

ЛІПІДНИЙ ТА ЦИТОКІНОВИЙ СПЕКТР КРОВІ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ЩО ПЕРЕБИГАЄ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

Т. М. Пасієшвілі

Харківський національний медичний університет, Україна

У хворих з поєднаним перебігом бронхіальної астми (БА) та ожирінням (Ож) проведено вивчення показників прозапальних цитокінів ФНП- α та ІЛ-6 та ліпідного спектра крові. Показано, що активний запальний процес у бронхо-легеневій системі призводить до достовірного збільшення ФНП- α та ІЛ-6, що обумовлено не тільки запаленням, але й їх додатковим виробленням жирової тканини. Ліпідний спектр крові таких хворих характеризується формуванням найбільш атерогенних гласов ліпопротеїдів, що розглядається як несприятливий фактор формування метаболічних порушень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бронхіальна астма, ожиріння, цитокіни, ліпіди, патогенез

ЛИПИДНЫЙ И ЦИТОКИНОВЫЙ СПЕКТР КРОВИ У БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Т. М. Пасієшвілі

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

У больных с сочетанным течением бронхиальной астмы (БА) и ожирением (Ож) проведено изучение показателей провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 и липидного спектра крови. Показано, что активный воспалительный процесс в бронхо-легочной системе приводит к достоверному увеличению ФНП- α и ИЛ-6, что обусловлено не только воспалением, но и их дополнительной выработкой жировой тканью. Липидный спектр крови таких больных характеризуется формированием наиболее атерогенных гласов липопротеидов, что рассматривается как неблагоприятный фактор формирования метаболіческих нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхиальная астма, ожирение, цитокины, липиды, патогенез

LIPID AND CYTOKINE SPECTRUM LEVELS IN PATIENTS WITH ASTHMA AND OBESITY

Т. М. Pasieshvili

Kharkiv National Medical University, Ukraine

In patients with asthma and obesity studied the performance of proinflammatory cytokines TNF- α and IL-6 and lipid profile. It is shown that the active inflammatory process in the broncho-pulmonary system leads to a significant increase of the TNF- α and IL-6, which is due not only inflammation, but also the additional generation of adipose tissue. Lipid profile of these patients is characterized by the formation of the most atherogenic lipoproteins voices, which is considered as an adverse factor in the formation of metabolic disorders.

KEY WORDS: asthma, obesity, cytokines, lipids and pathogenesis

Характерною ознакою сучасної клініки внутрішніх хвороб є наявність поєднаної патології. Значна розповсюдженість коморбідних станів створює труднощі в їх діагностиці, визначенні передуючої хвороби та розробці методів лікування, які б не сприяли поліпрагмазії. Поєднання хвороб доволі часто є збігом найбільш поширених захворю-

вань внутрішніх органів, хоча висловлюється думка, що доволі часто цей збіг є спадковим та генетично обумовленим.

Серед таких захворювань, розповсюдженість яких досягає значного рівня ще з дитинства, а поєднання з іншими нозологічними формами в такому разі відбувається завжди є бронхіальна астма (БА). За крите-

ріями розповсюдженості, тяжкості перебігу, складності діагностики, терапії та реабілітації, соціальним й економічним проблемам БА займає провідне місце серед «хвороб сторіччя» й не дарма має назву «парадокс ХХ віку» [1]. Це обумовлено цілою низкою обставин, серед яких передують найбільш суттєві: неухильне зростання захворюваності і смертності, раній початок захворювання, гіподіагностика та пізні встановлення діагнозу, особливо у дітей та підлітків, складність діагностики на ранніх етапах, багатфакторність етіопатогенезу тощо [2, 3].

Особливістю перебігу БА на сучасному етапі є зростання питомої ваги тяжких форм, у тому числі серед молоді, з чим пов'язують високу інвалідність і летальність [4]. Такий момент перш за все пояснюють наявністю коморбідних станів, до яких входять так звані «соціально-значущі захворювання», серед яких артеріальна гіпертензія, ІХС, цукровий діабет і ожиріння.

Так, визначено, що при поєднанні БА та ожиріння спостерігається більш тяжкий перебіг астми, погіршення контролю захворювання та неадекватна відповідь пацієнтів на лікування [5, 6]. Механізмами впливу ожиріння на формування БА є бронхіальна гіперреактивність, порушення функції зовнішнього дихання, гастроєзофагеальний рефлюкс та імунологічні зсуви, що базуються на біологічній активності жирової тканини [7].

