

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ОЖИРЕНИЕ И АДИПОКИНЫ

В. Минеев, доктор медицинских наук, профессор,

Т. Лалаева, кандидат медицинских наук

СПбГМА им. акад. И.П. Павлова

E-mail: vnmineev@mail.ru

Рассматриваются вопросы сочетания бронхиальной астмы (БА) и ожирения, обсуждаются возможные общие патогенетические механизмы, что представляется весьма важным с точки зрения как разработки новых лечебных подходов в этой группе больных, так и выделения биомаркеров из числа адипокинов, характеризующих ожирение как фактор риска для больных БА.

Ключевые слова: астма, ожирение, адипокины.

Любой врач, особенно в последние десятилетия, в повседневной практической работе встречается с больными бронхиальной астмой (БА), у которых имеются признаки ожирения. В целом появляется все больше исследований, посвященных росту заболеваемости как ожирением, так и БА, причем во многих исследованиях анализируются возможные общие патогенетические механизмы [1, 2, 10, 14].

Механизмы влияния ожирения на формирование и течение БА, несомненно, множественны и включают влияние адипокинов, механических факторов ожирения на легочную ткань, влияние половых гормонов, а также сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением. Думается, что вскрытие общих механизмов патогенеза будет способствовать разработке более эффективных путей лечения этих 2 социально-значимых заболеваний.

Интерес аллергологов, пульмонологов, астмологов к указанной проблеме связан с рядом обстоятельств:

- во-первых, лептин (один из хорошо изученных адипокинов) играет большую роль в нормальном развитии легких, выступая как медиатор дифференцировки липофибробластов в нормальные фибробласты и синтеза фосфолипидов легочного сурфактанта;
- во-вторых, показано, что лептин играет важную иммуномодуляторную роль, оказывая, в частности, провоспалительный эффект, наряду с такими провоспалительными молекулами, как фактор некроза опухоли- α (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) 6, трансформирующий фактор роста β_1 (TGF β_1) и С-реактивный белок;
- в-третьих, появляются публикации, в которых указывается на взаимосвязь между ожирением, атопией и БА [17];
- и, наконец, в-четвертых, ингибирование лептиновой, в частности, сигнализации может стать многообещающей перспективной лечебной стратегией.

Несмотря на практическую важность проблемы и перспективность ее разработки, исследования, касающиеся адипокинов и их роли в патогенезе БА, в отечественной литературе практически отсутствуют.

Эпидемиологические данные показывают, что ожирение не только сочетается с БА, но и часто предшествует ей [16]. Важно и то, что ожирение может быть причиной плохого лечебного контроля БА, усиления тяжести заболевания и, видимо, может влиять на эффективность базисной терапии БА [11], что подтверждается даже такими несложными воздействиями на организм, как применение комплексов программ по снижению массы тела.

Предполагают, что ожирение – фактор риска развития БА. В определенной мере революционным следует считать установление того факта, что традиционный взгляд на жировую ткань как на пассивный энергонакопитель существенно изменился [13]. Так, ранее полагали, что основная роль жировой ткани заключается в отложении про запас энергии в форме триглицеридов и ее выделении в виде свободных жирных кислот в зависимости от потребностей организма. Открытие в 1994 г. лептина, а затем выделение ряда активных молекул, секретируемых адипоцитами, заставляют небезосновательно думать, что жировая ткань является сложным гормонально-активным органом. При этом адипокины обладают разнообразными метаболическими эффектами: регулируют рост, развитие и метаболизм адипоцитов. Важно, что жировая ткань экспрессирует ряд рецепторов, позволяющих ей реагировать на афферентные сигналы из эндокринных органов и ЦНС.

Отсюда понимание общих механизмов между ожирением и БА представляется весьма важным с точки зрения как разработки новых лечебных подходов в этой группе больных, так и выделения биомаркеров из числа адипокинов, характеризующих ожирение как фактор риска для больных БА.

