

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И МЕХАНИЗМОВ СИСТЕМОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Собко Е.А.<sup>1,2</sup>, Соловьева И.А.<sup>1</sup>, Крапошина А.Ю.<sup>1</sup>, Рязанова Н.Г.<sup>2</sup>,  
Втюрина С.С.<sup>1</sup>, Салмина А.Б.<sup>1</sup>, Демко И.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022 Красноярск, Россия; <sup>2</sup>КГБУЗ «Краевая клиническая больница», 660022 Красноярск, Россия

*Цель — изучить клинические и патофизиологические проявления эндотелиальной дисфункции и структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных бронхиальной астмой (БА) для оптимизации диагностики и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Обследовано 290 человек: 250 больных БА среднетяжелого и тяжелого течения в период обострения и через 12 мес наблюдения и 40 здоровых добровольцев. Функциональное состояние эндотелия при БА нарушено у 63% больных со среднетяжелым и 74% больных с тяжелым течением заболевания, что проявляется снижением эндотелийзависимой вазодилатации в сочетании со статистически значимым повышением уровня sCD31/sPECAM-1 в плазме крови. У больных БА параллельно тяжести заболевания формируются изменения структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, приводящие к диастолической дисфункции.*

*Ключевые слова:* бронхиальная астма; диастолическая дисфункция; эндотелий; системное воспаление.

### RELATIONSHIP BETWEEN ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND MECHANISMS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN LEFT HEART REMODELING IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

<sup>1,2</sup>Sobko E.A., <sup>1</sup>Solov'eva I.A., <sup>1</sup>Kraposhina A.Yu., <sup>2</sup>Ryazanova N.G.,  
<sup>1</sup>Vtyurina S.S., <sup>1</sup>Salmina A.B., <sup>1</sup>Demko I.V.

<sup>1</sup>V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; <sup>2</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Russia

*The aim of the work was to study clinical and pathophysiological features of endothelial dysfunction, structural and functional state of the left heart in patients with bronchial asthma (BA). The study included 290 patients. 250 of them presented with moderate or severe BA during exacerbation and within 12 months after the onset of observation, 40 healthy volunteers served as controls. The endothelial function was disturbed in 63 and 74% of the patients with moderate and severe BA respectively. They showed reduced endothelium-dependent vasodilation in combination with a significant increase of the plasma sCD31/sPECAM-1 level. It is concluded that patients with BA develop structural and functional changes in the left ventricular myocardium proportional to the severity of BA which leads to diastolic dysfunction.*

*Key words:* bronchial asthma; diastolic dysfunction; endothelium; systemic inflammation.

Бронхиальная астма (БА) является глобальной проблемой здравоохранения, что связано с устойчивой тенденцией к росту заболеваемости и социальными потерями при этом заболевании [1, 2]. Современный этап изучения БА отличается поиском чувствительных и специфических биомаркеров, позволяющих усовершенствовать диагностику осложнений БА на ранних стадиях и оптимизировать лечение. Особый интерес представляет изучение аспектов системного воспаления при БА.

Тяжесть течения и прогноз при БА определяются вовлечением в патологический процесс сердца и сосудов, при котором большое значение отводят комплексу факторов: нейрогуморальной активации, дисфункции эндотелия, тесно связанной с системным воспалением, гипоксемией, метаболитами оксидативного стресса, а также кардиотоксическому эффекту симпатомиметиков [3, 4].

Клеточно-молекулярные механизмы формирования эндотелиальной дисфункции достаточно разнообразны, в их числе взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками. Известно, что активированные в результате развития воспаления лейкоциты периферической крови экспрессируют ряд рецепторных молекул, специфически взаимодействующих с клетками эндотелия.

Увеличение экспрессии этих молекул является одной из причин роллинга и адгезии лейкоцитов, повреждения и гибели эндотелиоцитов. В этом контексте мало изучен CD38 — трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый клетками разной природы, в том числе и лейкоцитами [5]. Несубстратным лигандом CD38 является CD31/PECAM-1 — молекула тромбоцитарно-эндотелиоцитарной клеточной адгезии. Роль CD38-CD31 в развитии повреждения эндотелия была предположена F. Malavasi [6] и позже подтверждена у больных гипертонической болезнью, осложненной инсультом, а также у больных ишемической болезнью сердца [7]. При БА указанные аспекты изучены недостаточно.

