

Внелегочное проявление хронической обструктивной болезни легких: клинические и функционально-морфологические аспекты изменений кишечника

Белобородова Э.И.¹, Акимова Л.А.², Крицкая Н.Г.¹, Асанова А.В.³, Семенов Е.В.³

Outside of easy display of chronic obstructive pulmonary disease: clinical and functional-morphological aspects of changes of intestines

Beloborodova E.I., Akimova L.A., Kritskaya N.G., Asanova A.V., Semenenko Ye.V.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Томский военно-медицинский институт, г. Томск

³ Городская больница № 3, г. Томск

© Белобородова Э.И., Акимова Л.А., Крицкая Н.Г. и др.

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) среднетяжелой и тяжелой стадий установлено снижение абсорбционной функции тонкой кишки в отношении жиров, белка, углеводов, прогрессирующее по мере увеличения тяжести заболевания, степени дегенеративно-дистрофических изменений слизистой оболочки тонкой кишки и нарушений ее регенераторных потенциалов. Полученные данные интерпретируются в контексте взаимосвязи функции, структуры слизистой оболочки тонкой кишки и клинической составляющей. Установлены прямые корреляционные связи между дефицитом массы тела больных ХОБЛ и снижением абсорбционной функции тонкой кишки в отношении белка ($r = 0,71$), жиров ($r = 0,55$), углеводов ($r = 0,48$).

Ключевые слова: тонкая кишка, пищеварение, хроническая обструктивная болезнь легких.

At patients chronic obstructive pulmonary disease (COPD) average degree of gravity and heavy stages decrease absorption functions of a thin gut is established concerning fats, protein, carbohydrates, progressing with weight of disease, a degree of degenerate-dystrophic changes of a mucous membrane of a thin gut with its infringement regeneration potentialities. The received data are interpreted in a context of interrelation of function, structure of a mucous thin gut and a clinical component. Direct correlation communications between deficiency of weight of a body of patients COPD and decrease absorption functions of a thin gut in the attitude are established albuminum ($r = 0,71$), fats ($r = 0,55$), carbohydrates ($r = 0,48$).

Key words: thin bowel, digestion, chronic obstructive pulmonary disease.

УДК 616.34-008.1/8-031.74:616.23/.24-002.2-06

Введение

Согласно прогнозу экспертов ВОЗ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) к 2020 г. станет одной из самых распространенных болезней с высокой летальностью в экономически развитых странах и в России [20]. Исследованиями последних лет установлено, что ХОБЛ характеризуется не только патологическим бронхолегочным процессом, но и рядом системных проявлений, отягощающих течение и прогноз заболевания [8, 9, 38]. Основными из них являются: трофологическая недостаточность (ТН), дис-

функция скелетных мышц, остеопороз, сердечно-сосудистые эффекты, анемия [8, 40]. Низкая масса тела (МТ) у пациентов с ХОБЛ отмечалась с конца 1950-х гг. Однако, внимание к клиническому значению потери МТ при данной патологии было обращено относительно недавно. Анализ данных литературы показал, что снижение питательного статуса больных ХОБЛ отрицательно воздействует на дыхательную и скелетную мускулатуру [9, 14, 16, 28], выступает одной из причин развития костного ремоделирования [2, 11, 24], ассоциируется с увеличением частоты нарушений ритма сердца [3], декомпенсацией легочного

сердца [17, 21], снижает качество жизни больных [34], способствует-

ет прогрессированию заболевания, увеличивает риск летальных исходов [22, 26, 30, 32]. С учетом значимой роли этого показателя в прогнозе ХОБЛ относительно недавно предложены новые методы оценки тяжести заболевания. В. Celli и соавт. (2004) разработали индекс BODE, объединяющий параметры респираторных и системных проявлений ХОБЛ, включая показатель индекса массы тела (ИМТ) [13]. Механизмы, лежащие в основе развития кахексии у больных ХОБЛ, многофакторны [12, 15, 23, 27, 35, 37]. Понимание патофизиологии потери МТ имеет важное клиническое значение и может помочь в ведении пациентов с ХОБЛ. Ряд исследователей полагают, что энергетический дисбаланс и хронический калорийный дефицит являются ведущими триггерными факторами этого состояния [35, 37]. Ключевую роль в метаболическом гомеостазе организма выполняет тонкая кишка, осуществляя сложный многокомпонентный процесс пищеварения, заключительным звеном которого является всасывание гидролизированных пищевых мономеров, и поддерживая баланс поступающих в организм макронутриентов [5, 6]. Любые метаболические расстройства, обусловленные общей патологией, резко усугубляются, если к ним присоединяются нарушения функций кишечника. Изменения в пищеварительной системе тонкой кишки у больных ХОБЛ до настоящего времени остаются практически не изученными. Сниженное поступление основных питательных веществ, опосредованное нарушениями процессов пищеварения, приводит к отрицательному энергетическому балансу и дефициту массы тела, так же как и гиперметаболическое состояние вследствие энергетического расхода. В связи с этим изучение у больных ХОБЛ в взаимосвязи функции пищеварения, структуры слизистой оболочки тонкой кишки и клинической составляющей имеет важное значение.

Цель исследования — комплексная оценка морфофункционального состояния тонкой кишки у больных ХОБЛ, включающая изучение процессов всасывания основных питательных веществ (жиров, белка, углеводов) с оценкой морфоструктурных, функциональных характеристик ее слизистой оболочки, взаимосвязи нарушенной функции с трофологическим статусом пациентов.

