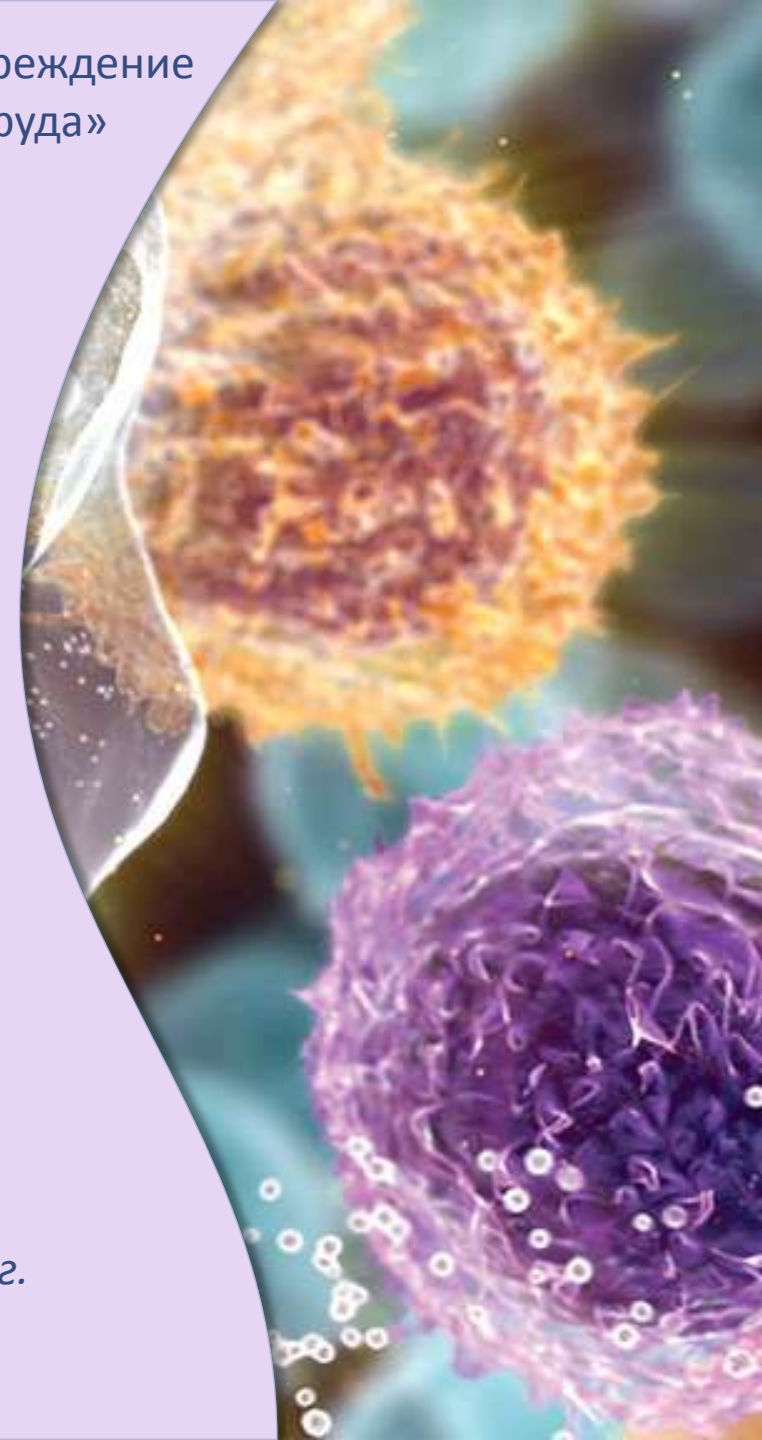


Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт медицины труда»

# Биомаркеры системного воспаления в патогенезе синтропии профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома

Хотулева А.Г.

*XIII Всероссийский Конгресс с международным  
участием «Профессия и здоровье»,  
г. Иркутск – г. Новосибирск, 17-26 сентября 2015 г.*



# Актуальность

- ☀ Важным вопросом научной и практической медицины является **нозологическая синтропия**, поскольку изучение проявлений сочетанной патологии может способствовать раскрытию механизмов формирования болезней и разработке патогенетически обоснованной терапии.
- ☀ Это особенно актуально по отношению к таким широко распространенным заболеваниям и состояниям, как профессиональная бронхиальная астма (ПБА) и метаболический синдром (МС).

# ПБА и МС связаны целым рядом патогенетических механизмов:

- ☀ Системный воспалительный процесс
- ☀ Гипоксия
- ☀ Окислительный стресс
- ☀ Электролитные сдвиги
- ☀ Дисбаланс между симпатической и парасимпатической нервной системой

## Нозологическая синтропия профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома



Это приводит к формированию **феномена взаимоотношения**.

# Системный воспалительный процесс как механизм взаимосвязи ПБА и МС

☀ **Жировая ткань** – это диффузная эндокринная железа, секретирующая целый ряд гормонов, цитокинов и других биологически активных веществ (лептин, ангиотензин, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\nu$ , ингибитор активатора плазминогена-1, компоненты системы комплемента, адипонектин, острофазные протеины и др.), которые приводят к **развитию системного воспаления**.

