

КУРТУКОВ ЕВГЕНИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

**ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ НА ФОНЕ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ У
МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ 25-44 ЛЕТ: ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИЙ И БИОМАРКЕРОВ**

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2022

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Рагино Юлия Игоревна

Официальные оппоненты:

Шпагина Любовь Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГКБ № 2, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Заслуженный врач РФ (г. Новосибирск)

Демко Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Заслуженный врач РФ (г. Красноярск)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита состоится «16» сентября 2022 г. в 14-30 часов на заседании диссертационного совета 24.1.239.02 созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, тел. 8 (383) 264-25-16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН

Автореферат разослан « _____ » _____ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Мустафина Светлана Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы

Хронический бронхит (ХБ) занимает наибольший удельный вес среди хронических неспецифических заболеваний легких. Общее количество больных ХБ в России составляет около 33 млн. человек. По данным исследований, проведенных в России, больные ХБ составляют 7% от общего числа обследованного населения, причем преобладают мужчины (70%). Среди причин выхода на инвалидность хронические неспецифические заболевания легких занимают третье место. Значительную группу инвалидов (33%) составляют больные в самом работоспособном возрасте – до 45 лет [Журавская Н.С., 2003; Добрых В.А. и соавт., 2010; Захарова И.А., 2014; Чучалин А.Г. и соавт., 2016].

Хроническое воспаление играет важную роль в формировании всего комплекса патологических изменений при ХБ. Признается активное участие сосудистого эндотелия в воспалительном процессе при этом заболевании [Шпагина Л.А. и соавт., 2009].

Жировая абдоминальная ткань представляет собой эндокринный и паракринный орган, который продуцирует большое количество цитокинов и биоактивных медиаторов, вызывая, таким образом, у людей, страдающих ожирением, провоспалительное состояние, которое возможно связано и с повышенным риском развития бронхолегочной патологии [Akpinar E.E. et al., 2012; Vujic T. et al., 2016]. Большинство исследований в этой области на клинических селективных группах проведено при обследовании лиц старше 45 лет. Представляется актуальным и востребованным изучение ассоциаций абдоминального ожирения с ХБ у молодых людей трудоспособного и детородного возраста. Актуальным является и получение новых данных об ассоциациях абдоминального ожирения с ХБ у лиц, проживающих на территории Сибири, т.е. в условиях резко-континентального климата, где по данным международных эпидемиологических исследований имеет место высокая распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний [Nikitin Yu., Maljutina S., 2003; Никитин Ю.П. и соавт. 2016].

Известно, что в основе механизма развития ХБ лежит повреждение различных звеньев системы местной бронхолегочной защиты: мукоцилиарного клиренса, локального клеточного и гуморального иммунитета (нарушается дренажная функция бронхов; уменьшается активность α_1 -антитрипсина; снижается продукция интерферона,

лизоцима, IgA, легочного сурфактанта; угнетается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов и нейтрофилов).

Считается, что появление или изменение концентрации в крови веществ, ассоциированных с патологией органов дыхания, может гораздо раньше отразить наличие и степень активности воспалительного процесса в дыхательных путях, чем значимое изменение функции внешнего дыхания. Поэтому очень важно проводить поиск новых потенциальных биомаркеров, которые можно эффективно использовать для оценки активности воспаления у людей из групп риска развития ХБ и которые, возможно, будут иметь преимущества перед другими методами определения прогрессирования болезни.

Степень разработанности темы диссертации

В последние годы проведено несколько исследований, посвященных изучению ассоциаций между развитием ХБ и метаболического синдрома (МС) [Poulain M. et al., 2006; Franssen F.M.E. et al., 2008; Leone N. et al., 2009; Борисова Е.П. и соавт., 2014]. Описаны клинико-функциональные особенности сочетанного течения ХБ и абдоминального ожирения (АО), которое является предиктором хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) не только у курильщиков, но и у никогда не куривших людей [Foumani A.A. et al., 2019]. Показано, что для людей с увеличенной окружностью талии риск развития ХОБЛ выше на 72 %, чем у тех, у кого окружность талии соответствует норме [Behrens G. et al., 2014].

В последние годы активно проводятся исследования, посвященные изучению биомолекул, ассоциированных с патологией дыхательной системы. Одним из ключевых регуляторов функций альвеолярных макрофагов — основных клеток системы иммунитета в легких — является сурфактантный протеин D (SP-D), вырабатываемый нецилиарными клетками бронхолю: альвеолоцитами II типа и клетками Клара [Kishore U. et al, 2006; Hartl D., Griese M., 2006; Orgeig S et al., 2010; Лямина С.В. и соавт., 2011]. Специфичные для эпителия легких белки SP-D и сурфактантный протеин А (SP-A) могут отражать повреждение легочного эпителия и, как следствие, повышенную проницаемость. Они были идентифицированы как потенциальные системные биомаркеры для повреждения легких при различных заболеваниях, таких как ХОБЛ, рак легких и острый респираторный дистресс-синдром [Kishore U. et al, 2006]. Альфа-1-антитрипсин относится к ингибиторам протеаз семейства серпинов, который обеспечивает более чем 90% защиты от протеолитической нагрузки на нижние дыхательные пути и обладает противовоспалительным [Bergin D.A. et al., 2010, 2012], иммуномодулирующим [Serban

К.А. et al., 2016], антиоксидантным, бактерицидным и другими свойствами, обуславливающими его протективное действие на легочную ткань [Bergin D.A. et al., 2012; Гембицкая Т.Е. и соавт., 2014; Первакова М.Ю. и соавт., 2016]. Легочный хемокин, регулируемый активацией (PARC или CCL18) относится к CC хемокинам и высоко экспрессируется в легких и в антиген-презентирующих клетках, таких как макрофаги и дендритные клетки, которые могут выступать в качестве хемоаттрактантов как для лимфоцитов, так и для незрелых дендритных клеток [Tsicopoulos A. et al., 2013]. В тканях он в основном ассоциирован с состояниями, включающими фиброз и воспаление [Prasse A. et al., 2006]. Клетки Клара играют роль в защите организма, обладают иммуномодулирующим действием и принимают участие в ремоделировании дыхательных путей посредством производства специфических факторов, таких как белок клеток Клара (CC16) [Broeckaert F. et al., 2000]. Резистин-подобная молекула- β (RELM- β), представляет собой белок, принадлежащий к семейству RELM/FIZZ секреторных белков, богатых цистеином, которые имеют гомологию с резистином. RELM- β был обнаружен в структурных клетках (эпителиальных, фибробластных и гладкомышечных клетках бронхов) дыхательных путей человека при склеродермия-ассоциированной легочной гипертензии, что свидетельствует о возможной роли данного белка в ремоделировании дыхательных путей [Angelini D.J. et al., 2009].

