

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

1-й Международный Молодежный Форум
«ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ», г. Москва,
31 мая – 3 июня 2016 г.

Хотулева А.Г.

Молекулярные механизмы нозологической
синтропии профессиональной бронхиальной
астмы и метаболического синдрома

Актуальность

- Современное состояние профессиональной заболеваемости характеризуется развитием **феномена «взаимного отягощения»** в результате присоединения сопутствующих соматических заболеваний, таких как патология сердечно-сосудистой системы, СД 2 типа и др.
- **Нозологическая синтропия** является важным вопросом научной и практической медицины, 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 бронхиальная астма (БА) и метаболический синдром (МС).

ПБА и МС связаны целым рядом патогенетических механизмов:

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

Нозологическая синтропия профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома

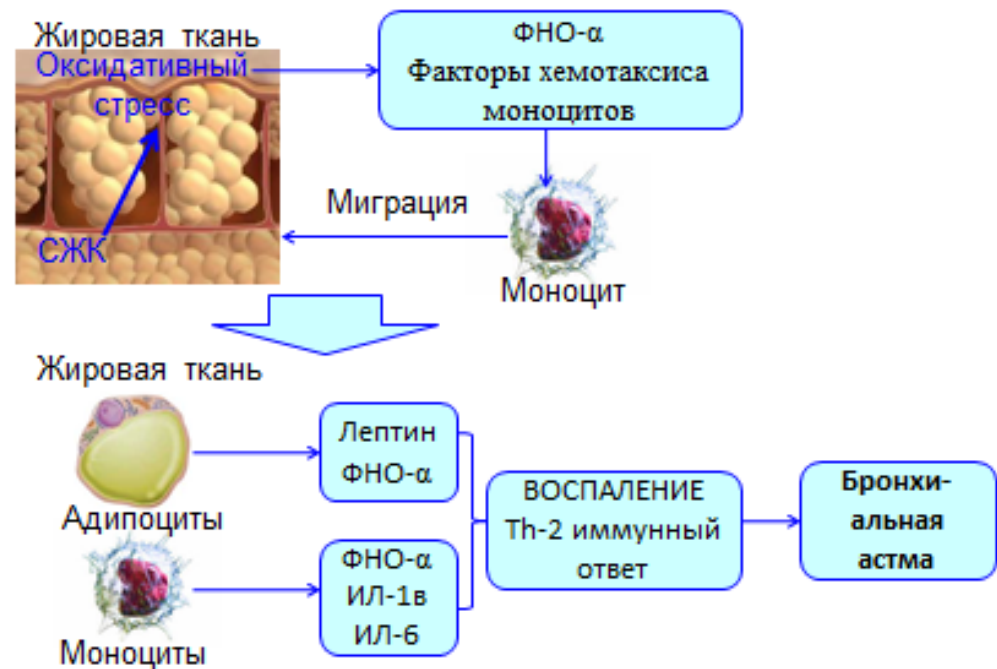


Это приводит к формированию **феномена**
взаимоотягочения.

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- α , ИЛ-6, ИЛ-1 ν , ингибитор активатора плазминогена-1, компоненты системы комплемента, адипонектин, острофазные протеины и др.), которые приводят к **развитию системного воспаления**.

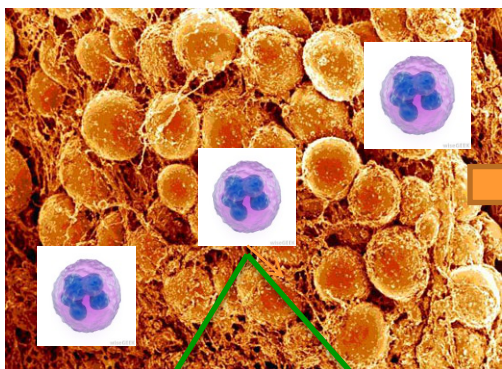
Молекулярные механизмы влияния ожирения на течение бронхиальной астмы



