

УДК 616.248: 616-056.52-08

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОКИНОВ
ПРИ СОЧЕТАНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ОЖИРЕНИЯ

Е.Л. ЛАЗУТКИНА*, Л.М. МУЗЫЧЕНКО**, Д.Д. ЦЫРЕНДОРЖИЕВ***,
Ю.С. ЛАНДЫШЕВ*, Л.Д. СИДОРОВА****

В статье представлены результаты исследования роли про- и противовоспалительных цитокинов в механизмах развития бронхиальной астмы у больных с ожирением.

Ключевые слова: бронхиальная астма, воспаление, ожирение, цитокины.

На фоне роста заболеваемости и смертности, связанной с *бронхиальной астмой* (БА), увеличивается распространенность сочетания данного заболевания с *ожирением* (ОЖ). Однако работы, посвященные исследованию особенностей развития заболеваний бронхолегочной системы и, в том числе, БА у пациентов с ОЖ, немногочисленны. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что БА у лиц, страдающих ОЖ, протекает тяжелее, чем при *должной массе тела* (ДМТ) [1,3,4].

Увеличение массы тела свыше 30% многими авторами рассматривается как независимый фактор риска развития тяжелой формы БА не только у детей, но и у взрослых. В то же время при снижении массы тела у этой категории больных улучшается функция легких и состояние здоровья в целом [14].

Согласно современным представлениям, ОЖ ассоциируется с хронически вялотекущим воспалительным процессом, в генезе которого большую роль играют как провоспалительные цитокины, в том числе продуцируемые клетками жировой ткани (ИЛ-6, ФНО-α) [7], так и увеличение синтеза острофазовых белков [8]. Нарушения липидного обмена атерогенной направленности также приводят к усилению продукции гепатоцитами белков, принимающих участие в процессах воспаления и атерогенеза: С-реактивного белка, фибриногена, сывороточного амилоида А [10].

Слабое представление о патогенетических и клинических особенностях течения БА на фоне ОЖ значительно затрудняет лечение этой категории больных. В связи с этим, пациенты с ОЖ, возможно, пополняют все увеличивающееся число больных с резистентной к терапии формой БА. Отсюда изучение клинко-патогенетических особенностей БА у больных с ОЖ, уточнение механизмов развития и прогрессирования данной патологии позволит обосновать дифференцированные и рациональные подходы к медикаментозной и немедикаментозной терапии.

Цель исследования – изучение роли про- и противовоспалительных цитокинов при синтропии БА и алиментарного ожирения.

Материалы и методы исследования. Всего обследовано 77 больных со смешанной (инфекционно-зависимой, атопической) формой БА, средней степени тяжести персистирующего течения в стадии обострения, проходивших курс лечения в клинике Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН и Амурской областной клинической больнице.

Диагноз БА ставился согласно Международной классификации болезней X пересмотр (МКБ – 10) и Global initiative for asthma... (GINA 1992;2006), с учетом типичной клинической картины заболевания, данных аллергологического анамнеза, наследственной предрасположенности, результатов клинических, функциональных и аллергологических методов исследования.

Помимо общеклинических методов исследования для определения степени и типа ожирения, а также морфотипа проводилось антропометрическое обследование. Степень ожирения оценивали по росту-весовому *индексу Кетле* (ИК). Классификацию массы тела проводили согласно критериям Международной группы по ожирению (IOTF) (WHO, 1997), при этом ДМТ соответствовал ИК равный 18,5-24,9, *избыточной массе тела* (ИМТ) – ИК=25-29,9, ОЖ 1-2 ст. – ИК=30-39,9. Тип ожирения оценивали по индексу обхват талии/обхват бедер (ОТ/ОБ). Для абдоминального типа ожирения характерны величины, равные или превы-

шающие 0,8-0,85 у женщин и 0,9-1,0 у мужчин соответственно, для гиноидного типа ожирения эти показатели были меньше 0,8 – у женщин и 0,9 – у мужчин. Проводилась экспертная оценка топографии расположения жира: равномерное, абдоминальное, гиноидное, гипотиреоидное, кушингоидное, липодистрофическое.

