

Значение остеопонтина в формировании диастолической дисфункции правого желудочка у больных атопической бронхиальной астмой

И.А.Соловьева¹, А.Ю.Крапошина¹, Е.А.Собко^{1,2}, И.В.Демко¹

1 – ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

2 – КГБУЗ "Краевая клиническая больница": 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

Резюме

Целью исследования явилась оценка значения остеопонтина (ОП) в формировании ремоделирования правых отделов сердца у больных атопической бронхиальной астмой (АБА) для выявления ранних признаков нарушения гемодинамики малого круга кровообращения. *Материалы и методы.* В исследовании приняли участие больные АБА различной степени тяжести ($n = 148$) и практически здоровые добровольцы ($n = 40$), составившие группу контроля. Изучались функциональные параметры правого желудочка (ПЖ) и уровень ОП. *Результаты.* Выявлено повышение уровня ОП в плазме крови и снижение диастолической функции ПЖ параллельно тяжести течения заболевания по сравнению с показателями у практически здоровых. Показано, что уровень ОП выше у больных с нарушенной функцией ПЖ. *Заключение.* С возрастанием тяжести течения АБА увеличивается содержание ОП. Наиболее значимые функциональные нарушения выявлены при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. Функциональные изменения правых отделов сердца при АБА различной степени тяжести ассоциированы с активностью системного воспаления, а именно – с уровнем ОП.

Ключевые слова: бронхиальная астма, системное воспаление, остеопонтин, правый желудочек.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-333-339

A role of the osteopontin for development of right heart diastolic dysfunction in patients with atopic bronchial asthma

I.A.Solov'eva¹, A.Yu.Kraposhina¹, E.A.Sobko^{1,2}, I.V.Demko¹

1 – State Institution "V.F.Voyno-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia;

2 – Territorial Institution "Territorial clinical hospital": 3a, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Summary

The aim. To investigate a role of osteopontin for development of right heart diastolic dysfunction in patients with atopic bronchial asthma (ABA). This is important for early diagnosis of pulmonary hemodynamic disorders. *Methods.* The study involved 188 subjects: 148 ABA patients who were divided into 3 groups according to asthma severity and 40 healthy volunteers as controls. We measured right ventricle functional parameters and blood osteopontin concentration. *Results.* While increasing ABA severity blood osteopontin concentration increased and the right ventricle diastolic function decreased in comparison to the healthy controls. Osteopontin concentration was higher in patients with right heart dysfunction. *Conclusion.* More severe course of ABA was associated with higher blood osteopontin concentration. More significant right heart dysfunction was seen in patients with moderate to severe ABA. Right heart dysfunction in ABA was associated with systemic inflammation, particularly with osteopontin concentration.

Key words: bronchial asthma, systemic inflammation, osteopontin, right ventricle.

Бронхиальная астма (БА) – одно из наиболее распространенных заболеваний современного общества, являющееся причиной временной нетрудоспособности, инвалидности и смерти [1, 2].

До недавнего времени считалось, что основными факторами сердечно-сосудистых осложнений при БА являются гипоксемия, легочная гипертензия, а также лекарственные средства, применяемые при бронхоспазме. Однако в результате современных исследований установлено, что хроническое воспаление играет важную роль в инициации и прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений [3].

На модели аллергической БА у кроликов и мышей показано, что вдыхание аллергена вызывает ишемию и реперфузию миокарда, а также увеличение инфильтрации нейтрофилами в зоне риска.

Кроме того, аллергенами активировались циркулирующие нейтрофилы в коронарном эндотелии, чем частично объясняется повышенное повреждение миокарда [4]. На моделях аллергической БА измененная реактивность системной сосудистой реакции может быть фактором повышенной восприимчивости миокарда к повреждению при ишемии / реперфузии [5].

Вполне возможно, что при длительном воздействии повышенных уровней провоспалительных цитокинов путем изменения функции эндотелия и свойств гладких мышц сосудов модулируются сосудистые реакции.

Показано, что периодические приступы удушья, воздействие гипоксии могут быть одним из механизмов, приводящих к формированию легочной вазо-

констрикции [6]. Перегрузка давлением правого желудочка (ПЖ), а затем и объемом, проявляющаяся при относительной недостаточности трехстворчатого клапана, является основным этиологическим фактором гипертрофии и дилатации ПЖ [7]. При прогрессировании легочной гипертензии запускается процесс сосудистого ремоделирования с последующим развитием дисфункции ПЖ, приводящий к развитию легочного сердца [8].