Одним із патогенетичних механізмів, що сприяє розвитку ускладнень ожиріння, в т.ч. і обтяжує перебіг БА, є продукція жировою тканиною багатьох речовин. Так є доведеним, що вісцеральна жирова тканина є активним ендокринним органом, що продукує ангіотензин, естрогени, лептин, інгібітор активатора плазміногена-1, прозапальні цитокіни. Причому, індекс маси тіла (ІМТ) має прямий кореляційний зв'язок з рівнем лептину ($r = 0,82$), гострофазовими протеїнами, розчинними рецепторами фактору некрозу пухлини (ФНП) й ІЛ-6 [8–10]. Це стає запорукою імунних, метаболічних, ендокринних та гемостатичних зрушень. Таким чином, виникає нова категорія хворих, яку можна віднести до групи з підвищеним ризиком формування ускладнень — пацієнти з ожирінням та БА.

Метою нашої роботи було встановлення змін в показниках ліпідного спектру крові та прозапальних цитокінів ФНП- α та ІЛ-6 у

хворих з бронхіальною астмою, що перебігає в поєднанні з ожирінням.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Нами були проаналізовані показники ліпідного обміну та прозапальної цитокінової ланки імунітету в 32 хворих на бронхіальну астму з ожирінням (основна група), 19 осіб з БА та нормальною вагою та 21 хворого з ізольованим ожирінням (групи порівняння). Середній вік хворих основної групи становив $42,3 \pm 4,6$ років, групи порівняння — $41,7 \pm 5,2$ та $44,1 \pm 3,4$ років відповідно. В усіх групах переважали жінки — 59,4 %, 57,9 % та 57,1 % відповідно. Тривалість анамнезу з БА коливалась від 3 до 17 років та хворі були розподілені наступним чином: з анамнезом до 5 років спостерігалось 21,3 % та 21,1 % відповідно, від 6 до 10 років — 55,3 % та 52,6 % та 21,3 % й 26,63 % осіб відповідно.

З урахуванням індексу маси тіла (ІМТ) 23 хворих (71,9 %) основної групи мали ожиріння І ступеню та 9 осіб (28,1 %) — II ст. В групі порівняння такий розподіл склав 76,2 % та 23,8 % відповідно.

До контрольної групи увійшло 20 практично здорових осіб, які за основними параметрами відповідали групам хворих.

Оцінку ліпідного спектру крові проводили за вмістом загального холестерину (ЗХ) сироватки крові, тригліцеридів (Тг), ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) та високої густини (ЛПВГ) — дослідження проводилося на біохімічному аналізаторі з використанням наборів біотестів «Lachema» (Чеська республіка).

Цитокінову ланку імунітету досліджували за результатами визначення концентрацій інтерлейкіну-6 та ФНП- α — набір реагентів ProCon ООО «Протеїновий контур» С.-Пб., Росія.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою одно- та багатфакторного дисперсійного аналізу (пакет ліцензійних програм «Microsoft Excel», «Stadia.6.prof», «Statistica»).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Хворі на БА знаходилися на стаціонарному лікуванні в алергологічному відділенні обласної клінічної лікарні; їх перебування в клініці було обумовлено загостренням патологічного процесу в бронхо-легеневій системі, що було підставою до визначення вмісту

прозапальних цитокінів. Так, рівень ФНП- α , який характеризує ранню гострофазову відповідь організму у хворих основної групи перевищував показник норми в 3,7 рази, проти групи співставлення — з ізольованою БА, де цей показник був кратним 2,6 рази (табл. 1). Вміст ІЛ-6, який є показником пізньої гострофазової відповіді, також був підвищеним, хоча в меншому ступеню по відношенню до норми ($42,5 \pm 3,5$ ммоль/л) та в основній групі становив $79,5 \pm \pm 5,7$ ммоль/л. Тобто, сукупний перебіг БА та ожиріння супроводжувався достовірним підвищенням вмісту ФНП- α та ІЛ-6. І хоча підвищення останнього було декілька за меншим в основній групі хворих (в 1,9 рази), ніж ФНП- α , даний результат можна пояснити функцією даного цитокіну в організмі: його підвищення відбувається не раніше, ніж через 48 годин після виникнення запалення; він завершує активний запальний процес та індукує виробку протизапальних цитокінів. В такому разі можна припустити, що у хворих основної групи та при ізольованому перебігу БА прикінцева стадія запалення ще не встановилася.

