЛН}} = 0,41$, $p = 0,003$; $R_{\text{ОТ-ЛН}} = 0,44$, $p = 0,001$).

При проведении регрессионного анализа установлено, что изменения дисперсии ЛН у пациентов с ХОБЛ до лечения в значительной степени ($R^2 = 0,86$) объясняются вариацией ИЛ-8 (ИЛ-8 объясняет 19,1% дисперсии ЛН, $p < 0,001$) и HbA1c (HbA1c объясняет 56,6% дисперсии ЛН, $p < 0,001$). Изменения дисперсии ЛН у пациентов с ХОБЛ после лечения всецело ($R^2 = 0,88$) объясняются ва-

Таблица 2.
Маркеры неспецифического воспаления, адипокины у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести основного заболевания

hsCRB – высокочувствительный С-реактивный белок;
ИЛ-8 – интерлейкин 8;
ЛН – лептин; АН – адипонектин.

Группы пациентов	hsCRB, мг/л	ИЛ-8, пг/мл	Адипокины	
			ЛН, пг/мл	АН, мкг/мл
1. ХОБЛ (89 чел.)	5,2(2,6–11,5)	9,3(7,1–14,2)	1809,4±892,3	7,5±4,2
2. ХОБЛ (52 чел.) до лечения	5,0(2,7–11,3)	9,6(7,6–14,1)	1597,9±353,5	7,5±4,1
3. ХОБЛ (52 чел.) после лечения	2,4(1,3–5,4)	2,4(0,0–6,5)	3800,5±1580,0	5,9±3,5
4. Контрольная группа (32 чел.)	0,95(0,5–1,9)	1,7(0,0–5,7)	2770,6±1837,9	4,9±1,7
p 1–4	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,01
p 2–3	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,05
p 3–4	< 0,001	> 0,05	< 0,01	> 0,05

Таблица 3.
Маркеры
неспецифического
воспаления,
адипокины
у пациентов с ХОБЛ
и их динамика
на фоне терапии

hsCRB – высокочувствительный
С-реактивный белок;
ИЛ-8 – интерлейкин 8;
ЛН – лептин;
АН – адипонектин.

риацией ИМТ (ИМТ объясняет 94,0% дисперсии ЛН, $p < 0,001$), также можно ориентироваться и на ОТ ($R^2 = 0,88$; ОТ объясняет 93,9% дисперсии ЛН, $p < 0,001$).

Уровень АН у пациентов с ХОБЛ (89 чел.) составил $7,5 \pm 4,2$ мкг/мл, в контрольной группе – $4,9 \pm 1,7$ мкг/мл, $p < 0,01$. Динамика данного адипокина противоположна динамике ЛН: $7,5 \pm 4,1$ мкг/мл до лечения и $5,9 \pm 3,5$ мкг/мл после лечения, $p < 0,05$. Значения АН после лечения ($5,9 \pm 3,5$ мкг/мл) не отличались от таковых в контрольной группе ($4,9 \pm 1,7$ мкг/мл, $p > 0,05$) (табл. 3). Уровень АН до лечения продемонстрировал статистически значимую отрицательную взаимосвязь с показателями, характеризующими содержание жировой ткани ($R_{\text{ИМТ-АН}} = -0,34$, $p = 0,003$; $R_{\text{ИВО-АН}} = -0,38$, $p < 0,001$; $R_{\%ЖТ-АН} = -0,32$, $p = 0,005$; $R_{\text{ОТ-АН}} = -0,3$, $p = 0,008$), триглицеридами ($R_{\text{ТГ-АН}} = -0,29$, $p = 0,011$), холестерином липопротеинов очень низкой плотности

($R_{\text{ХС-ЛПОНП-АН}} = -0,28$, $p = 0,015$) и статистически значимую положительную корреляцию с ХС-ЛПВП ($R_{\text{ХС-ЛПВП-АН}} = 0,38$, $p < 0,001$) и ИЛ-8 ($R_{\text{ИЛ-8-АН}} = 0,33$, $p = 0,017$). В группе пациентов после лечения указанные взаимосвязи сохранились: $R_{\text{ИВО-АН}} = -0,34$, $p = 0,016$; $R_{\text{ТГ-АН}} = -0,32$, $p = 0,02$; $R_{\text{ХС-ЛПОНП-АН}} = -0,32$, $p = 0,02$; $R_{\text{ХС-ЛПВП-АН}} = 0,36$, $p = 0,009$. Также выявлена отрицательная связь с уровнем глюкозы ($R_{\text{ГЛЮКОЗА-АН}} = -0,31$, $p = 0,026$) и ИЛ-8 ($R_{\text{ИЛ-8-АН}} = -0,32$, $p = 0,02$).