## Молекулярные механизмы влияния ожирения на течение бронхиальной астмы



- Данное воспаление характеризуется невысокой интенсивностью, не дает прямых клинических симптомов, но, в то же время, выраженную системность, т.е. воздействие на широкий спектр органов и тканей, приводящее к изменению их метаболизма, нарушению их функции и параллельной активации в них реакций иммунной системы.

# Цель работы:

Поиск молекулярных маркеров воспаления, способствующих определению повышенного риска развития и прогнозированию тяжести течения синтропии ПБА и МС для разработки научно обоснованной системы профилактических мероприятий

# Характеристика обследованных лиц

- ☀ Проведено обследование 150 пациентов клиники ФГБНУ «НИИ МТ» с установленным диагнозом профессиональная бронхиальная астма (104 женщины и 46 мужчин) в возрасте  $56,6 \pm 10,6$  лет ( $M \pm sd$ ).
- ☀ Все обследуемые в результате своей профессиональной деятельности имели контакт с пылью, веществами сенсibiliзирующего и раздражающего действия.

# Дизайн исследования

Общеклиническое  
обследование

Антропометрические  
показатели

Функция внешнего  
дыхания

Лабораторные  
исследования

Биохимические  
показатели углеводного  
и липидного обменов  
(глюкоза, холестерин,  
ЛПВП, ЛПНП,  
триглицериды)

Воспалительные  
маркеры -  
С-реактивный белок  
Лептин

Молекулярно-генетические  
исследования

Полиморфизм гена  
рецептора лептина

Полиморфизм гена  
интерлейкина-6

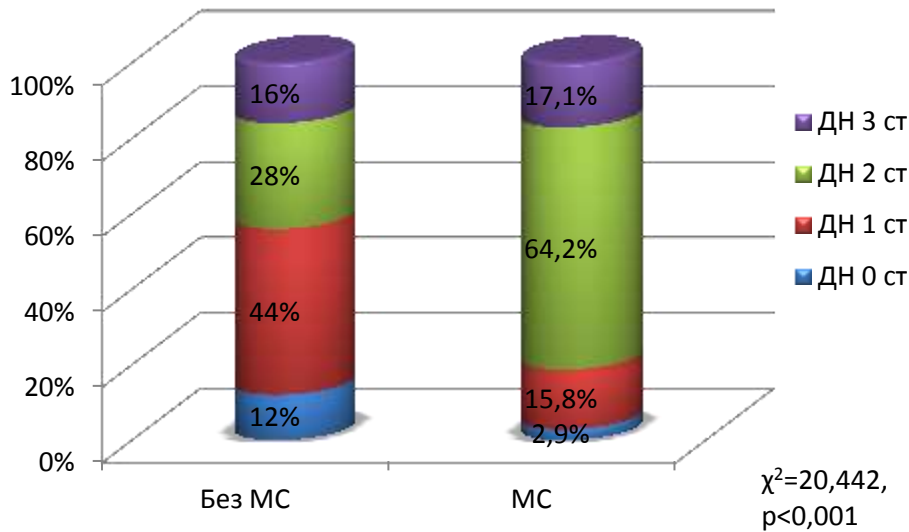
# Критерии метаболического синдрома

Критерии	Международная федерация диабета (IDF, 2005)	Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК, 2009)
Абдоминальное ожирение (окружность талии)	≥94 см для мужчин, ≥80 см для женщин	>94 см для мужчин, >80 см для женщин
Артериальная гипертензия (артериальное давление)	≥130/85 мм рт. ст.	≥130/85 мм рт. ст.
Триглицериды	≥1,7 ммоль/л	≥1,7 ммоль/л
Холестерин ЛПВП	<1 ммоль/л для мужчин, <1,2 ммоль/л для женщин	<1 ммоль/л для мужчин, <1,2 ммоль/л для женщин
Холестерин ЛПНП	-	>3 ммоль/л
Глюкоза	≥5,6 ммоль/л	≥6,1 ммоль/л
МС устанавливается при наличии	Абдоминальное ожирение и 2 дополнительных критерия	Абдоминальное ожирение и 2 дополнительных критерия
Распространенность МС у обследованных больных ПБА	58,3%	68,3%