Материал и методы

Обследованы 93 больных ХОБЛ (65 мужчин, 28 женщин) в возрасте 42—71 года (средний возраст $(56,8 \pm 7,2)$ года с длительностью заболевания от 8 до 35 лет. Контрольная группа была сформирована из практически здоровых лиц (35 человек), сопоставимых по полу и возрасту с группами больных ХОБЛ.

Пациенты с ХОБЛ составляли однородную по нозологической форме заболевания группу. Постановка диагноза ХОБЛ и рандомизация больных по группам в зависимости от стадии заболевания осуществлялись в соответствии с основными положениями программы GOLD 2006 (уровень снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$)) [20]. По клинко-функциональным данным у 22 больных диагностировалась I стадия ХОБЛ, легкое течение ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, $ОФВ_1 \geq 80\%$ от должного) — 1-я группа; у 36 больных определялась II стадия, средне-тяжелое течение ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ от должного) — 2-я группа; у 35 больных — III стадия ХОБЛ, тяжелое течение ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, $30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$ от должного) — 3-я группа.

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

Больные ХОБЛ находились в стабильной фазе заболевания, не имели манифестирующих признаков энтеральной недостаточности. При опросе в 72% случаев выявлена плохая переносимость молока, 50% больных отмечали чувство тяжести в эпигастрии после приема пищи, у 60% пациентов при физическом обследовании органов брюшной полости определялось скопление газов в кишечнике. В 42% слу-

чаев в группе больных ХОБЛ (преимущественно тяжелой стадии) выявлялись клинические признаки трофологической недостаточности: сухость кожи, истончение подкожно-жирового слоя, мышечное истощение разной степени, определяемое визуально по состоянию квадратной мышцы бедра и дельтовидной мышцы плеча.

Абсорбционную функцию тонкой кишки в отношении жиров оценивали химическим методом по

суммарной величине суточных потерь жира с калом в граммах. При этом обследуемые находились на стандартной диете (стол № 15), разработанной Институтом питания РАМН (г. Москва), содержащей 65—75 г жиров в суточном рационе.

Абсорбцию белка оценивали по тесту с ¹³¹I-альбумином, принятым внутрь в дозе 10 мкКи, по суммарной величине суточных потерь ¹³¹I-альбумина с фекалиями [4], измерения проводились до полного прекращения выделения радионуклида с калом. Абсорбцию углеводов оценивали с помощью 5-граммового варианта пробы с D-ксилозой по выделению ее с мочой в течение 5 ч после приема внутрь [1, 31].

По дифференциально-диагностическому плану с учетом снижения как трофологического статуса больных, так и диспепсического синдрома у 60 больных ХОБЛ (у 15 пациентов из 1-й группы, у 20 — из 2-й и у 25 — из 3-й) проведено эндоскопическое исследование желудка и тонкой кишки с морфологическим исследованием биоптатов слизистых оболочек. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по методу Ван-Гизона. Гистохимически выявляли нейтральные мукополисахариды (НМП) методом Самсонова (ШИК-реакцией с докраской ядер толуидиновым синим), кислые гликозаминогликаны (КГАГ) — методом Хэйла.

Оценка трофологического статуса пациентов осуществлялась соматометрическими методами — определением фактической массы (кг) и длины (м) тела. Процент отклонения фактической массы тела $M_{\text{от. факт}}$ от рекомендуемой $M_{\text{р}}$ определяли по формуле $M_{\text{от. факт}} = (M_{\text{факт}}/M_{\text{р}}) \cdot 100\%$. Степень дефицита МТ или степень трофологической недостаточности (ТН) оценивали по критериям: 10—20% — легкая; 21—30% — средняя; более 30% — тяжелая степень

недостаточности питания. Индекс массы тела вычисляли по формуле Quetelet: $ИМТ = МТ/Р^2$, где МТ — масса тела, кг; Р — рост, м. Интерпретацию значений ИМТ проводили по классификационным критериям для этого показателя Е. Карпан и соавт. [25].

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

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

Результаты и обсуждение

Анализ абсорбционной функции тонкой кишки по показателям экскреции жиров, белка и углеводов (табл. 1) показал, что в легкой стадии заболевания (1-я группа) средневыворочные показатели экскреции жира, ¹³¹I-альбумина, D-ксилозы не имеют статистически значимых отличий от группы контроля. В среднетяжелой стадии (2-я группа) в сравнении с группой контроля и с 1-й группой больных количественная

Таблица 1

Показатели экскреции жиров, альбумина, D-ксилозы у больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания

Группа контроля, метод исследования, нормы экскреции ($M \pm m$)	I группа, стадия легкая ($M \pm m$)	Изменение M от группы контроля ($p > 0,05$), %	2-я группа, стадия среднетяжелая ($M \pm m$)	Изменение M , %		III группа ($M \pm m$)	Изменения M , %		
				от группы контроля ($p < 0,05$)	от 1-й группы ($p < 0,05$)		от группы контроля ($p < 0,05$)	от 1-й группы ($p < 0,05$)	от 2-й группы ($p < 0,05$)
Жир по методу Камера ($2,65 \pm 0,11$) г	1,95—3,85 $2,67 \pm 0,11$	+1 0,5	2,57—5,34 $4,01 \pm 0,12$	+51 0,001	+50 0,001	4,24—8,62 $6,48 \pm 0,12$	+144 0,001	+142 0,001	+62 0,001
¹³¹ I-альбумин ($2,73 \pm 0,20$)%	2,07—2,86 $2,61 \pm 0,04$	-4,4 0,5	2,46—3,96 $3,26 \pm 0,12$	+19 0,001	+25 0,001	3,27—8,96 $6,27 \pm 0,10$	+130 0,001	+140 0,001	+92 0,001
D-ксилоза	1,64—2,07		1,12—1,84	-13	-18	1,56—0,60	-40	-41	-30

