

Ключевые слова: ХОБЛ, бета₂-адренорецепторы, систолическая и диастолическая дисфункции, тканевой доплер, аритмия, желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий.

SUMMARY

O. A. Zhuk, V. E. Perley, A. Y. Gichkin, A. L. Alexandrov, O. N. Titova, N. A. Kuzubova, N. V. Egorova

Features of remodeling of right heart chambers according to tissue Doppler and its correlation with cardiac rhythm disturbance in patients with COPD 2–3 severity

The article presents the study of early signs of dysfunction of right and left chambers of heart in patients with COPD 2–3 severity, correlation between structural and electrical remodeling of heart according to the stages of pulmonary hypertension. Standard tissue Doppler echocardiographic parameters and modes were used for the diagnosing. We examined 35 patients with COPD 2–3 severity; the control group consisted of 15 patients. The ECG Holter monitoring was made for all patients to identify cardiac rhythm

disturbance and correlation with the COPD severity. Standard method of the ECG with modes of tissue Doppler (pulsed wave Tissue Doppler Imaging - PW TDI, color tissue Doppler imaging - TDI, tissue myocardial Doppler - TMD, tissue Tracking — TT, Doppler for evaluation of myocardial strain and myocardial strain rate) were made to identify the stage of dysfunction. The results of the study concluded that according to the TDI the dysfunction of right ventricle was more apparent in patients with COPD 3 severity. Pathological arrhythmias were significantly detected in group of patients with COPD 3 severity. In compliance with our observations, the reduce of rapid myocardial strain rates and its inverse proportion with the severity in accordance to the evaluation of longitudinal strain and rate of movement of fibrous ring in tricuspid valve were observed in patients with COPD. Thus the application of the TDI modes for evaluating of early signs of cardiac remodeling in patients with COPD and potential adequate jugulation for preventing chronic cor pulmonale is expedient.

Key words: COPD, beta₂-adrenoreceptors, systolic dysfunction, diastolic dysfunction, tissue Doppler, arrhythmia, ventricular premature beats, atrial fibrillation.

© Коллектив авторов, 2014 г.
УДК 616.248.612.826.1

**В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева,
Т. С. Васильева, А. А. Кузьмина**

МОКРОТА КАК ИСТОЧНИК АДИПОКИНОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Кафедра госпитальной терапии имени академика М. В. Черноруцкого Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Адипокины как участники патогенеза при бронхиальной астме (БА) достаточно интенсивно изучаются в последние годы [4]. Тем не менее ответы на многие вопросы остаются либо неполными, либо противоречивыми. Подчеркнем, что подавляющее большинство исследований адипокинов основано на изучении плазменных (системных) уровней адипокинов.

Что касается их влияния на местном, органном (легких) уровне, то подобные исследования единичны, хотя именно они могут во многом прояснить проблемы патогенетического участия адипокинов в формировании и течении БА, особенно в тех клинических случаях, когда заболевание сочетается с избыточной массой тела и ожирением.

Учитывая важность понимания патогенетической роли адипокинов при БА, нами решено оценить уровни ключевых адипокинов (лептина, адипонектина, резистина) в органе-мишени (в мокроте) при различных вариантах заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовали 48 больных БА с различными клинико-патогенетическими вариантами заболевания.

Подготовка материала (плазмы крови, мокроты) подробно описана нами ранее [3, 5]. Мокроту, как и ранее, получали без индукции гипертоническим раствором, естественным путем [5].

Уровни лептина, резистина и адипонектина в мокроте и плазме крови определяли иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов реактивов («Leptin ELISA», DRG Diagnostics, Германия); «Human Resistin ELISA», BioVendor Czech Republic; «Adiponectin ELISA», DRG Diagnostics, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования уровней лептина, адипонектина и резистина в мокроте приведены в таблице. Для оценки соотношения уровней соответствующих адипокинов в плазме и мокроте больных БА разработаны индексы, которые отражают процентное содержание адипокинов в мокроте по отношению к таковым в плазме у одних и тех же больных: индекс 1 ((уровень лептина в мокроте/уровень лептина в плазме) · 100), индекс 2 ((уровень резистина в мокроте/уровень резистина в плазме) · 100), индекс 3 ((уровень адипонектина в мокроте/уровень адипонектина в плазме) · 100) (таблица).

Ранее нами при исследовании уровней лептина в мокроте при БА было высказано предположение о возможном механизме элиминации высокого плазменного уровня лептина при обострении БА с помощью его диффузии из плазмы в бронхи [5]. Основой такого предположения явились следующие факты.

