

*В.П. Царев,
Ж.В. Антонович*

Роль нарушений обмена липидов в патогенезе бронхиальной астмы

Белорусский государственный медицинский университет

В современном мире четко обозначились тенденции к росту распространенности избыточной массы тела и ожирения. С нарушениями липидного обмена через их влияние на Т-систему иммунитета могут быть связаны рост заболеваемости и тяжести течения бронхиальной астмы, которые отмечаются в мире в последние десятилетия. Взаимосвязи избыточной массы тела и вторичной гиперлипидемии, связанной с избытком жировой ткани, с показателями Т-клеточного иммунитета, с учетом пролиферативной активности и апоптотической способности Т-лимфоцитов, у больных бронхиальной астмой требуют дальнейшего уточнения. При этом учитывается, что Т-лимфоциты, регулируя количество вовлекаемых эффекторных клеток и степень их участия в аллергическом воспалительном процессе, играют одну из основных ролей в обратимой обструкции бронхов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, гиперлипидемия, Т-система иммунитета.

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, представляющих серьезную проблему, как для детей, так и для взрослых. Эпидемиологические исследования, проводимые в течение многих лет в различных частях света, показывают, что БА болеют от 3 до 12% трудоспособного населения [1]. Статистические данные говорят о постоянном росте заболеваемости, инвалидности и смертности от этой болезни во всем мире [7, 23]. Известно, что БА сокращает среднюю продолжительность жизни мужчин на 6,6 лет и женщин – на 13,5 лет, является причиной инвалидности в 1,5% от общего числа инвалидов по всем причинам и 1,4% всех госпитализаций [3]. Финансовое бремя, связанное с диагностикой и лечением БА, оказывает существенное влияние на экономику страны [7, 45]. Данное заболевание наряду с сахарным диабетом и артериальной гипертензией стало одним из самых распространенных хронических заболеваний в настоящее время [15].

Снижение заболеваемости, смертности, временной нетрудоспособности и инвалидности при БА затрудняется недостаточным уровнем фундаментальных знаний, на основании которых можно разработать конкретные практические рекомендации. В сложившейся ситуации каждый новый взгляд на патогенез БА может внести интересные и полезные предложения в плане ее лечения и предупреждения возникновения данного заболевания.

БА является заболеванием целостного организма, в которое вовлекаются основные системы и составные части метаболизма, в т.ч. обмен липидов. Липиды – важнейшие компоненты клеток и тканей организма, активно участвующие в процессе адаптации и регуляции, как в норме, так и при патологии [4].

Избыточная масса тела относится к числу наиболее распространенных состояний у человека. С ожирением тесно связаны другие заболевания, которые в настоящее время объединяют понятием «метаболический синдром». Ожирение и сахарный диабет типа 2 признаны Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) неинфекционными эпидемиями нашего времени в связи с их широкой распространенностью среди населения, высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, ранней инвалидизацией больных и преждевременной смертностью.

По данным ВОЗ, около 30% жителей планеты страдают избыточным весом. Из них 16,8% – женщин и 14,0% – мужчин. Численность людей, страдающих ожирением, прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10%. Особую опасность представляет собой центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области. Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обмена и артериальной гипертензии и, наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения их в самостоятельный синдром [14].

Известно, что улучшение условий жизни способствует росту не только ожирения, но и заболеваемости БА [24, 31]. Клиническое течение заболевания у лиц с ожирением отличается в сторону большей тяжести, резистентностью к стандартным терапевтическим программам, часто требует назначения системных глюкокортикостероидов, и осложнения их применения наблюдаются почти у всех больных с ожирением [11]. Комплекс рассматриваемых проблем позволяет отнести БА к «болезням модернизации», риск которых возрастает с улучшением питания и нарастанием веса человека [25]. При БА установлена положительная взаимосвязь между частотой заболевания и индексом массы тела у детей, подростков и взрослых, причем как у мужчин, так и женщин [13, 33, 41, 46]. Показано, что ожирение способствует бронхиальной гиперреактивности, вызванной физической нагрузкой, как при БА, так и без нее [40]. Отсутствие других аллергических проявлений предполагает, что взаимоотношения ожирения и БА не обусловлены атопической сенсibilизацией [33, 41]. Метаанализ 7 проспективных эпидемиологических исследований, оценивающих индекс массы тела (ИМТ) и частоту БА у взрослых, выявил, что избыток массы тела (ИМТ 25-29,9) и ожирение (ИМТ - 30) ассоциированы с индекс-зависимым ростом частоты БА у мужчин и женщин [21].