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

Системный воспалительный процесс при ожирении осложняет течение ПБА

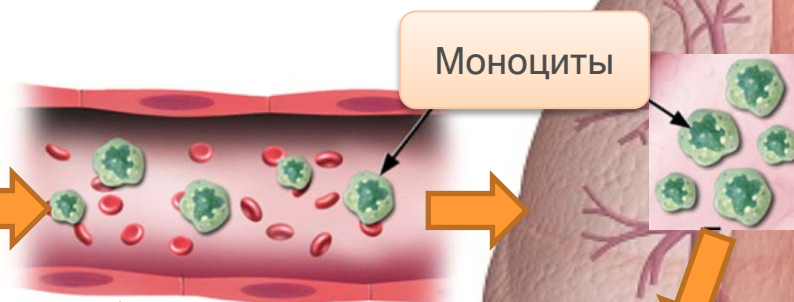
Макрофаги инфильтрируют жировую ткань



↑ФНО-α,
ИЛ-6

↑ Лептин

Системный кровоток



Моноциты дифференцируются в макрофаги

Моноциты

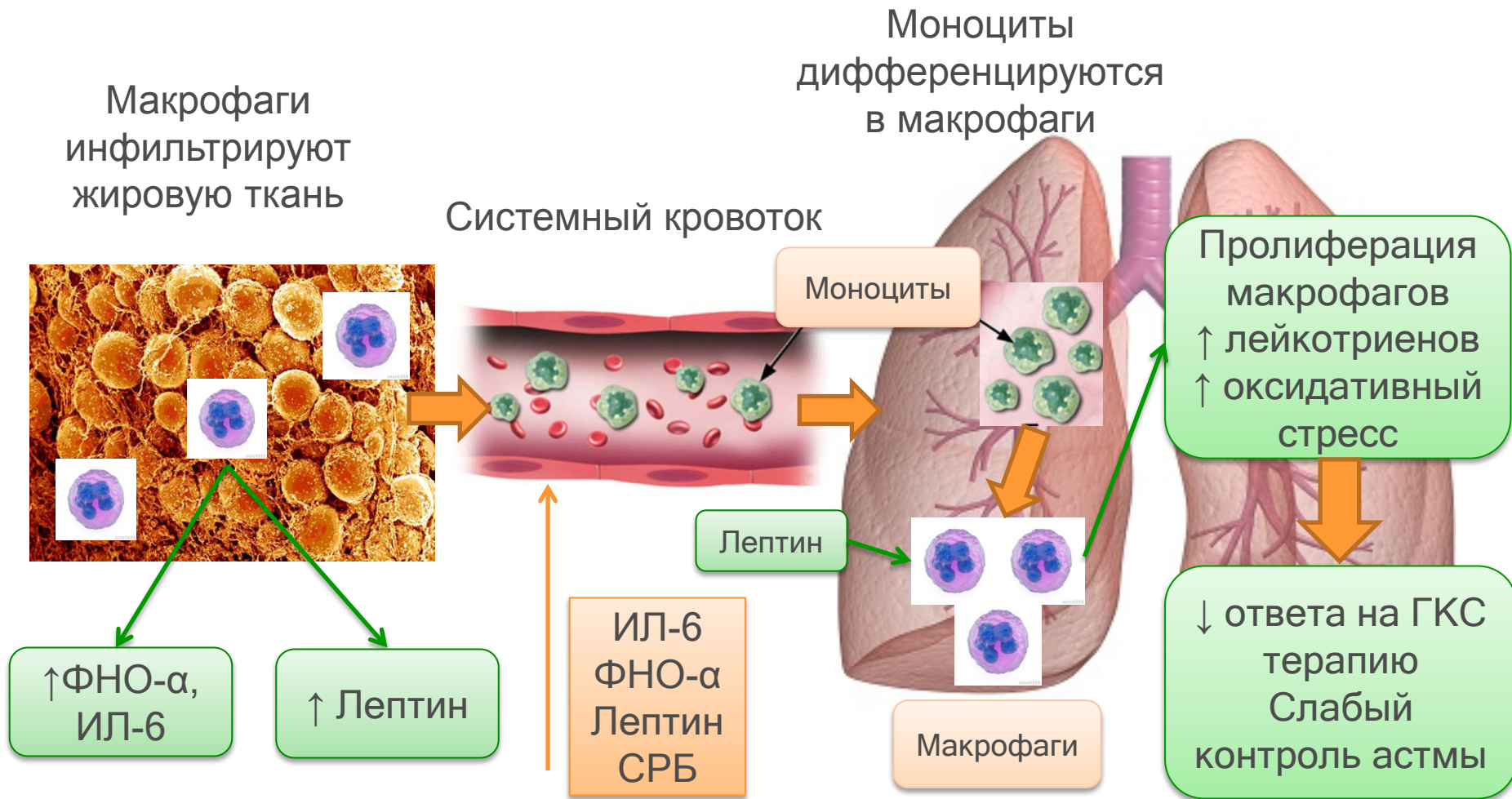
Лептин

ИЛ-6
ФНО-α
Лептин
СРБ

Макрофаги

Пролиферация макрофагов
↑ лейкотриенов
↑ оксидативный стресс

↓ ответа на ГКС терапию
Слабый контроль астмы



Общие генетические механизмы

Гены	Влияние на БА	Влияние на МС
ADRB2 (β2-адренорецептор)	Контролирует тонус дыхательных путей	Влияние на обмен веществ
TNFα, IL6	Регуляция иммунного и воспалительного ответа	Регуляция иммунного и воспалительного ответа
LEPR (рецептор лептина)	Повышенные уровни лептина стимулируют воспаление	Развитие лептинорезистентности
IL4, IL10	Регулирует воспалительный ответ	Регулирует воспалительный ответ
ACE (ангиотензин-превращающий фермент)	Участвует в регуляции уровня воспалительных цитокинов	Активация РААС

Дизайн исследования

Проведено обследование 155 пациентов клиники ФГБНУ «НИИ МТ» с установленным диагнозом ПБА в возрасте $56,6 \pm 10,6$ лет.

