

УДК 616.248-07:616.61-092

DOI: 10.14427/jipai.2016.2.56

Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек: возможная патогенетическая роль воспалительных цитокинов

В.Н. Минеев, Т.С. Васильева, А.А. Кузьмина, Т.М. Лалаева

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Bronchial asthma and chronic kidney disease: possible pathogenetic role of inflammatory cytokines

V.N. Mineev, T.S. Vasilyeva, A.A. Kuzmina, T.M. Lalaeva

First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia

Аннотация

Цель исследования – анализ возможного влияния про- и противовоспалительных цитокинов, имеющих ключевое патогенетическое значение, на скорость клубочковой фильтрации при бронхиальной астме (БА).

Материалы и методы. Обследован 51 больной БА. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по СКД-EPI. Содержание IL-4, IL-6, IL-10 и TNF- α в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного метода (ELISA). Проводили факторный анализ с помощью программы SPSS для Windows, версия 21.0.

Результаты. С помощью факторного анализа при аллергической астме (АБА) выявлены 3 фактора, характеризующие роль IL-6 в формировании как ключевых характеристик БА (признаки бронхиальной обструкции), так и ключевой характеристики ХБП (рСКФ), а также дефектность системы регуляции баланса провоспалительного/антивоспалительного цитокинов. При неаллергической астме (НАБА) выделены 4 фактора, отражающие, в частности, влияние экспрессии TNF- α на тяжесть течения заболевания и значения рСКФ. Чем более тяжело протекает БА, тем значительнее снижение рСКФ.

Заключение. Обсуждается возможная патогенетическая связь экспрессии ключевых провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α) и фильтрационной активности почек при БА.

При АБА общее патогенетическое значение при формировании бронхиальной обструкции и ХБП имеет, вероятно, экспрессия IL-6, а при НАБА при формировании бронхиальной обструкции (возможно, за счет влияния на ремоделирование бронхов) и ХБП, вероятнее всего, имеет гиперэкспрессия TNF- α .

Ключевые слова

Бронхиальная астма, хроническая болезнь почек, клубочковая фильтрация, рСКФ по СКД-EPI, IL-4, IL-6, IL-10 и TNF- α .

Summary

The aim is analysis of possible influence of pro - and antiinflammatory cytokine having key pathogenetic value on the glomerular filtration rate in bronchial asthma (BA).

Material and methods. We examined 51 patients with BA. Glomerular filtration rate (eGFR) by CKD-EPI was estimated. The content of IL-4, IL-6, IL-10 and TNF- α in plasma were determined using enzyme immunoassay method (ELISA). Factor analysis using the program SPSS for Windows, version 21.0 was performed.

Results. In allergic BA (ABA) factor analysis identified 3 factors that characterize the role of IL-6 in the development of both the key characteristics of BA (bronchial obstruction), and key features of CKD (eGFR), as well as the failure of the system of regulation of proinflammatory/anti-inflammatory cytokines balance. In nonallergic BA (NABA) factor analysis identified 4 factors that characterize in particular the influence of the TNF- α expression on the severity of the disease and the value of eGFR. The more severe BA the greater the decrease in eGFR.

Conclusion. Possible pathogenetic relationship between the expression of key proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- α) and glomerular filtration rate in BA is discussed.

In ABA the IL-6 expression has probably common pathogenetic value when forming bronchial obstruction and CKD, on the other hand in NABA the TNF- α overexpression has likely common pathogenetic value when forming bronchial obstruction (possibly due to influence on bronchial remodeling) and CKD.

Keywords

Bronchial asthma, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, eGFR by CKD-EPI, IL-4, IL-6, IL-10 and TNF- α .

Как известно, среди модифицируемых факторов риска развития хронической болезни почек (ХБП) ключевое место, наряду с оксидативным стрессом, занимает хроническое воспаление с экспрессией медиаторов воспаления [1], включая про- и противовоспалительные цитокины [2].

Нами ранее постулировано единство целого ряда патогенетических механизмов, которые принимают участие в формировании бронхиальной астмы (БА) и ХБП [3]. При исследовании скорости клубочковой фильтрации (СКФ) как критерия снижения функции почек, который позволяет судить о повреждении клубочков и имеет важнейшее значение в диагностике ХБП, нами выявлены особенности СКФ в зависимости от варианта БА [4].

Целью данной работы явился анализ возможного влияния про- и противовоспалительных цитокинов, имеющих ключевое патогенетическое значение, на скорость клубочковой фильтрации при БА.