Цель работы

Изучение ассоциации хронического бронхита с абдоминальным ожирением и поиск потенциальных биомаркеров заболеваний у молодых людей 25-44 лет Новосибирска.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность хронического бронхита и его ассоциацию с абдоминальным ожирением у мужчин и женщин 25-44 лет г. Новосибирска.
2. Изучить клинические особенности хронического бронхита на фоне абдоминального ожирения у мужчин и женщин 25-44 лет г. Новосибирска.
3. Исследовать концентрации в крови потенциальных биомаркеров заболеваний органов дыхательной системы у мужчин и женщин с хроническим бронхитом на фоне абдоминального ожирения и без него.
4. Изучить ассоциации потенциальных биомаркеров заболеваний органов дыхательной системы у людей 25-44 лет с хроническим бронхитом и с наличием абдоминального ожирения для уточнения и дополнения этиопатогеза хронического бронхита.

Научная новизна работы

Определено, что в популяции 25-44 лет у лиц с АО распространенность ХБ выше в 1,5 раза, чем у лиц без АО. У женщин с АО распространенность ХБ выше в 1,9 раза. Выявлена значимая независимая прямая ассоциация АО с ХБ в популяции 25-44 лет, в том числе и у мужчин, и у женщин. Отмечено, что в популяции ХБ, наряду с АО, независимо прямо ассоциирован с возрастом, мужским полом и курением. У мужчин ХБ, наряду с АО, значимо независимо прямо ассоциирован с возрастом и курением, у женщин - только курением.

Выявлены клинические особенности хронического бронхита на фоне АО. У людей 25-44 лет с ХБ и АО, в том числе у женщин, выявлены более высокие показатели САД и ДАД в 1,1 раза, чем у лиц с ХБ без АО. Курящих мужчин и женщин с ХБ на фоне АО было в 1,1 и 1,2 раза больше, соответственно, чем мужчин и женщин с ХБ без АО. Лиц с ХБ на фоне АО с нормальной физической активностью было в 1,9 раза больше, чем в группе ХБ без АО (мужчин в 1,7 раза больше, женщин – в 2,0 раза).

Исследованы уровни биомолекул, отражающих функцию дыхательной системы, у лиц с ХБ на фоне АО и без него. Обнаружено, что у лиц с ХБ на фоне АО, в том числе у женщин, уровень в крови Sp-A был ниже в 1,2 раза, чем у лиц с ХБ без АО. У лиц с ХБ на фоне АО, в том числе у мужчин, уровень в крови α 1-антитрипсина был ниже в 1,2 раза, чем у лиц с ХБ без АО. Также, у лиц с ХБ на фоне АО, в том числе у женщин, уровень в крови СС16 был ниже в 1,4 и 1,6 раза, соответственно, чем у лиц с ХБ без АО. Результаты указывают, что у лиц с ХБ на фоне АО сниженные содержания в крови Sp-A, α 1-антитрипсина и белка клеток Клара отражают более сниженную протективную роль этих биомолекул при сочетании 2-х процессов хронического воспаления, когда действуют и провоспалительные биомолекулы бронхо-легочной системы и провоспалительные цитокины абдоминальных адипоцитов. Показано, что у лиц с ХБ на фоне АО, в том числе у женщин, уровень в крови PARC, известного потенцирующего воспаление и фиброз хемокина, был выше в 1,25 и 1,35 раза, соответственно, чем у лиц без АО.

Показано, что относительный шанс наличия хронического бронхита у людей 25-44 лет независимо от пола, возраста, курения, АО и САД ассоциирован с повышением в крови RELM- β (ОШ=1.010, 95% ДИ 1.003-1.017, $p=0.004$). Также, относительный шанс наличия абдоминального ожирения у людей 25-44 лет независимо от пола, возраста и САД ассоциирован с повышением в крови PARC (ОШ=1.018, 95% ДИ 1.001-1.035, $p=0.043$). В целом, изучение содержания PARC показало повышение этого показателя у

пациентов с наличием хронического бронхита на фоне абдоминального ожирения, а также выявило связь PARC с абдоминальным ожирением.

Практическая значимость работы

Результаты работы позволили заключить, что у молодых людей 25-44 лет имеется высокая распространенность хронического бронхита, в том числе на фоне абдоминального ожирения. Абдоминальное ожирение, наряду с курением, прямо независимо ассоциировано с ХБ в возрасте до 45 лет. Наличие ХБ на фоне АО независимо ассоциировано с более высоким уровнем в крови легочного хемокина, регулируемого активацией (PARC). Поэтому этот хемокин, определяемый в крови, может быть потенциальным биомаркером наличия хронического бронхита у людей 25-44 лет с абдоминальным ожирением.