Кроме того, обусловленная гипоксемией легочная гипертензия влияет на изменение уровня гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ангиотензина II и альдостерона), способствующих активации фибробластов и развитию периваскулярного интерстициального миокардиального фиброза. Изменение геометрии сердца, нарушение его сократимости приводят к ремоделированию сердца [9]. Нарушения легочной гемодинамики часто выявляются не сразу, что обуславливает и более позднее начало терапии.

Другим патологическим процессом, который инициируется при гипоксии и развитии недостаточности кровообращения, является апоптоз – запрограммированная клеточная смерть. В условиях нормальной деятельности организма программируемая гибель клеток служит для удаления ненужных структур и поврежденных нефункционирующих клеток. В патологических условиях апоптоз перестает быть адаптивной реакцией, при этом формируется одно из звеньев патогенеза сердечной недостаточности и снижается сократительная функция миокарда [10].

Несмотря на то, что проблема легочного сердца обсуждается достаточно давно, остается много вопросов в понимании патогенеза этой патологии. Диастолическая дисфункция (ДД) ПЖ чаще исследуется у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [11]. В проведенных исследованиях при БА установлена зависимость состояния диастолической функции ПЖ от тяжести течения заболевания, уровня постнагрузки, величины легочной гипертензии и выраженности гипертрофии ПЖ [12, 13]. В связи с этим поиск доклинических маркеров дисфункции ПЖ приобретает первостепенное значение.

Показано, что остеопонтин (ОП) играет важную роль в развитии осложнений заболеваний, таких как ишемия миокарда, сосудистое воспаление и ремоделирование [14, 15].

ОП представляет собой белок внеклеточного матрикса и иммуномодулятор с широким диапазоном функций. По результатам молекулярных и клеточных исследований показано, что ОП участвует в активации ответа иммуноглобулина-Е, клеточной миграции, адгезии и дифференциации различных клеток, а также в развитии фиброза дыхательных путей и кровеносных сосудов [16, 17]. Предполагается, что ОП является плейотропным цитокином, который функционирует как системно, так и локально в ткани слизистой оболочки. Возможно, ОП является связующим звеном между провоспалительной активацией и нарушением релаксационной способ-

ности миокарда, играющей важную роль в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности.

Целью исследования явилась оценка значения ОП в формировании ремоделирования правых отделов сердца у больных атопической БА (АБА) для выявления ранних признаков нарушения гемодинамики малого круга кровообращения.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие больные АБА ($n = 148$) различной степени тяжести, группу контроля составили практически здоровые добровольцы ($n = 40$). От каждого пациента получено информированное согласие.

Критерии включения: персистирующая АБА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения; возраст старше 18 и моложе 60 лет; ранее установленный диагноз БА; подтвержденная данными спирографии бронхиальная обструкция, носящая обратимый характер (прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $\geq 12\%$ и $ОФВ_{1исх.} > 200$ мл после пробы с 400 мкг сальбутамола); возможность правильного использования базисных препаратов; адекватная оценка своего состояния (по мнению исследователя); адекватная визуализация структур и камер сердца при проведении эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования. Критерии исключения: обострение АБА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения; неаллергическая БА; прием системных глюкокортикостероидов; наличие цереброваскулярных заболеваний (острые нарушения мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки); заболевания сердца (за исключением артериальной гипертензии I–II стадии); толщина комплекса интима–медиа $> 0,9$ см; злокачественные новообразования; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; беременность и кормление грудью; сахарный диабет; ХОБЛ.

По степени тяжести АБА пациенты были разделены на 3 группы (табл. 1): 1-я ($n = 40$) – легкого течения, 2-я ($n = 62$) – среднетяжелого течения, 3-я ($n = 46$) – тяжелого течения. Независимо от тяжести течения заболевания, при включении в исследование больные, получавшие базисную терапию, в течение последних 2 мес. находились в стабильном состоянии вне обострения заболевания.

Группу контроля составили практически здоровые респонденты ($n = 40$: 20 ($50,00 \pm 7,91\%$) мужчин; 20 ($50,00 \pm 7,91\%$) женщин); медиана (Me) возраста – 38 (32; 48) лет.