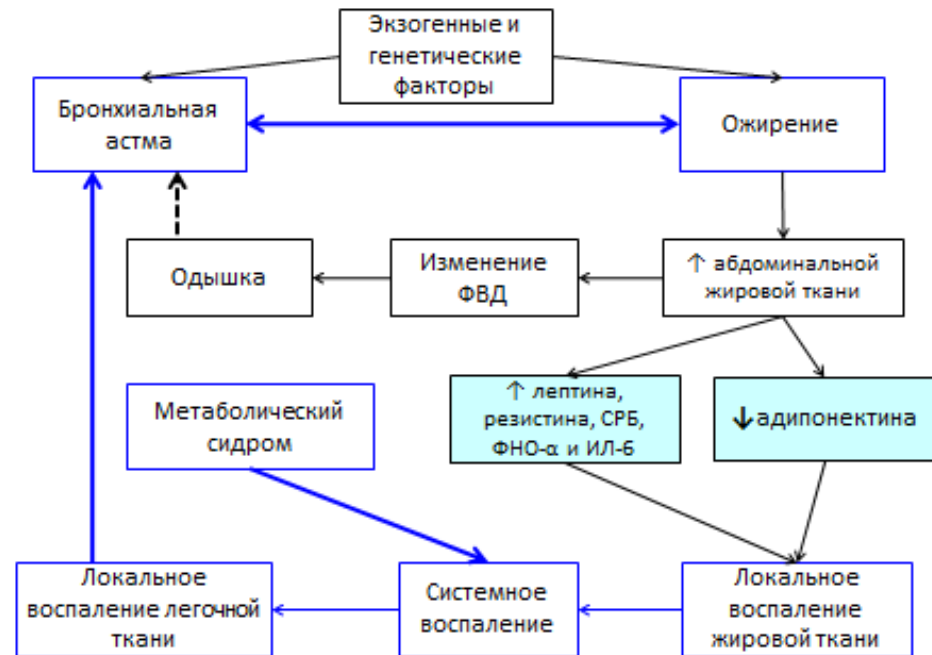


# Влияние МС на тяжесть ПБА

Распределение ПБА по степени тяжести в зависимости от наличия МС



Ожирение вызывает нарушение функции респираторной системы



150 пациентов с ПБА по критериям Международной федерации диабета разделены на 2 группы:

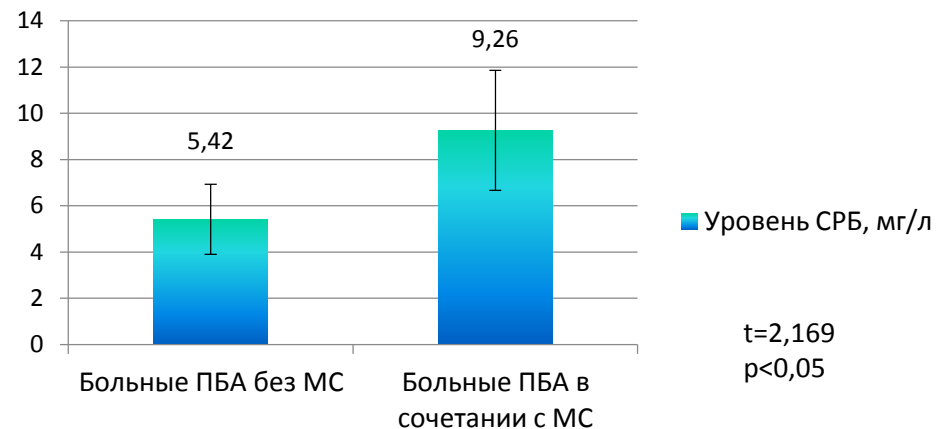
- Больные ПБА с МС – 88 человек
- Больные ПБА без МС – 62 человека

# C-реактивный белок

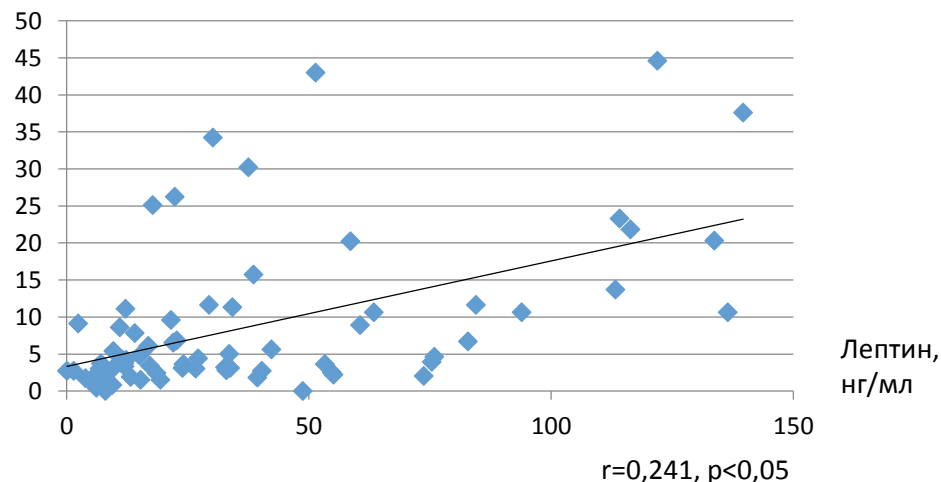
☀ **C-реактивный белок (CRP)** — классический белок острой фазы, который рассматривается как наиболее чувствительный лабораторный маркер воспаления.

☀ Признаком системной воспалительной реакции может считаться **повышение уровня CRP**, что наблюдается как при астме, так и при ожирении. Воспалительные процессы, существующие в обоих случаях, могут оказывать друг на друга **взаимно усиливающее влияние**.