Методология и методы исследования

В рамках исследовательской работы применялись следующие методы:

- а) общеклинические (сбор жалоб и анамнеза, проведение физикального осмотра);
- б) антропометрические – для определения наличия ожирения (масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и бедер (ОС) с определением их соотношения);
- в) лабораторные – с целью определения маркеров в сыворотке крови;
- г) инструментальные – для оценки функционального состояния пациентов (спирометрия, 6-минутный тест);
- д) анкетно-опросные – для оценки клинических проявлений, качества жизни пациентов;
- е) статистические методы – параметрические и непараметрические, корреляционный анализ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В популяции 25-44 лет у лиц с АО, в том числе у женщин с АО, распространенность хронического бронхита выше, чем у лиц без АО. Наличие АО прямо независимо ассоциировано с наличием ХБ в популяции 25-44 лет.
2. У лиц 25-44 лет с ХБ на фоне АО выше систолическое и диастолическое АД, среди них больше лиц курящих и лиц с нормальной физической активностью, чем у лиц с ХБ без АО.
3. Наличие в крови более высокого уровня легочного хемокина, регулируемого активацией (PARC) прямо независимо ассоциировано с наличием ХБ на фоне АО у молодых людей 25-44 лет.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертации основана на использовании современных методик клинического, функционально-диагностического и биохимического исследований в обследованных группах лиц, применении статистических методов.

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на VII Съезде терапевтов Сибири (онлайн, 2020), на XV Национальном Конгрессе терапевтов (онлайн, 2020), на XVI Национальном Конгрессе терапевтов (Москва, 2021), на Съезде терапевтов СФО (онлайн, 2022).

Апробация диссертационной работы проведена на межлабораторном семинаре НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН 22 декабря 2022 г.

Внедрение результатов исследования

Диссертационная работа выполнена в рамках бюджетной НИР № АААА-А17-117112850280–2 и гранта РФФИ № 21–15–00022. Материалы и выводы диссертации используются в работе клиники НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, а также – в учебном процессе в программах клинической ординатуры НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 128 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список цитируемой литературы включает 246 источников, в том числе 39 российских и 207 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 9 таблицами и 8 рисунками.

Личный вклад автора

Автором лично проведена статистическая обработка материала, анализ и научная интерпретация полученных результатов. Индивидуально (обзоры) и в соавторстве (оригинальные статьи) написал и опубликовал все печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одномоментное популяционное обследование населения г. Новосибирска. Проведение обследования было одобрено локальным этическим комитетом.

Для построения популяционной выборки использовалась база Территориального Фонда обязательного медицинского страхования лиц 25-44 лет по одному из районов города Новосибирска, типичному по производственной, социальной, популяционно-демографической, транспортной структурам и уровню миграции населения. С помощью генератора случайных чисел была сформирована случайная репрезентативная выборка в количестве 2500 человек. Известно, что молодые возрастные группы относятся к наиболее ригидным в плане отклика, поэтому были применены методы поэтапного эпидемиологического стимулирования: почтовые приглашения, телефонные звонки, информационные сообщения в СМИ. На скрининге было обследовано 1415 человек, из них 670 мужчин (47,3%) и 745 женщин (52,7%, женщины беременные и в декретном отпуске не включались в исследование), отклик составил 56,6%. От всех лиц было получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных.

Скрининг проводила бригада врачей, прошедших подготовку по стандартизованным эпидемиологическим методам скрининг обследований. В программу обследования входили: демографические и социальные данные, опрос о привычке курения и употреблении алкоголя, социально-экономический опрос, диетологический опрос, история хронических заболеваний и употребления медикаментов, кардиологический опрос по Роуз, антропометрия, 3-х кратное измерение артериального давления (АД), спирометрия.

Определение окружности талии (ОТ) производили сантиметровой лентой, накладывая ее горизонтально посередине между нижним краем реберной дуги и крестцовым отделом подвздошной кости. Абдоминальное ожирение регистрировали при ОТ у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см [Alberti K.G. et al., 2009; Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies, 2019].

Курящими (табакокурение) считались лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету в сутки.

Для обнаружения респираторных симптомов использовались опросник ВОЗ на выявление болезней органов дыхания и опросник ECRHS (European Community Respiratory Health Survey). Эпидемиологический диагноз хронического бронхита (ХБ)

устанавливали при наличии кашля с мокротой не менее 3-х месяцев в году или при наличии медицинской истории заболевания. Кроме этого проводилось исследование функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии согласно рекомендациям по выполнению спирометрии на аппарате Spiro USB Micro Medical Limited. Для анализа были выбраны 3 воспроизводимые попытки. Результаты спирометрии фиксировались и обрабатывались компьютерной диагностической программой Spida 5. Для оценки ФВД были отобраны лучшие показатели объема форсированного выдоха за первую секунду, форсированной жизненной ёмкости легких. Калькуляция индексов ФВД проводилась с использованием сравнительных уравнений должных значений (Third National Health and Nutrition Examination Survey – NHANESIII) [Hankinson J.L. et al., 1999].