Хорошо известно, что БА представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся гиперреактивностью бронхов, бронхиальной обструкцией и респираторными симптомами. Механизмы, лежащие в основе взаимосвязей между ожирением и БА, до конца не изучены. Ряд ученых связывают повышенный риск развития БА при избыточной массе тела с биологической активностью жировой ткани. Преадипоциты и зрелые адипоциты, как уже отмечалось, секретируют множество так называемых адипоцитокинов или, точнее, адипокинов, которые регулируют энергетический гомеостаз, аппетит (насыщение пищей), репродукцию, чувствительность к инсулину, влияют на эндотелиальную, ангиогенную, гематологическую, иммунологическую функции организма, причем это влияние осуществляется эндокринным, паракринным и аутокринным путями [13]. Экспериментальные данные позволяют предположить, что адипокины, включая лептин, адипонектин, резистин, как и другие цитокины: ФНО α , ИЛ6, TGF β , моноцит-хемоаттрактантный протеин (MCP) и С-реактивный белок, обладают провоспалительной активностью, что рассматривается как основа для развития метаболических и сердечно-сосудистых осложнений ожирения [15].

Полагают, что системное воспаление при ожирении способствует аллергическому воспалению. К примеру, уровень ИЛ6 повышен при ожирении, при этом высокий ИЛ6 ассоциируется с частично или неконтролируемой БА даже после нормализации индекса массы тела (ИМТ) [15].

В большинстве статей ведущую роль между ожирением и воспалением дыхательных путей при БА отводят лептину. Именно с открытием лептина [12] и его широких биологи-

ческих функций связывают развитие концепции жировой ткани как эндокринного органа.

Известно, что лептин имеет трехмерную структуру, содержащую в своей основе 4 α -спирали, объединенных в глобулу, общую для семейства ИЛ6. Интересно, что рецептор лептина (ObR), относящийся к I классу цитокиновых рецепторов, структурно гомологичен с цитокинами, имеющими петлю с длинными звеньями, такими как ИЛ6. Также хорошо известно, что лептин синтезируется адипоцитами и, связываясь с рецепторами гипоталамуса и лимбической системы, подавляет аппетит и потребление пищи. В нервной системе он повышает чувствительность мышц и жировой ткани к инсулину и ограничивает накопление жира. Лептин играет сигнальную роль, постоянно информируя ЦНС о состоянии энергетического статуса в организме. Повышение массы тела сопровождается увеличением секреции лептина, а снижение – его торможением.

У женщин, независимо от более высокого содержания жира в организме, уровень лептина выше, чем у мужчин, особенно в предменопаузальном периоде. Уровень лептина в крови существенно повышен при ожирении и прямо коррелирует с массой жировой ткани. В условиях ожирения его физиологические эффекты не проявляются, что связывается с развитием лептинрезистентности. В результате лептинрезистентности развивается гиперинсулинемия, что способствует снижению толерантности к глюкозе, дальнейшему ожирению и развитию сахарного диабета типа 2 (СД2).

Феномен лептинрезистентности объясняет безуспешность использования лептина для лечения алиментарного ожирения. Однако при некоторых особых формах ожирения и СД2 доказана терапевтическая польза лептина. Так, у детей с гиперфагией и высокой степенью ожирения на фоне генетически детерминированной недостаточности лептина введение препарата ведет к очень быстрому и значительному похудению. У больных с липотрофным СД2 применение лептина снижает инсулинорезистентность и способствует нормализации гликемии.

Полагают, что лептин является центральным медиатором воспаления при ожирении, регулируя пролиферацию и созревание Т-лимфоцитов, баланс Th1/Th2, активацию и привлечение моноцитов и макрофагов [1]. Важна

роль лептина в нормальном развитии легких как медиатора дифференцировки липофибробластов в нормальные фибробласты и синтеза фосфолипидов легочного сурфактанта.

При ожирении уровень лептина повышен, а при сочетании с БА гиперлептинемия может усиливать аллергическое воспаление дыхательных путей. Важно, что лептинергический сигнальный путь [1] рассматривают как один из центральных эндокринных механизмов патогенеза при неатопической БА, возникшей у взрослых больных.

Клинические исследования, в которых участвовали дети, подтвердили данные, полученные в эксперименте на животных, о том, что лептин может играть важную роль при БА независимо от ожирения. Так, N. Guler и соавт. [4] рассматривают высокий уровень лептина в плазме как предиктивный фактор развития БА у детей, особенно у мальчиков, причем независимо от ИМТ. К аналогичным выводам пришли X. Mai и соавт. [9]. У детей с ожирением и БА был в 2 раза выше уровень лептина, чем у тех, у кого нет болезни, несмотря на различия в ИМТ.