Уровни лептина, резистина и адипонектина в мокроте при различных вариантах БА, нг/мл

БА	Адипокины и индексы					
	лептин1	индекс 11	резистин	индекс 2	адипонектин	индекс 3
АБА (1)	1,08±0,008 (n = 19)	12,58±5,64 (n = 19)	10,46±2,63 (n = 19)	160,59±48,78 (n = 19)	1,57±0,02 (n = 19)	17,62±1,79 (n = 19)
НАБА (2)	1,01±0,02 (n = 29), p ₁₋₂ = 0,005	4,36±1,78 (n = 29), p ₁₋₂ > 0,05	23,36±3,80 (n = 26), p ₁₋₂ = 0,008	344,39±63,73 (n = 26), p ₁₋₂ = 0,027	1,65±0,08 (n = 25), p ₁₋₂ > 0,05	23,51±4,08 (n = 25), p ₁₋₂ > 0,05

Примечание: данные по лептину в мокроте опубликованы ранее [5] и приводятся в таблице в качестве сравнения.

Во-первых, у больных АБА по сравнению с больными НАБА нами впервые выявлено не только высокое содержание лептина в мокроте, но и почти в 3 раза более высокое его относительное содержание по отношению к таковому в плазме крови [5]. При этом у больных АБА с ИМТ < 25 кг/м² индекс (уровень лептина в мокроте/уровень лептина в плазме) в 10 раз выше, чем тот же индекс у больных АБА с ИМТ ≥ 25 кг/м² [5].

При НАБА в целом, как было показано [5], сохраняются аналогичные соотношения индекса в зависимости от ИМТ, но значительно менее выраженные.

Во-вторых, появление лептина в мокроте, как считается [10], обусловлено пассивной диффузией лептина из плазмы в бронхи.

В-третьих, согласно нашим данным [5], относительное содержание лептина в мокроте, рассчитанное с помощью индекса (уровень резистина в мокроте/уровень резистина в плазме), также с высокой достоверностью коррелирует с плазменным содержанием лептина, причем эти показатели находятся в обратной зависимости при обоих вариантах БА.

В-четвертых, и это весьма важно, при проведении корреляционного анализа связей между значениями индекса (уровень адипонектина в мокроте/уровень адипонектина в плазме) и показателями функции внешнего дыхания выявлена прямая корреляционная зависимость от показателей, характеризующих, прежде всего, состояние бронхиальной проходимости [5]. Трактовка подобных корреляционных связей может лежать в области предположения, высказываемого нами, об элиминационном, протективном механизме условного «клиренса», циркулирующего в плазме крови лептина при обострении БА.

Данное предположение может быть высказано, учитывая известную нереспираторную функцию легких как выделительного органа, реализующего эту функцию, в частности, при повышении проницаемости бронховаскулярного барьера при воспалении.

Хотя нельзя исключить возможность секреции лептина клетками, входящими в состав бронхов, однако в целом, судя по данным литературы, делается вывод о том, что собственно легочные источ-

ники лептина имеют ограниченное физиологическое значение [19].

Роль адипокинов в бронхах при БА до конца не выяснена. В легких отмечается большое представительство рецептора Ob-R к лептину, модулирующему, как известно, целый ряд процессов врожденного и приобретенного иммунитета [19]. Кроме этого, обсуждается участие

сигнальной системы «лептин/рецептор лептина» в структурных изменениях бронхов (ремоделировании бронхов), связанных с эпителием бронхов.

Если обсуждать клиренс адипокинов (лептина, резистина, адипонектина), то следует иметь в виду, что основным органом их выделения считаются почки, хотя для адипонектина ренальный клиренс сравнительно низок [13], при этом главным механизмом клиренса адипонектина является выделение его печенью [9, 21].

Доступная литература содержит несколько работ, в которых оцениваются уровни лептина и адипонектина в содержимом бронхов при БА, хотя механизмы попадания этих адипокинов в бронхиальное содержимое пока лишь предполагаются. Так, предполагается, что лептин в мокроту может попадать из системного кровотока [12]. В другом исследовании [11] по региональной кинетике клиренса лептина сопоставляли клиренс лептина в различных органах у здоровых добровольцах — почках, легких и т. д. Было показано, что несмотря на то, что почки являются основным органом, где осуществляется клиренс лептина, не исключается, что и легкие могут участвовать в этом выделительном процессе [11]. Более того, точного представления об участии легких в клиренсе лептина авторам [11] исследования составить не удалось, учитывая методические трудности, однако предполагается, что, возможно, роль легких в клиренсе этого адипокина не меньше, если не больше, чем роль почек [11].