Общеклиническое
обследование

Лабораторные
исследования

Молекулярно-
генетические
исследования

Антропометрические
показатели

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

Гены цитокинов -
ИЛ-6, ФНО- α

Функция внешнего
дыхания

Ген рецептора
лептина

Воспалительные
маркеры -
С-реактивный белок

Ген $\beta 2$ -
адренорецепторов

Адипокины -
лептин,
адипонектин

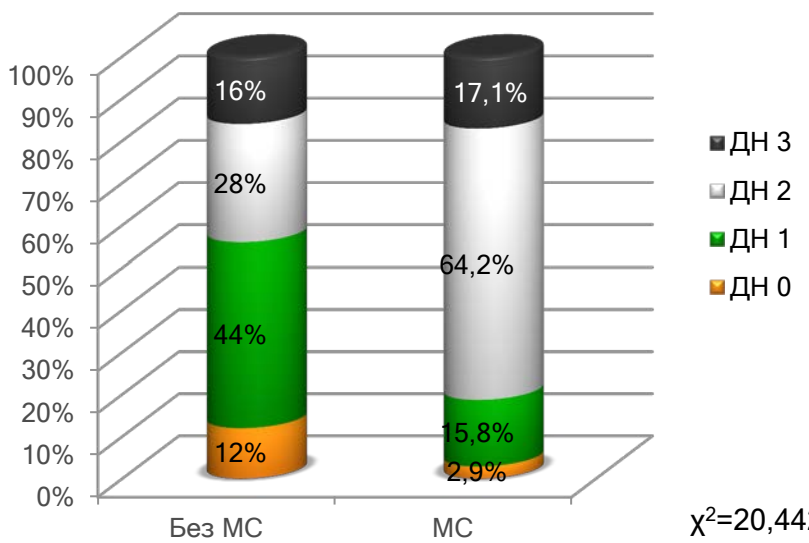
Ген АПФ
(ангиотензинпревращающего фермента)