Вполне естественно, что механизмы влияния ожирения на формирование и течение БА, несомненно, множественны и включают воздействие других адипокинов, биомеханических факторов ожирения на легочную функцию, влияние половых гормонов, сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, и ряд других, суммированных в недавнем обзоре [16] (см. таблицу).

Недавно высказано достаточно категоричное мнение о том, что ожирение является независимым фактором риска для БА [17].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что фенотип БА, сочетающейся с ожирением, имеет четко очерченные особенности [8]. Во-первых, подобная БА протекает более тяжело, что проявляется более частыми обострениями и снижением контроля над заболеванием. При этом отмечается, что у больных с сочетанием БА и ожирения не наблюдается признаков выраженного клеточного воспаления. Именно этим фактом объясняют сравнительную резистентность к глюкокортикоидам у этих больных. Постулируется [8] несколько механизмов, определяющих особенность БА, связанной с ожирением: наличие таких коморбидных состояний, как ГЭРБ и апноэ во сне; системное воспаление, ассоциированное с ожирением (повышение уровней циркулирующих цитокинов, таких как ИЛ6, ФНО α); оксидативный стресс; гормоны ожирения (лептин, адипонектин, резистин).

Важно, что лептинергический сигнальный путь [1] рассматривают как один из центральных эндокринных механизмов патогенеза при неатопической БА, возникшей у взрослых больных.

В противоположность этому уровень другого адипокина – адипонектина – оказывается пониженным при ожирении [15], тогда как экзогенное введение адипонектина мышам с ожирением предотвращает СД2 и атеросклероз. Полагают, что снижение противовоспалительного эффекта адипонектина при ожирении может усиливать воспаление дыхательных путей и уменьшать бронхиальную проходимость при БА. Так, введение рекомбинантного адипонектина сенсibilизированным овальбумином мышам с предварительной ингаляцией овальбумина снижало содержание в бронхоальвеолярном лаваже эозинофилов и провоспалительных цитокинов. В исследовании, посвященном изучению уровня сыровоточного леп-

Возможные механизмы взаимосвязи ожирения и БА [16]

Влияние ожирения на легочную механику: снижение FRC; снижение дыхательного объема; закрытие дыхательных путей	Коморбидные состояния: дислипидемия; ГЭРБ; апноэ во сне; СД2; гипертензия и ее осложнения, перибронхиальный отек, эндотелин
Системное воспаление: цитокины (TNF α); ИЛ6; хемокины (эотоксин, MCP-1); свободные радикалы; острофазовые агенты; эндотелиальный фактор роста	Общие этиологические факторы: внутриматочные; генетические; внешние воздействия (например, солнца); диетические факторы (антиоксиданты, ПНЖК семейства ω -3)
Гормоны, регулирующие энергетический обмен: лептин; адипонектин; висфатин	

Примечание. FRC – функциональная остаточная емкость легких; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; MCP-1 – моноцитарный хемокиновый протеин-1; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

тина и адипонектина у детей с аллергическим ринитом [5], установлены выраженное повышение уровня сывороточного лептина и значительное снижение содержания – адипонектина у детей с аллергическим ринитом по сравнению с показателями в контрольной группе. К тому же регрессионный анализ показал, что повышение содержания лептина и низкие значения адипонектина могут быть предвестниками аллергического ринита, а также коррелировать с назальными его симптомами, что может иметь значение в случае тяжелого течения болезни и при дифференциальной диагностике у детей с аллергическим ринитом.

Противовоспалительное действие адипонектина подтверждено и другими исследователями, которые показали [3], что рецепторы адипонетина Adipo R1 и Adipo R2 экспрессированы на гладкой мускулатуре бронхов, при этом адипонектин не оказывает влияния на пролиферацию клеток гладкой мускулатуры бронхов и на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), в то время как лептин характеризуется стимулирующим влиянием.