В двух исследованиях оценивали при БА уровни лептина и адипонектина в лаважной бронхоальвеолярной жидкости [10].

Наряду с лептином, резистин — еще один провоспалительный адипокин — имеет, по-видимому, значение в патогенезе БА. В частности, нами ранее [3] было изучено клинко-патогенетическое значение резистина при БА. Так, были выявлены корреляционные связи с функциональными характеристиками внешнего дыхания, указывающие на возможное участие резистина в механизмах формирования бронхообструктивного синдрома и бронхиальной гиперреактивности. Кроме этого, полученные нами данные позволяли сделать вывод, что уровень резистина в целом характеризует тяжелое течение БА.

Как видно из данных таблицы, уровни резистина в мокроте выше таковых в плазме крови, при-

чем при НАБА уровень резистина в мокроте превышает таковой в плазме более чем в 3 раза. В связи с этим встает два вопроса: с чем связано такое повышение резистина в мокроте больных и имеет ли это патогенетическое/саногенетическое значение при БА?

Однозначного ответа на первый вопрос нет по целому ряду причин. Во-первых, в доступной литературе нет данных о клиренсе резистина с помощью легких, практически нет исследований у людей, где бы обнаруживали резистин в содержимом бронхов. Исключение составляют два исследования, одно из них — это экспериментальная работа на мышах [15], в которой в бронхоальвеолярной лаважной жидкости выявили резистинподобный белок RELM- α , принадлежащий, как и резистин, к семейству цистеинсодержащих С-терминальных доменовых белков — резистиноподобных молекул (RELM), вовлеченных в процесс воспаления. У человека, кстати, обнаружены только резистин и RELM- β , но не другие члены этого семейства.

В другом исследовании [8] было показано нарастание белка RELM- α в бронхоальвеолярной лаважной жидкости больных БА по сравнению со здоровыми людьми, причем с этой молекулой авторы связывают, в частности, ремоделирование бронхов, имеющее место при БА.

Отметим, что резистин экспрессируется у человека в очень низких концентрациях в жировых клетках, в то же время высокие уровни экспрессируются в мононуклеарных лейкоцитах, макрофагах, клетках селезенки и костного мозга [7].

Ранее [3] нами при исследовании уровней резистина в плазме крови у больных БА было обнаружено, что уровень резистина в группе больных БА практически не отличается от такового в группе практически здоровых лиц, причем не выявлено различий в уровне резистина в зависимости от массы тела. Тем не менее при БА была выявлена [3] достоверная корреляционная связь уровня резистина с показателями аллергического воспаления, а также с функциональными характеристиками внешнего дыхания, указывающая на возможное участие резистина в механизмах формирования бронхообструктивного синдрома.

Представляло интерес влияние ИМТ на показатели содержания резистина в мокроте при различных вариантах БА. Так, у больных БА с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ уровни резистина и значения индекса 2 статистически достоверно не отличались (при АБА — уровень резистина в мокроте (нг/мл): $11,18 \pm 6,44$, $n = 5$; индекс 2: $245,6 \pm 152,9$, $n = 5$, $p > 0,05$; при НАБА — уровень резистина в мокроте (нг/мл): $26,33 \pm 10,30$, $n = 5$; индекс 2: $362,8 \pm 164,9$, $n = 5$, $p > 0,05$). Отметим все же, что при НАБА значения уровней резистина в мокроте и индекса 2 превышали эти же значения при АБА более чем в 2 и 1,5 раза соответственно.

У больных БА с избыточной массой тела (ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$) выявлены достоверные отличия как уровня резистина в мокроте, так и индекса 2 (при АБА — уровень резистина в мокроте (нг/мл): $10,21 \pm 2,91$, $n = 14$; индекс 2: $130,2 \pm 40,3$, $n = 14$, $p = 0,019$; при НАБА — уровень резистина в мокроте (нг/мл): $22,66 \pm 4,14$, $n = 21$; индекс 2: $340,0 \pm 70,6$, $n = 21$, $p = 0,015$). Также отметим, что при НАБА сравниваемые показатели превышали таковые при АБА более чем в 2 раза.

Таким образом, учитывая, что статистически достоверные различия в абсолютных и относительных уровнях резистина в мокроте выявляются лишь у больных с избыточной массой тела, напрашивается вывод о дополнительном вкладе жировой ткани как источника этого адипокина. Однако учитывая, что резистин экспрессируется у человека в жировых клетках в низких концентрациях, то можно предположить, что содержание резистина в мокроте обусловлено не столько адипоцитами, сколько секретацией макрофагами, входящими в состав жировой ткани.