Материалы и методы

Обследован 51 больной с аллергической и неаллергической БА. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ, рСКФ) по формуле СКД-ЕРІ, рекомендуемой в настоящее время к применению как наиболее пригодный в амбулаторной и клинической практике скрининговый метод оценки скорости клубочковой фильтрации. Метод СКД-ЕРІ считается универсальным и точным на любой стадии ХБП. При этом исключали ситуации, в которых использование расчетных методов оценки СКФ некорректно [1]: нестандартные размеры тела (пациенты с ампутацией конечностей, бодибилдеры); выраженные истощение и ожирение (ИМТ < 15 и > 40 кг/м²); беременность; заболевания скелетной мускулатуры (миодистрофии); параплегия и квадриплегия; вегетарианская диета; быстрое снижение функции почек (острый и быстро прогрессирующий гломерулонефрит, острое почечное повреждение); необходимость назначения токсичных препаратов, выводимых почками (например, химиотерапия) – для определения их безопасной дозы; при решении вопроса о начале заместительной почечной терапии; больные с почечным трансплантатом.

Больным проводили стандартное клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование, аллергологическое тестирование с проведением кожных проб с различными аллергенами, а также цитологическое исследование мазков на базе клиники госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого Первого СПбГМУ им.

акад. И.П.Павлова. Диагноз БА устанавливали в соответствии с критериями глобальной инициативы в диагностике, лечении и профилактике БА (GINA, 2012).

В плазме крови определяли содержание IL-4, IL-6, IL-10 и TNF-α с помощью иммуноферментного метода (ELISA).

Статистический анализ результатов исследований выполнен с помощью программы SPSS для Windows (Statistical Package for the Social Science) - (русифицированная версия 21.0).

Результаты и обсуждение

Для анализа возможной патогенетической роли воспалительных/противовоспалительных цитокинов в формировании ХБП решено использовать метод факторного анализа, который позволяет при изучении взаимосвязями переменных выявлять "скрытые" факторы (в нашем исследовании факторы цитокинового баланса, связывающие БА и ХБП) и их измерять.

Добавим также, что в данном исследовании для анализа использован индекс IL-6/IL-10, учитывающий баланс провоспалительного/антивоспалительного цитокинов, что по некоторым данным [5], может иметь патогенетическое значение при ХБП.

Результаты факторного анализа при различных вариантах БА представлены в таблицах 1 (при АБА) и 2 (при НАБА).

Как видно из таблицы 1, при АБА с помощью факторного анализа выделены 3 фактора. Представляет большой интерес Фактор 1, который, по-видимому, отражает роль IL-6 в формировании как ключевых характеристик БА, так и ключевой характеристики ХБП. При этом, чем выше экспрессия IL-6, тем меньше клубочковая фильтрация и более выражены признаки бронхиальной обструкции. Важно также, что с повышением экспрессии IL-6 связана и тяжесть БА.

С другой стороны, при АБА роль экспрессии таких цитокинов, как TNF-α и IL-4, в рассматриваемом отношении, невелика.

Что касается Фактора 2 со значительно меньшей дисперсией, чем Фактор 1, то, вероятно, при АБА он отражает дефектность системы регуляции баланса провоспалительного/антивоспалительного цитокинов, когда даже сдвиг экспрессии цитокинов в сторону IL-10, не приводит ни к уменьшению показателей бронхиальной обструкции, ни к нарастанию рСКФ. При этом роль экспрессии TNF-α также невелика, что отражает тот хорошо известный факт гиперэкспрессии TNF-α

Таблица 1. Результаты факторного анализа при АБА

Фактор 1, дисперсия 39,8%		Фактор 2, дисперсия 16,8%		Фактор 3, дисперсия 12,1%	
IL-6 (пг/мл)	0,812	IL-6 / IL-10	-0,951	TNF-α (пг/мл)	0,876
Индекс Тиффно после ингаляции бронхолитика	-0,793	IL-10 (пг/мл)	0,948	ОФВ1 после ингаляции бронхолитика	0,555
рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	-0,763	Raw после ингаляции бронхолитика	0,357	Тяжесть течения БА (1 – легкое течение, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	-0,546
Raw после ингаляции бронхолитиком	0,688	IL-4 (пг/мл)	0,250	IL-4 (пг/мл)	-0,436
ОФВ ₁ после ингаляции бронхолитика	-0,503	ОФВ ₁ после ингаляции бронхолитика	-0,166	Raw после ингаляции бронхолитика	-0,425
Тяжесть течения БА (1 – легкое течение, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,391	Тяжесть течения БА (1 – легкое течение, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	-0,145	Индекс Тиффно после ингаляции бронхолитика	0,384
IL-10 (пг/мл)	0,144	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	-0,143	IL-6 (пг/мл)	0,229
IL-6 / IL-10	-0,117	IL-6 (пг/мл)	0,111	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	0,216
IL-4 (пг/мл)	0,115	Индекс Тиффно после ингаляции бронхолитика	-0,027	IL-10 (пг/мл)	-0,079
TNF-α (пг/мл)	0,041	TNF-α (пг/мл)	-0,019	IL-6 / IL-10	0,057

как признак тяжелой персистирующей БА, прежде всего, неаллергической.