По результатам регрессионного анализа установлено, что изменения дисперсии АН у пациентов с ХОБЛ до лечения главным образом ($R^2 = 0,80$) объясняются вариацией ХС-ЛПВП (ХС-ЛПВП объясняет 89,0% дисперсии АН, $p < 0,001$). Изменения дисперсии АН у пациентов с ХОБЛ после лечения также ($R^2 = 0,77$) объясняются вариацией ХС-ЛПВП (ХС-ЛПВП объясняет 87,7% дисперсии АН, $p < 0,001$).

С учетом того, что HbA1c наиболее часто выступал в качестве значимого предиктора, определяющего вариации дисперсии ИМТ, ОТ, ЛН, был проведен регрессионный анализ с целью выявления факторов, определяющих уровень HbA1c у пациентов с ХОБЛ до лечения. Изменения дисперсии HbA1c объясняются вариацией ОТ (ОТ объясняет 39,6% дисперсии HbA1c, $p < 0,001$) и ЛН (ЛН объясняет 3,7% дисперсии HbA1c, $p = 0,026$). Коэффициент детерминации регрессионной модели R^2 составил 0,98. После лечения у пациентов с ХОБЛ изменения дисперсии HbA1c объясняются вариацией взаимодействующих между собой факторов ИМТ/глюкоза на 25,0% ($p < 0,001$), ЛН на 12,3% ($p = 0,001$). Коэффициент детерминации регрессионной модели составил 0,93.

Используя результаты, полученные при анализе данных с помощью модуля «Общие регрессионные модели» программы Statistica 10.0, составлена схема взаимодействия ЛН, HbA1c, ОТ/ИМТ в условиях неспецифического воспаления (рис. 1) и при уменьшении выраженности неспецифического воспаления (рис. 2).

Применение селективного бета-блокатора небиволола оказало выраженное положительное влияние ($p < 0,001$) на концентрацию АН у пациентов с ХОБЛ. Отмечено дозозависимое отрицательное действие розувастатина на уровень АН ($p < 0,05$) (рис. 3Б). Использование биспролола и аторвастатина у пациентов с ХОБЛ не оказало на уровень АН значимого влияния (рис. 3А). Применение розувастатина в дозе 20 мг способствовало значимому ($p < 0,001$) повышению уровня ЛН крови у пациентов с ХОБЛ (рис. 4Б). Использование аторвастатина показало значимое ($p < 0,05$) дозозависимое влияние на уровень ЛН (рис. 4А). Данное влияние статинов на

Рисунок 1.
Схема взаимодействия
ЛН, HbA1c, ОТ/ИМТ в усло-
виях неспецифического
воспаления у пациентов
с ХОБЛ. hsCRB –
высокочувствительный
С-реактивный белок;
ИЛ-8 – интерлейкин 8; ЛН –
лептин; АН – адипонектин;
HbA1c – гликозилирован-
ный гемоглобин;
ОТ – объем талии, ИМТ –
индекс массы тела

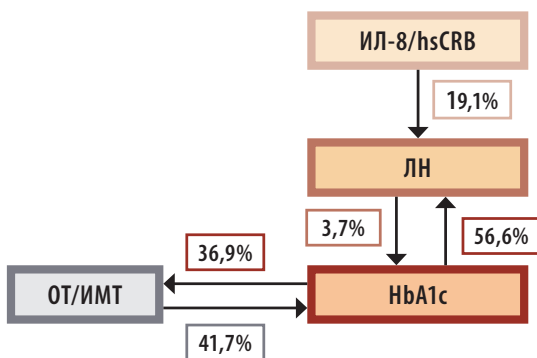
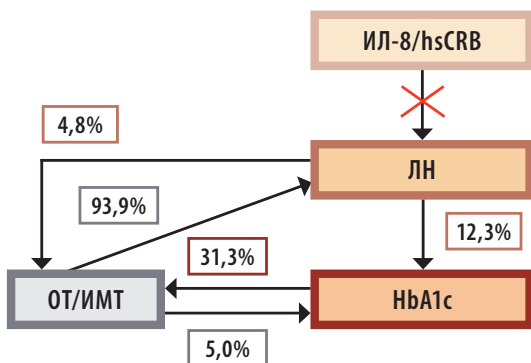