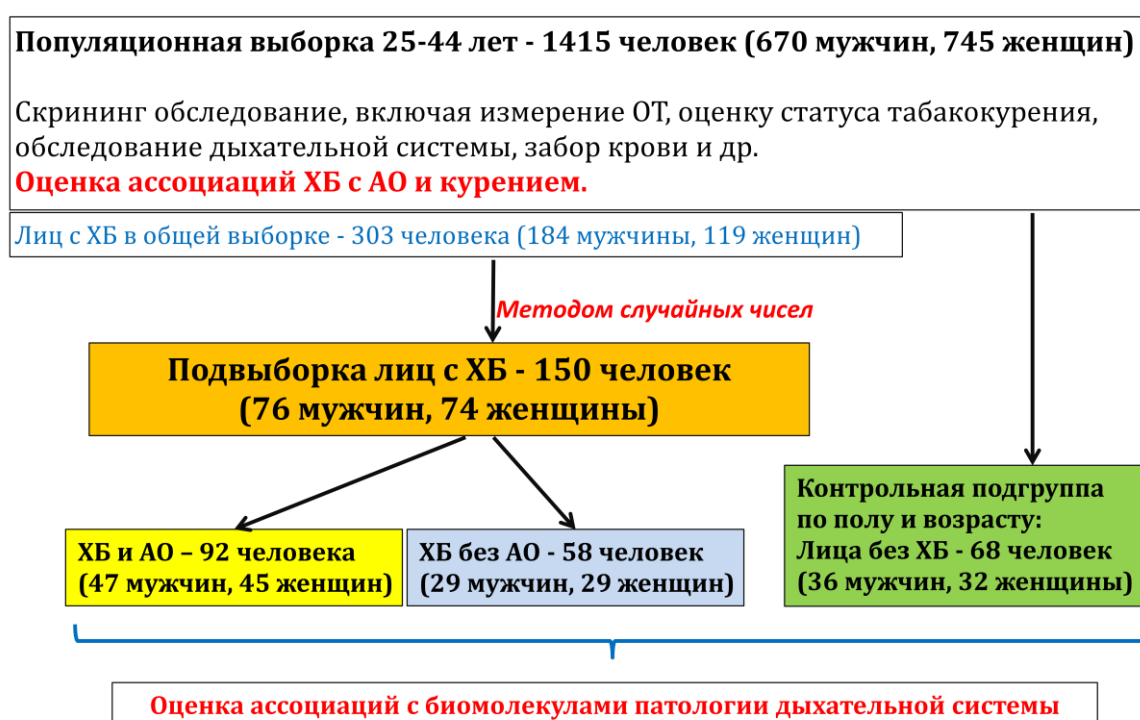


Рисунок 1. Схема исследования.

Для выполнения фундаментальных биохимических исследований из популяционной выборки 1415 человек сначала была отобрана подвыборка из всех лиц с наличием ХБ без обострения заболевания на момент обследования.

Далее, из подвыборки лиц с наличием ХБ методом случайных чисел была отобрана подвыборка лиц из 150 человек (76 мужчин, 74 женщины). Эта подвыборка была разделена на 2 подгруппы: 1) лица с ХБ и с АО – 92 человека (47 мужчин, 45 женщин), и 2) лица с ХБ без АО - 58 человек (29 мужчин, 29 женщин).

Также, методом случайных чисел из популяционной выборки были отобраны лица контрольной группы (по возрасту и полу) без ХБ - 68 человек (36 мужчин, 32 женщины). В целом, дизайн исследования в целом представлен на рисунке 1.

Однократный забор крови из локтевой вены проводился натощак через 12 ч после приема пищи. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на ИФА-анализаторе MULTISCAN определяли уровни сурфактантного протеина А (SP-A) и резистин-подобной молекулы бета (RELM- β) с помощью тест систем ELISA Cusabio Biotech, сурфактантного протеина D (SP-D) и белка-хемокина клеток Клара (CC16) с помощью тест систем ELISA BioVendor, α 1-антитрипсина с помощью тест систем ELISA Immunodiagnostik, легочного хемокина, регулируемого активацией (PARC или CCL18) с помощью тест систем ELISA Ray Biotech.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета программ SPSS (версия 13.0). Полученные данные в таблицах и тексте представлены для категориальных признаков как абсолютные и относительные величины – n (%), в случае непрерывных показателей как Me и [25; 75], где Me – медиана, 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили, в силу ненормального распределения большинства показателей (проверка нормальности распределения критерием Колмогорова-Смирнова). Для оценки различий использовался непараметрический критерий сравнения двух независимых выборок U-критерий Манна-Уитни. Сравнение долевых различий проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона. Оценка ассоциаций признаков оценивалась с помощью множественного логистического регрессионного анализа, который выполнялся с соблюдением следующих условий: зависимая переменная дихотомическая; независимость наблюдений; отсутствие мультиколлинеарности, т.е. ситуаций, когда независимые переменные сильно коррелируют между собой ($r > 0,9$); линейная зависимость между каждой независимой переменной и логарифмом отношения шансов (log odds); независимость остатков. Результаты множественного логистического регрессионного анализа представлены как OR и 95% CI for OR. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность хронического бронхита и его ассоциации с абдоминальным ожирением у мужчин и женщин 25-44 лет

Распространенность ХБ в популяции 25-44 лет г. Новосибирска составила 21,4%, у мужчин 27,5%, у женщин 16,0%, $p < 0,05$ (Таблица 1).

Таблица 1. Распространенность хронического бронхита в обследованной популяции людей 25-44 лет.

Обследованные лица	Хронический бронхит		Всего
	нет	есть	
Мужчины	486 (72.5%)	184 (27.5%)	670 (100%)
Женщины	626 (84.0%)	119 (16.0%)	745 (100%)
Популяция	1112 (78.6%)	303 (21.4%)	1415 (100%)

Согласно данным таблицы 2, в популяции у лиц с АО распространенность ХБ оказалась выше в 1,5 раза, чем у лиц без АО. У женщин с АО распространенность ХБ была выше в 1,9 раза. Статистически значимых различий этого показателя у мужчин с АО не зафиксировано ($p=0.072$), можно указать лишь на сходную тенденцию.

Таблица 2. Распространенность ХБ в зависимости от наличия абдоминального ожирения в популяции 25-44 лет г. Новосибирска

Популяция (n=1415)			Мужчины (n=670)			Женщины (n=745)		
АО (+)	АО (-)	P	АО (+)	АО (-)	P	АО (+)	АО (-)	P
(n=600)	(n=815)		(n=286)	(n=384)		(n=314)	(n=431)	
159 чел. 26.5%	144 чел. 17.7%	<0,001	90 чел. 31.5%	94 чел. 24.4%	0,072	69 чел. 21.8%	50 чел. 11.7%	0,001

На следующем этапе исследования, с целью оценки ассоциации АО с наличием ХБ, мы провели многофакторный логистический регрессионный анализ (таблица 3). Категориальная переменная наличия ХБ была включена в модель в качестве зависимой переменной, а АО, пол, возраст, САД, курение и показатели спирометрии – включены в модель в качестве независимых переменных.