(1,74 ± 0,07) г	1,78 ± 0,02	+2 0,5	1,51 ± 0,04	0,005	0,005	1,05 ± 0,04	0,001	0,001	0,001
-----------------	-------------	-----------	-------------	-------	-------	-------------	-------	-------	-------

эксекреция жира увеличилась в среднем в 1,5 раза ($p = 0,001$); эксекреция ^{131}I -альбумина — в среднем в 1,2 раза ($p = 0,001$); эксекреция D-ксилозы снижалась в среднем в 1,2 раза ($p = 0,005$). У пациентов с тяжелой стадией ХОБЛ (3-я группа) в сравнении с группой контроля и с 1-й группой больных суточная эксекреция жира возрастала в среднем в 2,4 раза ($p = 0,001$); эксекреция ^{131}I -альбумина — в среднем в 2,3—2,4 раза ($p = 0,001$); эксекреция D-ксилозы снижалась в среднем в 1,7 раза ($p = 0,001$). Таким образом, установлено, что у больных ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой стадий нарушается всасывание питательных веществ в кишечнике, т.е. развивается синдром мальабсорбции, и значительная часть жиров, белка, углеводов уходит из кишечника транзитом. При этом функциональная неполноценность тонкой кишки прогрессирует по мере утяжеления заболевания. Известно, что между функцией и структурой ткани всегда определяется неразрывная связь [6]. Нарушения абсорбции D-ксилозы и альбумина при среднетяжелой и тяжелой стадиях заболевания косвенно подтверждают наличие изменений в морфофункциональном аппарате тонкой кишки больных ХОБЛ. Нарушение абсорбции жиров панкреатического происхождения не сопровождается нарушением абсорбции D-ксилозы [18], а для абсорбции белка очень важны нормальные структура и свойства биологической мембраны эпителия [5].

При морфологическом исследовании тонкой кишки в слизистой оболочке у больных 1-й группы установлено наличие хронического диффузного дуоденита и еюнита более чем у 65% пациентов. У остальных больных патоморфологические изменения слизистой можно было квалифицировать как поверхностный дуоденит и поверхностный еюнит. При этом слизистая оболочка двенадцатиперстной и тощей кишки характеризовалась относительной сохранностью морфологических структур (рис. 1, 2). Количество бокаловидных клеток несколько увеличивалось, их граница сдвигалась до дистальной трети ворсинок, достигая вершины, увеличивалось количество межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ). В строме ворсинок часто отмечалась гиперемия, мелкие диапедезные кровоизлияния. В собственной пластинке слизистой оболочки увеличивалось количество плазматических клеток и

лимфоцитов, выявлялись эозинофильные лейкоциты. Секрет бокаловидных клеток дает отчетливую ШИК-реакцию, содержание КГАГ в бокаловидных клетках ворсинок неравномерно высокое, в криптах значительно снижено.

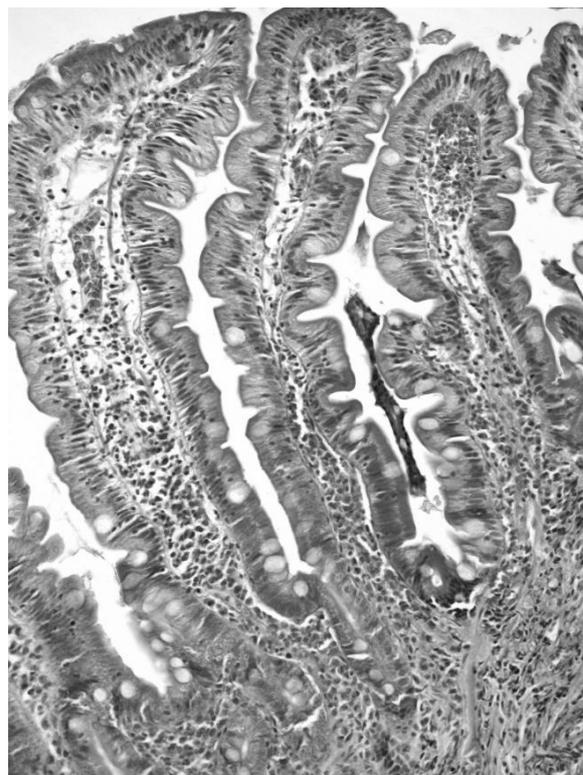


Рис. 1. Микропрепарат двенадцатиперстной кишки. Поверхностный дуоденит. Структура слизистой оболочки сохранена. Несколько увеличено количество бокаловидных клеток, усилена инфильтрация стромы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 80