По данным литературы избыточная масса тела является независимым фактором риска при БА [19, 30]. Показано, что лечение, направленное на снижение веса тела у тучных больных, улучшает показатели функции внешнего дыхания [29, 31]. Предполагается, что эффект снижения избыточной массы тела при БА может быть обусловлен регуляцией механизмов воспалительного поражения дыхательных путей [43].

Концепция патогенеза БА в настоящее время базируется на том, что БА в любом варианте и вне зависимости от тяжести течения – есть хроническое персистирующее воспаление дыхательных путей, являющееся основой

развития как гиперчувствительности дыхательных путей к различным аллергенам и неспецифическим раздражителям, так и четырех основных механизмов бронхиальной обструкции: острого бронхоспазма, подострого отека, хронического формирования слизистых пробок и необратимой перестройки бронхиальной стенки. Реакции, опосредующие аллергическое воспаление, в принципе являясь физиологическими и направленными на защиту от чужеродных агентов, вследствие нарушения регуляторных механизмов у больных БА приводят к обструкции дыхательных путей. Одно из центральных мест в формировании обратимой обструкции бронхов у больных БА отводится Т-лимфоцитам. Секретируя такие цитокины, как ИЛ-3, 4, 5, 6, 9, 10, 13, ГМ-КСФ и Г-КСФ, они влияют на пролиферацию и выживаемость тучных клеток, базофилов, В-лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов [1]. Недостаточность иммунной системы больных БА чаще всего регистрируется по различным нарушениям Т-лимфоцитов [12].

Ряд ученых связывает повышенный риск развития БА при избыточной массе тела с биологической активностью жировой ткани [9, 20, 32, 44]. В настоящее время представление о жировой ткани как метаболически инертной, являющейся только энергетическим депо, окончательно пересмотрено. Жировая ткань – это диффузная эндокринная железа, секретирующая целый ряд гормонов, цитокинов и других биологически активных веществ (тестостерон, эстрон, лептин, ангиотензин, ФНО- α , ИЛ-6, протеин стимулирующий ацетилирование, ингибитор активатора плазминогена-1, компоненты системы комплемента, адипонектин, трансформирующий ростовой фактор α , липопротеиновую и гормоночувствительную липазу, протеин переносящий эфиры холестерина и др.). Наиболее активным считается висцеральный жир, поскольку он способен вызывать более выраженные метаболические и кардиальные расстройства [9]. Лептин, ИЛ-6, ФНО- α , повышенные при ожирении, могут регулировать воспаление [28, 39]. В одном из исследований сообщалось, что лептин активировал нуклеарный фактор NF- κ B [22]. Другие исследователи показали центральную роль NF- κ B в патогенезе БА, т. к. это фактор транскрипции для большинства провоспалительных молекул, включая молекулы адгезии, энзимы, цитокины и хемокины [26, 42].

Механизм взаимосвязи между БА и ожирением полностью не ясен. Исследования на мышцах модели антиген-индуцированной БА в сочетании с дието-индуцированным ожирением показало, что мышцы с ожирением и БА имели более высокую чувствительность антиген-индуцированных Т-клеточных ответов, повышенную продукцию γ -интерферона спленоцитами в ответ на стимуляцию фитогемагглютинином (ФГА). Кроме того, количество тучных клеток в слизистой трахеи на сенсбилизацию антигеном было повышено у мышей с ожирением. Полученные результаты предполагают, что индуцированные ожирением изменения функции Т-клеток могут быть частично вовлечены в патофизиологию БА при ожирении у людей, скорее чем Ig E-медиаторные аллергические реакции [36]. В исследованиях на мышцах баланс цитокинов при ожирении был изменен, что играет важную роль в патофизиологии аллергических заболеваний и БА [35]. При анализе состояния

системы иммунитета у больных эндогенной БА средней степени тяжести на фоне ожирения 2 – 3-й степени абсолютное количество лимфоцитов в венозной крови достоверно превышало уровень показателя в общей подгруппе больных эндогенной БА средней степени тяжести. Отмечена тенденция к увеличению количества Т-лимфоцитов и фракции теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов. Особенностью больных с ожирением являлось увеличение показателей фагоцитарной активности лейкоцитов [11].