Таблица 3. Многофакторный логистический регрессионный анализ оценки ассоциации абдоминального ожирения с ХБ в популяции 25-44 лет г. Новосибирска

Популяция (n=1415)			Мужчины (n=670)			Женщины (n=745)		
OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
1.830	1.326–2.527	0.0001	1.655	1.069–2.563	0.024	2.130	1.311–3.459	0.002

Нами выявлена значимая ассоциация АО с наличием ХБ в популяции, в том числе и у мужчин, и у женщин (таблица 3). В популяции с ХБ, наряду с АО, также значимо прямо ассоциированы возраст (OR=1.038, CI 1.010-1.067, p=0.008), мужской пол (OR=1.457, CI 1.062-2.001, p=0.020) и курение (OR=6.284, CI 4.242-9.308, p=0.0001). У мужчин с ХБ, наряду с АО, значимо прямо ассоциированы возраст (OR=1.040, CI 1.002-1.080, p=0.039) и курение (OR=7.268, CI 3.981-13.270, p=0.0001). У женщин с ХБ, наряду с АО, значимо прямо ассоциировано только курение (OR=5.230, CI 3.062-8.933, p=0.0001).

Обсуждая полученные результаты важно отметить, что с одной стороны, в патогенезе ХБ играют значимую роль, наряду с курением, генетические факторы, дефицит α 1-антитрипсина, сурфактанта, трансферина, холодный климат, частые инфекции дыхательных путей, а также хронический воспалительный процесс [Журавская Н.С., 2003; Жукова О.В. и соавт., 2015; Борисова Е.П. и соавт., 2014]. С другой стороны, при АО жировая абдоминальная ткань продуцирует большое количество цитокинов и биоактивных медиаторов, вызывая, таким образом, у людей, страдающих АО, провоспалительное состояние, которое возможно связано (причинно-следственная патогенетическая связь) и с повышенным риском развития бронхолегочной патологии [Akrinar E.E. et al., 2012; Vujic T. Et al., 2016].

Полученные нами результаты относительно прямого влияния АО на развитие ХБ у молодых людей до 45 лет не противоречат данным других исследований. Так, Pekkarinen E. и коллеги заключили, что даже незначительное АО у здоровых некурящих взрослых людей ассоциировано с обструктивными изменениями в легких и снижением жизненной емкости легких по данным спирометрии [Pekkarinen E. et al., 2012]. Сходные данные получены Vatrella A. и коллегами при обследовании когорты женщин в Италии [Vatrella A. et al., 2016]. Обсуждая возможный механизм такой ассоциации АО и ХБ важно отметить этиопатогенетический синергизм провоспалительных биомолекул, секретируемых висцеральными адипоцитами при АО, и факторов хронического воспалительного процесса, потенцирующих развитие хронических воспалительных заболеваний, в том числе ХБ [Alexopoulos N. et al., 2014; Borges M.D. et al., 2018].

Клинические особенности хронического бронхита на фоне абдоминального ожирения у мужчин и женщин 25-44 лет

Мы изучили клиническую характеристику в группе лиц с хроническим бронхитом и в контрольной группе (таблица 4). Результаты показали более низкий (на

6%) показатель индекса Тиффно у лиц с ХБ. Лиц с ХБ с нормальным уровнем физической активности было в 2,1 раза меньше, чем в контрольной группе лиц. По другим исследованным клиническим данным разницы между группами не выявлено.

Таблица 4. Клиническая характеристика группы лиц с ХБ и лиц контрольной группы (M±SD)

Показатели	ХБ (n=150)	Контрольная группа (n=68)	p
Возраст, лет	35.4±6.4	35.4±5.9	0.931
ОТ, см	84.4±12.7	86.5±13.8	0.264
САД, мм рт.ст.	118.3±14.4	120.2±15.8	0.332
ДАД, мм рт.ст.	76.3±10.0	78.9±11.2	0.078
ИМТ, кг/м ²	25.4±5.1	26.2±6.5	0.588
ИМТ ≥30, %	20.4	22.1	0.322
Курение, %	35.9	45.3	0.894
ЧСС	73.9±11.1	74.5±13.1	0.595
Индекс Тиффно	81.8±2.7	87.0±2.5	0.043
Физич. активн. >3 час/нед, %	22.9	47.1	0.010

Мы изучили клиническую характеристику в подгруппах лиц с хроническим бронхитом на фоне АО и без него (таблица 5). Результаты показали более высокие показатели САД и ДАД в общей группе лиц с ХБ и АО, в том числе у женщин – в 1,1 раза. Курящих мужчин и женщин с ХБ на фоне АО было в 1,1 и 1,2 раза больше, соответственно, чем мужчин и женщин с ХБ без АО. Лиц с ХБ на фоне АО с нормальной физической активностью оказалось в 1,9 раза больше, чем в группе ХБ без АО (мужчин в 1,7 раза больше, женщин – в 2,0 раза).

Так же в этих подгруппах лиц группах был проведен анализ клинической картины ХБ. Выявлено, что в подгруппе с наличием ХБ и АО, в сравнении с подгруппой без АО, больные значимо чаще жаловались на кашель в течение года, в 1,5 раза чаще испытывали одышку при легкой физической нагрузке и в 2,7 раза чаще при умеренной (2 и 1 балл по шкале mMRS соответственно).

Сравнение индексов функции внешнего дыхания показало, что в подгруппе с АО частота встречаемости пациентов с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) менее 80% была в 1,1 раза выше, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) менее 80% — также в 1,1 раза выше, чем в подгруппе без АО, что отражает влияние АО на функцию легких.