Несмотря на активное изучение проблемы поражения сердца при БА, в настоящее время нет единого мнения о характере изменений систоло-диастолических отношений, нечетко определены механизмы, обуславливающие структурно-геометрические изменения левого желудочка (ЛЖ) [8, 9].

Цель исследования — изучить клинические и патофизиологические проявления эндотелиальной дисфункции и структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных БА для оптимизации

диагностики и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

## Материал и методы

В исследование включены больные персистирующей БА среднетяжелого и тяжелого течения с длительностью заболевания не менее 6 мес.

Критерии включения: возраст от 18 до 70 лет, установленный диагноз БА, подтвержденная данными спирометрии бронхиальная обструкция, имеющая обратимый характер: прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) 12% и более от исходного уровня после пробы с 400 мкг сальбутамола, возможность правильного использования базисных препаратов, адекватная визуализация структур и камер сердца при проведении эхокардиографического исследования, получение информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие цереброваскулярных заболеваний (острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки); заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС: инфаркт миокарда в анамнезе, коронарная реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия); злокачественные новообразования; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; беременность и лактация; сахарный диабет; БА легкого течения; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Обследовано 290 человек: 250 больных БА среднетяжелого и тяжелого течения в период обострения и через 12 мес наблюдения и 40 здоровых добровольцев.

С учетом степени тяжести заболевания больные были распределены на 3 группы: 1-я группа — БА среднетяжелого течения, 2-я — БА тяжелого течения нестероидозависимая (НСЗБА), 3-я — стероидозависимая БА тяжелого течения (СЗБА). Распределение больных представлено в табл. 1.

Системные глюкокортикостероиды получали 63 пациента 3-й группы в поддерживающей дозе 10 [5; 15] мг в пересчете на преднизолон при длительности гормональной терапии 6 [3; 10] лет. Повышенный индекс массы тела (ИМТ) отмечен у 43,2% больных 1-й группы и 80% пациентов 2-й и 3-й групп. Артериальная гипертензия (АГ) достоверно чаще регистрировалась у

больных 2-й и 3-й групп (НСЗБА и СЗБА) по сравнению с больными 1-й группы (47,3, 69,8 и 21,6% соответственно). У всех больных АГ развилась на фоне БА (медиана длительности развития заболевания 6 [1; 12] лет).

В контрольной группе наблюдалось 40 человек (20 мужчин и 20 женщин; медиана возраста 38 [32; 48] лет).

Изучение анамнеза осуществляли путем анализа медицинской документации (амбулаторные карты, выписки из историй болезни) и опроса больных при амбулаторном осмотре. Оценивали количество дневных, ночных симптомов в сутки, потребность в препаратах неотложной помощи в сутки.

Проходимость бронхов оценивали методом спирометрии с бронходилатационным тестом (400 мкг сальбутамола). Параметры функции внешнего дыхания регистрировали на аппарате общей плетизмографии ErichEger (Германия) с компьютерной спирометрией.

Сосудодвигательную функцию эндотелия исследовали линейным датчиком с фазированной решеткой и частотой сканирования 7 МГц на плечевой артерии (ПА) с помощью ультразвукового аппарата Vivid™ S6 (GSHealthcareUltrasound, Германия) по методике, основанной на измерении диаметра сосуда и скорости кровотока в периферических сосудах и описанной D. Celermajer.

Эхокардиографическое исследование проводили из доступов, рекомендованных American Society of Echocardiography [10, 11], с использованием аппарата цифровой компьютерной сонографии SEQUOIA-512 фирмы Acuson (США) и мультисекторных датчиков секторального типа с частотой сканирования 2,5—3,5 МГц.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью прикладных программ Statistica 6.0. Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q1; Q3], где Q1 — 25-й процентиль, Q3 — 75-й процентиль. Качественные переменные описаны абсолютными значениями в виде процентных долей и их стандартных ошибок. Различия между группами по количественным признакам проводили с использованием критериев Манна—Уитни и Вилкоксона. Различия между группами по качественным признакам проводили с использованием критерия  $\chi^2$ . Для оценки связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена. При значении коэффициента корреляции  $r \geq 0,75$  связь между признаками оценивали как сильную, при коэффициенте  $0,25 < r < 0,75$  — как зависимость средней силы, при  $r \leq 0,25$  — как слабую степень корреляции. Уровень статистической значимости различий принят при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В ранее проведенных нами исследованиях [12, 13] показано увеличение содержания провоспалительных цитокинов интерлейкина 6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) в плазме крови в период обострения БА в сравнении с показателями в контрольной группе. Так, в 1-й группе уровень ИЛ-6, ФНО $\alpha$  составил 2,4 [1,5;5,8]