Рисунок 2.
Схема взаимодействия ЛН,
HbA1c, ОТ/ИМТ в условиях
снижения выраженности
неспецифического
воспаления у пациентов
с ХОБЛ. hsCRB – вы-
сокочувствительный
С-реактивный белок;
ИЛ-8 – интерлейкин 8;
ЛН – лептин; АН – адипо-
нектин; HbA1c – гликози-
лированный гемоглобин;
ОТ – объем талии,
ИМТ – индекс массы тела



уровень ЛН опосредовано их плеiotропным противовоспалительным эффектом. На рис. 5 показано действие аторвастатина (рис. 5А) и розувастатина (рис. 5Б) на hsCRB.

Итак, до начала лечения у большинства пациентов с ХОБЛ выявлено высокое содержание жировой ткани, при этом ожирение носит преимущественно абдоминальный характер. Нарушения обмена глюкозы и липидов взаимосвязаны с накоплением жировой ткани в организме, о чем свидетельствует положительная корреляция глюкозы, HbA1c, ОХ, ТГ и отрицательная корреляция ХС-ЛПВП с ИМТ, ИВО, %ЖТ, ОТ. Показатели неспецифического воспаления hsCRB и ИЛ-8 у пациентов с ХОБЛ до начала лечения значимо повышены относительно таковых у лиц в контрольной группе. Неспецифическое воспаление приводит к выраженному снижению уровня ЛН у пациентов с ХОБЛ, о чем свидетельствуют его значения ниже таковых у лиц контрольной группы. Вероятно, такая динамика ЛН направлена на увеличение потребления субстратов метаболизма с целью энергетического обеспечения иммунного ответа за счет уменьшения формирования в гипоталамусе чувства насыщения. Выражена сила воздействия HbA1 на уровень ЛН, как проявление обратной связи, направленной на повышение выработки ЛН и подавление избыточного поступления субстратов метаболизма. Однако низкий уровень ЛН свидетельствует о преобладающем действии на него медиаторов неспецифического воспаления, что в конечном итоге при длительном существовании неспецифического воспаления приводит к продолжительному избыточному потреблению пищи и прогрессированию висцерального ожирения с увеличением ОТ и ИМТ. При этом выявляется примерно равное по выраженности взаимное влияние HbA1 и ОТ.

Проведенная терапия пациентам с ХОБЛ в течение 52 недель по схемам №1 и №2 привела к снижению уровня воспалительных цитокинов hsCRB и ИЛ-8. При этом перестала фиксироваться корреляционная связь провоспалительных цитокинов с уровнем ЛН. Значения ЛН резко увеличились, значительно превысив таковые у лиц в контрольной группе. Степень влияния ЛН на уровень HbA1c увеличилась в 2,6 раза, при этом обратная связь (влияние HbA1c на ЛН) не прослеживается. Сохраняется выраженное влияние HbA1c на ИМТ с существенным снижением (в 7,9 раз) силы воздействия ИМТ на HbA1c. Зарегистрировано очень сильное влияние ИМТ на уровень ЛН. Таким образом, формируется порочный круг: ЛН – HbA1c – ИМТ, приводящий к дальнейшему прогрессированию висцерального ожирения с по-