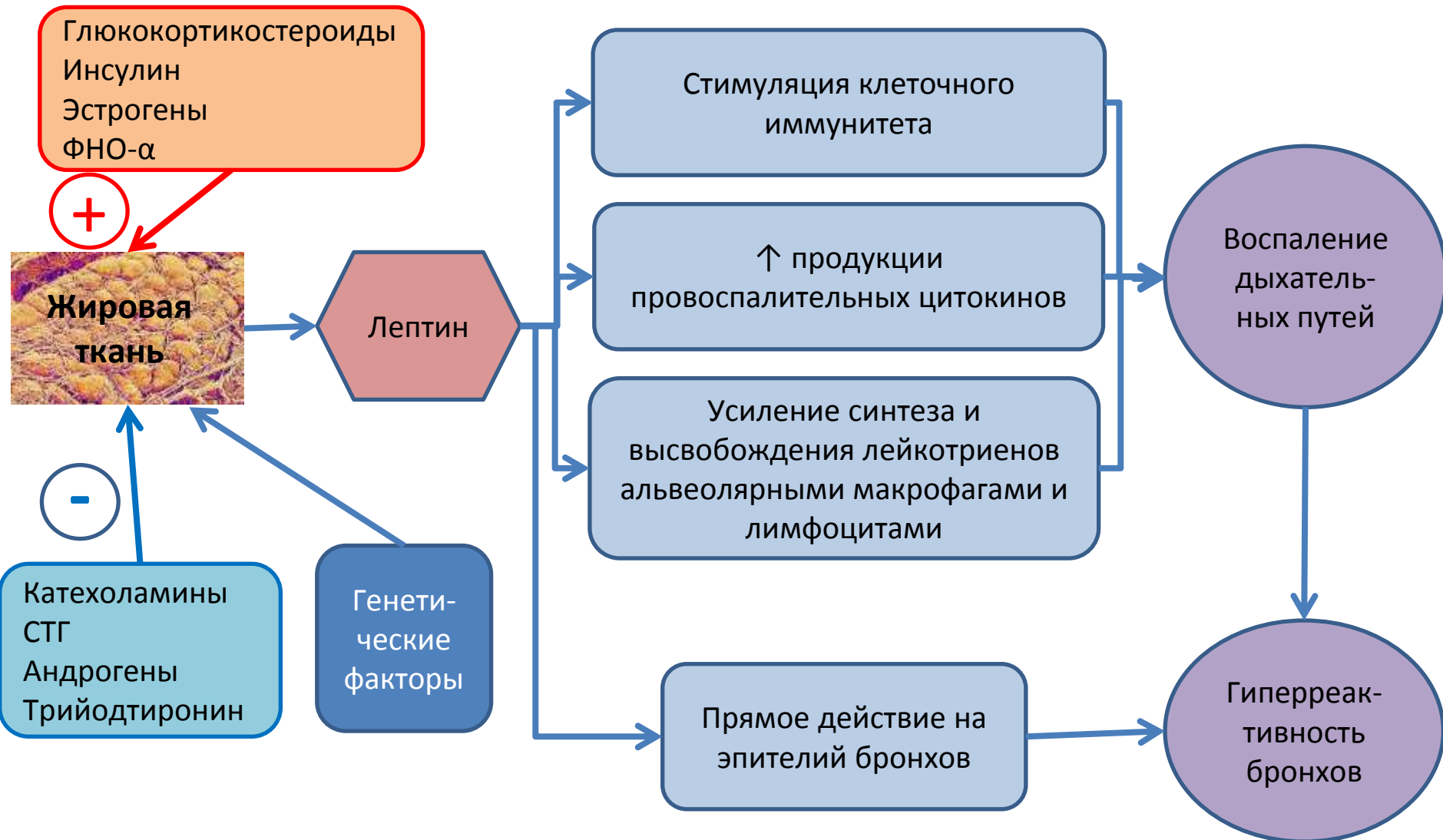
Уровень C-реактивного белка у больных ПБА в зависимости от наличия MC



CRP, мг/л **Корреляция уровня CRP с уровнем лептина**



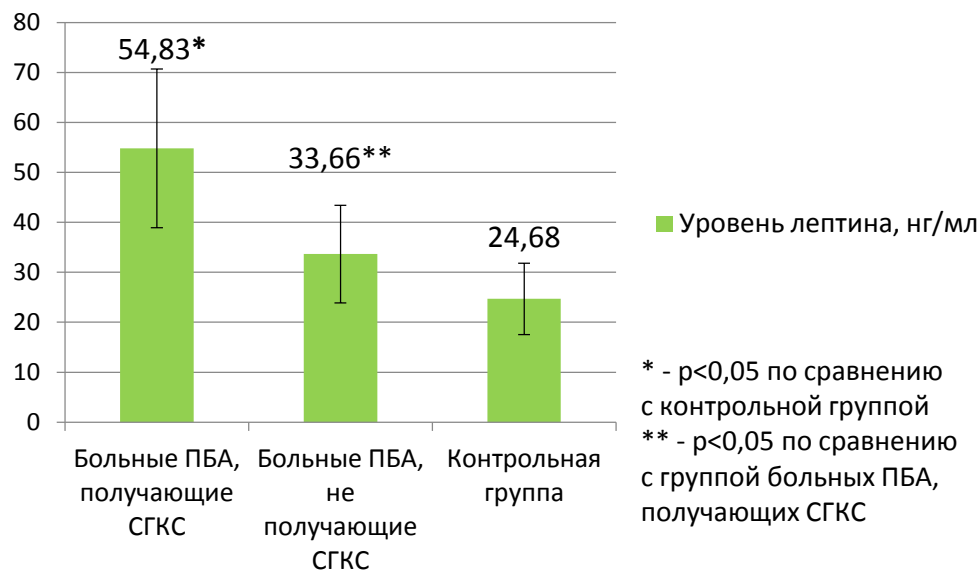
# Роль лептина в патогенезе бронхиальной астмы