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%

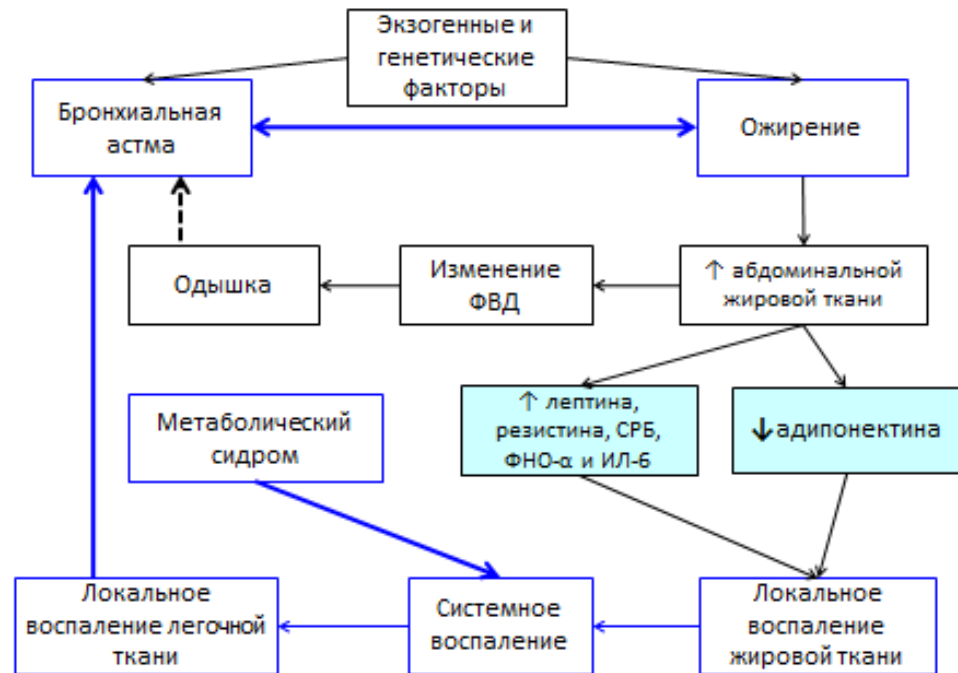
Влияние МС на тяжесть ПБА

Осложнения ПБА в виде ДН в зависимости от наличия МС



$\chi^2=20,44$
 $p<0,001$

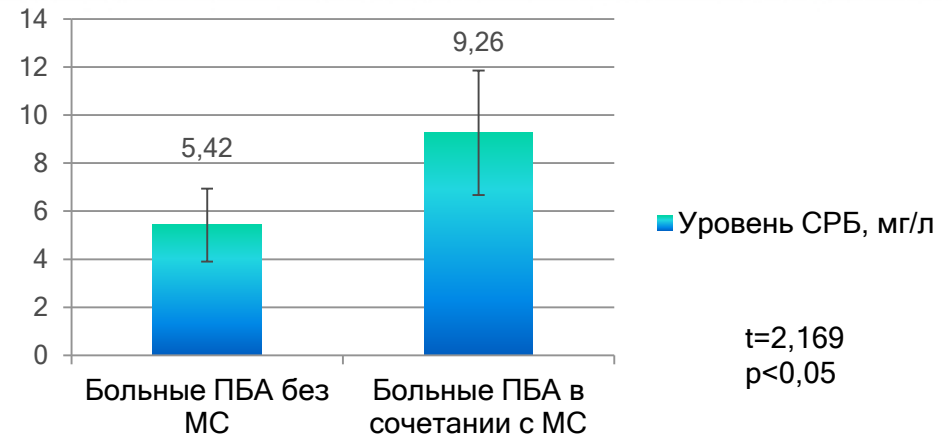
Ожирение вызывает нарушение функции респираторной системы



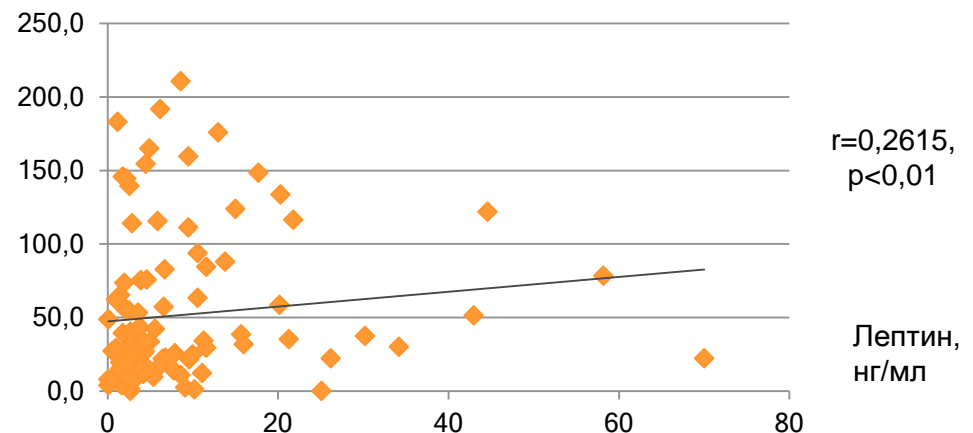
C-реактивный белок

- **C-реактивный белок (СРБ)** – классический белок острой фазы, который рассматривается как наиболее чувствительный лабораторный маркер воспаления.
- Признаком системной воспалительной реакции может считаться **повышение уровня СРБ**, 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 МС



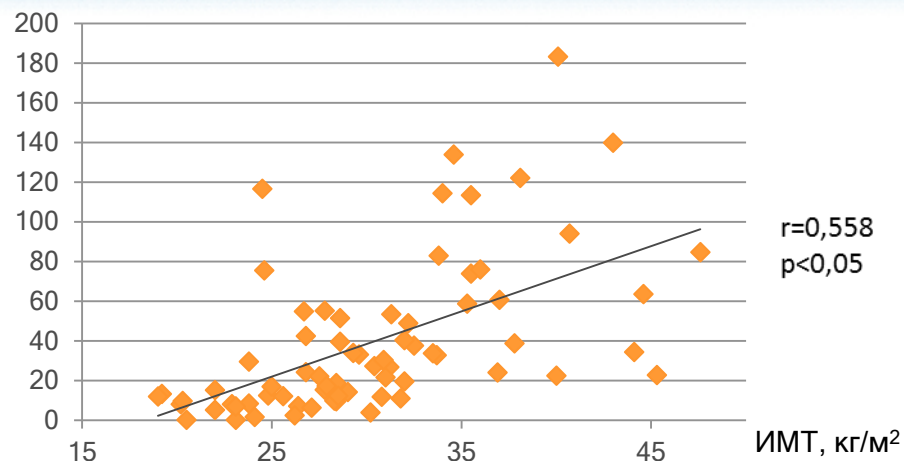
СРБ, мг/л Корреляция уровня СРБ с уровнем лептина