Наши данные, полученные с помощью корреляционного анализа, свидетельствуют о наличии достоверной обратной корреляционной зависимости при БА между значениями индекса 2 и абсолютными значениями содержания моноцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в периферической крови: (по Спирмену $r = -0,349$; $n = 42$, $p < 0,05$).

Подчеркнем, что аналогичная корреляционная связь уровней резистина в плазме крови в той популяции больных БА и абсолютных значений содержания моноцитов имела противоположный, прямой характер связи (по Спирмену $r = 0,393$; $n = 151$, $p < 0,01$). Также подчеркнем, что ни абсолютные, ни относительные уровни резистина в мокроте достоверно не коррелировали с содержанием моноцитов и макрофагов мокроте при ее цитологическом анализе (данные не представлены). Полученные данные дают основания предполагать, что существенным источником резистина в мокроте вряд ли могут быть моноциты/макрофаги бронхов.

Еще один немаловажный довод в пользу моноцитов/макрофагов, входящих в состав жировой ткани, как возможном и важном источнике резистина, обнаруживаемого в мокроте больных БА. Так, корреляционный анализ связей ИМТ и содержанием моноцитов выявил статистически значимую их прямую связь только в случае с абсолютными значениями содержания моноцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в периферической крови (по Спирмену $r = 0,177$, $n = 152$, $p < 0,05$), в случаях с содержанием моноцитов и макрофагов в мокроте при ее цитологическом анализе (данные не представлены) подобной достоверной корреляции не установлено.

В этой связи уместно напомнить, что анализ экспрессии генов показал, что большая часть прово-

спалительных факторов, секретируемых жировой тканью, в основном экспрессируется макрофагами в жировой ткани [20].

Необходимо еще подчеркнуть и тот факт, что при исследовании нами содержания адипокинов в мокроте выявлено превышение, причем значительное, содержания адипокина в мокроте по сравнению с его содержанием в плазме крови только для резистина.

Если следовать аналогии при анализе данных по исследованию лептина в мокроте, то вполне возможно предположить, что высокое содержание резистина в мокроте при обострении БА объясняется, хотя бы частично, включением механизма элиминации избыточного уровня адипокина из плазмы крови. В частности, следует привести данные корреляционного анализа связи (обратной зависимости) плазменного уровня резистина и значениями индекса 2 (по Спирмену $\rho = -0,420$; $n = 19$, $p < 0,01$).

В отличие от лептина, данных о механизме транспорта и клиренса резистина нет, хотя главным путем его выведения из организма, как и для лептина, считается почечный путь [6]. Можно лишь высказать предположение, что избыточный высокий плазменный уровень резистина, как и лептина, имеющих близкую малую молекулярную массу, может регулироваться, наряду с почками, также с помощью его диффузии из плазмы в бронхи.

В свете обсуждаемой гипотезы о возможной протективной роли механизма элиминации высокого плазменного уровня резистина с помощью бронхиального содержимого представляют интерес данные корреляционного анализа уровней резистина в мокроте и индекса 2 с показателями ФВД при различных вариантах БА (коэффициент корреляции Кендала τ).

При АБА выявлены прямые корреляционные связи уровней резистина в мокроте и индекса 2 лишь с некоторыми показателями, характеризующими бронхиальную проходимость: ПОС_{BA} после ингаляции бронхолитика — $\tau = 0,364$ ($n = 19$, $p < 0,01$) и $\tau = 0,387$ ($n = 19$, $p < 0,01$ соответственно); МОС50_{BA} после ингаляции бронхолитика — $\tau = 0,333$ ($n = 19$) и $\tau = 0,333$ ($n = 19$, $p < 0,01$ соответственно). Характер выявленных корреляционных зависимостей (прямой) можно обсуждать с точки зрения выдвигаемой гипотезы о протективном эффекте элиминации резистина с мокротой.

Тем не менее нельзя не отметить, что при АБА корреляционные связи уровней резистина в мокроте гораздо «беднее», чем в случае с резистином, определяемым в плазме крови [3].

При НАБА достоверные корреляционные связи между уровнями резистина в мокроте, индексом 2 и показателями ФВД вообще не выявлены. Только в этой группе обследованных больных выявлены до-

стоверные прямые корреляционные связи между уровнем резистина в мокроте, индексом 2 и суточной дозой ингаляционных глюкокортикоидов: $\tau = 0,358$ ($n = 24$, $p < 0,05$); $\tau = 0,391$ ($n = 24$, $p < 0,01$ соответственно). Вполне возможно, что именно этим фактом объясняется отсутствие связи между указанными уровнями и показателями ФВД. Данное предположение, вероятно, обусловлено тем, что универсальность действия глюкокортикоидов (в данном случае топических) таит в себе опасность уменьшения адаптивных реакций на избыток информации (в данном случае реакции клеточных структур бронхов на избыток адипокина), что, в конечном счете, обуславливает потерю клеточных структур, в первую очередь, мембранорецепторных, возможности к адекватной реакции. Данное представление высказано профессором С. С. Жихаревым еще в 1984 г. [2] на основе анализа функционирования различных сигнальных систем при БА.