Недавно к аналогичным выводам пришли М. Kattan и соавт. [6], выявив, что ожирение ассоциируется с плохим лечебным контролем БА у женщин, тогда как адипонектин – с улучшением контроля БА и положительным индексом Тиффно только у мужчин, независимо от массы тела. В упомянутом выше исследовании, напротив, не установлено положительных корреляционных связей между ожирением или адипокинами и уровнем общего IgE, эозинофилией крови, уровнем оксида азота. Таким образом, для понимания связи ожирения и БА в зависимости от половых различий требуются дополнительные исследования.

Весьма интересно с практической точки зрения предположение о влиянии тиаглитазонов – препаратов, используемых для лечения СД2, – на воспаление дыхательных путей при БА на модели животных [15]. Оказалось, что тиаглитазоны, вызывая повышенное высвобождение из жировой ткани резистина и адипонектина, могут оказывать противовоспалительные эффекты и, следовательно, использоваться в разработке новых терапевтических подходов для лечения пациентов с ожирением и БА.

Следует отметить, что интерес к адипонектину как противовоспалительному белку жировой ткани все больше привлекает внимание исследователей [17]. Синтезируемый клетками жировой ткани белок адипонектин препятствует связыванию лейкоцитов с внутренней поверхностью сосудистой стенки и, таким образом, предотвращает развитие воспаления эндотелия, способствующего возникновению сердечно-сосудистых заболеваний. Адипонектин, циркулирующий в кровотоке в виде крупных комплексов, является основным белком крови, содержащимся в сосудах, протекающих через скопления жировой ткани. Низкий уровень адипонектина характерен для ожирения, СД и сердечно-сосудистых заболеваний. Было установлено [17], что для эндотелия мышей, в кровотоке которых отсутствует адипонектин, характерен высокий уровень молекул адгезии и, соответственно, большое количество лейкоцитов, прикрепляющихся к стенке сосудов, что является первым признаком воспаления. Введение таким животным в течение 10 дней активного фрагмента молекулы адипонектина – глобулярного домена – значительно снижало выраженность воспаления стенок сосудов.

Кроме того, авторы изучали влияние адипонектина на течение воспаления в организме мышей в норме. Они

**Революционно
меняем процесс
измерения АД!**

SphygmoScan® LD 20

ЦИФРОВОЙ СФИГМОМАНОМЕТР

Измерение методом
тонов Короткова стало
более точным, более
удобным и современным:



- максимальная точность за счет мгновенной фиксации показаний
- результаты измерения запоминаются и выводятся на дисплей по окончании измерения
- автоматическая накачка манжеты до нужного значения осуществляется нажатием кнопки
- автоматическая юстировка после каждого включения прибора
- увеличенный до 2-х лет межповерочный интервал



Отзывы врачей об использовании LD20
читайте на сайте www.LittleDoctor.ru

**СПЕЦИАЛЬНАЯ ЦЕНА
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

**990
руб**

Реклама

ГДЕ КУПИТЬ: www.LittleDoctor.ru/ld20
тел.: 8-800-200-00-37

вводили животным ФНО α , стимулирующий синтез иммунными клетками провоспалительных цитокинов. Последующее введение глобулярного домена адипонектина блокировало эффекты цитокинов и развитие воспаления.

Еще один адипокин, привлекающий внимание исследователей, — резистин [13]. Этот адипокин секретируется жировыми клетками в повышенных количествах у мышей с ожирением и СД. Секретия его растет по мере увеличения нутритивного ожирения. Введение антисыворотки к резистину инсулинрезистентным мышам с ожирением снижало гипергликемию. У мышей без резистина была низкая масса тела и мало жировой ткани даже при обогащенном жирами питании. Все это свидетельствует о том, что увеличение секреции резистина у животных приводит к ожирению и инсулинорезистентности и может быть связующим звеном между ожирением и СД. В отличие от животных, у человека жировые клетки продуцируют значительно меньше резистина, и он только на 64% гомологичен резистину мышей [13]. Исследования, касающиеся уровня резистина при БА, практически отсутствуют.

Интересные данные представили J. Larochelle и соавт. [7], изучавшие у взрослых больных БА со средней степенью тяжести заболевания уровень резистина в сопоставлении с содержанием С-реактивного белка и глюкозы крови. Оказалось, что у больных БА уровень резистина плазмы крови высокий, при тяжелой БА он достоверно увеличивался, при этом с маркером воспаления и гликемией достоверной связи не обнаружено.