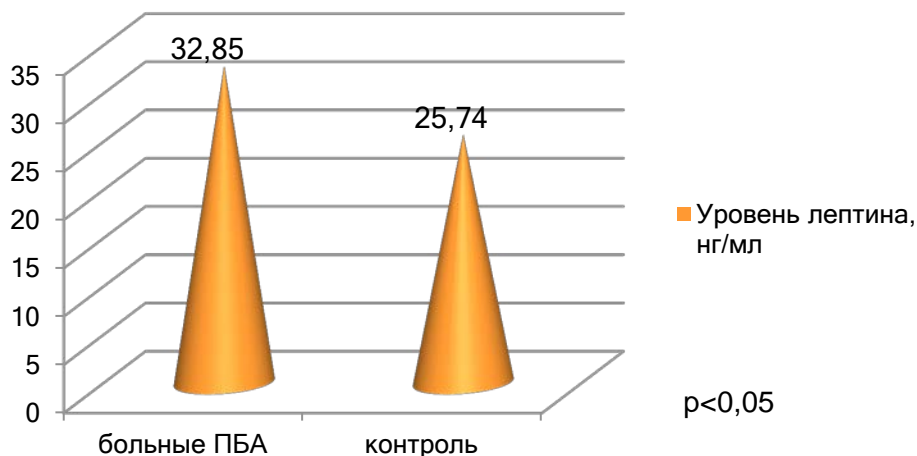
Лептин

- Лептин синтезируется в жировой ткани и воздействует на гипоталамус, в норме вызывая чувство сытости и увеличивая метаболизм.
- При ожирении развивается селективная центральная лептинорезистентность и повышенные концентрации перестают регулировать чувство голода, а периферическое действие лептина может даже усиливаться.
- **Лептин обладает провоспалительным эффектом.**

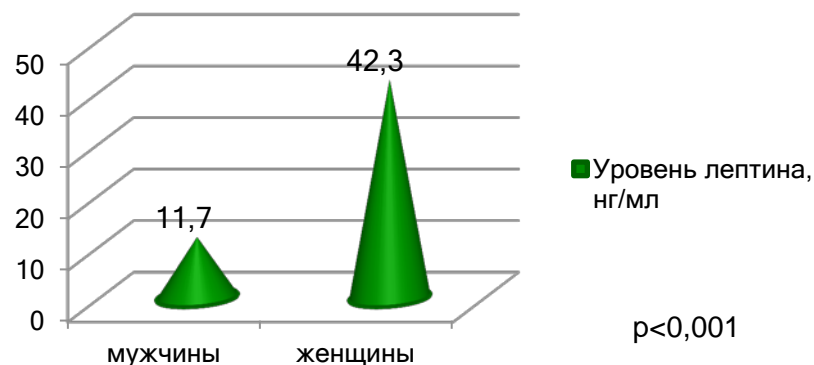
Лептин, нг/мл Корреляция уровня лептина с ИМТ



Уровень лептина у больных ПБА



Уровень лептина у больных ПБА (половые различия)