Таблица 1. Общая характеристика больных БА

Показатель	1-я группа (n = 111)	2-я группа (n = 76)	3-я группа (n = 63)
Пол, n (%):			
мужской	39/35,1	16/21,1	14/22,2
женский	72/64,9	60/78,9	49/77,8
Возраст, годы, Me[Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	42[30;52]	49[44;55]	51[45;56]
Давность забо- левания, годы, Me[Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ]	3[1;10]	11[4;17]	15[9;24]

Примечание. Различия показателей в группах по количественным признакам определяли с использованием критерия Манна—Уитни; различия по качественным признакам — с использованием критерия  $\chi^2$ .

**Таблица 2. Некоторые ультразвуковые показатели ПА у больных БА разной степени тяжести вне обострения заболевания (Ме[Q1;Q3])**

Показатель	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 40)	3-я группа (n = 25)	Контрольная группа (n = 27)	Статистическая значимость различий
Do, мм	0,4 [0,36;0,42]	0,42 [0,37;0,47]*	0,41 [0,38;0,46]*	0,37 [0,34;0,44]	$p_{1-2}=0,112$ ; $p_{1-3}=0,100$ ; $p_{2-3}=0,932$
D <sub>1</sub> , мм	0,42 [0,37;0,47]	0,44 [0,37;0,48]	0,46 [0,41;0,47]	0,44 [0,38;0,48]	$p_{1-2}=0,586$ ; $p_{1-3}=0,188$ ; $p_{2-3}=0,371$
ЭЗВД, %	9,2 [0,46;18,01]	7,1 [4,2;11,9]*	7,3 [2,4;13,6]*	11,1 [8,5;18,5]	$p_{1-2}=0,518$ ; $p_{1-3}=0,588$ ; $p_{2-3}=0,870$
ЭНВД, %	9,2 [3,5;15,6]*	8,7 [4,2;18,6]*	10,9 [3,6;15,7]*	20,2 [12,1;22,02]	$p_{1-2}=0,540$ ; $p_{1-3}=0,542$ ; $p_{2-3}=0,936$

Примечание. Различия показателей рассчитаны с использованием критерия Манна—Уитни. \* — достоверные ( $p < 0,05$ ) различия показателей во всех группах с показателями в контрольной группе. ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; ЭНВД — эндотелийнезависимая вазодилатация.

и 13,2 [7,4;24,8] пг/мл соответственно, во 2-й группе — 3,1 [1,9;4,1] и 20,6 [11,0;45,6] пг/мл соответственно, в 3-й — 3,7 [1,7;5,7] и 20,6 [12,0;50,0] пг/мл соответственно, в контрольной группе — 1,6 [0,7;4,5] и 7,4 [2,8;10,8] пг/мл. Через 12 мес регистрировалось снижение содержания ИЛ-6 во всех группах, тогда как уровень ФНО $\alpha$  оставался повышенным по сравнению с показателями в контрольной группе. Уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови был повышен как в период обострения, так и через 12 мес наблюдения у больных 2-й и 3-й групп в сравнении с показателями в контрольной группе. Наиболее высокая концентрация СРБ в период обострения зарегистрирована в 3-й группе — 3 [1,5;4,6] мг/л [12, 13].

Независимо от периода обследования во всех группах наблюдалось повышение экспрессии CD38 на лимфоцитах крови в сравнении с показателями в контрольной группе, наибольшая экспрессия CD38 отмечена в период обострения в 3-й группе [12, 13]. Не выявлено значимых различий экспрессии CD38 на лимфоцитах крови в зависимости от наличия или отсутствия АГ. Косвенным подтверждением роли провоспалительных цитокинов в регуляции экспрессии CD38 на лимфоцитах крови является установление положительной корреляционной связи экспрессии CD38 на лимфоцитах периферической крови и уровня ИЛ-6 в плазме крови ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,035$ ) в период обострения в 3-й группе.