Таблиця 1
Вміст прозапальних цитокінів ФНП- α та ІЛ-6 у обстежених групах хворих, (М \pm m)

Групи обстежених	ФНП- α , ммоль/л	ІЛ-6, ммоль/л
Здорові (n = 20)	$24,2 \pm 3,2$	$42,5 \pm 3,6$
З ізольованою БА (n = 19)	$63,5 \pm 4,8^*$	$61,3 \pm 4,3^*$
З ожирінням (n = 21)	$42,3 \pm 2,9^*$	$58,4 \pm 3,2^*$
БА + ожиріння (n = 32)	$89,3 \pm 5,7^*$	$79,5 \pm 4,8^*$

Примітка:

* — $P < 0,05$ при порівнянні аналогічних показників з контролем.

У хворих з ожирінням також спостерігали підвищення вмісту ФНП- α (в 1,7 рази) та ІЛ-6 (в 1,4 рази). В такому разі підвищення прозапальних цитокінів можна пояснити місцем їх виробки — адіпоцити жирової тканини. ФНП- α та ІЛ-6 розглядають як медіатори жирової тканини, які володіють багатьма функціями, серед яких вплив на інсулінорезистентність, активація виробки ліптину тощо [10].

Одночасно проведено вивчення вмісту показників ліпідного спектру крові та визначено, що при наявності ожиріння відзначається збільшення показників загального холестерину крові. Так, легка форма гіперхолестеринемії (ГХС) з коливанням вмісту ХС від 5,2 до 6,5 ммоль/л реєструвалась у 12 пацієнтів (37,5 %); помірна ГХС — ХС від 6,5 до 7,8 ммоль/л — у 15 (46,9 %) та тяжка ГХС (ХС вище за 7,8 ммоль/л) — у 5 осіб (15,6 %).

У пацієнтів на БА з нормальною вагою здебільшого відмічалась нормоліпідемія (12 пацієнтів — 63,2 %) або легкий ступінь ГХС (7 пацієнтів — 36,8 %). Ізольована форма ожиріння також супроводжувалася коливанням вмісту холестерину та його зміни призвели до наступних показників: легка ступінь ГХС — у 33,3 % випадків, помірна — у 47,6 % та тяжка — у 19,1 % хворих. Тобто, як основна група, так і група порівняння з ізольованим ожирінням мала майже однаковий розподіл хворих за формами гіперхолестеринемії.

Крім того, вірогідно були збільшені показники тригліцеридів та ЛПНГ при зниженні кількості в крові ЛПВГ. Ці зміни свідчили про підвищений ризик розвитку атеросклерозу та розвитку стеатогепатиту [10]. Таким зрушенням також відповідало підвищення індексу атерогенності в обстежених хворих на БА з ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною вагою (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ліпідного обміну у хворих, що були обстежені, (М \pm m)

Показники, ммоль/л	Групи, що були обстежені			
	Норма (n = 20)	Ож (n = 21)	БА + Ож (n = 32)	БА (n = 19)
Загальний холестерин	$4,3 \pm 0,9$	$7,3 \pm 1,1^*$	$8,1 \pm 1,2^*$	$6,2 \pm 1,8^*$
Тригліцериди	$1,26 \pm 0,21$	$1,89 \pm 0,1^*$	$2,13 \pm 0,19^*$	$1,72 \pm 0,22$
ЛПНГ	$1,89 \pm 0,16$	$4,0 \pm 1,1^*$	$4,54 \pm 0,3^*$	$3,3 \pm 0,21^*$
ЛПВГ	$1,3 \pm 0,10$	$0,97 \pm 0,07^*$	$0,83 \pm 0,09^*$	$1,1 \pm 0,17$
Індекс атерогенності	$3,12 \pm 0,74$	$3,89 \pm 0,23$	$4,9 \pm 0,28^*$	$3,10 \pm 0,41$

Примітка:

* — різниця між показниками вірогідна ($p < 0,05$).