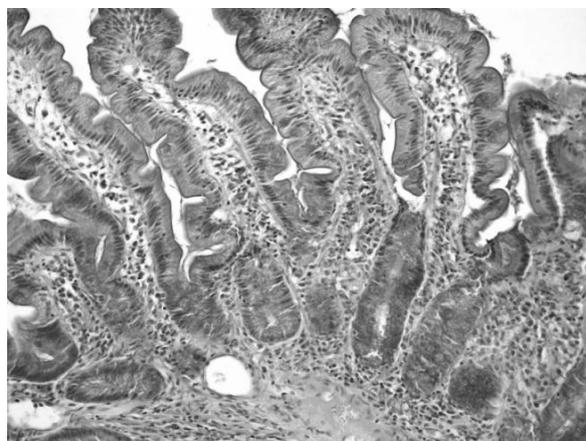


Рис. 2. Микропрепарат тощей кишки (проксимальный отдел). Поверхностный еюнит. Бокаловидные клетки в верхней трети ворсинок, усиленная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. ШИК-реакция. Ув. 80

При хроническом диффузном дуодените и еюните нарастали дистрофические изменения каемчатого эпителия, отмечались деформация и неравномерное укорочение ворсинок, часто возникал феномен сращения ворсинок. По причине слущивания поверхностного эпителия некоторые ворсинки были оголены. В сохраненном эпителии увеличивалась зона дистрофически измененных, уплощенных клеток. Они располагались не только на верхушках, но и на боковых поверхностях ворсинок, энтероциты местами утрачивали щеточную каемку (рис. 3). В части наблюдений обнаружено увеличение количества бокаловидных клеток, богатых ШИК-позитивной слизью, содержание КГАГ было неравномерным. Длина крипт различна, чаще крипты углублены, с расширенными просветами. Во всех биоптатах установлена обильная неравномерная инфильтрация всех слоев слизистой оболочки. В составе инфильтрата преобладали лимфоциты и плазматические клетки со значительной примесью эозинофильных лейкоцитов. В собственной пластинке слизистой оболочки капилляры и лимфатические сосуды расширены, часто отмечались участки диапедезных кровоизлияний, гиперемия.

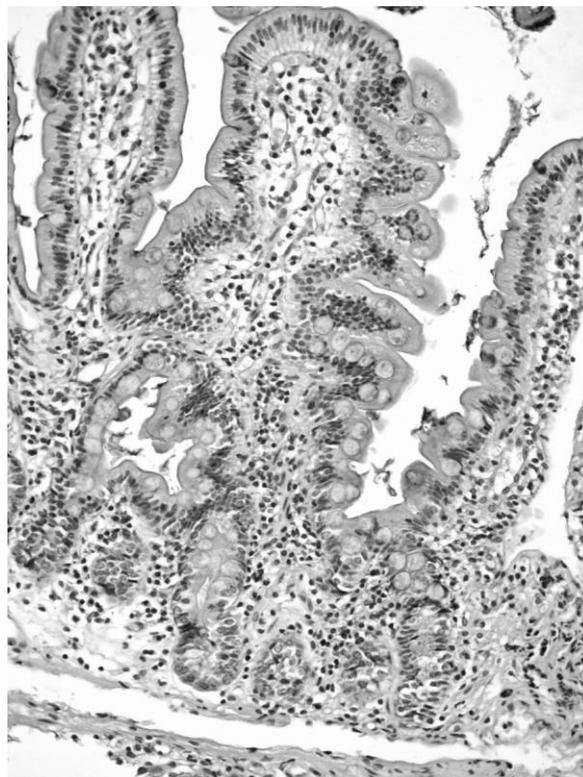


Рис. 3. Микропрепарат тонкой кишки. Диффузный еюнит. Ворсинки укорочены, с расширенным основанием. Количество бокаловидных клеток увеличено, содержание КГАГ неравномерное, от высокого до

резко сниженного. Метод Хейла. Ув. 80

У больных 2-й группы (II стадия ХОБЛ) в слизистой оболочке двенадцатиперстной и тощей кишки преобладала морфологическая картина умеренно выраженного хронического дуоденита и еюнита с преимущественной атрофией ворсинок и в ряде наблюдений с очаговой атрофией крипт (рис. 4). Имело место истончение слизистой оболочки за счет укорочения ворсинок, местами они исчезали, располагались далеко друг от друга, численность бокаловидных клеток в эпителии ворсинок, как правило, снижалась. Ворсинки с расширенными основаниями и утолщенной верхушкой.

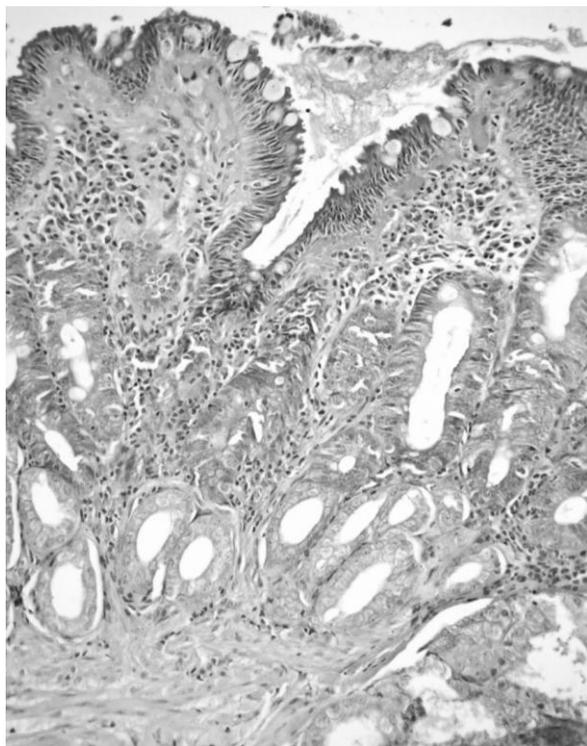


Рис. 4. Микропрепарат тощей кишки (проксимальный отдел). Умеренно выраженный атрофический еюнит с преимущественной атрофией ворсинок. Ворсинки короткие, седловидной формы, с широкими основаниями. Атрофия крипт, в криптальном слое лежат единичные дуоденальные железы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 80