Увеличение экспрессии CD38 на лимфоцитах периферической крови при БА может являться хорошим индикатором активности иммунного воспаления [14, 15], что подтверждается наличием корреляционной связи клинических симптомов БА (частота дневных приступов удушья, потребность в  $\beta_2$ -агонистах) и экспрессии CD38 на лимфоцитах периферической крови ( $r = 0,45$  и  $r = 0,42$  при  $p < 0,05$ ) в период обострения у больных 3-й группы, а с учетом данных о возможности реализации CD38-CD31-взаимодействий — и маркером развития дисфункции и повреждения эндотелия.

Одним из системных проявлений БА является эндотелиальная дисфункция, развивающаяся в ответ на воздействие ряда патогенетических повреждающих факторов.

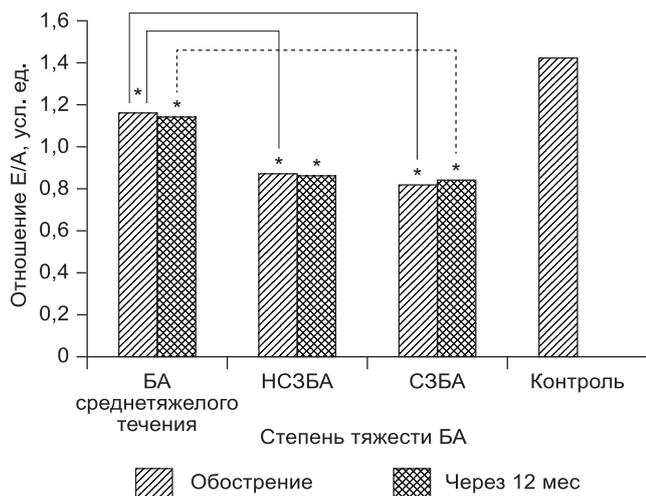
При оценке вазодилатации при пробе с гиперемией у больных БА вне обострения заболевания установлено, что на пике пробы процент изменения диаметра ПА по сравнению с исходным во 2-й и 3-й группах был меньше, чем в контрольной группе (табл. 2).

У больных 1-й группы зарегистрирована тенденция к снижению ЭЗВД по сравнению с показателем в контрольной группе ( $p = 0,091$ ). В то же время при одинаковом увеличении сдвигового стимула чувствительность ПА к напряжению сдвига и ЭЗВД у больных 2-й и 3-й групп была ниже, чем в контрольной группе. При оценке нитроглицерининдуцированной вазодилатации (ЭНВД) на 5-й минуте пробы установлено ее снижение во всех группах по сравнению с показателем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Недостаточная реакция в ответ на пробу с реактивной гиперемией — РГ (ЭЗВД  $< 10\%$ ) наблюдалась чаще у пациентов с БА и АГ, чем у больных без АГ (79,2 и 49,3% соответственно,  $\chi^2 = 10,4$ ,  $p < 0,001$ ) и в контрольной группе (38%,  $p < 0,001$ ). У больных с нормальным артериальным давлением (АД) сниженная реакция сосудистого тонуса при РГ не отличалась от таковой в контрольной группе (49,3 и 38% соответственно,  $p = 0,489$ ). Недостаточный ответ на нитраты (ЭНВД  $< 19\%$ ) встречался с одинаковой частотой у пациентов с БА и АГ и больных БА с нормальным АД ( $\chi^2 = 1,34$ ,  $p = 0,247$ ). В обеих группах частота обнаружения сниженной реакции на нитроглицерин была достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,01$ ). Не установлено различий показателей ЭЗВД в зависимости от ИМТ: при ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> — 8,2 [4,9;12,7], при ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> — 7,9 [2,6;15,1] ( $p = 0,457$ ). Также не выявлено различий показателей ЭНВД: при ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> — 10,3 [4,8;16,8], при ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> — 11,1 [4,9;17,7] ( $p = 0,791$ ).

Исследование показало, что нарушение вазорегулирующей функции эндотелия выявляется и вне обострения БА, нарастает с тяжестью течения заболевания; максимально выраженные изменения отмечаются при сочетании БА с АГ. Вместе с тем установлено, что нарушение активности сосудистой стенки у больных БА предшествует формированию АГ и может являться фактором, способствующим развитию, что отмечено и в других исследованиях [16].