Рассмотрим особенности выделения адипонектина — этого противовоспалительного адипокина — в мокроту при БА (таблица). Из данных таблицы видно, что как содержание адипонектина в мокроте, так и значения индекса 3, статистически не отличаются при различных вариантах БА. Данных о клиренсе адипонектина с помощью легких в доступной литературе не имеется. Напомним, что главным механизмом клиренса адипонектина является выделение его печенью [9].

Обращает внимание низкое содержание этого адипокина в мокроте (таблица). Низкие уровни адипонектина в мокроте также отмечены другими авторами. В работе [12] авторы отмечают, что измеренные ими уровни адипонектина в индуцированной мокроте были близки к минимально детектируемому пределу чувствительности метода ELISA.

Важно также иметь в виду, что, по некоторым данным [18], уровни адипонектина в индуцированной мокроте у больных БА ниже, чем у практически здоровых лиц, причем отмечается, что именно эти низкие уровни в индуцированной мокроте являются более важным прогностическим показателем в отношении БА, чем уровни адипонектина или лептина в плазме, а также ИМТ [18].

Кстати, в литературе [19] отмечают, что для выявления связи между уровнями адипонектина и БА определение его содержания в мокроте более точно, чем в жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

Несмотря на низкие уровни адипонектина в мокроте, велика вероятность активного влияния этого адипокина на функцию клеток бронхов с помощью паракринного влияния [17]. При этом авторы [17] подчеркивают, что паракринные эффекты адипонектина в мокроте могут быть более выраженными, чем его эндокринные эффекты в системном кровотоке.

Важно также отметить, что как данные литературы [10, 16], так и наши собственные ($p = 0,064$, $n = 44$, $p > 0,05$) свидетельствуют об отсутствии корреляции между уровнями адипонектина в плазме и мокроте. Объяснение этому факту, скорее всего, может быть связано с различием изоформ адипокина, транспортируемых из крови в бронхи [17], не исключается и то, что адипонектин может продуцироваться интраторакальной висцеральной жировой тканью или различными клетками легких, таких, как, например, эпителий бронхов [13].

Весьма важными являются данные, полученные нами при проведении корреляционного анализа уровней адипонектина в мокроте, индекса 3 и показателей ФВД дыхания различных групп БА.

При АБА выявлены обратные корреляционные связи уровней адипонектина в мокроте с целым рядом показателей, характеризующих бронхиальную проходимость: с индексом Тиффно после ингаляции бронхолитика ($\tau = -0,337$; $n = 19$, $p < 0,05$), с индексом Тиффно (% от должного) после ингаляции бронхолитика ($-0,348$; $n = 19$, $p < 0,05$), МОС₅₀^{выд} после ингаляции бронхолитика ($\tau = -0,356$; МОС₅₀^{ва} после ингаляции бронхолитика ($\tau = -0,385$, $n = 19$, $p < 0,05$), МОС₅₀ (% от должного) после ингаляции бронхолитика ($\tau = -0,392$, $n = 19$, $p < 0,05$), СОС (% от должного) после ингаляции бронхолитика ($\tau = -0,385$, $n = 19$, $p < 0,05$).

Что касается индекса 3, то при АБА также выявлены обратные корреляционные связи индекса 3 с рядом показателей, характеризующих бронхиальную проходимость: СОС (% от должного) после ингаляции бронхолитика ($\tau = -0,294$, $n = 24$, $p < 0,05$), ПОС_{выд} (% от должного) после ингаляции бронхолитика ($\tau = -0,367$, $n = 18$, $p < 0,05$) и ОФВ₁ (% от должного) после ингаляции бронхолитика ($\tau = -0,316$, $n = 24$, $p < 0,05$).

Обратим внимание на тот факт, что для связей адипонектина в мокроте и для индекса 3 характерен обратный характер корреляционной зависимости, в отличие от подобных связей показателей ФВД и других изучаемых нами адипокинов с провоспалительным эффектом (лептина и резистина).