Таблица 5. Клиническая характеристика подгрупп лиц с ХБ на фоне АО и без него (M±SD)

Показатели	ХБ и АО (n=92)			ХБ без АО (n=58)		
	Мужчины	Женщины	Оба пола	Мужчины	Женщины	Оба пола
Возраст, лет	37.8±5.8	38.6±5.0	38.1±5.7	36.3±5.2	36.8±5.4	36.5±5.3
ОТ, см	106.1±10.0*	91.4± 10.3*	99.1±11.3*	84.5±6.1	72.8±6.9	78.7±8.1
САД, мм рт.ст.	130.6±13.2	122.5±15.5*	126.8±15.7*	126.0±10.4	111.1±6.7	119.0±11.4
ДАД, мм рт.ст.	86.0±11.1	79.4±10.1*	82.7±10.1*	83.6±10.1	73.5±7.4	78.2±11.1
ЧСС	76.2±11.0	72.8±11.5	74.5±10.0	72.8±11.1	75.3±11.1	73.8±10.0
ИМТ, кг/м ²	32.3±4.4*	29.2±4.4*	30.5±4.8*	23.4±4.4	22.0±4.1	22.7±3.8
ИМТ >30, %	60.0	34.8	47.9	0	0	0
Курение %	75.5*	50.2*	59.4	67.1	40.1	59.5
Физич. активн. >3 час/нед, %	46.0*	28.5*	35.7*	27.9	14.5	18.5
Индекс Тиффно	80.9±6.2	79.7±5.2	80.3±5.8	86.7±6.5	80.6±7.0	82.9±8.0

Примечание: * — $p < 0,01$ при сравнении с подгруппой ХБ без АО

Концентрации в крови потенциальных биомаркеров заболеваний органов дыхательной системы у мужчин и женщин с ХБ на фоне АО и без него

Мы изучили уровни биомолекул, отражающих функцию дыхательной системы, в группе лиц с хроническим бронхитом и в контрольной группе (таблица 6). Результаты показали, что в группе лиц с ХБ уровень в крови RELM-β был 2,1 раза выше, в сравнении с группой контроля. Полученный результат не противоречит данным других исследований. Так, Angelini D.J. с коллегами показали, что RELM-β продуцируется в избытке эпителиальными, фибробластными и гладкомышечными клетками бронхов и играет роль в ремоделировании дыхательных путей при заболеваниях легких, в частности при астме [Angelini D.J. et al., 2009; Fang C.L. et al., 2015; Le Messurier K.S. et al., 2018]. Поэтому, выявленный нами у лиц с ХБ повышенный уровень в крови RELM-β отражает процесс хронического воспалительного ремоделирования дыхательных путей.

Таблица 6. Концентрации в крови потенциальных биомаркеров заболеваний органов дыхательной системы у лиц с ХБ и контрольной группы (Me [Q25; Q75])

Показатель	ХБ (n=150)	Контрольная группа (n=68)	p
Sp-D, нг/мл	171.7 (130.2; 230.7)	140.2 (73.5; 179.2)	0.203
Sp-A, нг/мл	29.9 (19.8; 40.6)	33.5 (28.8; 38.7)	0.492
А1-Антитрипсин, мг/дл	86.8 (67.1; 103.8)	73.5 (63.1; 92.0)	0.062
PARC, нг/мл	31.5 (23.6; 61.4)	35.3 (22.3; 44.6)	0.882
СС16, нг/мл	76.3 (53.9; 116.5)	93.5 (69.3; 102.6)	0.438
RELM-β, пг/мл	350.5 (241.6; 593.6)	167.5 (102.3; 263.0)	0.0001

Далее, мы изучили уровни биомолекул, отражающих функцию дыхательной системы, в подгруппе лиц с ХБ на фоне АО и без него (таблиц 7). У лиц с ХБ на фоне АО, в том числе у женщин, уровень в крови Sp-A был ниже в 1,2 раза, чем у лиц с ХБ без АО. У лиц с ХБ на фоне АО, в том числе у мужчин, уровень в крови α1-антитрипсина был ниже в 1,2 раза, чем у лиц с ХБ без АО. Также, у лиц с ХБ на фоне АО, в том числе у женщин, уровень в крови СС16 был ниже в 1,4 и 1,6 раза, соответственно, чем у лиц с ХБ без АО. Обсуждая полученный результат важно отметить, что, по данным нескольких исследований, указанные биомолекулы играют протективную (противовоспалительную, иммуномодулирующую) роль в отношении функционирования бронхо-легочной системы [Broeckaert F. et al., 2000; Bergin D.A. et al., 2012; Serban K.A. et al., 2016; Guerra S. et al., 2016; Laicho-Contreras M.E. et al., 2016]. Поэтому, выявленные нами у лиц с ХБ на фоне абдоминального ожирения сниженные содержания в крови Sp-A, α1-антитрипсина и белка клеток Клара отражают более сниженную протективную роль этих биомолекул при сочетании 2-х процессов хронического воспаления, когда действуют и провоспалительные биомолекулы бронхо-легочной системы и провоспалительные цитокины абдоминальных адипоцитов.

Таблица 7. Уровень исследуемых биохимических показателей у лиц с ХБ на фоне абдоминального ожирения и без него (Me [Q25; Q75])

Показатель		ХБ на фоне АО (n=92)	ХБ без АО (n=58)	p
Sp-D, нг/мл	Мужчины	117.2 (132.4; 224.9)	220.8 (132.7; 295.3)	0.124
	Женщины	163.9 (115.6; 209.2)	169.7 (142.4; 217.5)	0.396
	Оба пола	165.8 (125.5; 221.7)	187.9 (141.3; 242.8)	0.100

Показатель		ХБ на фоне АО (n=92)	ХБ без АО (n=58)	p
Sp-A, нг/мл	мужчины	26.1 (10.2; 36.7)	25.5 (18.7; 44.0)	0.428
	женщины	27.3 (19.6; 39.1)	33.5 (30.3; 44.9)	0.022
	Оба пола	26.5 (16.0; 38.6)	32.2 (22.5; 43.9)	0.037
α1-антитрипсин, мг/дл	мужчины	83.1 (66.3; 92.1)	102.9 (87.9; 143.4)	0.000
	женщины	83.6 (65.4; 102.6)	83.4 (63.7; 101.0)	0.752
	Оба пола	83.3 (65.8; 96.5)	98.3 (71.1; 110.4)	0.007
PARC, нг/мл	мужчины	41.6 (28.8; 60.5)	34.2 (25.6; 48.6)	0.082
	женщины	30.6 (23.4; 50.8)	22.7 (16.9; 28.8)	0.006
	Оба пола	34.9 (25.4; 56.5)	27.8 (19.3; 41.4)	0.003
CC16, нг/мл	мужчины	78.6 (46.3; 122.7)	88.7 (55.7; 123.4)	0.514
	женщины	62.7 (47.3; 100.7)	101.2 (66.4; 120.2)	0.007
	Оба пола	68.4 (47.2; 107.4)	93.7 (60.0; 121.5)	0.025
RELMβ, пг/мл	мужчины	351.4 (198.7; 642.6)	457.7 (310.6; 663.9)	0.087
	женщины	321.3 (238.7; 489.2)	308.9 (222.4; 507.9)	0.547
	Оба пола	345.8 (238.0; 577.8)	368.3 (265.5; 598.3)	0.389