Кроме того, наличие повреждения эндотелия у больных БА среднетяжелого и тяжелого течения подтверждено повышенным уровнем sCD31/sPECAM-1 в плазме крови во всех исследуемых группах по сравнению с показателем в контрольной группе. Согласно полученным результатам, не наблюдалось статистически значимых различий уровня sCD31/sPECAM-1 в плазме крови в зависимости от наличия или отсутствия АГ: у



**Показатели диастолической функции левого желудочка у больных бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в период обострения и через 12 мес вне обострения.**

Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Манна—Уитни и Вилкоксона. \* — достоверность различий между исследуемыми группами и контролем при  $p < 0,05$ .

пациентов с БА и АГ уровень sCD31 составил 78,1 [63,7; 84,8], у больных БА с нормальным АД — 74,1 [61,9; 89,9] ( $p = 0,921$ ); ИМТ: при ИМТ  $< 25 \text{ кг/м}^2$  уровень sCD31 в плазме крови составил 69,1 [60,8; 85,2], при ИМТ  $> 25 \text{ кг/м}^2$  — 76,3 [64,1; 89,1] ( $p = 0,322$ ).

Таким образом, полученные результаты показывают, что развитие эндотелиальной дисфункции у больных БА может формироваться при отсутствии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Наиболее значимыми факторами, обуславливающими развитие эндотелиальной дисфункции у больных БА, являются персистирующее воспаление и бронхиальная обструкция, что подтверждается корреляционной связью уровня провоспалительных цитокинов, sCD31/sPECAM-1 в плазме крови, экспрессии CD38 на лимфоцитах крови, параметров функции внешнего дыхания и показателей вазорегулирующей функции эндотелия. Так, в период обострения во 2-й группе выраженность эндотелиального повреждения в виде повышения активности sCD31/sPECAM-1 была отрицательно связана со снижением показателя ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,05$ ) и положительно — с уровнем экспрессии CD38 на лимфоцитах периферической крови ( $r = 0,43$ ,  $p = 0,041$ ). В 3-й группе больных в период обострения также зарегистрирована умеренной силы положительная корреляционная связь экспрессии CD38 на лимфоцитах периферической крови и маркера эндотелиальной дисфункции sCD31/sPECAM-1 ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,033$ ).

Известно, что диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) является наиболее ранним маркером миокардиального фиброза и повышенной ригидности стенок ЛЖ [17]. При анализе трансмитрального кровотока установлено, что для всех пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА независимо от периода наблюдения было характерно наличие признаков диастолической дисфункции ЛЖ по сравнению с показателями

в контрольной группе ( $p < 0,005$ ), что выражалось в уменьшении отношения линейных скоростей кровотока фазы раннего и позднего наполнения желудочка во время диастолы — E/A (см. рисунок). При наблюдении за динамикой изменения отношения E/A у больных БА в период обострения обнаружено снижение этого показателя параллельно тяжести заболевания; различия статистически достоверны у больных 1-й и 2-й групп ( $p = 0,013$ ) и 1-й и 3-й групп ( $p = 0,004$ ). При обследовании через 12 мес также отмечено снижение показателя диастолической функции (E/A), усугубляющееся с тяжестью течения заболевания; различия статистически достоверны у больных 1-й и 2-й групп, 1-й и 3-й групп ( $p = 0,021$  и  $p = 0,024$  соответственно). При индивидуальном анализе показано, что диастолическая дисфункция в период обострения несколько чаще регистрировалась во 2-й группе — у 31 ( $15,2 \pm 2,5\%$ ) пациента против 17 ( $8,3 \pm 1,9\%$ ) пациентов в 1-й группе ( $\chi^2 = 11,31$ ,  $p < 0,001$ ). Статистически значимых различий показателей во 2-й и 3-й группах не установлено ( $\chi^2 = 0,96$ ,  $p = 0,327$ ).

Таким образом, бронхиальная обструкция вносит значительный вклад в развитие диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, что подтверждается наличием отрицательных корреляционных связей ОФВ<sub>1</sub>, жизненной емкости легких и E/A ( $r = -0,31$ ,  $r = -0,30$ ,  $p < 0,03$ ). Более того, установлены отрицательные корреляционные связи уровня СРБ в плазме крови и показателя А ( $r = -0,49$ ,  $p = 0,026$ ), уровня sCD31 в периферической крови и показателя Е ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,029$ ), что свидетельствует о значимой роли воспаления и эндотелиальной дисфункции в формировании нарушения релаксационных способностей миокарда ЛЖ.