При НАБА корреляционных связей между показателями ФВД и уровнями адипонектина в мокроте и значениями индекса 3, как и в случае с резистином, практически не выявлено. Отсутствие многочисленных корреляционных связей при НАБА может также быть обусловлено влиянием глюкокортикоидов, учитывая, что только при НАБА выявлены достоверные прямые корреляционные связи между уровнем адипонектина в мокроте, индексом 3 и суточной дозой ингаляционных топических глюкокортикоидов: $\tau = 0,335$, $n = 23$, $p < 0,05$; $\tau = 0,310$, $n = 23$, $p < 0,05$ соответственно.

Единственное исключение составляет связь с таким показателем ФВД, как Raw. Уровни адипо-

нектин в мокроте прямо коррелируют с Raw после ингаляции бронхолитика ($\tau = 0,372$, $n = 20$, $p < 0,05$), с Raw_{ва} после ингаляции бронхолитика ($\tau = 0,375$, $n = 21$, $p < 0,05$), с Raw_{выд} после ингаляции бронхолитика ($\tau = 0,427$, $n = 21$, $p < 0,01$). Значения индекса 3 коррелируют с Raw_{ва} до ингаляции бронхолитика ($\tau = 0,333$, $n = 21$, $p < 0,05$), Raw_{выд} до ингаляции бронхолитика ($\tau = 0,333$, $n = 21$, $p < 0,05$), с Raw_{выд} после ингаляции бронхолитика ($\tau = 0,362$, $n = 21$, $p < 0,05$).

Таким образом, если подытожить результаты корреляционного анализа, то четко прослеживаются две закономерности: первая — при АБА уровни провоспалительных адипокинов в мокроте (лептина и резистина) коррелируют с показателями ФВД с прямой зависимостью, а уровни противовоспалительного адипокина в мокроте (адипонектина) — с обратной зависимостью; вторая — при НАБА корреляционная зависимость уровней исследуемых адипокинов с показателями ФВД практически не выявляется.

Первая закономерность, по-видимому, отражает тот важный факт, что присутствие и уровни адипокинов в содержимом бронхов в определенной мере являются одним из регуляторных местных механизмов в органе-мишени, участвующих в контроле за системными уровнями соответствующих адипокинов при обострении БА. Так, возможная элиминация высокого уровня лептина и резистина из системного кровотока с помощью «трансбронхиального клиренса» может рассматриваться как некий протективный механизм. С другой стороны, очень низкое содержание адипонектина в мокроте может выполнять ту же регуляторную функцию, поддерживая адекватный системный уровень этого противовоспалительного адипокина.

Подобное рассмотрение проблемы выявления адипокинов в содержимом бронхов при БА возможно в рамках хорошо известных функций трахеобронхиального содержимого, выведение которого является одним из основных механизмов защиты респираторного тракта, особенно при его воспалении. При этом главная роль отводится защитной функции эпителия бронхов.

В заключение необходимо отметить, что выявленные нами особенности содержания ключевых адипокинов в бронхиальном содержимом при обострении БА позволяют расширить понимание нереспираторных функций легких при аллергической патологии, хотя это понимание усложняется еще тем, что при осуществлении различных функций система легких работает в узком пределе, отделяющем норму от патологии [1].

Дальнейшие исследования проблемы патогенетической роли адипокинов, в том числе выделяемых в бронхиальное дерево, при БА позволят не только ответить на вопрос о том, являются ли изме-