В групах пацієнтів на БА була проаналізована частота різних видів дисліпопротеїнемій, для чого були використані критерії, викладені в рекомендаціях Об'єднаної робочої групи експертів Європейських товариств 1998 р. Так, нормоліпідемія була виявлена у 57,9 % (11) осіб на БА без ожиріння та у 21,9 % (7) хворих на БА та ожиріння. Ізольована гіперхолестеринемія (Іа тип ДЛП за класифікацією Фрідеріксона) була притаманна 28,1 % (9) хворим на БА та ожиріння та 31,6 % (6) пацієнтам на БА з нормальною вагою. Комбінована гіперліпідемія (ІІ б тип ДЛП) зустрічалась у 43,8 % (14) хворих основної групи та у 10,5 % (2) пацієнтів контрольної групи. Ізольована гіпертригліцеридемія (ІV тип ДЛП) була виявлена тільки в групі пацієнтів з ожирінням — 6,3 % випадків.

Таким чином, наявність абдомінального ожиріння у хворих на БА найчастіше ($p < 0,05$) було пов'язано з комбінованою гіперліпідемією, яка має цілий ряд атерогенних характеристик [1, 8]. Це, зокрема, висока концентрація холестерину, ЛПНГ та

тригліцеридів при низькому вмісті ЛПВГ, що можна розглядати як один із предикторів формування метаболічного синдрому [3, 4].

ВИСНОВКИ

Стадія загострення у хворих на бронхіальну астму характеризується підвищенням вмісту прозапальних цитокінів, що характеризує активну імунну відповідь на надходження збудника до організму. При приєднанні до БА ожиріння вміст даних показників вірогідно збільшується, що обумовлено додатковим синтезом ФНП- α та ІЛ-6 адипоцитами вісцеральної жирової тканини.

Перебіг БА на тлі ожиріння супроводжується негативними змінами в показниках ліпідного обміну з формуванням найбільш атерогенних типів дисліпідемії за Фрідеріксоном. Дана обставина може сприяти розвитку атеросклерозу та стеатогепатиту, а прогресування гіперліпідемії — формуванню метаболічного синдрому.

В подальшому припускається визначення стану функції ендотелію у хворих з поєднанням бронхіальної астми та ожиріння.

ЛІТЕРАТУРА

1. Уманец Т. Р. // Успехи и нерешенные задачи отечественной аллергологической службы / Т. Р. Уманец, Б. М. Пухлик, Е. М. Дитятковская [и др.] // Здоров'я України. — 2010. — № 10 (239). — С. 16—17.
2. Berkenbosch J. The Effect of Obesity on ICU Course in Pediatric Patients With Status Asthmaticus / J. Berkenbosch // Chest. — 2010. — V. 138, № 4. — P. 315A.
3. Kier C. Childhood Overweight and Obesity and Their Association With Asthma / C. Kier [et al.] // Journal of Asthma & Allergy Educators. — 2011. — V. 2, № 3. — P. 119—125.
4. Gershon A. Burden of comorbidity in individuals with asthma / A. Gershon, C. Wang, J. Guan [et al.] // Thorax. — 2010. — № 65 (7). — P. 612—618.
5. Dixon A. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Obesity and Asthma / A. Dixon [et al.] // The Proceedings of the American Thoracic Society. — 2010. — № 7. — P. 325—335.
6. Sood A. Lean mass predicts asthma better than fat mass among females / A. Sood [et al.] // European Respiratory Journal. — 2011. — № 1 (37). — P. 65—71.
7. Yeh K. Impact of Obesity on the Severity and Therapeutic Responsiveness of Acute Episodes of Asthma / K. Yeh [et al.] // J Asthma. — 2011. — № 48 (6). — P. 546—52.
8. Кармен Н. Б. Окислительный стресс в формировании гипоксии при тяжелой бронхиальной астме / Н. Б. Кармен, М. А. Абдуллаева, Л. В. Токарева // Пульмонология. — 2011. — Т. 12. — С. 665—678.
9. Лаврентьева О. В. Диагностическая ценность исследования перекисного окисления белков, липидов и антиоксидантной защиты организма при бронхиальной астме в динамике / [О. В. Лаврентьева, Л. П. Воронина, Д. Ш. Дубина, О. С. Полунина, Г. Ю. Масляева] // Успехи современного естествознания. — 2009. — № 4. — С. 44—45.
10. Nguyen M. JNK and tumor necrosis factor- α mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes / M. Nguyen, H. Satoh, S. Favelyukis [et al.] // Journal of Biological Chemistry. — 2005. — № 280 (42). — P. 35361—35371.