Степень тяжести заболевания, уровень контроля, форма заболевания устанавливались в соответствии с рекомендациями GINA (2007) [18] и GINA (2011) [19].

Для оценки состояния основных показателей сердца применялся метод трансторакальной ЭхоКГ из доступов, рекомендованных *American Society of Echocardiography* [20], на аппарате цифровой компьютерной сонографии *Sequoia-512* (Acuson, США)

с использованием мультисекторных датчиков секторального типа с частотой сканирования 2,5–3,5 МГц. Анализируются средние значения по результатам измерений 3 сердечных циклов. Были рассчитаны следующие показатели: максимальные скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения ПЖ, а также их соотношение (Е / А); время изоволюметрического расслабления (ВИР) и изоволюметрического сокращения (ВИС), время выброса ПЖ (ЕТ), время замедления (DT) скорости кровотока в раннюю фазу диастолы.

В исследовании использовался индекс производительности миокарда (ИПМ) ПЖ (индекс *Tei*). Данный индекс впервые был описан С. *Tei* (1995) [21] именно для ПЖ. ИПМ отражает важные периоды деятельности ПЖ (систолическое сокращение, изгнание и диастолическое расслабление):

$$\text{ИПМ} = (\text{ВИС} + \text{ВИР}) / \text{ЕТ}.$$

Определение ОП в плазме крови (нг / мл) проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции по применению фирмы-производителя иммуноферментной тест-системы *Elisa* (*eBioscience*, США).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы *Statistica 6.0*

for Windows. Для оценки значимости статистических различий между группами при отсутствии нормального распределения переменных применялся непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. При наличии статистически подтвержденных различий между группами проводилось попарное сравнение по методу Манна–Уитни. Различия между группами по качественным признакам определялись с использованием критерия χ^2 . Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для оценки связи признаков применялся корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена. С помощью ROC-анализа (*Receiver Operating Characteristic*) [22] оценена прогностическая ценность показателей для диагностики ДД ПЖ.

Результаты и обсуждение

Изучено содержание ОП в периферической крови у больных АБА (рис. 1).

В 1-й группе не зарегистрировано значимого увеличения ОП в сравнении с контролем ($p = 0,627$). Во 2-й и 3-й группах наблюдалось повышение уровня ОП в плазме крови в сравнении с показателями у практически здоровых ($p = 0,003$; $p = 0,017$ соответственно).

Таблица 1
Сравнительная характеристика больных АБА
Table 1
Characteristics of patients with atopic bronchial asthma

Характеристика	АБА легкого течения, n = 40	АБА среднетяжелого течения, n = 62	АБА тяжелого течения, n = 46	Значимость различий
Пол, n (%):				
мужчины	24 (60)	21 (34)	7 (15,2)	$p_{1-2} = 0,009$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,029$
женщины	16 (40)	41 (66)	39 (84,8)	$p_{1-2} = 0,009$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,029$
Возраст, годы*	22 (20; 25)	37 (28; 48)	48 (39; 53)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Длительность заболевания, годы*	7 (2; 12)	4 (1; 12)	14 (10; 19)	$p_{1-2} = 0,667$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Индекс массы тела*	22,3 (20,0; 23,0)	24,5 (23,5; 27,1)	31,7 (25,6; 34,1)	$p_{1-2} = 0,167$ $p_{1-3} = 0,013$ $p_{2-3} = 0,023$
Отягощенная наследственность по атопии	10 (25,0)	20 (32,3)	16 (34,8)	$p_{1-2} = 0,432$ $p_{1-3} = 0,325$ $p_{2-3} = 0,783$
Отягощенная наследственность по БА	23 (57,5)	25 (40,3)	26 (57,0)	$p_{1-2} = 0,089$ $p_{1-3} = 0,927$ $p_{2-3} = 0,095$
ОФВ ₁ , % _{долж.} *	94,4 (86,0; 104,4)	79,6 (73,6; 86,6)	72,1 (70,0; 73,8)	$p_{1-2} = 0,648$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, % _{долж.} *	86,6 (76,0; 92,1)	78,9 (68,7; 86,8)	70,5 (69,9; 74,0)	$p_{1-2} = 0,037$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

Примечание: * – Me (Q1; Q3); ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; множественное межгрупповое сравнение выполнено методом Краскела–Уоллиса; различия между группами по количественным признакам рассчитаны с использованием критерия Манна–Уитни; различия между группами по качественным признакам рассчитаны с использованием критерия χ^2 .