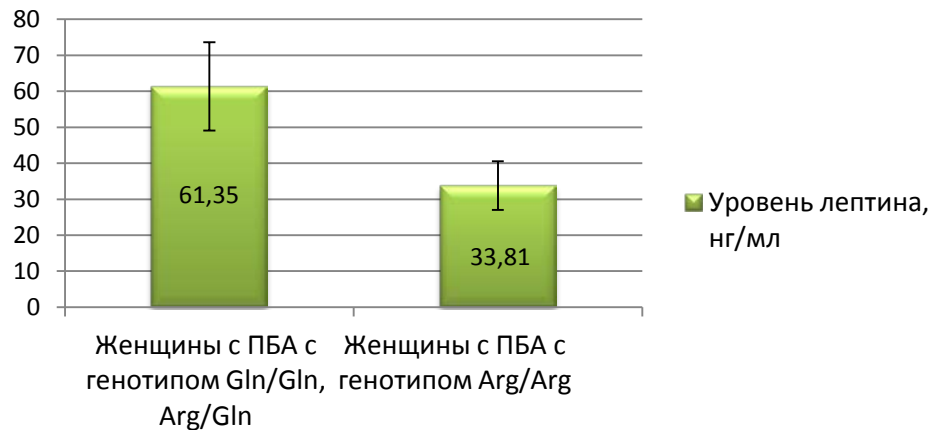


Роль лептина в патогенезе бронхиальной астмы

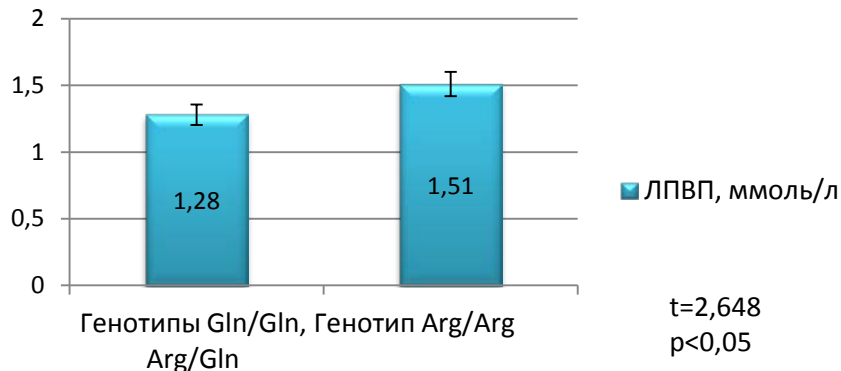


Ген рецептора лептина

Уровень лептина в зависимости от наличия полиморфизма гена лептинового рецептора

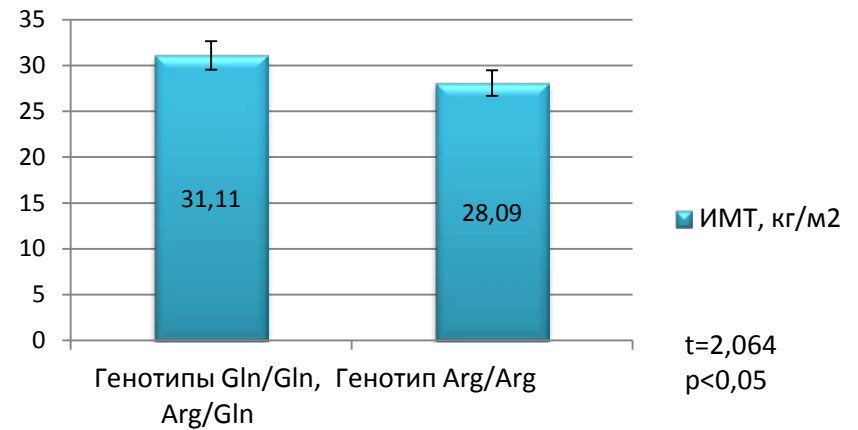


Ассоциация полиморфизма Gln223Arg гена LEPR с нарушением липидного обмена



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

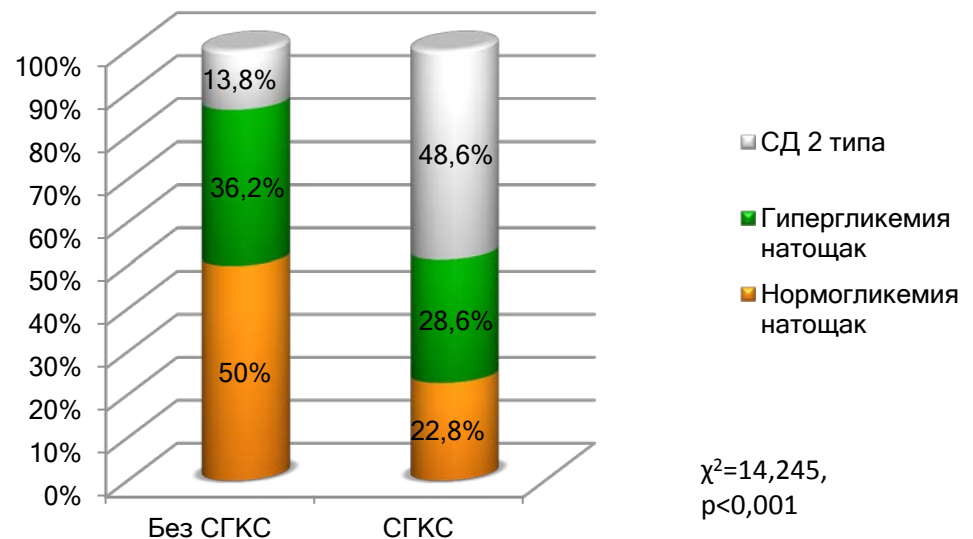


Носители **аллели Gln** находятся в группе риска развития гиперлептинемии и лептинорезистентности, что играет важную роль как в формировании МС, так и в патогенезе ПБА.

Профессиональная бронхиальная астма и углеводный обмен

- ПБА часто ассоциирована с нарушениями углеводного обмена, что может быть обусловлено:
- С одной стороны - генетическими механизмами, развитием воспаления, формированием энергетического дефицита тканей,
- С другой стороны - базисной терапией ПБА глюкокортикостероидами.

Состояние углеводного обмена у больных ПБА в зависимости от наличия терапии СГКС



Ассоциация хронического воспаления с инсулинорезистентностью

- Наличие хронического воспаления является фактором формирования инсулинорезистентности (ИР), что сопряжено с риском развития сахарного диабета 2 типа.