Покровный эпителий уплощался, местами отторгался пластами, в клетках выявлялись выраженные дистрофические изменения. Функциональная активность бокаловидных клеток снижена, об этом свидетельствует низкое содержание НМП и почти полное исчезновение КГАГ в их секрете. В строме часто обнаруживался лимфо- и кровостаз, участки фиброза, усиление

инфильтрации в криптальном слое с преобладанием лимфоидных и плазматических клеток, образующих скопления. Во многих дуоденобиоптатах слой крипт истончен, в нем в обилии содержатся дуоденальные железы. Просветы желез расширены, эпителий уплощен, содержание НМП в железистых клетках значительно уменьшено. Во многих микропрепаратах тощей кишки разрастание соединительной ткани приводило к деформации крипт, а в части наблюдений — к очаговой их атрофии.

Изучение морфологического состояния биоптатов тонкой кишки у больных 3-й группы (III стадия ХОБЛ)

выявило нарастание тяжести и выраженности патоморфологических изменений слизистых оболочек двенадцатиперстной и тощей кишки. В том случае, если атрофия ворсинок наблюдалась совместно с атрофией слоя крипт (рис. 5), у большинства пациентов диагностировались хронический выраженный атрофический дуоденит и еюнит. Слизистая оболочка истончена, ворсинки сглажены, эпителий дистрофически изменен, количество бокаловидных клеток уменьшено, их функциональная активность снижена. Криптальный слой истончен, крипты обычно лежат небольшими группами.

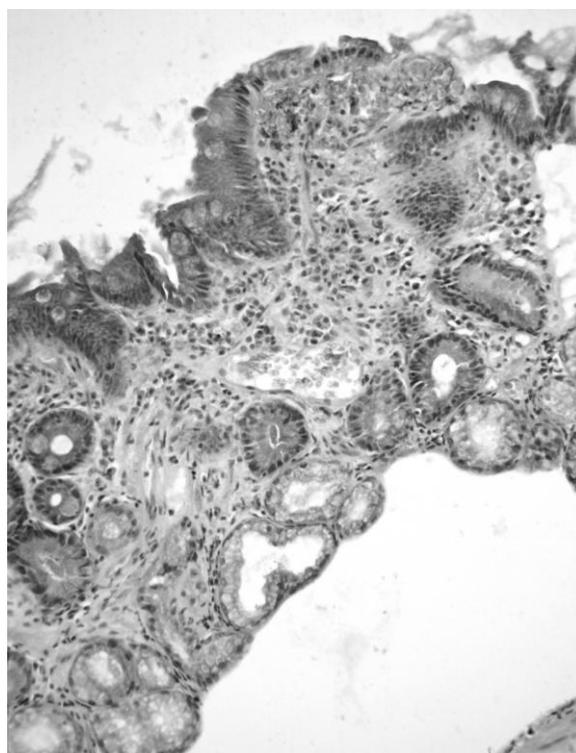


Рис. 5. Микропрепарат двенадцатиперстной кишки. Выраженный атрофический дуоденит. Ворсинки укорочены, сглажены, крипты лежат небольшими группами, в криптальном слое дуоденальные железы с расширенными просветами и уплощенным эпителием. Содержание НМП в бокаловидных клетках и в железистом эпителии снижено. ШИК-реакция. Ув. 80

Просветы крипт расширены, эпителий с признаками дедифференцировки, в основном крипты небольших размеров, что указывает на нарушение регенераторной способности кишечного эпителия. В собственной пластинке слизистой разрасталась соединительная ткань. Клеточная инфильтрация характеризовалась преобладанием лимфоцитов и плазматических клеток.

Таким образом, тяжесть и распространенность патоморфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки коррелировали с длительностью и тяжестью течения ХОБЛ. Гистологические изменения, характерные для хронического дуоденита и еунита, прогрессивно усиливались и приобретали атрофический характер параллельно с усилением тяжести течения ХОБЛ. Это дает основание квалифицировать вторичное происхождение структурных изменений слизистой оболочки тонкой кишки при указанной патологии и подтверждает патогенетическую взаимосвязь заболевания с развитием патологических процессов в системе пищеварения. Морфологические изменения тонкой кишки, отмеченные у всех больных ХОБЛ, представляют собой единый процесс. На 1-м этапе этого процесса стоит хронический дуоденит и еунит без атрофии, отчетливо выступают воспалительно-дистрофические изменения слизистой оболочки кишки и выраженные расстройства микроциркуляции. Однако на данном этапе, несмотря на указанные нарушения, отмечаются, по-видимому, компенсаторно-приспособительные механизмы в виде усиления регенерации слизистой оболочки.