Данную мысль подтверждает анализ компонент Фактора 3: повышенная экспрессия провоспалительного цитокина TNF-α не связана ни с уменьшением показателей бронхиальной обструкции, ни с уменьшением показателей рСКФ, ни с нарастанием тяжести течения АБА. Таким образом, Фактор 3 при АБА также, по-видимому, отражает дефектность системы регуляции баланса провоспалительного/антивоспалительного цитокинов.

Иная картина выявлена при факторном анализе компонент при НАБА. Во-первых, Фактор 1, по сути, отражает, несомненно, прямое влияние дисбаланса провоспалительный/антивоспалительный цитокины IL6/IL10 в сторону IL10 как на уменьшение показателей бронхиальной обструкции, так и тяжести течения заболевания.

Что касается Фактора 2 при НАБА, то его основу составляет зависимость рСКФ и пока-

зателей бронхиальной обструкции (как и при АБА) от уровня IL-6. При этом тяжесть течения НАБА, судя по компонентам, не зависит от экспрессии IL-6.

Анализ компонент Фактора 3 при НАБА также приводит к мысли о том, что экспрессия IL-4, хотя и влияет на уменьшение показателей бронхиальной обструкции, но не влияет на тяжесть течения заболевания.

На тяжесть течения при НАБА, как следует из анализа Фактора 4, может влиять экспрессия TNF-α. Более того, снижение показателей рСКФ при НАБА также зависит от уровня TNF-α, причем, как следует из таблицы 2, чем более тяжело протекает БА, тем значительнее снижение рСКФ.

Обращает внимание тот факт, что согласно Фактору 4 при НАБА, выраженность признаков бронхиальной обструкции (ОФВ1 после ингаляции бронхолитика, Raw после ингаляции бронхолитика) не связана ни с тяжестью течения заболевания, ни с экспрессией TNF-α,

Таблица 2. Результаты факторного анализа при НАБА

Фактор 1, дисперсия 26,8%		Фактор 2, дисперсия 22,3%		Фактор 3, дисперсия 17,9%		Фактор 4, дисперсия 11,5%	
IL6 / IL10	-0,865	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	0,811	IL-4 (пг/мл)	0,822	Тяжесть течения БА (1 – легкое течение, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,905
IL-10 (пг/мл)	0,854	IL-6 (пг/мл)	-0,716	Raw после ингаляции бронхолитика	0,787	TNF-α (пг/мл)	0,585
Индекс Тиффно после ингаляции бронхолитика	0,729	ОФВ ₁ после ингаляции бронхолитика	0,670	TNF-α (пг/мл)	-0,401	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	-0,355
TNF-α (пг/мл)	0,444	Raw после ингаляции бронхолитика	-0,384	ОФВ ₁ после ингаляции бронхолитика	-0,380	ОФВ ₁ после ингаляции бронхолитика	0,309
ОФВ ₁ после ингаляции бронхолитика	0,440	TNF-α (пг/мл)	-0,337	Индекс Тиффно после ингаляции бронхолитика	-0,368	IL6 / IL10	0,227
Тяжесть течения БА (1 – легкое течение, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	-0,228	Индекс Тиффно после ингаляции бронхолитика	0,277	IL-10 (пг/мл)	0,270	IL-10 (пг/мл)	0,118
IL-4 (пг/мл)	0,139	IL-4 (пг/мл)	0,187	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	-0,156	IL-6 (пг/мл)	-0,106
IL-6 (пг/мл)	0,123	IL-10 (пг/мл)	-0,139	IL-6 (пг/мл)	-0,132	Raw после ингаляции бронхолитика	-0,101
Raw после ингаляции бронхолитика	-0,023	Тяжесть течения БА (1 – легкое течение, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,072	IL6 / IL10	-0,099	Индекс Тиффно после ингаляции бронхолитика	-0,090
рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	-0,005	IL6 / IL10	0,068	Тяжесть течения БА (1 – легкое течение, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,005	IL-4 (пг/мл)	0,008

что может указывать на то, что тяжесть БА зависит не только от таких обратимых, хотя и важных характеристик БА, как ОФВ1, Raw, но и от такой, как ремоделирование стенки бронхов, что ведет к необратимой обструкции, определяя в дальнейшем снижение контроля над заболеванием как одного из важных критериев тяжести БА.