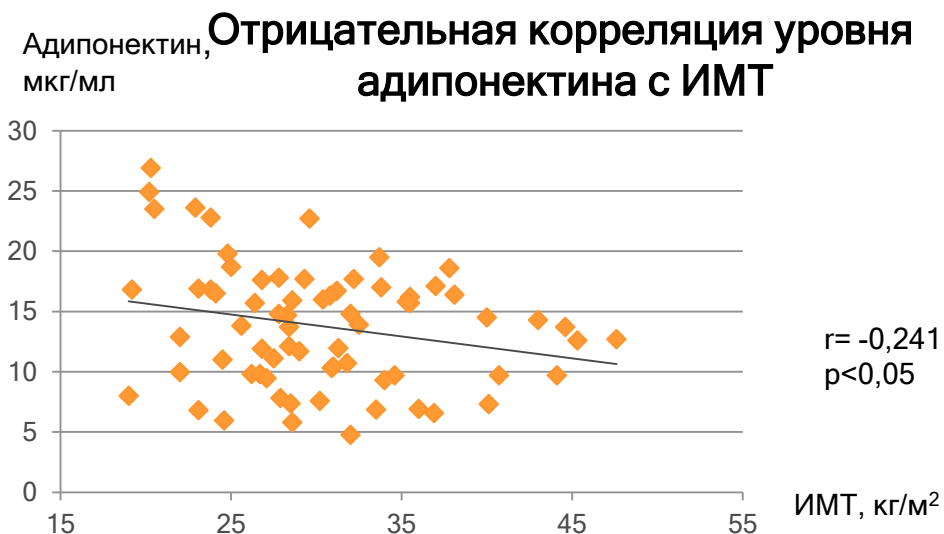


- Гиперлептинемия может индуцировать инсулинорезистентность (ИР).
- Высокий уровень лептина является фактором риска развития ИР.

Адипонектин

- При ожирении, в отличие от других адипокинов, в сыворотки крови отмечается снижение уровней адипонектина, а в случае снижении массы тела, наоборот.
- **Адипонектин обладает противовоспалительными свойствами**, поэтому можно предположить, что его снижение при ожирении может способствовать развитию БА.
- Адипонектин **ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов** ФНО- α , ИЛ-6 и в то же время **индуцирует продукцию противовоспалительного** рецепторного антагониста ИЛ-1, а также ИЛ-10.
- **Адипонектин снижает гиперреактивность дыхательных путей.**

Адипонектин ингибирует пролиферацию культивируемых клеток гладких мышц сосудов. Если адипонектин имеет одинаковое влияние на гладкую мускулатуру дыхательных путей, то снижение его уровня у тучных людей также может привести к астматическому статусу дыхательных путей.



Интерлейкин-6 в патогенезе синдрома МС и ПБА



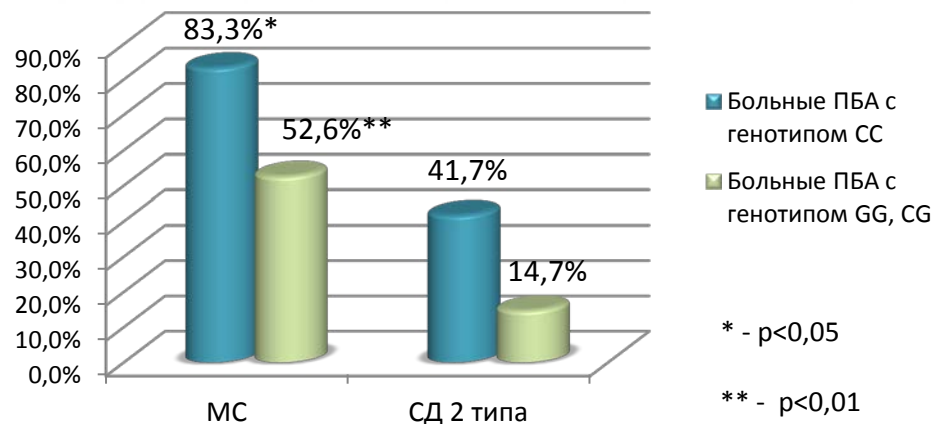
Ген интерлейкина-6

Генотип СС гена ИЛ-6
(полиморфизм С174G)

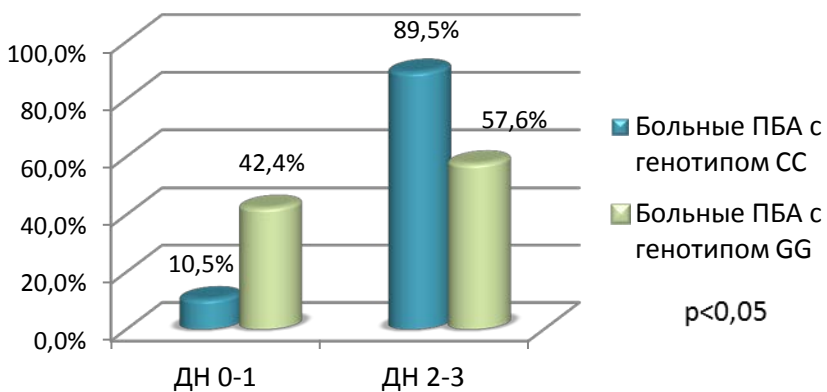
повышает риск развития:

- МС в 4,6 раза (ОШ=4,6, 95% ДИ=1,463-14,467);
- СД 2 типа в 4,2 раза (ОШ=4,184, 95% ДИ=1,555-11,258).