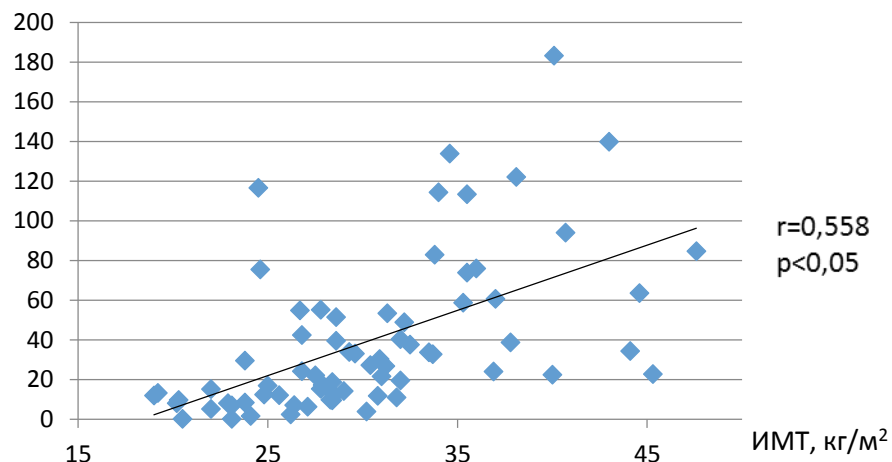
# Лептин

- ⚙ Лептин синтезируется в жировой ткани и воздействует на гипоталамус, в норме вызывая чувство сытости и увеличивая метаболизм.
- ⚙ При ожирении развивается лептинорезистентность и повышенные концентрации перестают регулировать чувство голода.
- ⚙ Лептин обладает провоспалительным эффектом.