Повышение уровня провоспалительных факторов приводит к повреждению сосудистого эндотелия, что способствует развитию эндотелиальной дисфункции и появлению растворимой формы PECAM-1 — sCD31/sPECAM-1 — в периферической крови. Дальнейшие события могут быть связаны как с взаимодействием активированных цитокинпродуцирующих CD38<sup>+</sup> лимфоцитов периферической крови с CD31<sup>+</sup> эндотелиальными клетками, так и с взаимодействием CD38<sup>+</sup> лимфоцитов с sCD31 в плазме периферической крови. Эндотелиальная дисфункция нарушает эндотелийзависимый механизм регуляции механических свойств сосудистой стенки. При БА даже кратковременная бронхиальная обструкция и гипоксемия с одновременным воздействием факторов воспаления могут приводить к повреждению сосудистого эндотелия, и это регистрируется на ранних стадиях заболевания. Прогрессирование БА с развитием значительных изменений в бронхиальном дереве и более выраженным повреждающим действием гипоксемии в сочетании с медиаторами воспаления усугубляет эндотелиальное повреждение и приводит к формированию диастолической дисфункции ЛЖ. Расчет отношения шансов (ОШ) позволил выделить наиболее значимые факторы, влияющие на развитие диастолической дисфункции ЛЖ у больных среднетяжелой и тяжелой БА. Для математического

описания рассчитывали ОШ, которое показывает во сколько раз вероятность определенного исхода больше у больных с отсутствием диастолической дисфункции ЛЖ по сравнению с группой с наличием диастолической дисфункции ЛЖ. Согласно полученным данным, основным патогенетическим фактором диастолической дисфункции у больных БА среднетяжелого и тяжелого течения является снижение показателя ОФВ<sub>1</sub> более чем на 10% от должного (ОШ = 2,06 [1,14; 3,45]).

## Выводы

У больных среднетяжелой и тяжелой (нестероидозависимой и стероидозависимой) бронхиальной астмой вне зависимости от периода обследования наблюдается повышение экспрессии CD38 на лимфоцитах перифе-

рической крови; наибольшая экспрессия CD38 регистрируется в период обострения у больных стероидозависимой бронхиальной астмой, что соответствует повышению уровня несубстратного лиганда CD38 — sCD31/sPECAM-1 — в плазме крови.

Функциональное состояние эндотелия при бронхиальной астме нарушено у 63% больных со среднетяжелым и 74% больных с тяжелым течением заболевания, что проявляется снижением эндотелийзависимой вазодилатации в сочетании со статистически значимым повышением уровня sCD31/sPECAM-1 в плазме крови.

У больных бронхиальной астмой параллельно тяжести заболевания формируются изменения структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, приводящие к диастолической дисфункции.

## Сведения об авторах:

**Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого**

*Кафедра внутренних болезней № 2 с курсом ППО*

Собко Елена Альбертовна — д-р мед. наук, доцент кафедры; зав. отделением аллергологии, sobko29@mail.ru

Соловьева Ирина Анатольевна — ассистент кафедры; solovieva.irina@inbox.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры; angelina-maria@inbo x.ru

Демко Ирина Владимировна — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой; demko64@mail.ru

*Кафедра биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии*

Салмина Алла Борисовна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой; allasalmina@mail.ru

Втюрина Светлана Сергеевна — студентка 6-го курса, elma-06@mail.ru

*Краевая клиническая больница, Красноярск*

Рязанова Наталья Геннадьевна — канд. мед. наук, врач отделения функциональной диагностики, cordaron@yandex.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. *Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы*. М.: Атмосфера; 2007.
2. *Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2011 [Accessed December 2011]. Available at: www.ginasthma.org*
3. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А. Клинико-функциональная оценка артериальной ригидности при бронхиальной астме. *Клиническая медицина*. 2007; 85 (6): 31—6.
4. Schanen J.G., Iribarren C.R., Shahar E. et al. Asthma and incident cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Thorax*. 2005; 60 (8): 633—8.
5. Higashida H., Salmina A.B., Olovyannikova R.Y. et al. Cyclic ADP-ribose as a universal calcium signal molecule in the nervous system. *Neurochem. Int.* 2007; 51: 192—9.
6. Malavasi F., Deaglio S., Funaro A. et al. Evolution and function of the ADP Ribosyl Cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *Physiol. Rev.* 2008; 88: 841—86.
7. Инжутова А.И., Салмина А.Б., Петрова М.М. и др. Роль CD38 в межклеточных взаимодействиях при эндотелиальной дисфункции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008; 145 (6): 648—52.
8. Ефремова Е.В., Шутов А.М., Сабитов И.А. Коморбидность и приверженность к лечению при хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2013; 1: 40—6.
9. Отрохова Е.В. Новый подход к оценке диастолической функции левого желудочка. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2006; 4: 81—95.
10. Henry W.L. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation*. 1980; 62 (5): 212—34.
11. Sahn D.J., Maria A.D., Kisslo J. et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978; 58 (6): 1072—83.
12. Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Ищенко О.П., Демко И.В., Салмина А.Б., Бураков А.Ю., Пругова В.Л. Артериальная дисфункция и системное воспаление у больных бронхиальной астмой. *Российский аллергологический журнал*. 2012; 1: 42—9.
13. Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Ищенко О.П., Демко И.В., Салмина А.Б., Крапошина Л.В. Взаимосвязь клинико-функциональных параметров, системного воспаления в развитии артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2013; 47: 26—30.