Notes: * – Me (Q1; Q3); multiple comparisons between groups were made with the Kruskal–Wallis method. Quantitative parameters were compared using Mann–Whitney test, semi-quantitative parameters were compared using χ^2 test.

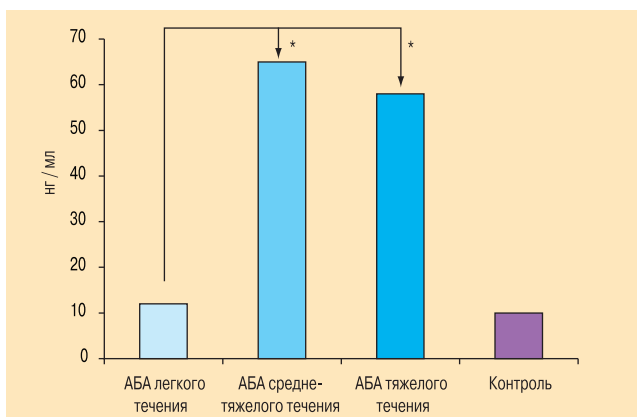


Рис. 1. Уровень ОП в периферической крови у больных АБА различной степени тяжести

Примечание: различия показателей рассчитаны с использованием критерия Манна–Уитни; * – значимость различий групп по сравнению с контролем ($p < 0,05$); → – значимость различий между группами ($p < 0,05$).

Figure 1. Osteopontin blood concentration according to atopic bronchial asthma severity

Notes. Parameters were compared using Mann–Whitney test; * – statistically significant difference between patient groups and controls ($p < 0.05$), statistically significant difference between groups.

Повышение уровня ОП в плазме положительно взаимосвязано с содержанием эозинофилов в периферической крови ($r = 0,64$; $p = 0,032$), чем подтверждается роль ОП в формировании воспаления, возможно, за счет его способности увеличивать хемотаксис эозинофилов и их миграцию в область воспаления.

Показано, что в постнатальный период концентрации ОП в плазме крови достаточно малы и в миокарде его экспрессия не регистрируется, восстано-

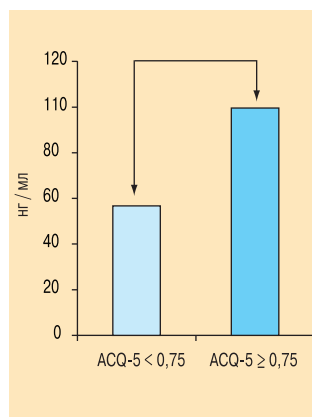


Рис. 2. Уровень ОП в периферической крови больных АБА объединенной группы в зависимости от контроля над основным заболеванием

Примечание: различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Манна–Уитни; → – значимость различий между исследуемыми группами ($p < 0,05$).

Figure 2. Pooled osteopontin blood concentration in atopic bronchial asthma patients according to asthma control level

Notes. Parameters were compared using Mann–Whitney test ($p < 0.05$), statistically significant difference between groups.

ление его продукции возможно только в ответ на повреждение или митотическую стимуляцию [20].

Наблюдалось увеличение уровня ОП в группе больных АБА (показатель по опроснику *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) > 0,75 баллов), что свидетельствует о наличии риска развития обострения основного заболевания (рис. 2).

При анализе транстрикуспидального кровотока (табл. 2) в группах АБА различной степени тяжести показано, что величина показателя скорости Е ПЖ не отличалась от такой в контрольной группе ($p = 0,801$; $p = 0,871$; $p = 314$ соответственно).