На 2-м этапе развиваются атрофические изменения слизистой оболочки тонкой кишки, когда дистрофические и воспалительные изменения прогрессируют, а функциональные и репаративные возможности слизистой снижаются (каждая крипта с прилегающей к ней ворсинкой представляет собой пролиферирующую единицу).

По результатам исследований, данным литературы установлено, что развитие системных компонентов при ХОБЛ опосредовано основными патофизиологическими факторами заболевания — преимущественно системной воспалительной реакцией, гипоксемией [8, 10, 19, 27]. Проявление индикаторов системного воспаления у больных ХОБЛ стабильного течения и повышение их уровней по мере прогрессирования заболевания доказано метаанализом W.Q. Gan и соавт. [19]. Сопоставление данных литературы показывает, что одно из ключевых положений в патофизиологических механизмах развития системных проявлений ХОБЛ занимает туморнекротизирующий фактор-альфа (TNF- α) [8, 10, 15, 27]. TNF- α имеет большое количество биологических эффектов на организм, в том числе способен индуцировать апоптоз и повреждения в раз-

личных клеточных системах [29]. По результатам собственных исследований установлено, что усиление клеточной инфильтрации в крипталном слое с преобладанием лимфоидных и плазматических клеток, образующих скопления, у больных ХОБЛ II и III стадий может быть проявлением ответной реакции на системное воспаление. Важную роль в возникновении дистрофических изменений слизистой оболочки кишки у больных ХОБЛ могут играть обнаруженные расстройства микроциркуляции: расширенные сосуды, кровестаз, кровоизлияния различной степени выраженности. Периваскулярная инфильтрация, склероз подслизистого слоя еще более нарушают кровоснабжение кишки и снижают устойчивость слизистой оболочки к действию повреждающих эндогенных факторов. У больных ХОБЛ 2-й и особенно 3-й групп патогистологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки достаточны для того, чтобы вызвать значительное угнетение пищеварения вследствие дистрофических изменений покровного эпителия ворсинок с потерей каемчатых энтероцитов (в щеточной каемке наиболее интенсивно происходят процессы пищеварения и всасывания) и прогрессирующей атрофии ворсинок с нарушением репаративных процессов.

Изучение показателей трофологического статуса больных ХОБЛ (табл. 2) в зависимости от стадии болезни выявило, что в 44% случаев он не нарушен, избыток массы тела диагностирован в 14% случаев (в легкой и среднетяжелой стадиях ХОБЛ), ТН диагностирована в среднетяжелой (33% случаев) и преимущественно тяжелой (77% случаев) стадиях заболевания.

Анализ данных частоты встречаемости развития различных степеней тяжести ТН у больных ХОБЛ (табл. 3) показал преимущественное распространение легкой степени ТН в среднетяжелой стадии ХОБЛ. При этом определение процента дефицита МТ представляется более ранним критерием ее диагностики в сравнении с нормальным показателем ИМТ у этих больных и может быть предупредительным сигналом об изменении состояния их трофологического статуса. В тяжелой стадии ХОБЛ в 6 раз чаще, чем в среднетяжелой, диагностировалась частота средней степени ТН. Тяжелая недостаточность питания диагностирована у 5,4% обследованных больных ХОБЛ и только в тяжелой стадии болезни. Содержание жира в структуре МТ больных ХОБЛ I стадии составляло

($32,63 \pm 2,68$)%, превышая средневыворочный показатель группы контроля (($26,34 \pm 0,68$)%) в 1,2 раза (табл. 3). Снижение относительного содержания жира в структуре МТ определялось у пациентов с ХОБЛ II стадии до ($18,48 \pm 0,94$)% и III стадии до ($8,44 \pm 0,66$)% по сравнению с представителями группы контроля. При этом тяжелая степень ТН характеризовалась крайне низким относительным содержанием жировой ткани организма ($4,72 \pm 0,25$)%. Таким образом, развитие частоты, степени трофологической недостаточности, качественных изменений структуры МТ у больных ХОБЛ коррелируют с тяжестью течения заболевания. По данным ряда авторов, ТН у больных ХОБЛ наблюдается в 20—50% случаев [23, 32, 35].

Проведенный корреляционный анализ установил взаимосвязи: между дефицитом МТ больных ХОБЛ и повышенными показателями экскреции жиров: $r = 0,55 \pm 0,12$; $p = 0,001$ (39 человек), между дефицитом МТ и сниженными показателями относительного содержания жира в структуре МТ: $r = 0,66 \pm 0,24$;

$p = 0,001$ (39 случаев); между дефицитом МТ и повышенной экскрецией белка: $r = 0,77 \pm 0,09$; $p = 0,001$ (39 человек); между возрастающим дефицитом МТ и пониженной экскрецией углеводов: $r = -0,48 \pm 0,13$; $p = 0,001$ (39 человек).

Нарушения в пищеварительной программе, возложенной на тонкую кишку, позволили сделать вывод, что в механизмах развития ТН у больных ХОБЛ значимая роль принадлежит мальабсорбции в отношении питательных веществ (белка, жиров, углеводов). При этом высокая степень взаимосвязи, установленная между дефицитом МТ и сниженной абсорбцией белка, потерей одного из важных тканевых компонентов МТ, может приводить к снижению соматического пула белка, истощению мышечной массы. Сниженная абсорбция жиров, как показали собственные исследования, опосредует истощение жировой ткани (т.е. дефицит пула жировых клеток и недостаточный их энергетический резерв), а также может привести к структурным нарушениям в клетках.