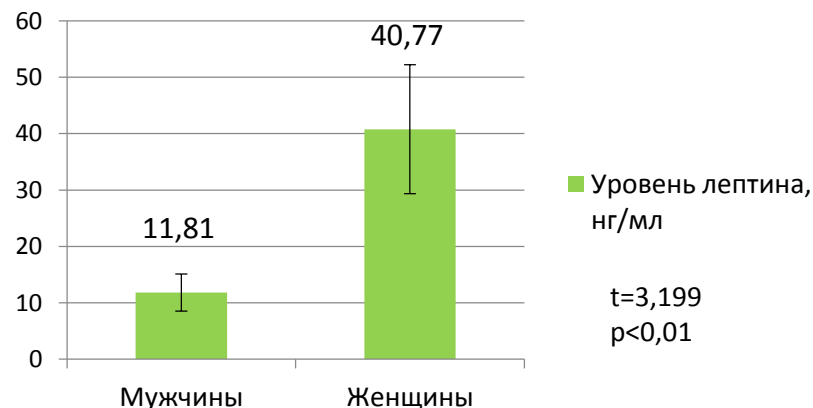
## Уровень лептина у больных ПБА



## Лептин, нг/мл Корреляция уровня лептина с ИМТ

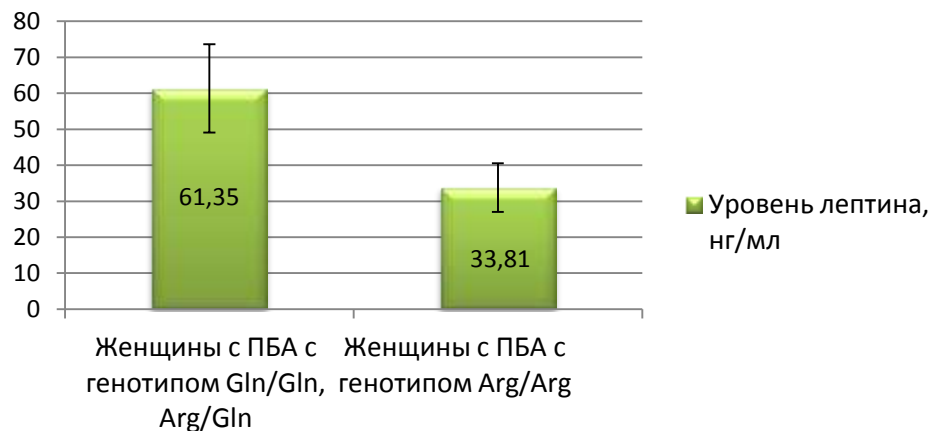


## Уровень лептина у больных ПБА (половые различия)

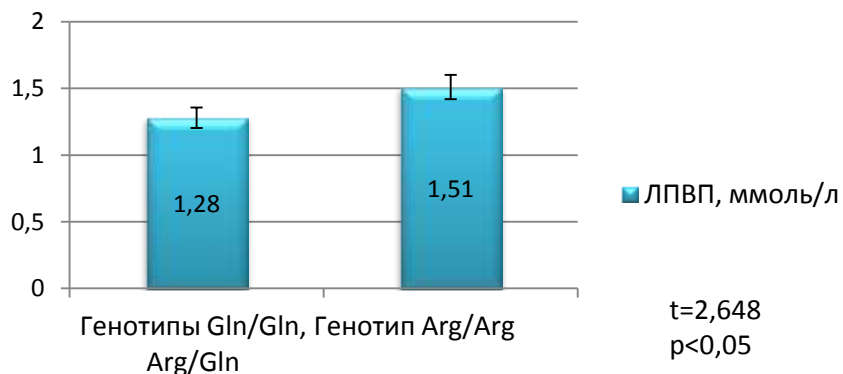


# Ген рецептора лептина

## Уровень лептина в зависимости от наличия полиморфизма гена лептинового рецептора

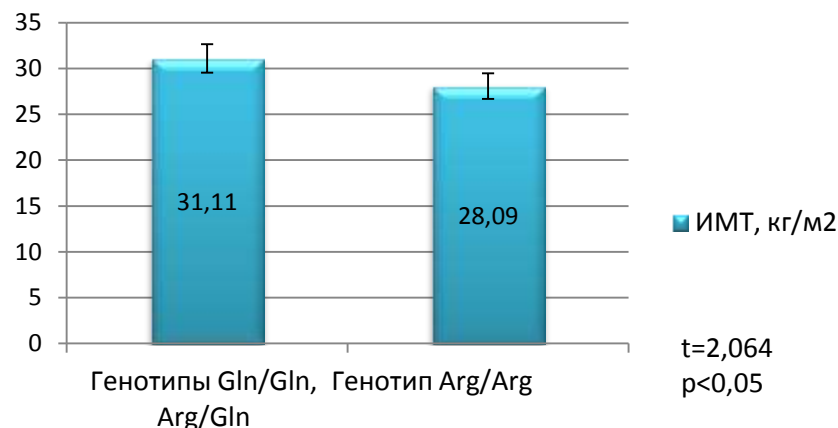


## Ассоциация полиморфизма Gln223Arg гена LEPR с нарушением липидного обмена



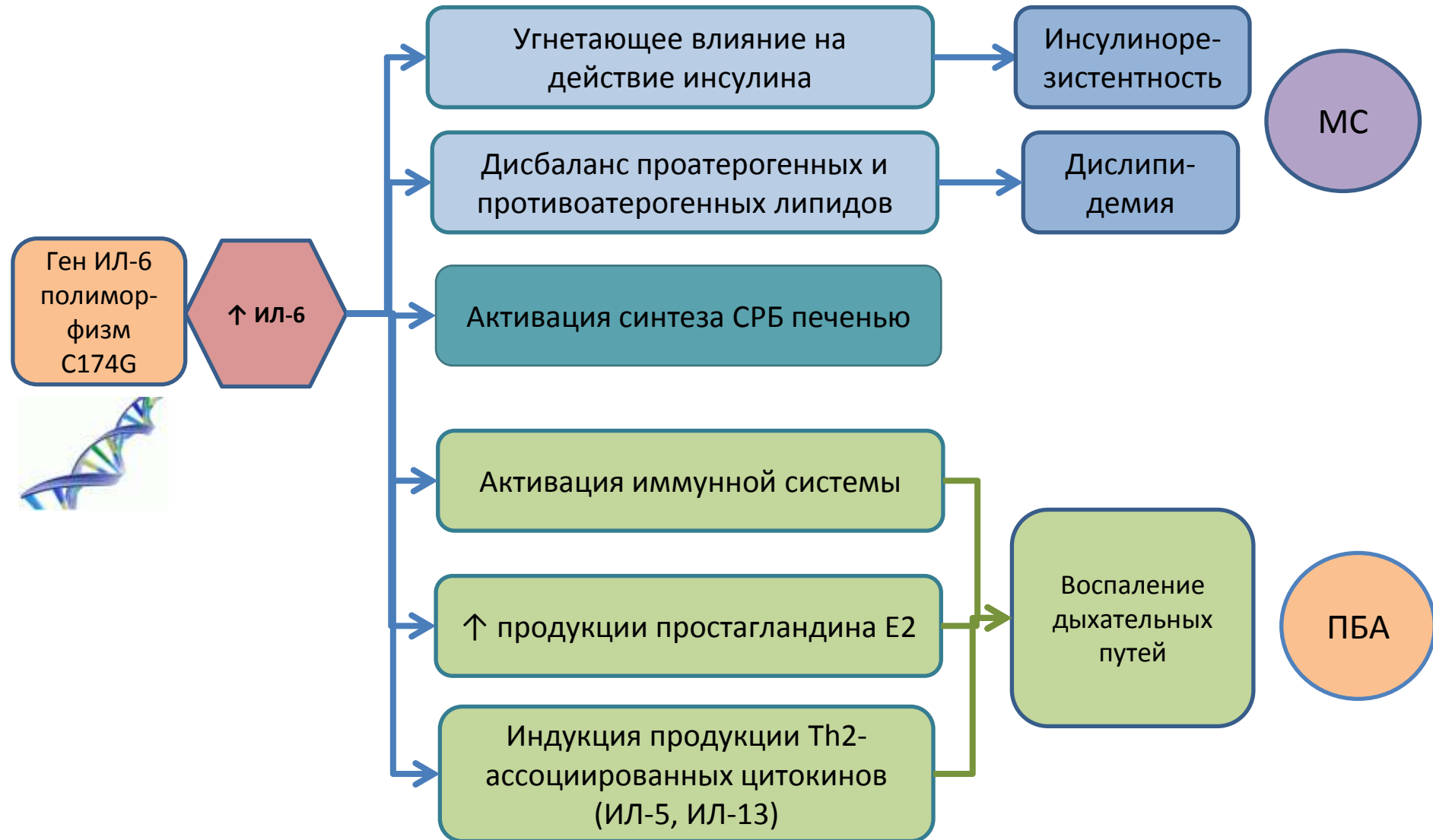
Функции лептина осуществляются с помощью связывания с **лептиновым рецептором (LEPR)**, генетический полиморфизм Gln223Arg которого приводит к изменению функциональных особенностей рецептора.