14. Scalzo-Inguanti K., Plebanski M. CD38 identifies a hypo-proliferative IL-13-secreting CD4+ T-cell subset that does not fit into existing naive and memory phenotype paradigms. *Eur. J. Immunol.* 2011; 41 (5): 1298—308.
15. Собко Е.А., Рязанова Н.Г., Демко И.В., Крапошина А.Ю., Чубарова С.В., Ищенко О.П. Оценка клинико-функционального статуса и артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой. *Сибирское медицинское обозрение*. 2011; 1: 44—8.
16. Большакова Н.И., Терещенко Ю.А., Тимошенко К.В. Ремоделирование и диастолическая функция миокарда левого желудочка при поздней тяжелой бронхиальной астме. *Аллергология и иммунология*. 2008; 1: 9—10.
17. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Методические аспекты применения доплер-эхокардиографии в диагностике диастолической функции левого желудочка. *Сердечная недостаточность*. 2000; 2: 66—70.

## REFERENCES

1. Chuchalin A.G. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Moscow: Atmosfera; 2007. (in Russian)
2. *Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2011 [Accessed December 2011]. Available at: www.ginasthma.org*
3. Brodskaya T.A., Gel'tser B.I., Nevzorova V.A. Clinico-functional evaluation of arterial rigidity in bronchial asthma. *Klinicheskaya meditsina*. 2007; 85 (6): 31—6. (in Russian)
4. Schanen J.G., Iribarren C.R., Shahar E. et al. Asthma and incident cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Thorax*. 2005; 60 (8): 633—8.
5. Higashida H., Salmina A.B., Olovyannikova R.Y. et al. Cyclic ADP-ribose as a universal calcium signal molecule in the nervous system. *Neurochem. Int.* 2007; 51: 192—9.
6. Malavasi F., Deaglio S., Funaro A. et al. Evolution and function of the ADP Ribosyl Cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *Physiol. Rev.* 2008; 88: 841—86.
7. Inzhutova A.I., Salmina A.B., Petrova M.M. et al. The role of CD38 in the cell-cell interactions in endothelial dysfunction. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2008; 145 (6): 648—52. (in Russian)
8. Efremova E.V., Shutov A.M., Sabitov I.A. Comorbidity and adherence to treatment in chronic heart failure. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2013; 1: 40—6. (in Russian)
9. Otrokhova E.V. A new approach to the assessment of the left ventricular diastolic function. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2006; 4: 81—95. (in Russian)

10. Henry W.L. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation*. 1980; 62 (5): 212—34.
11. Sahn D.J., Maria A.D., Kisslo J. et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978; 58 (6): 1072—83.
12. Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Ishchenko O.P., Demko I.V., Salmina A.B., Burakov A.Yu., Prugova V.L. Arterial dysfunction and systemic inflammation at patients with bronchial asthma. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2012; 1: 42—9. (in Russian)
13. Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Ishchenko O.P., Demko I.V., Salmina A.B., Kraposhina L.V. The relationship of clinical and functional parameters of systemic inflammation in the development of arterial stiffness in patients with bronchial asthma. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2013; 47: 26—30. (in Russian)
14. Scalzo-Inguanti K., Plebanski M. CD38 identifies a hypo-proliferative IL-13-secreting CD4<sup>+</sup> T-cell subset that does not fit into existing naive and memory phenotype paradigms. *Eur. J. Immunol.* 2011; 41 (5): 1298—308.
15. Sobko E.A., Ryazanova N.G., Demko I.V., Kraposhina A.Yu., Chubarova S.V., Ishchenko O.P. Evaluation of clinical and functional status and arterial rigidity at patients with bronchial asthma. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2011; 1: 44—8. (in Russian)
16. Bol'shakova N.I., Tereshchenko Yu.A., Timoshenko K.V. Remodeling and diastolic function of the left ventricular myocardium in late severe asthma. *Allergologiya i immunologiya*. 2008; 1: 9—10. (in Russian)
17. Ovchinnikov A.G., Ageev F.T., Mareev V.Yu. Methodological aspects of using of Doppler echocardiography in the diagnosis of the left ventricular diastolic function. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2000; 2: 66—70. (in Russian)