С другой стороны, в отношении исследования хемокина PARC нами получен противоположный результат (таблица 7). У лиц с ХБ на фоне АО, в том числе у женщин, уровень в крови PARC был выше в 1,25 и 1,35 раза, соответственно, чем у лиц без АО. Обсуждая полученный результат важно отметить, что, по данным нескольких исследований, уровень этого хемокина в тканях прямо ассоциирован с воспалением и фиброзом [Prasse A. et al., 2006, 2009; Tiev K.P. et al., 2011; Sin D.D. et al., 2011; Pinto-Plata V. et al., 2012; Dilektasli A.G. et al., 2017].

Ассоциации потенциальных биомаркеров заболеваний органов дыхательной системы у людей 25-44 лет с хроническим бронхитом и с наличием абдоминального ожирения

Для изучения ассоциаций биомаркеров заболеваний органов дыхательной системы с наличием ХБ у людей до 45 лет все исследуемые нами биомолекулы были включены в модель многофакторного логистического регрессионного анализа (таблица 8). В качестве зависимой переменной было наличие/отсутствие хронического бронхита, в качестве независимых переменных – исследуемые биомолекулы, а также пол, возраст, курение, АО и САД. Результаты показали, что относительный шанс наличия хронического бронхита у людей 25-44 лет независимо от других факторов

ассоциирован только с повышением в крови RELM-β (ОШ=1.010, 95% ДИ 1.003-1.017, p=0.004). Этот результат подтвердил данные межгруппового сравнения показателей между лицами с ХБ и контрольной группы, представленные в таблице 6.

Таблица 8. Многофакторный логистический регрессионный анализ относительного шанса наличия ХБ в зависимости от исследуемых биомолекул

Показатели	Exp(B)	95,0% С.И. для Exp(B)		P
		нижний	верхний	
Sp-D	1.003	0.991	1.015	0.633
Sp-A	0.996	0.948	1.045	0.856
α1-антитрипсин	1.000	0.992	1.008	0.949
PARC	0.990	0.959	1.021	0.523
CC16	1.002	0.985	1.018	0.853
RELM-β	1.010	1.003	1.017	0.004

Таблица 9. Многофакторный логистический регрессионный анализ относительного шанса наличия АО в зависимости от исследуемых биомолекул

Показатели	Exp(B)	95,0% С.И. для Exp(B)		P
		нижний	верхний	
Sp-D	0.999	0.995	1.003	0.651
Sp-A	0.990	0.969	1.012	0.361
α1-антитрипсин	0.995	0.989	1.001	0.085
PARC	1.018	1.001	1.035	0.043
CC16	0.997	0.992	1.001	0.172
RELM-β	0.999	0.998	1.001	0.279

Для изучения ассоциаций биомаркеров заболеваний органов дыхательной системы с наличием АО у людей до 45 лет все исследуемые нами биомолекулы были также включены в модель многофакторного логистического регрессионного анализа (таблица 9). В качестве зависимой переменной было наличие/отсутствие абдоминального ожирения, в качестве независимых переменных - исследуемые биомолекулы, а также пол, возраст и САД. Результаты показали, что относительный шанс наличия абдоминального ожирения у людей 25-44 лет независимо от других факторов ассоциирован только с повышением в крови PARC (ОШ=1.018, 95% ДИ 1.001-1.035, p=0.043). Этот результат подтвердил данные межгруппового сравнения

показателей между лицами с ХБ на фоне АО и лицами с ХБ без АО, представленные в таблице 7.

Таким образом, изучение содержания PARC в нашем исследовании показало повышение этого показателя у пациентов с наличием хронического бронхита на фоне абдоминального ожирения, а также выявило связь PARC с абдоминальным ожирением. Полученные нами данные согласуются с данными, полученными Hägg D.A. с коллегами, которые выявили связь уровней CCL18 в сыворотке крови с окружностью талии и отношением ОТ к окружности бедер [Hägg D.A. et al., 2009]. Кроме того, Hogling D.E. с коллегами в своей работе показали связь уровней CCL18 в жировой ткани и крови с факторами метаболического риска у женщин. Авторы заключили, что этот белок, выделяемый, в том числе, и адипоцитами, значительно сильнее связан с метаболическими факторами риска, чем другие провоспалительные цитокины, секретируемые адипоцитами (TNF- α , IL-6), и может играть значимую роль в развитии метаболических фенотипов у человека [Hogling D.E. et al., 2016].

Заключение

Заклячая в целом полученные результаты, важно отметить, что в популяции до 45 лет у лиц с АО распространенность ХБ выше, чем у лиц без АО, особенно у женщин. Выявлена значимая независимая прямая ассоциация АО с ХБ в популяции, в том числе, и у мужчин, и у женщин.

Исследованы уровни биомолекул, отражающих функцию дыхательной системы у лиц с ХБ на фоне АО и без него. Показано, что относительный шанс наличия хронического бронхита у людей до 45 лет независимо от пола, возраста, курения, АО и САД ассоциирован с повышением в крови резистин подобных молекул (RELM- β). Также относительный шанс наличия абдоминального ожирения у людей 25–44 лет независимо от пола, возраста и САД ассоциирован с повышением в крови PARC. В целом, изучение содержания PARC выявило повышение этого показателя у пациентов с наличием хронического бронхита на фоне абдоминального ожирения, а также выявило связь PARC с абдоминальным ожирением.