## Ассоциация полиморфизма Gln223Arg гена LEPR с ожирением



Носители аллели Gln находятся в группе риска развития гиперлептинемии и лептинорезистентности, что играет важную роль как в формировании МС, так и в патогенезе ПБА.

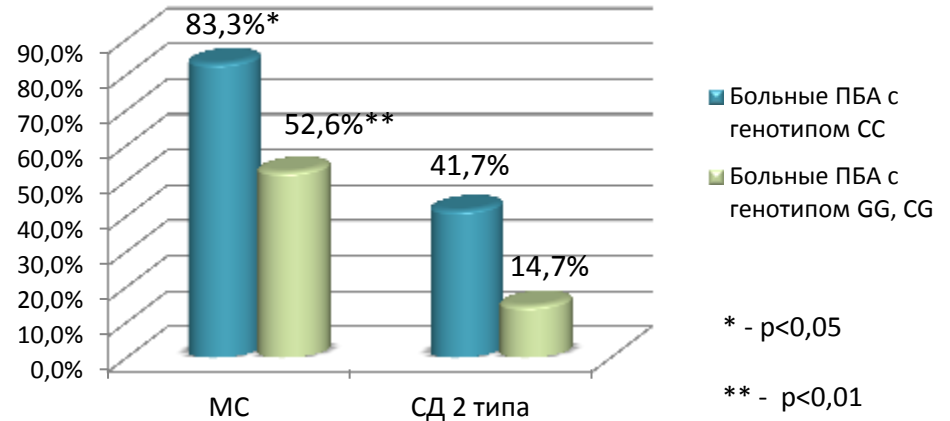
# Интерлейкин-6 в патогенезе синдрома МС и ПБА



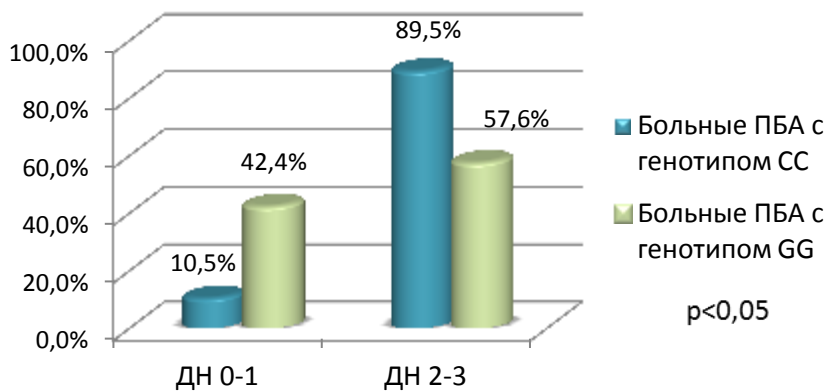
# Ген интерлейкина-6

Генотип СС гена ИЛ-6 ассоциирован с более высоким риском развития МС и СД 2 типа.

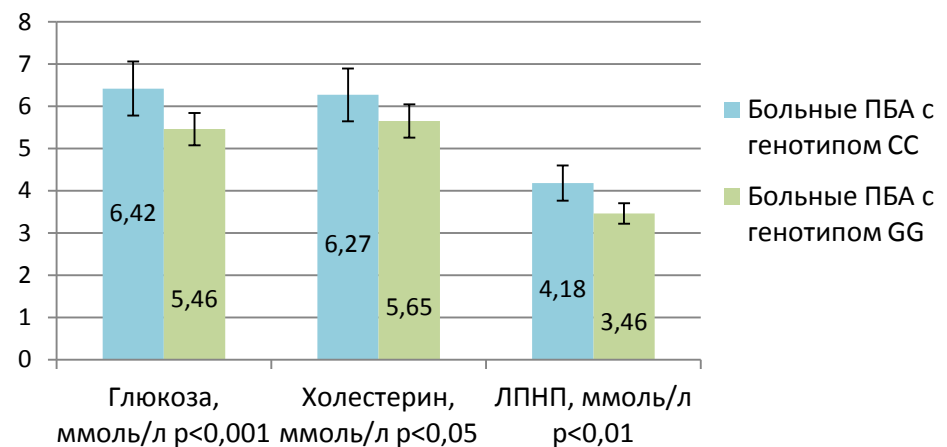
### Распространенность МС и СД 2 типа в зависимости от генотипа ИЛ-6