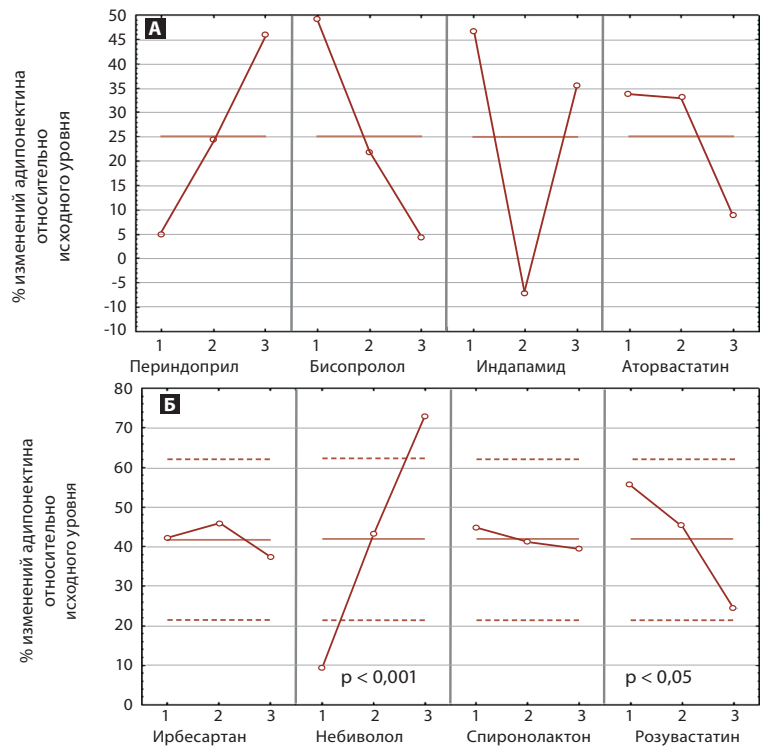


Рисунок 3. Результат влияния лекарственных средств схем лечения №1 (А) и №2 (Б) на динамику уровня адипонектина у пациентов с ХОБЛ (анализ проведен по методу центральных композиционных планов модуля «Industrial Statistics and Six Sigma» – «Experimental Design» («Промышленная статистика и шесть сигма» – «Планирование эксперимента») программы Statistica 10.0)

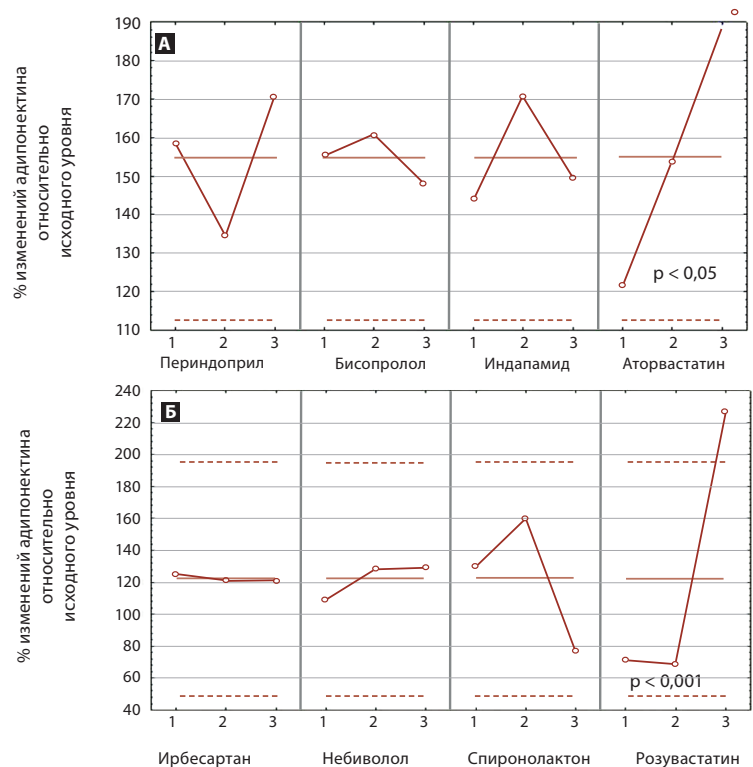


Рисунок 4. Результат влияния лекарственных средств схем лечения №1 (А) и №2 (Б) на уровень лептина у пациентов с ХОБЛ (анализ проведен по методу центральных композиционных планов модуля «Industrial Statistics and Six Sigma» – «Experimental Design» («Промышленная статистика и шесть сигма» – «Планирование эксперимента») программы Statistica 10.0)