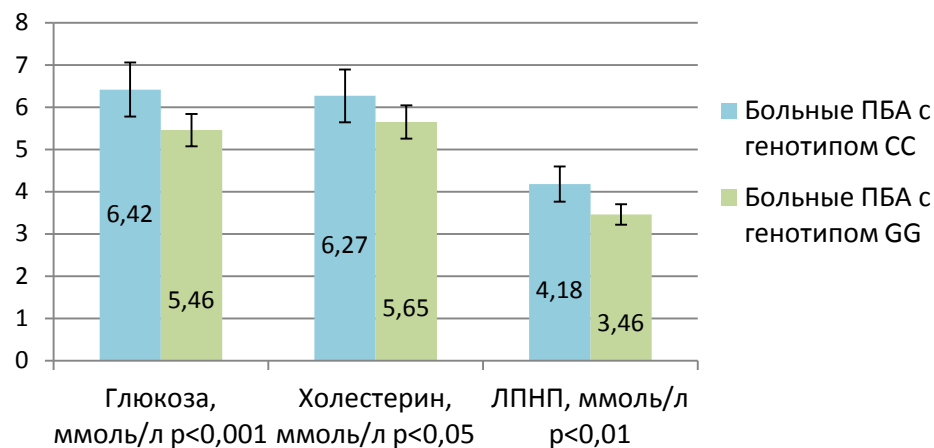
Распространенность МС и СД 2 типа
в зависимости от генотипа ИЛ-6



Тяжесть ПБА в зависимости от генотипа ИЛ-6



Показатели липидного и углеводного обменов
в зависимости от генотипа ИЛ-6



Влияние полиморфизма гена ФНО-α на развитие МС и БА



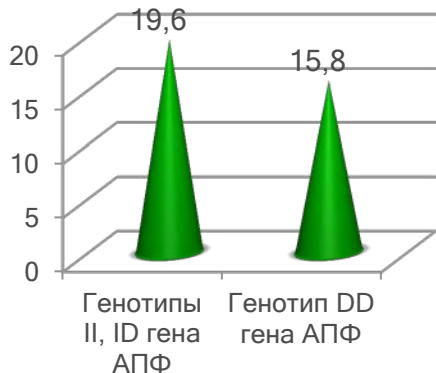
Фактор некроза опухоли (ФНО, *tumor necrosis factor, TNF*) — многофункциональный провоспалительный цитокин.

- ФНО-α влияет на липидный метаболизм, коагуляцию, чувствительность к инсулину, функционирование эндотелия, стимулирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона-гамма, активирует лейкоциты.
- Продукция цитокина ФНО-α напрямую связана с геном *TNF-α*.
- Предшествующие исследования показали, что повышенная продукция *TNF-α* ассоциирована с полиморфизмом G-308A. У носителей данного полиморфизма синтез белка происходит в 3 раза быстрее, вследствие этого увеличивается продукция цитокина ФНО-α.
- **ФНО-α лимитирует противовоспалительное влияние ГКС.**

Ген АПФ (ангиотензинпревращающего фермента)



Стаж работы до развития ПБА в зависимости от генотипа АПФ



■ Стаж работы в контакте с веществами раздражающего и сенсibiliзирующего действия до развития ПБА, лет

Ген β 2-адренергического рецептора (ADRB2)

- **β 2-адренергический рецептор** локализован на гладкомышечных клетках бронхов, нейтрофилах, эозинофилах и макрофагах.
- Мутации гена β 2-адренергического рецептора, приводящие к изменению аминокислотной последовательности белка, могут вызывать значительные конформационные и структурные изменения, нарушающие нормальную работу рецептора, что сказывается на работе отдельных органов и систем организма в целом.

БА	МС
Нарушение функции β 2-адренорецептора является важным механизмом бронхообструкции - главного патофизиологического феномена бронхиальной астмы.	β 2-адренергические рецепторы являются частью симпатической нервной системы, которая принимает участие в метаболизме липидов через действие катехоламинов, что играет роль в развитии ожирения.

Заключение

- Нозологическая синтропия (ПБА и МС) имеет высокую распространенность в клинике медицины труда.
- ПБА и МС связаны целым рядом патогенетических механизмов и могут взаимно потенцировать друг друга (нозологическая синтропия).
- Основным патогенетическим механизмом сочетания ПБА и МС является системное воспаление, отягощающее клиническое течение данных патологий.
- У лиц, работающих на аллергоопасных производствах, профилактические мероприятия должны быть направлены на предупреждение развития как ПБА, так и МС.
- У больных с уже диагностированной ПБА лечебно-профилактические мероприятия должны быть направлены на профилактику и коррекцию метаболических нарушений.

Заключение

- Комплексный анализ генетических и биохимических маркеров воспаления (лептин, СРБ, адипонектин, ИЛ-6, ФНО- α и др.) у больных ПБА позволит:
- Выявлять группы высокого риска развития метаболических нарушений,
- Выявлять метаболические нарушения на ранних стадиях,
- Прогнозировать тяжесть течения синтропии ПБА и МС,
- Оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия с учетом индивидуальных особенностей организма.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