В заключение отметим, что исследований, касающихся изучения роли адипокинов в патогенезе БА в сочетании с ожирением в отечественной литературе, практически нет, за исключением работы [1], где изучали уровень лептина с учетом различных клинико-патогенетических вариантов (фенотипов) БА.

Можно предположить, что более глубокое понимание механизмов лептиновой, адипонектиновой сигнализации, прицельное ингибирование или стимулирование сигнальных систем будет способствовать появлению многообещающей перспективной лечебной стратегии, аналогичной разрабатываемой для замедления прогрессирования атеросклероза у больных с ожирением и повышенным уровнем лептина в крови.

Литература

1. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Берестовская В.С. и др. Содержание лептина в плазме крови при бронхиальной астме // *Клин. мед.* — 2009; 7: 33–37.
2. Ford E. The epidemiology of obesity and asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005; 115: 897–909.
3. Goldstein B., Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004; 89: 2563–2568.
4. Guler N., Kizerleri E., Ones U. et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004; 114: 254–259.
5. Hsueh K., Lin Y., Lin H. et al. Serum leptin and adiponectin levels correlate with severity of allergic rhinitis // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2010; 21: 155–159.
6. Kattan M., Kumar R., Bloomberg G. et al. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010; 125: 584–592.
7. Larochelle J., Freiler J., Dice J. et al. Plasma resistin levels in asthmatics as a marker of disease state // *J. Asthma.* — 2007; 44: 509–513.
8. Lugogo N., Kraft M., Dixon A. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? // *J. Appl. Physiol.* — 2010; 108: 729–734.
9. Mai X., Bottcher M., Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2004; 15: 523–530.
10. Malli F., Papaioannou A., Gourgoulis K. et al. The role of leptin in the respiratory system: an overview // *Respir. Research.* — 2010; 11: 152.
11. Pond C. Adipose tissue, the anatomists' Cinderella, goes to the ball at last, and meets some influential partners // *Postgrad. Med. J.* — 2000; 76: 671–673.
12. Ronti T., Lupattelli G., Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update // *Clin. Endocrinol.* — 2006; 64: 355–365.
13. Schäffler A., Müller-Ladner U., Schölmerich J. et al. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases // *Endocrine Rev.* — 2006; 27 (5): 449–446.
14. Shore S., Johnston R. Obesity and asthma // *Pharmacol. Ther.* — 2006; 110: 83–102.
15. Shore S. Obesity and asthma: implications for treatment // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2007; 13: 56–62.
16. Shore S. Obesity and asthma: possible mechanisms // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008; 121: 1087–1093.
17. Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease // *J. Appl. Physiol.* — 2010; 108: 744–753.

ASTHMA, OBESITY, AND ADIPOKINES

Professor V. Mineyev, MD; T. Lalayeva, Candidate of Medical Sciences
Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University

The paper considers the concomitance of asthma and obesity and discusses possible general pathogenic mechanisms, which is very importance in developing new medical approaches in this group of patients and identifying biomarkers among the adipokines characterizing obesity as a risk factor in asthmatic patients.

Key words: asthma, obesity, adipokines.



X СЪЕЗД КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ ЦЕНТРА РОССИИ «ОТ ПРОФИЛАКТИКИ К ВЫСОКИМ ТЕХНОЛОГИЯМ»

20 мая 2011 года
Рязань, концертный зал им. С. Есенина
по адресу: ул. Ленина, д. 26



Основные вопросы Съезда: актуальные проблемы современной диагностики, лечения и профилактики в кардиологии и других разделах терапии (ревматология, пульмонология, гастроэнтерология, нефрология).

В период проведения Съезда будет работать выставка лекарственных препаратов, используемых в клинике внутренних болезней. Мы приглашаем представителей отечественных и зарубежных фармацевтических компаний и компаний производителей медицинского оборудования принять участие в выставке и работе научного форума. Вход на научные заседания Съезда свободный.

Перед конференцией, 19 мая 2010 года, будет проведена I Межрегиональная конференция молодых ученых «Актуальные проблемы кардиологии и терапии».

E-mail: yakushin@kafedra.ryazan.ru, тел. (4912) 76-84-06, 97-51-78.
<http://www.scardio.ru/congresses/russian00204/default.asp>