Заключение

Результаты настоящего исследования показали, что у больных ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой стадий заболевания нарушается всасывание питательных веществ (жиров, белка, углеводов) и прогрессирует с утяжелением заболевания. Вероятно, это обусловлено поражением слизистой оболочки тонкой кишки. Выявленные морфофункциональные изменения в тонкой кишке во взаимосвязи с клинической составляющей позволяют рассматривать ее как принципиально новый орган-мишень при ХОБЛ.

Литература

1. Бельская Т.Ю. Проба с D-ксилозой в оценке функции кишечника // Ученые зап. мед. науки. Петрозаводский ун-т, 1970. Т. 17, № 5. С. 78—81.
2. Гельцер Б.И., Кочеткова Е.А., Невзорова Е.А. и др. Хронические обструктивные болезни легких и остеопороз // Терап. арх. 2000. № 11. С. 74—77.
3. Задионченко В.С., Гринева З.О., Погонченкова И.В., Свиридов А.А. Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких // Пульмонология. 2003. № 6. С. 88—92.
4. Ишмухаметов Л.И. Радиоизотопная диагностика заболеваний органов пищеварения. М.: Медицина, 1979.
5. Физиология всасывания. В серии «Руководство по физиологии» / под ред. А.М. Уголева, Н.Ш. Амирова, Р.О., Файтельберг и др. Л.: Наука, 1977.
6. Физиология пищеварения. В серии «Руководство по физиологии» / под ред. А.В. Соловьёва, П.Г. Богач, Е.М. Матросова, А.М. Уголева и др. Л.: Наука, 1974.
7. Agusti A.G.N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac. Soc. 2005. № 2. P. 367—370.
8. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. 2003. V. 21, № 2. P. 347—360.
9. Agusti A.G.N., Sauleda J., Miralles C. et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 485—489.
10. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease // Pharmacol. Rev. 2004. V. 56, № 4. P. 515—548.
11. Bolon C.E., Ionescu A.A., Shiels K.M. et al. Associated loss of fat free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 1286—1293.
12. Broekhuizen R., Grimbl R.F., Howell W.M. et al. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin 1(beta)-511 single nucleotide polymorphism // Am. J. Clin. Nutr. 2005. V. 82, № 5. P. 1059—1064.
13. Celli B.R., Cote C.C., Marin J.M. et al. The body-mass, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2004. V. 350, № 10. P. 1005—1012.
14. Debigare R., Cote C.H., Maltais F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease: clinical relevance and mechanisms // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 485—489.
15. Di Francia M., Barbier D., Mege J.L., Orehek J. Tumor necrosis factor- α levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994. V. 150. P. 1453—1455.
16. Engelen M.P., Schols A.M., Baken W.C. et al. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD // Eur. Respir. J. 1994. V. 7. P. 1793—1797.
17. Faggiano P. Abnormalities of pulmonary function in congestive heart failure // Int. J. Cardiol. 1994. V. 44, № 1. P. 1—8.
18. Fourman L.P.R. Absorption of xylose in steatorrhea // Clin. Sc. 1948. V. 6, № 4. P. 289—294.
19. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // Thorax 2004. V. 59. P. 574—580.
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2006. www.goldcopd.org/.
21. Gosker H.R., Wouters E.F.M., Van der Vusse G.L., Schols A.M.W.J. Skeletal muscle dysfunction in COPD and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives // Am. J. Clin. Nutr. 2000. V. 71. P. 1033—1047.
22. Gray-Donald K., Gibbons L., Shapiro S.H. et al. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. V. 153. P. 961—966.
23. Hunter A.M., Carey M.A., Larsh H.W. The nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. Rev. Respir. Dis. 1981. V. 124. P. 376—381.
24. Ionescu A.A., Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 64—75.
25. Kaplan E. and P. Meier. Nonparametric estimation from incomplete observations // J. Am. Stat. Assoc. 1958. V. 53. P. 457—481.
26. Landbo C., Prescott E., Lange P. et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. P. 1856—1861.
27. Langen R.S., Korn S.H. and Wouters E.F. ROS in the local and systemic pathogenesis of COPD // Free Radic. Biol. Med. 2003. V. 35, № 2. P. 226—235.
28. Nishimura Y., Tsutsumi M., Nakata H. et al. Relationship between respiratory muscle strength and lean body mass in men with COPD // Chest. 1995. V. 107. P. 1232—1236.
29. Petrache I., Otterbein L.E., Alam J. et al. Heme oxygenase — I inhibits TNF- α — induced apoptosis in cultured fibroblasts // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2000. V. 278. P. 312—319.
30. Prescott E., Almdal T., Mikkelsen K.L. et al. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study // Eur. Respir. J. 2002. V. 20. P. 539—544.
31. Roe J.H., Rice E.W. A Photometric method for the determination of free pentoses animal tissues // Biol. Chem. 1948. V. 173, № 2. P. 507—512.

Белобородова Э.И., Акимова Л.А., Крицкая Н.Г. и др. Внелегочное проявление хронической обструктивной болезни легких...