В группе легкой АБА показатели А ПЖ и Е / А ПЖ также статистически значимо не превышали значения в группе контроля ($p = 0,815$; $p = 0,353$ соответственно). Только у 2 (11,8 ± 7,81 %) пациентов наблюдалось снижение Е / А ПЖ < 1,1. Вместе с тем в 1-й группе отмечено увеличение ВИР ПЖ,

Таблица 2
Параметры транстрикуспидального кровотока и диастолической функции ПЖ у больных АБА различной степени тяжести; Ме (Q1; Q3)

Table 2
Transtricuspidal blood flow and the right heart diastolic dysfunction according to atopic bronchial asthma severity; Me (Q1; Q3)

Параметр	АБА легкого течения, n = 17	АБА среднетяжелого течения, n = 30	АБА тяжелого течения, n = 21	Контроль, n = 27	Значимость различий	
Е ПЖ, м / с	0,53 (0,46; 0,65)	0,54 (0,41; 0,70)	0,45 (0,34; 0,60)	0,53 (0,46; 0,70)	$p_{1-2} = 0,603$ $p_{1-3} = 0,191$ $p_{1-4} = 0,801$	$p_{2-3} = 0,136$ $p_{2-4} = 0,871$ $p_{3-4} = 0,314$
А ПЖ, м / с	0,35 (0,33; 0,45)	0,49 (0,43; 0,59)	0,48 (0,41; 0,56)	0,35 (0,31; 0,47)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,005$ $p_{1-4} = 0,815$	$p_{2-3} = 0,960$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,003$
Е / А, усл. ед.	1,38 (1,23; 1,53)	1,20 (0,87; 1,40)	0,88 (0,72; 1,23)	1,43 (1,26; 1,71)	$p_{1-2} = 0,045$ $p_{1-3} = 0,003$ $p_{1-4} = 0,353$	$p_{2-3} = 0,032$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
ВИР ПЖ, мс	83 (75; 87)	85 (75; 93)	92 (87; 100)	75 (63; 80)	$p_{1-2} = 0,017$ $p_{1-3} = 0,012$ $p_{1-4} = 0,025$	$p_{2-3} = 0,638$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
ВИС ПЖ, мс	49 (45; 53)	73 (67; 78)	81 (72; 89)	52 (47; 56)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,428$	$p_{2-3} = 0,047$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
ДТ, мс	140 (118; 156)	153 (139; 172)	185 (153; 213)	146 (122; 165)	$p_{1-2} = 0,123$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{1-4} = 0,605$	$p_{2-3} = 0,009$ $p_{2-4} = 0,127$ $p_{3-4} < 0,001$
ИПМ	0,41 (0,39; 0,46)	0,47 (0,44; 0,54)	0,55 (0,44; 0,64)	0,37 (0,35; 0,42)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,023$	$p_{2-3} = 0,129$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

Примечание: множественное межгрупповое сравнение выполнено методом Краскела–Уоллиса; значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна–Уитни.
Notes. Multiple comparisons between groups were made with the Kruskal–Wallis method. Between-group comparison was made using Mann–Whitney test.

Ме которого составила 83 (75; 87) мс vs 75 (63; 80) мс в контрольной группе ($p = 0,025$).

В группе больных АБА среднетяжелого течения Ме А ПЖ составила 0,49 (0,43; 0,59), что было значимо выше показателя в контрольной группе ($p < 0,001$).

Соотношение Е / А ПЖ во 2-й группе оказалось сниженным по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,001$). Кроме того, наблюдалось увеличение ВИР и сокращения ПЖ по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,001$).

У пациентов с тяжелым течением АБА зарегистрированы аналогичные изменения трансстрикципидального кровотока, выявленные во 2-й группе: увеличение А ПЖ ($p = 0,003$), снижение Е / А ($p < 0,001$), увеличение ВИР ПЖ ($p < 0,001$) и ВИС ПЖ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в этой группе отмечено также увеличение времени ДТ по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,001$).

По результатам исследования продемонстрировано снижение диастолической функции ПЖ параллельно тяжести течения заболевания. Так, показатель А ПЖ увеличивался с тяжестью АБА: различия статистически достоверны между 1-й и 2-й ($p < 0,001$), 1-й и 3-й группами ($p = 0,005$). Также регистрировалось снижение Е / А с тяжестью течения АБА, статистически значимые различия отмечены между 1-й и 3-й ($p = 0,045$), 1-й и 2-й ($p = 0,003$), 2-й и 3-й группами ($p = 0,032$).

Показатели ВИР ПЖ и ВИС ПЖ повышались с увеличением тяжести основного заболевания: значимые отличия установлены между 1-й и 2-й ($p = 0,017$; $p < 0,001$), 1-й и 3-й ($p < 0,001$; $p = 0,002$), а также между 2-й и 3-й группами ($p = 0,047$; $p = 0,009$) соответственно.