Хотя наличие связи между избыточной массой тела и БА достаточно очевидно, можно согласиться с мнением Lorentzen M. S. и соавт. (2001) о том, что необходимы дальнейшие исследования «возможных биологических механизмов ее реализации в клинических условиях» [34]. Подобным патогенетическим механизмом может быть влияние липидов крови на клеточный иммунитет, установленное отечественными учеными у здоровых лиц и при ряде патологических состояний [2, 16, 17]. Из факторов клеточного иммунитета основной интерес представляет Т-система лимфоцитов. Т-лимфоциты находятся как бы в центре поздней фазы аллергического воспаления, в литературе им отводится роль «дирижеров оркестра клеточных реакций». Активированные Т-лимфоциты-хелперы 2-го типа за счет секреции провоспалительных цитокинов определяют характер и степень участия других клеток в аллергическом ответе. Они рассматриваются в качестве главного звена прогрессирования БА у взрослых как на местном, так и на системном уровнях [5, 10].

Липопротеины низкой плотности осуществляют прямой транспорт холестерина в системе циркуляции к местам утилизации или депонирования. Липопротеины высокой плотности обеспечивают захват избыточного холестерина из клеток периферических тканей и его обратный транспорт в печень для окисления в желчные кислоты и выведения с желчью. Липидтранспортная система участвует в процессах пролиферации и дифференцировки лимфоидной системы как источник холестерина и жирных кислот. При этом содержание общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов, уровней противовирусных антител к вирусам кори, краснухи, цитомегаловирусу зависит от уровня холестерина в крови [17]. Целый ряд данных, полученных при совместном анализе состояния липидтранспортной системы и отдельных показателей системы иммунитета, как качественных, так и количественных, подтверждают различия в состоянии иммунной системы у лиц с гипо-и гиперхолестеринемией [2, 37, 38]. В исследованиях Юпатова Г.И. и соавт. (1999) на фоне повышения общего холестерина сыворотки крови (ОХС) и ХС ЛПНП имело место некоторое повышение числа Т-лимфоцитов и Т-хелперов, а также слабовыраженное снижение фагоцитарной активности. При анализе субпопуляций Т-лимфоцитов (хелперы и супрессоры) наиболее примечательна была связь их содержания с ХС ЛПНП. Причем четко она прослеживалась у больных с высокой гиперхолестеринемией. С ростом ХС ЛПНП повышалось число Т-хелперов и снижалось Т-супрессоров киллеров [16]. При обследовании здоровых мужчин показано, что у лиц с более низким содержанием холестерина было достоверно ниже количество лимфоцитов

периферической крови, общих Т-лимфоцитов и CD8+ клеток. У них же наблюдалась выраженная тенденция к снижению количества CD4+ лимфоцитов и уменьшению продукции интерлейкина-2 (ИЛ-2) при стимуляции лимфоцитов ФГА [38]. Сходные результаты получены при обследовании 42 детей, получавших гипохолестериновую диету в течение 6 месяцев. На фоне значительного снижения общего холестерина сыворотки крови, достоверно снижался уровень субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+), однако общее число лимфоцитов было в пределах нормы [37]. Имеются эпидемиологические доказательства, что относительная гипохолестеринемия у здоровых лиц связана с повышенной онкологической заболеваемостью и увеличением риска смертности от неатеросклеротических заболеваний. Предполагается, что иммуномодулирующее влияние липопротеинов реализуется путем воздействия на пролиферативную активность Т- и В-лимфоцитов, функцию регуляторных Т-супрессоров и продукцию ИЛ-1 и ИЛ-2 [8].

Липопротеины оказывают регуляторные эффекты на иммунный ответ, метаболизм клеток системы иммунитета и антигеннезависимую устойчивость к патогенам [27]. С учетом общеизвестного факта возникновения вторичной гиперлипидемии при ожирении, приведенные выше данные представляют несомненный интерес в плане обоснования научной гипотезы, объясняющей взаимосвязь избыточной массы тела и заболеваемости БА.

Однако до настоящего времени состояние липидтранспортной системы и Т-системы иммунитета в альтернативных группах больных БА с наличием и без избыточной массы тела и с учетом характера жировоголожения (висцеральное или преимущественно подкожное) не изучалось. Данные о взаимосвязи уровня липидов крови с субпопуляциями Т-лимфоцитов, состоянием их пролиферативной активности и апоптоза у больных БА с нормальной и избыточной массой тела в доступной литературе отсутствуют, хотя соотношение пролиферации и апоптоза Т-лимфоцитов служит важным патогенетическим параметром реакции иммунной системы, определяющим возникновение и характер течения заболевания.