### Тяжесть ПБА в зависимости от генотипа ИЛ-6



### Показатели липидного и углеводного обмена в зависимости от генотипа ИЛ-6



# Выводы

- ☀ ПБА и МС связаны целым рядом патогенетических механизмов и могут взаимно потенцировать друг друга (нозологическая синтропия), что обуславливает актуальность изучения патогенеза данного сочетания.
- ☀ В связи с высокой распространенностью синтропии ПБА и МС, характеризующейся более выраженными процессами системного воспаления, что отягощает клиническое течение данных патологий, мероприятия, направленные на профилактику МС как у больных с уже диагностированной ПБА, так и у групп риска развития ПБА являются в то же время и мерами профилактики прогрессирования ПБА.

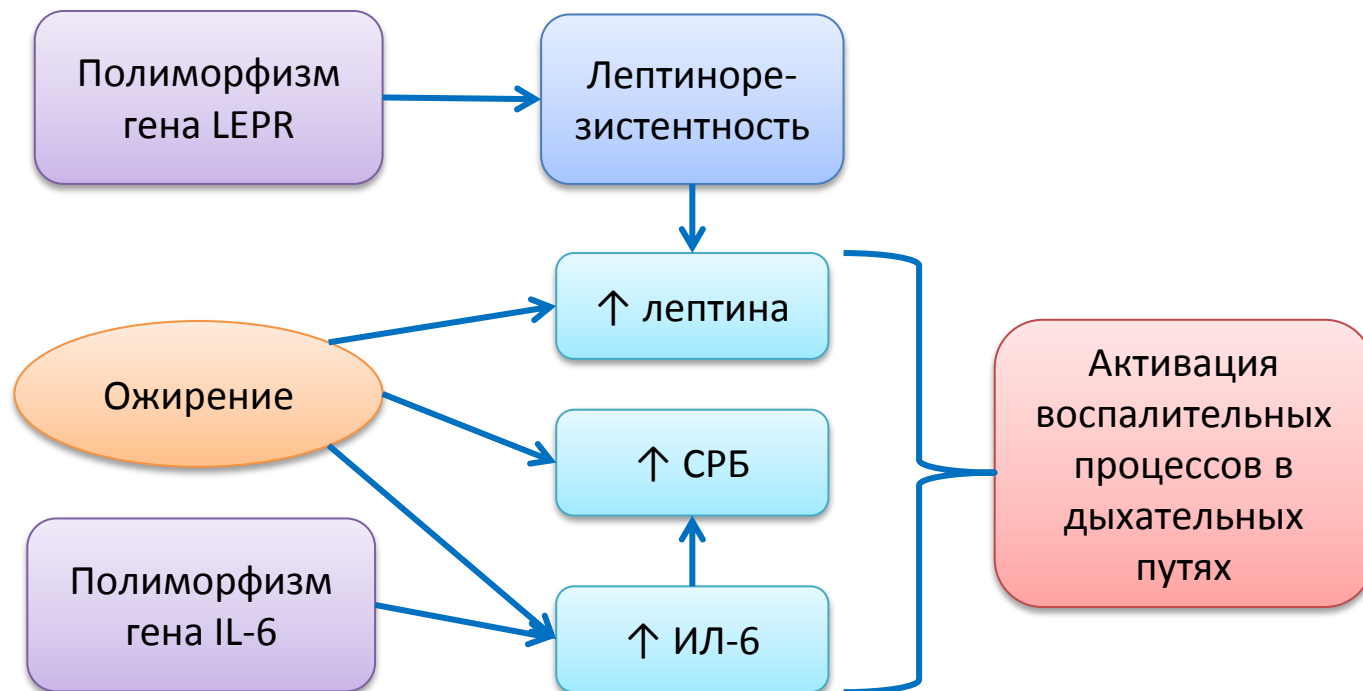


# Выводы

- ☀ У больных ПБА наблюдается гиперлептинемия, что в связи со способностью лептина активировать и поддерживать воспаление в бронхах, играет важную роль в патогенезе ПБА, при этом лептин может служить маркером системного воспаления для прогнозирования тяжести течения ПБА.
- ☀ Показана роль генетических факторов в механизмах развития синтропии ПБА и МС:
- ☀ Аллель Gln гена рецептора лептина (LEPR) является фактором риска развития метаболического синдрома, наличие которого отягощает течение ПБА, и может служить показателем, определяющим индивидуальный риск развития МС в связи с развитием гиперлептинемии и лептинорезистентности.
- ☀ Аллель С гена IL-6 является фактором риска развития метаболического синдрома, сахарного диабета и может служить показателем, определяющим индивидуальный риск развития сочетания ПБА и МС в связи с активированием воспалительных процессов.

# Выводы

- ☀ Таким образом, выявленный комплекс молекулярных маркеров системного воспаления (лептин, полиморфизм гена рецептора лептина, полиморфизм гена интерлейкина-6) можно использовать для оценки персонифицированного риска развития и прогрессирования сочетания ПБА и МС.





Спасибо за  
внимание!