Не установлено взаимосвязей между возрастом и показателями ДД ПЖ, однако зарегистрированы положительные корреляционные взаимосвязи между давностью заболевания и параметрами ДД ПЖ: в 1-й группе – с увеличением времени ДТ ($r = 0,68$; $p = 0,007$), во 2-й – с увеличением времени А ПЖ ($r = 0,30$; $p = 0,043$), в 3-й – с увеличением времени ДТ ($r = 0,40$; $p = 0,047$).

Кроме этого, был рассчитан ИПМ, характеризующий больше физиологические, чем структурные особенности. ИПМ является параметром оценки глобальной функции, отражающим как систолу, так и диастолу. Увеличение ИПМ отмечается при дисфункции ПЖ.

По рекомендациям Американского общества эхокардиографии, ИПМ ПЖ $> 0,4$ при импульсно-волновой доплер-ЭхоКГ и $> 0,55$ – при тканевой доплерографии является показателем снижения глобальной функции ПЖ [17].

Зарегистрировано увеличение ИПМ с тяжестью БА: так, в 1-й группе ИПМ составил 0,41 (0,39; 0,46), во 2-й – 0,47 (0,44; 0,54), в 3-й группе – 0,55 (0,44; 0,64). Отмечено как значимое различие с контролем во всех группах больных ($p = 0,023$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ соответственно), так и увеличение ИПМ с тяжестью заболевания ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о нарушении глобальной (систолической и диастолической) функции ПЖ уже на ранних стадиях заболевания, при этом клинически это не всегда выражено.

Известно, что ОП экспрессируется в гипертрофированном миокарде и находится преимущественно вокруг миофибробластов соединительной ткани [23]. Кроме того, при стимуляции Th1-лимфоцитов повышается экспрессия ОП, что ассоциируется с внеклеточным накоплением фибриллярного коллагена и манифестацией ДД [24].

Показано, что уровень ОП выше у больных с нарушенной функцией ПЖ. Так, при показателе Е / А ПЖ $< 1,1$ Ме ОП составила 70,6 (61,9; 108,5) нг / мл, тогда как при отсутствии ДД ПЖ уровень ОП составил 11,6 (7,8; 53,4) нг / мл ($p < 0,0001$).

Выявлены отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем ОП в плазме крови и значением Е ПЖ в группе легкой АБА ($r = -0,54$; $p = 0,047$), положительная связь между содержанием ОП в крови и ИПМ в группе больных среднетяжелого течения АБА ($r = 0,74$; $p = 0,009$). В группе пациентов с АБА тяжелого течения отмечены взаимосвязи между уровнем ОП в крови и значениями А ПЖ ($r = 0,53$; $p = 0,032$), а также Е / А ($r = -0,74$; $p = 0,001$).

Возможно, ОП является маркером нарушения релаксационной способности миокарда, играющей важную роль в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности.

Согласно полученным данным, наибольшими прогностическими свойствами при низкой стандартной ошибке ROC-кривой при ДД ПЖ ($SE_{AREA} < 0,05$) обладают ОП ($ROC_{AREA} = 0,76$) и значение ОФВ₁ ($ROC_{AREA} = 0,74$). Именно эти показатели являются основными прогностическими маркерами ДД ПЖ. При значении ОП $\geq 38,16$ нг / мл (чувствительность – 88,5 %, специфичность – 82,3 %) можно прогнозировать развитие ДД ПЖ. Кроме того, при значении ОФВ₁ $\leq 68,9$ % можно прогнозировать развитие ДД ПЖ (чувствительность – 80,6 %, специфичность – 89,1 %).

Определение ранних субклинических маркеров нарушения глобальной и региональной сократимости и расслабления ПЖ может иметь важное прогностическое значение.

Заключение

На основании изложенного сделаны следующие выводы:

- содержание ОП увеличивается с тяжестью течения АБА. При неконтролируемом течении заболевания отмечается тенденция нарастания значения ОП;
- предпосылки к развитию ДД миокарда ПЖ имеются уже при легком течении АБА, что выражается в увеличении ВИР. Наиболее значимые функциональные нарушения выявлены при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, что прояв-

ляется в увеличении А ПЖ, ВИР, ВИС и ДТ, уменьшении Е / А ПЖ в диастолу;

- функциональные изменения правых отделов сердца при АБА различной степени тяжести ассоциированы с активностью системного воспаления, а именно – с уровнем ОП;
- при значении ОП $\geq 38,16$ нг / мл можно прогнозировать развитие ДД ПЖ (чувствительность – 88,5 %, специфичность – 82,3 %). При ОФВ₁ $\leq 68,9$ % можно прогнозировать развитие ДД ПЖ (чувствительность – 80,6 %, специфичность – 89,1 %).