В процессах возникновения, персистенции и разрешения аллергического воспаления важная роль отводится хемотаксису, выживанию, пролиферации, дифференцировке и апоптозу иммунокомпетентных клеток, участвующих в повреждении дыхательных путей. Наряду с пролиферацией и дифференцировкой, апоптоз является общебиологическим механизмом, ответственным за поддержание численности Т-лимфоцитов [18]. Известно, что активация Т-клеток (например, стимуляция митогеном фитогемагглютинином) может приводить к двум альтернативным формам их ответа – пролиферации или апоптозу. Соотношение пролиферации и апоптоза при этом служит важнейшим параметром реакции на митогены, поскольку оно определяет ее результативность с точки зрения развития иммунного ответа или формирования иммунологической толерантности [6].

Таким образом, взаимосвязи избыточной массы тела и вторичной гиперлипидемии, связанной с избытком жировой ткани, с показателями Т-

клеточного иммунитета с учетом пролиферативной активности и апоптотической способности Т-лимфоцитов, у больных бронхиальной астмой требуют дальнейшего уточнения. При этом учитывается, что Т-лимфоциты, регулируя количество вовлекаемых эффекторных клеток и степень их участия в аллергическом воспалительном процессе, играют одну из основных ролей в обратимой обструкции бронхов.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2002 г., Москва. – Атмосфера, 2002. – 160 с.
2. Доценко, Э.А., Юпатов, Г.И., Новиков, Д.К., Чиркин, А.А. Холестерин сыворотки крови и состояние системы иммунитета // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2002.-№6. – С. 99-105.
3. Лешукович, Ю.В. Эпидемиология бронхиальной астмы //Бронхиальная астма/Под ред. Г.Б. Федосеева. – С.-Петербург: Медицинское информационное агенство, 1996. – С. 5-12.
4. Лизенко. М.В., Петровский, В.И., Регеранд, Т.И., Бахирев, А.М., Давыдов, С.А.// Пульмонология. – 2004.-№4. – С.47-52.
5. Медуницын, Н. В. Цитокины и аллергия // Иммунология. – 1999.-№5. – С.5-9.
6. Никонова, М.Ф., Литвина, М.М., Варфоломеева, М.И. и др. Апоптоз и пролиферация как альтернативные формы ответа Т-лимфоцитов на стимуляцию // Иммунология. – 1999.-№2. – С. 20-23.
7. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы. Под ред. Чучалина А.Г. – Москва, 2005. – 51 с.
8. Суркина, И. Д., Степура, О. Б., Пак, Л. С. и др. Иммуноинтерфероновая система и сердечно-сосудистые заболевания // Кардиология. – 1999.-№4. – С.59-62.
9. Терещенко, И.В. Эндокринная функция жировой ткани. Проблемы лечения ожирения //Клиническая медицина. – 2002.-№7. – С.9-14.
10. Титов, Л.П. Молекулярные механизмы активации Т-и В-лимфоцитов / В кн.: Современные проблемы инфекционной патологии человека. Минск, 2001. – С.287-317.
11. Туев, А.В., Мишланов, В.Ю. Бронхиальная астма: иммунитет, гемостаз, лечение. – Пермь: ИПК «Звезда», 2001. – 220 с.
12. Федосеев, Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб: Медицинское информационное агенство, 1995. – С.123-125.
13. Царев, В.П. Клинико-иммунологические особенности течения бронхиальной астмы у больных с избыточной массой тела // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002.-№2. – С.78-85.
14. Чазова, И. Е., Мычка, В. Б. Метаболический синдром.-М.: Медиа Медика, 2004. – 144 с.
15. Чучалин, А.Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии.// Пульмонология. – 2001.-№1. – С. 6-11.