32. Schols A.M., Slangen J., Volovics L., Wouters E.F. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. V. 157. P. 1791—1797.
33. Schols A.M.W.J., Soeters P.B., Dingemans A.M.C. et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993. V. 147. P. 1151—1156.
34. Shoup R., Dalsky G., Warner S. et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease // *Eur. Respir. J.* 1997. V. 10. P. 1576—1580.
35. Wagner P.D. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD // *Eur. Respir. J.* 2008. V. 31. P. 492—501.
36. Wilson D.O., Rogers R.M., Wright E., Anthonisen N.R. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989. V. 139. P. 1435—1438.
37. Wouters E.F. Chronic obstructive pulmonary disease, 5: systemic effects of COPD // *Thorax.* 2002. V. 57. P. 1067—1070.
38. Wouters E.F. Nutrition and metabolism in COPD // *Chest.* 2000. V. 117. P. 274—280.

Поступила в редакцию 24.08.2009 г.

Утверждена к печати 28.10.2009 г.

Сведения об авторах

Э.И. Белобородова — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Л.А. Акимова — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии усовершенствования врачей ТВМИ (г. Томск).

Н.Г. Крицкая — канд. биол. наук, руководитель НОЦ инновационных технологий в морфологии при кафедре морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск).

А.В. Асанова — врач городской больницы № 3 (г. Томск), заочный аспирант по кафедре терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Е.В. Семененко — врач городской больницы № 3 (г. Томск), заочный аспирант по кафедре терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Акимова Лидия Алексеевна, тел. 8-913-873-3347, e-mail: AkimovaLA@yandex.ru

Уважаемые читатели!

Предлагаем вам подписаться на наш журнал с любого номера

В 2010 году стоимость подписки на полугодие — 1000 рублей, на год — 2000 рублей.

Как оформить подписку на журнал «Бюллетень сибирской медицины»

На почте во всех отделениях связи

Подписной индекс **46319** в каталоге агентства Роспечати «Газеты и журналы 2010, 1-е и 2-е полугодие».

В редакции

• Без почтовых наценок.

• С любого месяца.

• Со своего рабочего места.

По телефону (382-2) 51-57-08; факс (382-2) 51-53-15.

На сайте <http://bulletin.tomsk.ru>

Если вы являетесь автором публикаций или хотите приобрести наш журнал, он будет выслан вам наложенным платежом при заполнении заявки. Стоимость приобретения одного номера 300 рублей.

Заявку на приобретение журнала нужно выслать по адресу редакции:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107,

Научно-медицинская библиотека Сибирского государственного медицинского университета,

редакция журнала «Бюллетень сибирской медицины»,

тел. (8-3822) 51-57-08. E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Таблица 2

Показатели трофологического статуса больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания

Группа	Количество больных с МТ			ИМТ в среднем по группам, кг/м ² ($M \pm m$)	p	ИМТ у больных с дефицитом МТ, кг/м ² ($M \pm m$)	p
	нормальной	избыточной более 10% от должной	с дефицитом 10% и более				
1-я	12	10	0	26,89 ± 0,77	$p_{I-II} = 0,001$ $p_{I-III} = 0,00$	0	—
2-я	31	3	12	23,13 ± 0,41	$p_{II-I} = 0,001$ $p_{II-III} = 0,001$	0,49 ± 0,34	$p_{I-II} = 0,001$ $p_{II-III} = 0,001$
3-я	8	0	27	20,08 ± 0,39	$p_{III-I} = 0,001$ $p_{III-II} = 0,001$	18,89 ± 0,26	$p_{II-III} = 0,001$ $p_{III-I} = 0,001$

Таблица 3

Показатели трофологического статуса и содержание жира в структуре МТ больных ХОБЛ

Показатели контрольной группы ($M \pm m$)	Больные ХОБЛ													
	Стадии / группы ХОБЛ				Степени трофологического статуса									
	I	II	III	p	II стадия ХОБЛ, среднетяжелая					III стадия ХОБЛ — тяжелая				
					Нет ТН	Легкая степень ТН, дефицит МТ от 10—20%	Средняя степень ТН, дефицит МТ 20—30%	Тяжелая степень ТН	p	Нет ТН	Легкая степень ТН, дефицит МТ 10—20%	Средняя степень ТН, дефицит МТ 20—30%	Тяжелая степень ТН, дефицит МТ >30%	p
Количество больных	22	36	35		24	10	2	0		8	10	12	5	
ИМТ, кг/м ²	26,89 ± 0,77	23,13 ± 0,41	20,08 ± 0,39	I—II* I—III* III—I*	24,45 ± 0,39	20,86 ± 0,28	18,67 ± 0,56	0	H-L < 0,001 L-C < 0,001 H-C < 0,001	24,15 ± 0,39	20,61 ± 1,02	18,35 ± 0,15	16,70 ± 0,17	H-L < 0,001 L-C < 0,001 C-T < 0,001
Содержание жира в структуре МТ, % (15 человек) 26,34 ± 0,68	32,63 ± 2,68	18,48 ± 0,94	8,44 ± 0,96	I—II* II—III* III—I*	22,62 ± 0,89	10,06 ± 0,72	8,10 ± 0,13	0	H-L = 0,001 L-C < 0,05 H-C = 0,001	14,62 ± 2,26	8,20 ± 0,41	6,08 ± 0,35	4,72 ± 0,25	H-L < 0,05 L-C < 0,001 C-T < 0,02 H-II = 0,001 L-II = 0,05 C-II = 0,001

* $p = 0,001$.