ВЫВОДЫ:

1. Распространенность ХБ в популяции 25-44 лет г. Новосибирска составила 21,4%, у мужчин 27,5%, у женщин 16,0%, $p < 0,05$. В популяции у лиц с АО распространенность ХБ была выше в 1,5 раза, чем у лиц без АО. У женщин с АО распространенность ХБ была выше в 1,9 раза.

2. Выявлена значимая независимая ассоциация АО с ХБ в популяции (OR=1.830, CI 1.326-2.527, p=0.0001), в том числе и у мужчин (OR=1.655, CI 1.069-2.563, p=0.024) и у женщин (OR=2.130, CI 1.311-3.459, p=0.002). В популяции с ХБ, наряду с АО, значимо независимо ассоциированы возраст (OR=1.038, CI 1.010-1.067, p=0.008), мужской пол (OR=1.457, CI 1.062-2.001, p=0.020) и курение (OR=6.284, CI 4.242-9.308, p=0.0001). У мужчин с ХБ, наряду с АО, значимо независимо ассоциированы возраст (OR=1.040, CI 1.002-1.080, p=0.039) и курение (OR=7.268, CI 3.981-13.270, p=0.0001). У женщин с ХБ, наряду с АО, значимо независимо ассоциировано только курение (OR=5.230, CI 3.062-8.933, p=0.0001).
3. У людей 25-44 лет с ХБ и АО, в том числе у женщин, выявлены более высокие показатели САД и ДАД в 1,1 раза, чем у лиц с ХБ без АО. Курящих мужчин и женщин с ХБ на фоне АО было в 1,1 и 1,2 раза больше, соответственно, чем мужчин и женщин с ХБ без АО. Лиц с ХБ на фоне АО с нормальной физической активностью было в 1,9 раза больше, чем в группе ХБ без АО (мужчин в 1,7 раза больше, женщин – в 2,0 раза).
4. У людей 25-44 лет с хроническим бронхитом уровень в крови RELM-β был 2,1 раза выше, в сравнении с группой контроля. У лиц с ХБ на фоне АО, в том числе у женщин, уровень в крови Sp-A был ниже в 1,2 раза, чем у лиц с ХБ без АО. У лиц с ХБ на фоне АО, в том числе у мужчин, уровень в крови α1-антитрипсина был ниже в 1,2 раза, чем у лиц с ХБ без АО. У лиц с ХБ на фоне АО, в том числе у женщин, уровень в крови СС16 был ниже в 1,4 и 1,6 раза, соответственно, чем у лиц с ХБ без АО. У лиц с ХБ на фоне АО, в том числе у женщин, уровень в крови PARC был выше в 1,25 и 1,35 раза, соответственно, чем у лиц без АО.
5. Относительный шанс наличия хронического бронхита у людей 25-44 лет ассоциирован с повышением в крови RELM-β (ОШ=1.010, 95% ДИ 1.003-1.017, p=0.004). Относительный шанс наличия абдоминального ожирения у людей 25-44 лет ассоциирован с повышением в крови PARC (ОШ=1.018, 95% ДИ 1.001-1.035, p=0.043).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Людям в возрасте 25-44 лет при определении повышенной окружности талии необходимо проводить диагностику наличия хронического бронхита с целью раннего эффективного лечения заболевания и профилактики его осложнений.

2. Людям с увеличенной окружностью талии в возрасте 25-44 лет рекомендовано контролировать в крови уровень легочного хемокина, регулируемого активацией (PARC) как потенциального биомаркера раннего развития ХБ на фоне АО.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ СТАТЕЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Куртуков Е.А., Рагино Ю.И. Потенциальные биохимические маркеры хронического бронхита и бронхиальной астмы. Современное состояние проблемы. // Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39 (6): 5–13. doi: 10.15372/SSMJ20190601 (РИНЦ, ВАК)
2. Рагино Ю.И., Куртуков Е.А., Денисова Д.В., Полонская Я.В., Щербакова Л.В. Распространенность хронического бронхита на фоне абдоминального ожирения у молодых людей 25–44 лет г. Новосибирска // Бюллетень сибирской медицины. 2021; 20 (1): 105-111. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-105-111> (WoS, Scopus, РИНЦ, ВАК)
3. Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Щербакова Л.В., Логвиненко И.И., Куртуков Е.А., Денисова Д.В., Рагино Ю.И. Абдоминальное ожирение и уровень маркеров повреждения нижних дыхательных путей у больных хроническим бронхитом. // Профилактическая медицина. 2021. Т. 24. № 5. С. 35-40. DOI: 10.17116/profmed20212405135 (Scopus, РИНЦ, ВАК)
4. Куртуков Е.А., Рагино Ю.И. Потенциальные биохимические маркеры хронического бронхита. // Бюллетень сибирской медицины. 2021; 20 (2): 148–159. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-148-159> (WoS, Scopus, РИНЦ, ВАК)
5. Kashtanova E.V., Polonskaya Y.V., Striukova E.V., Shcherbakova L.V., Kurtukov E.A., Shramko V.S., Stakhneva E.M., Ragino Y.I. Blood levels of indicators of lower respiratory tract damage in chronic bronchitis in patients with abdominal obesity. // Diagnostics 2022, 12, 299. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020299> (WoS Q1)

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АО	абдоминальное ожирение
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ИМТ	индекс массы тела
МС	метаболический синдром

ОТ	окружность талии
ОФВ1	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОШ	отношение шансов (относительный риск)
САД	систолическое артериальное давление
Тиффно индекс	отношение ОФВ1/ФЖЕЛ
ФВД	функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ХБ	хронический бронхит
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
CC16	белок клеток Клара
CCL18	легочный хемокин, регулируемый активацией
PARC	легочный хемокин, регулируемый активацией
RELM- β	резистин подобные молекулы бета
SP-A	сурфактантный протеин А
SP-D	сурфактантный протеин D