нения уровней адипокинов патогенетически значимыми в ходе патологического процесса, или являются лишь свидетелями динамики этого процесса, но и, в конечном счете, создать научную платформу для разработки соответствующего лечебного подхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жихарев С. С. Основные механизмы защиты бронхолегочной системы // *Болезни органов дыхания: рук-во для врачей: в 4 т. Т. 1: Общая пульмонология* / Н. И. Александрова, А. Г. Бобков, Н. А. Богданова [и др.]; под. ред. Н. В. Путова. — М.: Медицина, 1989. — С. 112–143.
2. Жихарев С. С. Субклеточные механизмы в регуляции проходимости бронхов // *Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов*. — Л.: Наука, 1984. — С. 180–210.
3. Минеев В. Н., Лалаева Т. М., Васильева Т. С., Кузьмина А. А. Клинико-патогенетическое значение резистина при бронхиальной астме с ожирением // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. — 2013. — Т. XX. — № 1. — С. 31–35.
4. Минеев В. Н., Лалаева Т. М., Трофимов В. И. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы // *Клин. мед.* — 2012. — № 4. — С. 4–10.
5. Минеев В. Н., Лалаева Т. М., Васильева Т. С., Кузьмина А. А. Лептин в мокроте у больных бронхиальной астмой // *Вестник СПбГУ. Сер. 11*. — 2014. — Вып. 3. — С. 50–55.
6. Axelsson J., Bergsten A., Qureshi A. R. et al. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 69. — P. 596–604.
7. Bokarewa M., Nagaev I., Dahlberg L. et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties // *J. Immunol.* — 2005. — Vol. 174. — P. 5789–5795.
8. Fang C., Meng Q., Wu H. et al. Resistin-like molecule-1 is a human airway remodelling mediator // *Eur. Respir. J.* — 2012. — Vol. 39. — P. 458–466.
9. Halberg N., Schraw T. D., Wang Z. V. et al. Systemic fate of the adipocyte-derived factor adiponectin // *Diabetes*. — 2009. — Vol. 58. — P. 1961–1970.
10. Holguin F., Rojas M., Brown L., Fitzpatrick A. M. Airway and plasma leptin and adiponectin in lean and obese asthmatics and controls // *J. Asthma*. — 2011. — Vol. 48. — № 3. — P. 217–223.
11. Jensen M. D., Moller N., Nair K. et al. Regional leptin kinetics in humans // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — Vol. 69. — P. 18–21.
12. Lessard A., St-Laurent J., Turcotte H., Boule L.-P. Leptin and adiponectin in obese and non-obese subjects with asthma // *Biomarkers*. — 2011. — Vol. 16. — № 3. — P. 271–273.
13. Miller M., Cho J. Y., Pham A. et al. Adiponectin and functional adiponectin receptor 1 are expressed by airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 182. — P. 684–691.
14. Miller N. E., Michel C. C., Nanjee M. N. et al. Secretion of adipokines by human adipose tissue *in vivo*: partitioning between capillary and lymphatic transport // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 301. — P. E659–E667.
15. Nair M. G., Du Y., Perrigoue J. G. et al. Alternatively activated macrophage-derived RELM- β is a negative regulator of type 2 inflammation in the lung // *J. Exp. Med.* — 2009. — Vol. 206. — № 4. — P. 937–952.
16. Sideleva O., Suratt B. T., Black K. E. et al. Obesity and Asthma. An inflammatory disease of adipose tissue not the airway // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 186. — № 7. — P. 598–605.
17. Sood A., Seagrave J., Herbert G. et al. High sputum total adiponectin is associated with low odds for asthma // *J. Asthma*. — 2014. — Vol. 51. — № 5. — P. 459–460.
18. Sood A., Seagrave J., Herbert G. et al. Asthma is associated with lower adiponectin concentrations in sputum than controls // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 185. — Abstracts. — P. A6502.
19. Sood A., Shore S. A. Adiponectin, leptin, and resistin in asthma: basic mechanisms through population studies // *J. Allergy*. — 2013. — Vol. 2013. — Article ID 785835. — 15 pages.
20. Subramanian V., Ferrante A. W. Jr. Obesity, inflammation, and macrophages // *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program*. — 2009. — Vol. 63. — P. 151–159.
21. Tacke F., Wustefeld T., Horn R. et al. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion *in vivo* // *J. Hepatol.* — 2005. — Vol. 42. — P. 666–673.

РЕЗЮМЕ

В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева, Т. С. Васильева, А. А. Кузьмина

Мокрота как источник адипокинов при бронхиальной астме

Для оценки уровней ключевых адипокинов (лептина, резистина, адипонектина) в мокроте при различных вариантах бронхиальной астмы (БА) обследованы 44 больных БА с аллергическим (АБА) и неаллергическим (НАБА) вариантами заболевания. Адипокины в мокроте и плазме крови определяли иммуноферментным методом (ELISA). Для оценки соотношения уровней соответствующих адипокинов в плазме и мокроте больных БА разработаны индексы, которые отражают процентное содержание адипокинов в мокроте по отношению к таковым в плазме у одних и тех же больных. В результате исследования четко прослеживаются две закономерности: первая — при АБА уровни провоспалительных адипокинов в мокроте (лептина и резистина) коррелируют с показателями ФВД с прямой зависимостью, а уровни противовоспалительного адипокина в мокроте (адипонектина) — с обратной зависимостью; вторая — при НАБА корреляционная зависимость уровней исследуемых адипокинов с показателями ФВД практически не выявляется. Первая закономерность отражает тот важный факт, что содержание адипокинов в содержимом бронхов в определенной мере является одним из регуляторных местных механизмов в органе-мишени, участвующих в контроле за системными уровнями соответствующих адипокинов при обострении БА.

Ключевые слова: лептин, резистин, адипонектин, мокрота, бронхиальная астма.