В зависимости от индекса массы тела все пациенты были разделены на 2 группы:

I группа – больные БА с *должной массой тела* (БА с ДМТ, ИК=18,5-24,9) – 35 человек возрасте от 24 до 58 лет (средний возраст 43,1±2,3года), из них женщин – 19 (54,3%) человека, мужчин – 16 (45,7%);

II группа – больные БА с алиментарным ожирением 1-2 ст. (БА с ОЖ, ИК=30-39,9) – 42 человека в возрасте от 26 до 58 лет (средний возраст – 44,7±1,5 лет), из них женщин – 25 человек (59,5%), мужчин – 17 (40,5%).

В качестве контрольной группы были обследованы 20 практически здоровых лиц с ДМТ в возрасте от 30 до 49 лет.

В исследование не включались: а) пациенты моложе 20 и старше 60 лет; б) больные с легким интермиттирующим, персистирующим и тяжелым течением БА, согласно критериям GINA (1992, 2006); в) больные нейро-эндокринными формами ожирения, обострением сопутствующих хронических заболеваний, сахарным диабетом.

Содержание цитокинов ИЛ-1β (кат. №K050), ИЛ-4 (кат. №K080), ИЛ-6 (кат. №K040) и ФНО-α (кат. №K020) в сыворотке крови определялось иммуноферментным методом с использованием реагентов ProCon («Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия) согласно инструкции соответствующих наборов. Все измерения проводили с помощью автоматического вертикального фотометра «Multiscan MCC 340» при длине волны 450 нм, устанавливая нулевое поглощение по лунке со стандартом 0. Количественное содержание цитокинов в сыворотке выражали в пкг/мл.

Статистическую обработку данных проводили методами параметрической статистики с использованием *t* критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали, что БА при ДМТ сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α. Так, в сыворотке крови здоровых доноров содержание ИЛ-1β варьировало от 38,4 пкг/мл до 56,3 пкг/мл и в среднем составило 48,3±3,15 пкг/мл. При этом у больных БА с ДМТ содержание ИЛ-1β в среднем составило 123,6±17,9 пкг/мл, что было в 2,5 раза выше, чем в контроле ($p<0,05$). В группе больных БА+ОЖ содержание данного цитокина в среднем составило 169,9±25,2 пкг/мл, что было соответственно в 1,37 и 3,5 ($p<0,001$) раза выше, чем у больных БА+ДМТ и у здоровых доноров (контроль) (рис. 1).

В сыворотке крови здоровых доноров содержание ФНО-α варьировало от 29,3 пкг/мл до 61,4 пкг/мл и в среднем составило 53,5±2,5 пкг/мл. В обеих сравниваемых группах больных содержание ФНО-α достоверно превышало контрольные значения. Так, содержание ФНО-α у больных БА с ДМТ в среднем составило 163,9±19,4 пкг/мл, а у пациентов БА с ОЖ – было максимально высоким и достигало в среднем до 240,4±53,4 пкг/мл ($p<0,001$) (рис. 1).

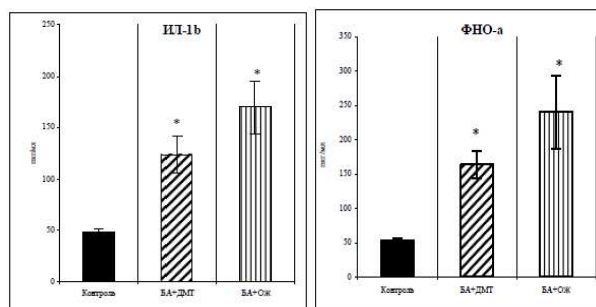


Рис. 1. Содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α в сыворотке крови больных БА с ДМТ и ОЖ.

* – $p<0,001$ по сравнению с контрольной группой.

Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови лиц контрольной группы в среднем составило 61,3±4,5 пкг/мл. У больных БА с ДМТ содержание данного цитокина превышало контрольное

* ГОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия Росздрава, г. Благовещенск, ул. Горького, 95, 675000, e-mail: amurlaz@mail.ru

** НИИ молекулярной биохимии и биофизики СО РАМН, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2, 630117.

*** НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14, 630091.

**** ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, 630091, e-mail: tsdon@mail.ru.

значение и в среднем составило $72,03 \pm 14,5$ пкг/мл. У больных БА с ОЖ содержание ИЛ-6 значительно варьировало у каждого конкретного больного – от 30,8 до 522,5 пкг/мл. При этом у 28,4% больных БА с ОЖ содержание ИЛ-6 укладывалось в пределах контрольных значений, а у остальных пациентов уровень данного цитокина превышал от 1,5 до 7,8 раза. Среднее значение ИЛ-6 в этой группе больных составило $135,8 \pm 40,7$ пкг/мл ($p < 0,05$) (рис. 2).