Стоит также добавить, что, как известно, экспрессия TNF- α при БА через целый ряд механизмов способствует ремоделированию бронхов [6]. Отметим, кстати, что экспрессия TNF- α определяет также формирование ХБП [7].

Думается, что при НАБА, особенно при тяжелом течении с гиперэкспрессией как IL-6, так и TNF- α , создаются условия для формирования ХБП на основе системного воспаления. Именно системное воспаление может быть связующим звеном между БА и ХБП, постулируемым нами ранее [3]. В частности, нами было выявлено, что при НАБА корреляционные связи рСКФ отражают наличие системного воспалительного ответа [4].

С обсуждаемой точки зрения представляет интерес (даже по названию) статья P. Stenvinkel et al. (2005) [8] "IL-10, IL-6, and TNF- α : Central factors in the altered cytokine network of uremia—The good, the bad, and the ugly".

Как видно из названия статьи, трем цитокинам придается центральное значение при ХБП, в частности, на ее поздних стадиях. Подчеркивается, что необходимо учитывать при этом баланс внутри цитокиновой сети про- и противовоспалительных цитокинов. Внутри подобного баланса IL-10 рассматривается как «хороший» цитокин,

IL-6 – как “плохой”, а TNF- α – как “ужасный, угрожающий”.

С этим утверждением можно согласиться, даже исходя из вышеприведенного анализа наших собственных данных. Более того, необходимо подчеркнуть, что наши данные указывают на дефектность системы регуляции баланса в микросети про- и противовоспалительных цитокинов, столь характерную для бронхиальной астмы.

Подводя итог, необходимо сказать, что примененный подход к анализу возможной патогенетической роли воспалительных цитокинов при БА позволяет сделать следующие выводы.

Во-первых, при АБА экспрессия IL-6 может иметь общее патогенетическое значение при формировании бронхиальной обструкции и ХБП.

Во-вторых, при НАБА общее патогенетическое значение при формировании бронхиальной обструкции (возможно, за счет влияния на ремоделирование бронхов) и ХБП, вероятнее всего, имеет гиперэкспрессия TNF- α , характерная, прежде всего, для наиболее тяжелого течения заболевания. В этом случае тяжелая, особенно персистирующая БА может быть, как уже убедительно показано [9], фактором риска развития ХБП.

В заключение подчеркнем, что наш интерес к проблеме возможной патогенетической роли воспалительных цитокинов при сочетании БА и ХБП, что, несомненно, может сказываться на продолжительности и качестве жизни пациентов, оправдан, прежде всего, разрабатываемыми в настоящее время специфическими лечебными подходами, включая специфическую, антицитокиновую терапию [2, 10].

Литература

1. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Нац. рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. 2012 «Издательство «Левша. Санкт-Петербург».
2. Carrero JJ, Yilmaz MI, Lindholm B, Stenvinkel P. Cytokine dysregulation in chronic kidney disease: how can we treat it? *Blood Purif.* 2008; 26 (3):291-299.
3. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Садовникова О.М. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек (общие механизмы). *Нефрология.* 2015; (2):27-32.
4. Минеев В.Н., Зеленкова З.А., Садовникова О.М. Скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы. *Пульмонология.* 2015; (5):593-599.
5. Ambarkar M, Pemmaraju SV, Gouroju S, et al. Adipokines and their relation to endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease. *J Clin Diagn Res.* 2016, 10(1):BC04-BC08.
6. Thomas PS. Tumour necrosis factor-alpha: the role of this multifunctional cytokine in asthma. *Immunol Cell Biol.* 2001; 79(2):132-40.
7. Pruijm M, Ponte B, Vollenweider P, et al. Not all inflammatory markers are linked to kidney function: results from a population-based study. *Am J Nephrol.* 2012; 35(3):288-94.
8. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia - the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int.* 2005; 67(4):1216-1233.
9. Liu DW, Zhen XG, Liang Y, et al. Persistent asthma increases the risk of chronic kidney disease: a retrospective cohort study of 2354 patients with asthma. *Chin Med J (Engl).* 2013; 126(21):4093-4099.
10. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: новые перспективы в терапии. *Казанский медицинский журнал.* 2011; 92(5):676-684.