16. Юпатов, Г.И., Доценко, Э.А., Путилина, Т.А., Окулич, В.К., Булавкин, В.П. Взаимосвязь иммунной и липидтранспортной систем организма // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 1999.-№1. – С.38-42.
17. Юпатов, Г.И., Доценко, М.Л. Противовирусный иммунитет и состояние липидтранспортной системы // Медицинская панорама. – 2002.-№8 (23). – С.22-27.
18. Ярилин, А.А., Никонова, М.Ф., Ярилина, А.А. и др. Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных // Медицинская иммунология. – 2000. – Т.2, №2. – С. 7-16.
19. Becket, W. S., Jacobs, D.R., Iu X. Asthma is associated with weight gain infemales but not males independent of physical activity // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164, №11. – P. 2045-2050.
20. Beuther, D.A., Weiss, S.T., Sutherland, E.R. Obesity and asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P.112-119.
21. Beuther, D.A., Sutherland, E.R. Overweight, obesity, and incident asthma. A Meta-analysis of prospective epidemiologic studies // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175. – P. 661-666.
22. Bouloumie, A, Marumo, T, Lafontan, M, et al. Leptin inducesoxidative stress in human endothelial cells // FASEB J. – 1999. – Vol. 13.-P. 1231-1238.
23. Busse, W., Banks-Schlegel, S. et al. Future research directions in asthma. An NHLBI working group report // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 170. – P. 683-690.
24. Chinn, S., Rona, R.G. Can the increase in body mass index explain the rising trend in asthma in children? // Thorax. – 2001. – Vol. 56, №11. – P. 845-850.
25. Cotes, G.E., Chin, D.G. Изменение индекса массы тела: важная должная переменная при продолжительном исследовании легочной функции // Пульмонология. – 1996. – № 4. – С. 74-76.
26. Christman, J, Sadikot, R, Blackwell, T. The role of nuclear factorkappa B in pulmonary diseases // Chest. – 2000. – Vol. 117.-P. 1482-1487.
27. Edgington, T.S., Curtis, L.K. Plasma lipoproteins with bioregulatory properties including the capacity to regulate lymphocyte function and the immune response// Cancer. Res. – 1981.-№41 (9). – P. 3786-3788.
28. Fantuzzi, G, Faggioni, R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis // J Leukoc Biol.-2000. – Vol. 68. – P. 437-446.
29. Hakala, K., Stenius-Arniala, B. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma // Chest. – 2000. – Vol.118, № 5. – P.1315-1321.
30. Hedberg, A., Rossner, S. Body weight characteristics of subjects on asthma mediation // Int. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2000. – Vol. 24, №9. – P.1217-1225.
31. Holgate, S. T. Asthma and allergy – disorders of civilization? // Quart. J. Med. – 1998. – Vol.91, №3. – P. 171-184.
32. Kapsenberg, M.L., Hikens, C.M.U. et al. The paradigm of type 1 and type 2 antigen-presenting cells: implications for atopic allergy // Clin. Exp. Allergy. – 1999.-Vol.29. – P. 33-36.

33. Kries, R., Hermann, M. et al. Is obesity a risk factor for childhood asthma // *Allergy*. – 2001. – Vol. 56, №4. – P. 318-322.
34. Lorentzen, M.S., Vestbo, J., Lange, P. Are obesity and overweight risk factors of asthma? *Ugeskr. Laeger*. – 2001. – Vol. 163, №37. – P. 4999-5003.
35. Mito, N., Hosoda, T., Kato, C, et al. Change of cytokine balance in diet-induced obese mice // *Metabolism*. – 2000. – Vol. 49. – P. 1295-1300.
36. Mito, N., Kitada, Ch., Hosoda, T., Sato, K. Effect of diet-induced obesity on ovalbumin-specific immune response in a murine asthma model // *Metabolism*. – 2002. – Vol.51, №10. – P. 1241-1246.
37. Moreno, L.A., Sarria, A., Lazaro, A. et al. Lymphocyte T subset counts in children with hypercholesterolemia receiving dietary therapy // *Ann. Nutr. Metab.*-1998 – Vol.42, №5. – P. 261-265.
38. Muldoon, M. F., Marsland, A., Flory, J.D. et al. Immune system differences in men with hypo-or hypercholesterolemia // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1997. – Vol. 84, №2. – P. 145-149.
39. Ohtsuka, Y, Munakata, M, Ukita, H, et al. Increased susceptibility to silicosis and TNF- α production in C57BL/6J mice // *Am J Crit Care Med.*-1995. – Vol. 152.-P. 2144-2149.
40. Rio-Navarro, B., Cisneros-Rivero, M., Berber-Eslava, A. Exercise induced bronchospasm in asthmatic and non asthmatic obese children // *Allergol. Immunopathol.* – 2000. – Vol.28, №1. – P. 5-11.
41. Shaheen, S.O., Sterne, J.A. et al. Birth weight, body mass index and asthma in young adults // *Thorax*. – 1999. – Vol. 54. – P. 396-402.
42. Shukla, A, Timblin, C, Berube, K, et al. Inhaled particulate matter causes expression of nuclear factor (NF)-kappaB-related genes and oxidant-dependent NF-kappaB activation in vitro // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2000. – Vol. 23.-P. 182-187.
43. Varner, A. E. An immunologic mechanism for the association between obesity and asthma // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol.160, №15. – P. 2395-2396.
44. Visser, M., Bouter, L.M., McQuillan, G.M. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults // *JAMA*. – 1999.-Vol.282. – P. 2131-2135.
45. Weiss, S.T, Shore, S. Obesity and Asthma. Directions for research // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 169. – P. 963-968.
46. Young, S.I., Gunzenhauser, J.D. et al. Body mass index and asthma in United States // *Arch. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 161, № 13. – P.1605-1611.