Литература

1. Чучалин А.Г., ред. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы. *Атмосфера*. 2001; 1: 2–7.
2. Holes J.H., O'Halloran R.L., Brodsky E.K. et al. Three-dimensional imaging of ventilation dynamics in asthmatics using multiecho projection acquisition with constrained reconstruction. *Magn. Reson. Med.* 2009; 62 (6): 1543–1556.
3. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1685–1695.
4. Hazarika S., Van Scott M.R., Lust R.M. Severity of myocardial injury following ischemia-reperfusion is increased in a mouse model of allergic asthma. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 292: H572–H579.
5. Yildiz P., Oflaz H., Cine N. et al. Endothelial dysfunction in patients with asthma: the role of polymorphisms of ACE and endothelial NOS genes. *J. Asthma*. 2004; 41: 159–166.
6. Leuchte H.H., Baumgartner R.A., Nounou M.E. et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 744–750.
7. Цеханович В.Н., Морова Н.А., Ярославская Е.И. Влияние хирургической коррекции митральных, митрально-аортальных пороков, дефектов межпредсердной перегородки на течение ремоделирования правого желудочка сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2007; 4: 69–74.
8. Nakamura A., Kasamatsu N., Hashizume I. et al. Effect of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema. *Respiration*. 2000; 67: 502–506.
9. Вахидова Д.М., Мурадов А.М., Вахидов А.В. Изменения центральной гемодинамики и сократительной функции сердца при тяжелом течении бронхиальной астмы. *Военно-медицинский журнал*. 2008; 9: 71–72.
10. De Moissac D., Guer-vich R., Zheng H. et al. Caspase activation and mitochondrial cytochrome C release during hypoxia-mediated apoptosis of adult ventricular myocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000; 32: 53–63.
11. Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Гринева З.О. и др. Хроническое легочное сердце. *Российский кардиологический журнал*. 2003; 4: 6–11.
12. Большакова Н.И., Терещенко Ю. А., Тимошенко К.В. Состояние правых отделов сердца при поздней бронхиальной астме тяжелого течения. В кн.: Харьков Е.И., ред. *Актуальные проблемы современной клиники: Сборник научно-исследовательских работ*. Красноярск; 2005: 11–15.
13. Лебедев П.А., Даушева А.Х. Клиническое значение дисфункции эндотелия у больных бронхиальной астмой. *Казанский медицинский журнал*. 2008; 4: 408–413.
14. Sodhi C.P., Battle D., Sahai A. Osteopontin mediates hypoxia-induced proliferation of cultured mesangial cells: role of PKC and p38 MAPK. *Kidney Int.* 2000; 58: 691–700.
15. Leen L.L., Filipe C., Billon A. et al. Estrogen-stimulated endothelial repair requires osteopontin. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 2131–2136.
16. Cho H.J., Kim H.S. Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2009; 11 (3): 206–213.
17. Nau G.J., Liaw L., Chupp G.L. et al. Attenuated host resistance against mycobacterium bovis BCG infection in mice lacking osteopontin. *Infect. Immun.* 1999; 67: 4223–4230.
18. Чучалин А.Г., ред. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: *Атмосфера*; 2007.
19. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2012. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf
20. Henry W.L. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation*. 1980; 62 (5): 212–234.
21. Tei C. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1996; 9: 838–847.
22. Hanley J.A., McNeil B.J. The meaning and use of area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982; 143 (1): 29–36.
23. Singh K., Sirokman G., Communal C. et al. Myocardial osteopontin expression coincides with the development of heart failure. *Hypertension*. 1999; 33: 663–670.
24. Yu Q., Vazquez R., Khojini E.V. et al. IL-18 induction of osteopontin mediates cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009; 297 (1): 76–85.