Что касается противовоспалительного цитокина – ИЛ-4, то его содержание в контрольной группе в среднем составило $53,2 \pm 9,7$ пкг/мл. В то же время, в отличие от провоспалительных цитокинов, в обеих сравниваемых группах характер распределения средних значений ИЛ-4 был диаметрально противоположным: у больных БА с ДМТ, уровень данного цитокина был максимально высоким, а в группе БА с ОЖ – несколько превышал, но не без достоверных различий с контролем. Так, содержание ИЛ-4 в сыворотке крови больных БА с ДМТ в среднем составил $133,0 \pm 24,3$ пкг/мл, а у пациентов БА с ОЖ – $68,7 \pm 11,2$ пкг/мл (рис. 2).

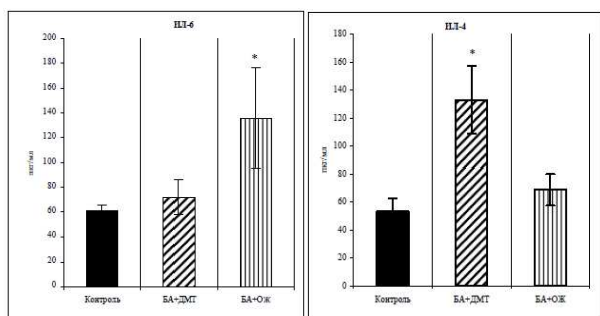


Рис. 2. Содержание ИЛ-6 и ИЛ-4 в сыворотке крови больных БА с ДМТ и ОЖ. * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α у больных БА с ОЖ во всех случаях было выше, чем не только в контроле, но и у пациентов группы БА с ДМТ. В то же время, уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в группе больных БА с ДМТ, напротив, был выше, чем у пациентов БА с ОЖ.

Для оценки активности проявления воспалительной реакции и компенсаторных процессов вычисляли индекс соотношения про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β /ИЛ-4, ИЛ-6/ИЛ-4 и ФНО- α /ИЛ-4). Результаты показали, что индексы соотношения про- и противовоспалительных цитокинов у больных обеих групп были выше, и только соотношение ИЛ-6/ИЛ-4 у пациентов БА с ДМТ было ниже, чем в контроле. При этом наиболее высокие цифры индекса соотношения про- и противовоспалительных цитокинов зафиксированы у больных БА с ОЖ. Так, индексы соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-4 и ФНО- α /ИЛ-4 у больных БА с ДМТ соответственно превышали соответствующие контроли в 1,64 и в 1,6 раза. В то же время индекс соотношения ИЛ-6/ИЛ-4, напротив, был ниже контроля в 1,73 раза ($p < 0,05$) (табл.).

У больных БА+ОЖ индексы соотношения про- и противовоспалительных цитокинов ИЛ-1 β /ИЛ-4, ФНО- α /ИЛ-4 и ИЛ-6/ИЛ-4 соответственно превышали контрольные значения в 2,16, 2,25 и в 1,88 раза (табл.).

Таблица

Индексы соотношения про- и противовоспалительных цитокинов

Группы	Индексы соотношения цитокинов (усл. ед.)		
	ИЛ-1 β /ИЛ-4	ФНО- α /ИЛ-4	ИЛ-6/ИЛ-4
БА+ДМТ	$1,64 \pm 0,51$	$1,48 \pm 0,66$	$0,75 \pm 0,2^*$
БА+ОЖ	$3,7 \pm 1,5^*$	$3,21 \pm 0,7^{*X}$	$2,45 \pm 0,64^{*X}$
Контроль	$1,01 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,03$	$1,3 \pm 0,4$

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$) и X – по сравнению с группой БА с ДМТ.