SUMMARY

V. N. Mineev, T. M. Lalaeva, T. S. Vasiljeva, A. A. Kuzmina

Sputum as a source of adipokines in bronchial asthma

Forty-four patients with allergic (ABA) and non-allergic (NABA) variants of bronchial asthma (BA) were examined to evaluate levels of key adipokines (leptin, resistin, adiponectin) in sputum in different variants of BA. Adipokines in sputum and blood plasma were measured by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). The indices that reflect the percentage of adipokines in sputum regarding adipokines in plasma of the same patients were worked out to evaluate the ratio of levels of

corresponding adipokines in plasma and sputum in patients with BA. Two regularities are clearly seen in the study: the first - levels of proinflammatory adipokines (leptin, resistin) in sputum in ABA correlate directly with indicators of respiratory function but levels of anti-inflammatory adipokines (adiponectin) in sputum correlate inversely with indicators of respiratory function; the second - correlation of levels of the studied adipokines with indicators of

respiratory function are almost not revealed in NABA. The first regularity reflects the important fact that the content of adipokines in bronchial secretion is to a certain extent one of regulating local mechanisms in target organ controlled system levels of corresponding adipokines in exacerbation of BA.

Key words: leptin, resistin, adiponectin, sputum, bronchial asthma.

© Коллектив авторов, 2014 г.
УДК 616.61-036.12-036.8:611.018.74

**М. М. Мнускина, И. Ю. Панина,
А. Ш. Румянцев, А. В. Смирнов,
В. Л. Эмануэль, Н. Н. Петрищев**

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПЕРВОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Кафедра клинической лабораторной диагностики, кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра патофизиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Эндоthелиальная дисфункция (ДЭ) и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), определяющие дезадаптивное ремоделирование сердечно-сосудистой системы и прогрессирование почечной дисфункции при хронической болезни почек (ХБП), являются патогенетической основой кардиоренальных взаимодействий. ХБП обуславливает развитие метаболических сдвигов вследствие нарушения неэксcretорных функций почки, что определяет воздействие традиционных и нетрадиционных факторов риска на ускоренное развитие атерогенеза. Взаимообусловленность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, клиническая предсказуемость конечных результатов позволяют рассматривать кардиоренальные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих своеобразный порочный круг, т. е. как кардиоренальный континуум [3]. Концепция кардиоренального континуума раскрывает механизмы взаимосвязей и коэкспрессию между сердечно-сосудистой патологией и хроническим повреждением почек [6].

Установлено, что хроническая болезнь почек ассоциирована с развитием вазомоторной формы дисфункции эндотелия (ДЭ) и активацией апоптоза уже на ранних стадиях [2, 4, 5].

Считается, что темпы прогрессирования повреждения почек и сердечно-сосудистый прогноз

определяют, в первую очередь, выраженность протеинурии и артериальной гипертензии. Поэтому основу современной нефропротективной стратегии представляют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [7].

Как меняется функциональное состояние эндотелия на фоне применения ИАПФ и какие факторы препятствуют нефропротекции, не вполне ясно. Лонгитюдные исследования, посвященные изучению дисфункции эндотелия и апоптозу при первой стадии ХБП, практически отсутствуют. В связи с этим целью настоящей работы явилось исследование функционального состояния эндотелия и апоптоза у пациентов с первой стадией ХБП (С1 ХБП) на фоне приема ИАПФ на протяжении 12 месяцев.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовали 72 больных с С1 ХБП. Причиной ХБП послужил мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит вне фазы обострения, подтвержденный морфологически. Среди обследуемых было 33 мужчины (45,9 %) и 39 женщин (54,2 %). Все обследуемые получали терапию ИАПФ. На момент начала исследования целевое АД не было достигнуто у 14 мужчин и 11 женщин. Повторное обследование больных проводили через 12 месяцев. К этому моменту у всех наблюдаемых АД было скорректировано на целевых значениях.

У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Определяли также параметры стандартной липидограммы. СКФ рассчитывали по формуле СКДЕРП [10].

Концентрацию циркулирующего аннeксина-A5 определяли иммуноферментным методом (набор Bender Medsystems, Австрия). За норму принимали значения показателя не выше 0,8 нг/мл.

Тканевую перфузию исследовали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии (прибор «Минимакс — Доплер — К», датчик с частотой излучения 25 МГц, лоцирующий ткани на глубину 5 мм).

Реактивность сосудов кожи оценивали в функциональных пробах с ионофорезом ацетилхолина (Ах) (эндотелийзависимая вазодилатация). Нормальной фоновой скоростью объемного кровотока