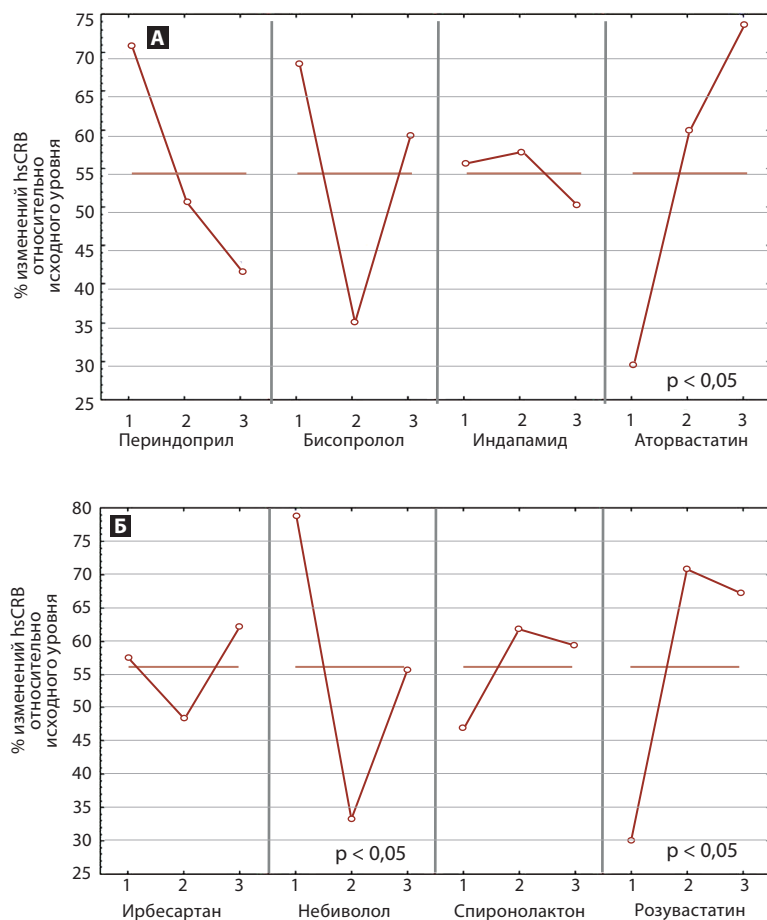


Рисунок 5. Результат влияния лекарственных средств схем лечения №1 (А) и №2(Б) на уровень высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с ХОБЛ (анализ проведен по методу центральных композиционных планов модуля «Industrial Statistics and Six Sigma» – «Experimental Design» («Промышленная статистика и шесть сигма» – «Планирование эксперимента») программы Statistica 10.0)

вышением ОТ и ИМТ. Данное явление следует рассматривать как лептинорезистентность.

У пациентов с ХОБЛ выявляется высокий уровень АН до начала лечения по сравнению с контрольной группой, а также отмечена его положительная корреляция с провоспалительным ИЛ-8, что подтверждает роль данного адипокина как противовоспалительного фактора. Проведенная терапия пациентам с ХОБЛ в течение 52 недель по схемам №1 и №2 наряду со снижением уровня воспалительных цитокинов hsCRB и ИЛ-8 сопровождалась снижением АН до значений такового у лиц контрольной группы, а также отрицательной корреляцией с ИЛ-8. Данная динамика АН по-прежнему свидетельствует о его противовоспалительной роли.

Как на фоне неспецифического воспаления, так и при снижении выраженности воспалительной реакции после лечения у пациентов с ХОБЛ АН продемонстрировал устойчивую отрицательную взаимосвязь с показателями, характеризующими содержание жировой ткани, ТГ, ХС-ЛПОНП и положительную

взаимосвязь с ХС-ЛПВП. Установленная зависимость АН с показателями обмена липидов свидетельствует о его антиатерогенных свойствах.

Использование селективного бета-блокатора небиволола, ассоциировано с увеличением уровня АН. Применение розувастатина способствует снижению выраженности неспецифического воспаления и повышению уровня ЛН, что ассоциировано с накоплением жировой ткани, нарастанием нарушений обмена глюкозы, несмотря на уменьшение выраженности дислипидемии.