Полученные данные подтверждают многочисленные исследования, которые свидетельствуют об увеличении провоспалительных цитокинов в раннюю фазу БА и/или атопического воспаления [2,5]. При этом в работе отмечено увеличение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в данной группе больных, что говорит о компенсаторном повышении этого цитокина. Однако у больных БА с ОЖ выявлен достоверно высокий уро-

вень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови, чем у пациентов с ДМТ. При этом не было значимого повышения содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-4, что, вероятно, свидетельствует о более выраженной воспалительной реакции в дыхательных путях у больных БА на фоне ОЖ.

Гетерогенность популяции больных ОЖ по распределению жира имеет важное клиническое значение, потому как патогенетический механизм этих различий заключен в нарушении гормонального статуса и цитокинового баланса. Высказывается предположение, что активность и тяжесть течения БА у лиц с ожирением связано с повышением продукции ИЛ-6 и ФНО- α не только эффекторными клетками воспаления, но и жировой тканью [11,12]. ИЛ-6 – гормонально регулируемый цитокин, его синтез и секреция подавляется глюкокортикоидами [6] и стимулируется катехоламинами [13]. В свою очередь ИЛ-6 непосредственно активирует циклооксигеназу А2, что приводит к увеличению синтеза PGE $_2$, а также секреции цитокинов ИЛ-4, -5, -13 Т-хелперами 2 типа, что, возможно, опосредует его противовоспалительное свойство [9].

Таким образом, при БА у больных с должной массой тела отмечается достоверное повышение уровня как провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α , так и противовоспалительного цитокина ИЛ-4. У больных БА с ожирением уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови выше, чем у пациентов с должной массой тела, но нет компенсаторного роста противовоспалительного цитокина ИЛ-4, что свидетельствует об активности воспалительного процесса *in situ* при синтропии этих процессов. В то же время у больных БА с ожирением уровень ИЛ-6 в сыворотке крови возрастает, что, возможно, определяет компенсаторные противовоспалительные механизмы при сочетании этих патологий.

Литература

1. Бюлл. СО РАМН / А.Б. Зотова [и др.], 2003.– №2.– С. 124–127.
2. Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии: Руководство для врачей / Д.Н. Маянский, И.Г. Урсов.– Новосибирск, 1997.– С. 249.
3. Сибирский Консилиум / Л.М. Музыченко [и др.].– 2003.– №1 (28).– С. 29–30.
4. Бюлл. СО РАМН / Л.М. Музыченко [и др.], 2006.– № 1.– С. 96–100.
5. Черешнев, В.А. Медицинская иммунология / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев.– 2001.– Т.3.– N3.– С. 361–368.
6. Clin Immunol Immunopathol / Breuninger L.M.[et al.].– 1993.– Vol.69.– P. 205–214.
7. Das, R.K. Indian Heart J / R.K. Das, M.G. Muddeshwar.– 1997.– Vol.49.– №5.– P. 521–524.
8. Diabetologia / A. Festa [et al.].– 1998.– Vol. 41.– P. 350–356.
9. Immunol / I.H. Heijink [et al.].– 2002.– Vol.107.– P.316–324.
10. Janciauskiene, S. Biochem. Biophys. Acta.– 2001.– Vol. 1535.– P. 221–235.
11. J. Clin. Endocrinol. Metab / Mohamed-Ali V. [et al.].– 1997.– Vol. 82.– P. 4196–4200.
12. J. Clin. Endocrinol. Metab / Z. Orban [et al.].– 1999.– Vol. 84.– P. 2126–2133.
13. Am. J. Physiol / D.A. Papanicolaou [et al.].– 1996.– Vol. 271.– P. 601–605.
14. BMJ / B. Stenius-Aarnalia [et al.].– 2000.– Vol. 320.– P.827–832.

THE PATHOGENETIC IMPORTANCE PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES AT SYNTROPY OF BRONCHIAL ASTHMA AND OBESITY

YE.L. LAZUTKINA, L.M. MUZYCHENKO, D.D. TSYRENDORZHIEV, YU.S. LANDYSHEV, L.D. SIDOROVA

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk
Research Institute of Molecular Biochemistry and Biophysics, Novosibirsk
Research Institute of Immunology, Novosibirsk
Novosibirsk State Medical University

The article presents the results of studying the role of pro-and anti-inflammatory cytokines in the mechanisms of bronchial asthma in patients with obesity.

Key words: bronchial asthma, inflammation, obesity, cytokines.