Поступила 20.05.14  
Received 20.05.14

© КОЛЛЕКТИВ АТОРОВ, 2014  
УДК 616-006.448-018.1-092:612.017.1]-07

## РОЛЬ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ

*Смирнова О.В., Манчук В.Т., Агилова Ю.Н.*

ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» СО РАМН, 660022 Красноярск

*Цель. Изучение клеточного и гуморального иммунитета при миеломной болезни — МБ (G-варианта) для определения роли клеточного иммунитета в прогрессировании заболевания.*

*Материал и методы. В группу изучения было включено 97 больных МБ (G-вариант) и 125 практически здоровых добровольцев, сопоставимых с больными по полу и возрасту. Оценку клеточного и гуморального иммунитета проводили при поступлении больных до начала патогенетического лечения. При исследовании иммунного статуса применяли метод непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител к CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>. Концентрацию иммуноглобулинов (Ig) — IgA, IgM, IgE и IgG — в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 7.0 (StatSoft, США). Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>). Качественные переменные представлены в абсолютных значениях и в процентах. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.*

*Заключение. У больных МБ развивается комбинированный вторичный T- и B-клеточный иммунодефицит. По мере прогрессирования заболевания усугубляется дисбаланс CD4<sup>+</sup> и цитотоксических лимфоцитов, нарастают признаки недостаточности B-лимфоцитарного звена. Уровень нормальных киллеров снижается на всех стадиях заболевания. Повышение концентрации IgG на всех стадиях болезни по сравнению с показателями в контрольной группе является идентифицирующим признаком и подтверждает диагноз МБ (G-вариант).*

*Ключевые слова:* клеточный иммунитет; гуморальный иммунитет; иммунодефицит; миеломная болезнь.

### THE ROLE OF CELL-MEDIATED IMMUNITY IN PROGRESSION OF MYELOMA DISEASE

*Smirnova O.V., Manchuk V.T., Agilova Yu.N.*

Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russia

*The aim of the work was to study the role of cellular and humoral immunity in progression of myeloma disease (MD). The study included 97 patients and 125 age and sex-matched healthy volunteers. The state of cell-mediated and humoral immunity was evaluated at admission, before the pathogenetic treatment, by indirect immunofluorescence technique using anti-CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup> monoclonal antibodies. Serum IgA, IgM, IgE, IgG were measured by immunoenzymatic assay. The results were analysed using Statistica 7.0 (StatSoft, USA) program. The quantitative values are expressed as the median (Me) and interquartile range (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>). Qualitative variables are presented as absolute values and percentage. The critical statistical significance level was taken as 0.05. The patients with MD developed combined secondary T, B-cell immunodeficiency. The disbalance between CD4<sup>+</sup> cells and cytotoxic lymphocytes as well as signs of B-lymphocyte deficit increased with the progress of the disease. The number of NK-cells decreased at all stages of the disease. A rise in the serum level of IgG at all stages compared with control is an identifying sign confirming diagnosis of G-variant of myeloma disease.*

*Key words:* cell-mediated immunity; humoral immunity in the G-variant of myeloma disease.

Миеломная болезнь (МБ) — злокачественный гемобластоз, относящийся по REAL классификации к лимфоидным новообразованиям. Несмотря на то что болезнь является опухолью низкой степени злокачественности, средняя продолжительность жизни пациента после установления диагноза не превышает 5 лет. К основ-

ным проявлениям заболевания относятся инфильтрация костного мозга плазматическими клетками и избыточный синтез ими моноклонального иммуноглобулина (М-протеина), который вызывает остеолитическое поражение костей и развитие почечной недостаточности. В зависимости от класса избыточно продуцируемого им-