Закключение

1. Избыточное накопление жировой ткани выявлено у большинства пациентов с ХОБЛ. Ожирение носит преимущественно абдоминальный характер и ассоциировано с развитием нарушений обмена глюкозы и липидов.

2. Неспецифическое воспаление ассоциировано с высоким уровнем АН как противовоспалительного фактора и низким уровнем ЛН как фактора, способствующего увеличению поступления в организм субстратов метаболизма для энергетического обеспечения иммунного ответа за счет уменьшения формирования в гипоталамусе чувства насыщения. Таким образом, длительное существование неспецифического воспаления в организме пациента с ХОБЛ способно привести к продолжительному поступлению в организм субстратов метаболизма и увеличению процента содержания жировой ткани в нем.

3. Высокие уровни ЛН ассоциированы с нарушением обмена глюкозы, дислипидемией, накоплением в организме пациентов с ХОБЛ жировой ткани. Устойчивая ассоциация АН с ХС-ЛПВП свидетельствует о его антиатерогенных свойствах. Применение в схеме лечения небиволола способствует повышению уровня АН.

4. Использование в схеме лечения аторвастатина и розувастатина ассоциировано со снижением выраженности неспецифического воспаления (плейотропное противовоспалительное действие статинов) и повышением уровня ЛН. При этом формируется порочный круг ЛН-НбА1с-ИМТ, который способствует нарастанию жировой ткани, ухудшению показателей, характеризующих обмен глюкозы, несмотря на улучшение показателей липидного обмена (прямое липидснижающее действие статинов).

5. Стратегия лечения пациентов с ХОБЛ должна предусматривать мероприятия по профилактике накопления жировой ткани и нарушений обмена глюкозы при снижении выраженности неспецифического воспаления.

REFERENCES

- Krasil'nikova E.I., Simonenkova A.V., Karabickaya N.L., SHapkova E.A., Baranova E.I. Osobennosti stroeniya i funkcionirovaniya jirovoy tkani v norme i pri razvitiy ojireniya [Features of the structure and functioning of adipose tissue in normal and in the development of obesity]. *Ucheny'e zapiski SPbGIMU im. Akad. I.P. Pavlova*, 2012, vol. 9, no. 3, pp. 99–107. (in Russian).
- Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, vol. 89, no. 6, pp. 2548–2556.
- Kahn C.R., Wang G., Lee K.Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.*, 2019, vol. 129, no. 10, pp. 3990–4000.
- Finkelstein J., Cha E., Scharf S.M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. nDis*, 2009, no. 4, pp. 337–349.
- Grigoryeva N.Y., Maiorova M.V., Korolyova M.E., Samolyuk M.O. Comorbidity and polymorbidity of the patient with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Ter. Arkh.*, 2019, vol. 91, no. 1, pp. 44–47.
- Müllerova H., Agusti A., Erqou S., Mapel D.W. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*, 2013, vol. 144, no. 14, pp. 1163–1178.
- Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J., Hubbard R.B., Wedzicha J.A. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*, 2010, vol. 137, no. 5, pp. 1091–1097.
- Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, vol. 138, no. 1, pp. 16–27.
- Lapickiy D.V. Stratifikatsiya kardiovaskulyarnogo riska u pacientov s HOBL [Stratification of cardiovascular risk in COPD patients]. *Neotlojnaya kardiologiya i kardiovaskulyarny'e riski*, 2018, vol. 2, no. 2, pp. 364–372. (in Russian).
- Lapickiy D.V., Ryapolov A.N., Ermolkevich R.F., Pupkevich V.A., Chirikova T.V., Mit'kovskaya N.P. Istochniki sistemnogo vospaleniya u pacientov s hronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkih [Sources of systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *V S'ezd Evrazijskoy Associatsii terapevtov: tez. dokl., Minsk, 16–17 maya 2019 g. Minsk, 2019. S. 36.* (in Russian).
- Mantzoros C.S. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann. Intern. Med.*, 1999, vol. 130, no. 8, pp. 671–680.
- Wasim M., Awan F.R., Najam S.S., Khan A.R., Khan H.N. Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity. *Biochem. Genet.*, 2016, vol. 54, no. 5, pp. 565–572.
- Anaszewicz M., Wawrzęńczyk A., Czerniak B., Banaś W., Socha E., Lis K., Żbikowska-Gotz M., Bartuzi Z., Budzyński J. High leptin and low blood adiponectin, TNF- α and irisin blood concentrations as factors linking obesity with the risk of atrial fibrillation among inpatients with cardiovascular disorders. *Kardiolog. Pol.*, 2019. doi: 10.33963/KP.14989.
- Yang H., Guo W., Li J., Cao S., Zhang J., Pan J., Wang Z., Wen P., Shi X., Zhang S. Leptin concentration and risk of coronary heart disease and stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 3, pp. e0166360. doi: 10.1371/journal.pone.0166360.
- Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, vol. 121, no. 2, pp. 326–330.
- Essick E.E., Wilson R.M., Pimentel D.R., Shimano M., Baid S., Ouchi N., Sam F. Adiponectin Modulates Oxidative Stress-Induced Autophagy in Cardiomyocytes. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 7, pp. e68697. doi: 10.1371/journal.pone.0068697.
- Kryukov N.N., Ginzburg M.M., Kiseleva E.V. Sovremennyy' vzglyad na rol' asepticheskogo vospaleniya jirovoy tkani v geneze ojireniya i metabolicheskogo sindroma [Modern view on the role of aseptic inflammation of adipose tissue in the Genesis of obesity and metabolic syndrome]. *Arterial'naya gipertenziya*, 2013, vol. 19, no. 4, pp. 305–310. (in Russian).
- Singh D., Agusti A., Anzueto A., Barnes P.J., Bourbeau J., Celli B.R., Criner G.J., Frith P., Halpin D.M.G., Han M., López Varela M.V., Martínez F., Montes de Oca M., Papi A., Pavord I.D., Roche N., Sin D.D., Stockley R., Vestbo J., Wedzicha J.A., Vogelmeier C. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2019 report). *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 53, no. 5, pp. 1900164. doi: 10.1183/13993003.00164–2019.
- Davidovskaya E.I., Slipchenko E.G., Hapalyuk A.V., Manichev I.A., SCHerbickiy V.G. Issledovanie funktsii vneshnego dy'haniya v terapevticheskoy praktike: novyy'e vozmozhnosti [Study of respiratory function in therapeutic practice: new opportunities]. *Meditsinskie novosti*, 2005, no. 3, pp. 81–84. (in Russian).
- Biryukova E.V., Bondarenko I.Z., Bordan N.S., Dzgoeva F.H., Ershova E.V., Komshilova K.A., Mkrtumyan A.M., Petunina N.A., Romancova T.I., Starostina E.G., Strongin L.G., Suplotova L.A., Fadeev V.V. Nacional'ny'e klinicheskie rekomendatsii po lecheniyu morbidnogo ojireniya u vzrosly'h. 3-iy peresmotr [National clinical guidelines for the treatment of morbid obesity in adults. 3rd revision]. *Ojirenie i metabolizm*, 2018, vol. 15, no. 1, s. 53–70. (in Russian).
- Ry'tikova N.S., Smirnova M.A., Ugol'kova N.V., Silina I.A., Romanov S.V., Egorov E.L., Filatova L.V., Simanov A.L., Pichugina L.V., Chernoglazova N.I., Tokar M.I., Gulidova O.B., Ermolova T.V., Ostavnov, G.YU., Kurakova I.V. compil.; Kozlov I.G. ed. *Markery' vospaleniya i oksidativnogo stressa* [Markers of inflammation and oxidative stress]. Katalog BioHimMak (obzory' po vsem voprosam). M.: Gruppy kompaniy «Biohim-mak», 2007, s. 355–366. (in Russian).
- Ry'tikova N.S., Smirnova M.A., Ugol'kova N.V., Silina I.A., Romanov S.V., Egorov E.L., Filatova L.V., Simanov A.L., Pichugina L.V., Chernoglazova N.I., Tokar M.I., Gulidova O.B., Ermolova T.V., Ostavnov, G.YU., Kurakova I.V. compil.; Kozlov I.G. ed. *Metabolicheskiy sindrom* [Metabolic syndrome]. Katalog BioHimMak (obzory' po vsem voprosam). M.: Gruppy kompaniy «Biohim-mak», 2007. s. 26–36. (in Russian).
- Makarov L.M. *Holterovskoe monitorirovanie* [Holter monitoring]. M.: Medpraktika, 2011. 456 s. (in Russian).
- Gorbunov V.M. *Sutocnoe monitorirovanie arterial'nogo davleniya. Sovremennyy'e aspekty* [Daily monitoring of blood pressure. Modern aspect]. M.: Logosfera, 2015. 240 s. (in Russian).
- Halafyan A.A. *Statistika 6. Matematicheskaya statistika s e'lementami teorii veroyatnostey* [Statistica 6. Mathematical statistics with elements of probability theory]. M.: Binom, 2010. 496s. (in Russian).
- Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kiev: Morion, 2001. 408s. (in Russian).
- Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.*, 2018, vol. 36, no. 10, pp. 1953–2041.
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Løchen M.L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis L., Verschuren W.M.M., Binno S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur. Heart J.*, 2016, vol. 37, no. 29, pp. 2315–2381.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Di Mario C., Ferreira J.R., Gersh B.J. [et al.] 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2013, vol. 34, no. 38, pp. 2949–3003.
- Lenglet S., Quercioli A., Fabre M., Galan K., Pelli G., Nencioni A., Bauer I., Pende A., Python M., Bertolotto M., Spinella G., Pane B., Palombo D., Dallegrì F., Mach F., Vuilleumier N., Montecucco F. *Statin Treatment Is Associated with Reduction in Serum Levels of Receptor Activator of NF- κ B Ligand and Neutrophil Activation in Patients with Severe Carotid Stenosis* [electronic resource]. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/720987>. (accessed 28.10.2019). doi: 10.1155/2014/720987.
- Wang X.-L., Sun W., Zhou Y.-L., Li L. Rosuvastatin Attenuates CD40L-Induced Downregulation of Extracellular Matrix Production in Human Aortic Smooth Muscle Cells via TRAF6-JNK-NF- κ B Pathway. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 4, pp. e0153919. doi: 10.1371/journal.pone.0153919.
- Suksomboon N., Poolsup N., Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2012, vol. 37, no. 3, pp. 319–327.

33. Taguchi I., Toyoda S., Takano K., Arikawa T., Kikuchi M., Ogawa M., Abe S., Node K., Inoue T. Irbesartan, an angiotensin receptor blocker, exhibits metabolic, anti-inflammatory and antioxidative effects in patients with high-risk hypertension. *Hypertens Res*, 2013, vol.36, no. 7, pp. 608–613.
34. De Mello W.C. Spironolactone enhances the beneficial effect of aliskiren on cardiac structural and electrical remodeling in TGR (mRen2) 27 rats. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015, vol.16, no. 3, pp.488–494.
35. Coelho-Filho O.R., Shah R.V., Neilan T.G., Mitchell R., Moreno H. Jr., Kwong R., Jerrosch-Herold M. Cardiac Magnetic Resonance Assessment of Interstitial Myocardial Fibrosis and Cardiomyocyte Hypertrophy in Hypertensive Mice Treated With Spironolactone. *J. Am. Heart Assoc*, 2014, vol.3, no. 3, pp. e000790. doi: 10.1161/JAHA.114.000790.
36. Zvizdic F., Begic E., Mujakovic A., Hodzic E., Prnjavorac B., Bedak O., Čustović F., Bradaric H., Durak-Nalbantic A. Beta-blocker Use in Moderate and Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Arch.*, 2019, vol. 73, no. 2. pp. 72–75. doi: 10.5455/medarh.2019.73.72–75
37. Dal Negro R. Pulmonary effects of nebivolol. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis*, 2009, vol. 3, no. 4, pp. 329–334.
38. Abuelezz S.A. Nebivolol attenuates oxidative stress and inflammation in a guinea pig model of ovalbumin-induced asthma: a possible mechanism for its favorable respiratory effects. *Can. J. Physiol. Pharmacol*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 258–265.

Поступила 30.09.2019