Поступила 21.04.14

УДК 616.248-06:616.124.3-008-02

References

1. Chuchalin A.G., ed. Current view to pathogenesis of bronchial asthma. *Atmosfera*. 2001; 1: 2–7 (in Russian).
2. Holes J.H., O'Halloran R.L., Brodsky E.K. et al. Three-dimensional imaging of ventilation dynamics in asthmatics using multiecho projection acquisition with constrained reconstruction. *Magn. Reson. Med.* 2009; 62 (6): 1543–1556.
3. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1685–1695.
4. Hazarika S., Van Scott M.R., Lust R.M. Severity of myocardial injury following ischemia-reperfusion is increased in a mouse model of allergic asthma. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 292: H572–H579.
5. Yildiz P., Oflaz H., Cine N. et al. Endothelial dysfunction in patients with asthma: the role of polymorphisms of ACE and endothelial NOS genes. *J. Asthma*. 2004; 41: 159–166.
6. Leuchte H.H., Baumgartner R.A., Nounou M.E. et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 744–750.
7. Tsekhanovich V.N., Morova N.A., Yaroslavskaya E.I. Effects of surgical treatment of mitral and aortic valve defects and atrial septal defects on the right heart remodeling. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2007; 4: 69–74 (in Russian).
8. Nakamura A., Kasamatsu N., Hashizume I. et al. Effect of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema. *Respiration*. 2000; 67: 502–506.
9. Vakhidova D.M., Muradov A.M., Vakhidov A.V. Change in the central hemodynamics and the heart contractility in

- severe bronchial asthma. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2008; 9: 71–72 (in Russian).
10. De Moissac D., Guer-vich R., Zheng H. et al. Caspase activation and mitochondrial cytochrome C release during hypoxia-mediated apoptosis of adult ventricular myocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000; 32: 53–63.
 11. Zadionchenko V.S., Pogonchenkova I.V., Grineva Z.O. et al. Chronic cor pulmonale. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2003; 4: 6–11 (in Russian).
 12. Bol'shakova N.I., Tereshchenko Yu. A., Timoshenko K.V. Right heart pathology in severe late-onset bronchial asthma. In: Khar'kov E.I., ed. *Actual problems of current clinical medicine. Collected scientific papers*. Krasnoyarsk; 2005: 11–15 (in Russian).
 13. Lebedev P.A., Dausheva A.Kh. Clinical significance of endothelial dysfunction in patients with bronchial asthma. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 4: 408–413 (in Russian).
 14. Sodhi C.P., Battle D., Sahai A. Osteopontin mediates hypoxia-induced proliferation of cultured mesangial cells: role of PKC and p38 MAPK. *Kidney Int.* 2000; 58: 691–700.
 15. Leen L.L., Filipe C., Billon A. et al. Estrogen-stimulated endothelial repair requires osteopontin. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 2131–2136.
 16. Cho H.J., Kim H.S. Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2009; 11 (3): 206–213.
 17. Nau G.J., Liaw L., Chupp G.L. et al. Attenuated host resistance against mycobacterium bovis BCG infection in mice lacking osteopontin. *Infect. Immun.* 1999; 67: 4223–4230.
 18. Chuchalin A.G., ed. Global strategy of management and prevention of bronchial asthma. Moscow: *Atmosfera*; 2007 (in Russian).
 19. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2012. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf
 20. Henry W.L. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation*. 1980; 62 (5): 212–234.
 21. Tei C. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1996; 9: 838–847.
 22. Hanley J.A., McNeil B.J. The meaning and use of area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982; 143 (1): 29–36.
 23. Singh K., Sirokman G., Communal C. et al. Myocardial osteopontin expression coincides with the development of heart failure. *Hypertension*. 1999; 33: 663–670.
 24. Yu Q., Vazquez R., Khojeini E.V. et al. IL-18 induction of osteopontin mediates cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009; 297 (1): 76–85.

Received April 21, 2014

UDC 616.248-06:616.124.3-008-02

Информация об авторах

Соловьева Ирина Анатольевна – ассистент, аспирант кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Собко Елена Альбертовна – д. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Демко Ирина Владимировна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 курсом ПО ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

Authors information

Solov'eva Irina Anatol'evna, PhD, Assistant Lecturer, Department of Internal Medicine N2, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Sobko Elena Al'bertovna, MD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine N2, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru

Kraposhina Angelina Yur'evna, PhD, Assistant Lecturer, Department of Internal Medicine N2, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Demko Irina Vladimirovna, MD, Professor, Head of Department of Internal Medicine N2, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru