

ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕДИАТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, СОЧЕТАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Конищева А. Ю., Лысогора В. А., Гервазиева В. Б.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва, Россия

В современном мире отмечается тенденция к росту распространенности избыточной массы тела и ожирения, которые, по данным ВОЗ охватывают более 2 млрд. жителей планеты. В сыворотках крови 108 детей и 51 взрослого пациента с различными аллергическими заболеваниями и/или бронхиальной астмой (БА) определяли содержание общего IgE, СРБ, лептина, спонтанную и ФГА-индуцированную продукцию цитокинов и содержание IgE-аутоАТ к некоторым тканевым АГ. Нами выявлена взаимосвязь массы тела детей с клиническими проявлениями аллергии. При этом установлено, что избыточный вес и ожирение у детей с БА встречаются в 2,7 раз чаще, чем у детей, имеющих только АР или атопический дерматит. Кроме того, оказалось, что увеличение веса ребенка способствует более тяжёлому течению БА и расширению спектра сопутствующих заболеваний, в соответствии с увеличением ИМТ. У взрослых и детей с аллергическими заболеваниями обнаружена ассоциация ИМТ с биомаркерами воспаления, которая характеризуется более высоким содержанием в крови СРБ, лептина и ФНО- α при ожирении, особенно, среди лиц с БА. Выявленные ассоциации свидетельствуют о связи хронического субклинического воспаления, обусловленного ожирением, с атопией и формированием БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, цитокины

Во всем мире отмечается неуклонный рост ожирения и связанных с ним метаболических нарушений, которые осложняют течение многих хронических заболеваний, в том числе и иммуноопосредованного генеза. По данным ВОЗ в 2014 году 39% взрослых старше 18 лет имели избыточный вес, а 13% страдали ожирением. Особого внимания заслуживает проблема ожирения среди детского населения, среди которых более 155 млн. детей имеют избыточный вес, более 40 млн. – клиническое ожирение, причем у 20 млн. детей ожирение выявлено в возрасте младше 5 лет [3, 4]. Все более активно обсуждается связь ожирения и аллергических заболеваний, в том числе и бронхиальной астмы (БА) [1]. Метаанализ более 8 популяционных рандомизированных исследований в разных странах мира подтвердил, что ожирение является одним из важных независимых фактором риска развития БА и атопической реактивности как у детей, так и у взрослых [6]. Следует подчеркнуть, что избыточное накопление жировой ткани в детском возрасте отражается на течении БА,

при этом важно учитывать возрастные особенности развития гипертрофии адипоцитов у детей до 12 лет, связанные с их высоким пролиферативным потенциалом и способностью к делению. В этом случае избыточные жировые отложения депонируются не только в подкожной клетчатке, но и висцерально с формированием эктопических очагов, локализующихся, в том числе, в перибронхиальной соединительной ткани.

Прежде жировая ткань рассматривалась только как энергетический и эндокринный орган, осуществляющий накопление и сохранение энергии. Современные исследования рассматривают жировую ткань как важную и очень активную часть иммунной системы, являющуюся источником гормона лептина и провоспалительных медиаторов (IL-6, IL-8, TNF- α и др.), которые участвуют в патофизиологических механизмах хронического воспаления, в том числе при БА [5].

Целью исследования явилась оценка клинико-иммунологических особенностей аллергических заболеваний и уровней биомаркеров

воспаления у детей подросткового возраста в зависимости от ИМТ, а также дальнейшее изучение взаимосвязи клинических и лабораторных параметров ожирения и атопии у взрослых пациентов БА различных весовых категорий.

Материалы и методы. У 108 детей (47 девочек, 61 мальчик) с аллергическими заболеваниями в возрасте 12-17 лет в сыворотке крови исследовали биомаркеры воспаления, показатели цитокинового спектра и уровень лептина. Дети были разделены на 2 группы: страдающие БА (1 гр. – 67 чел. 62 %) и имеющие другие аллергические заболевания (2 гр. – 41 чел. 38 %), в том числе атопический дерматит (10 чел), аллергический ринит (АР) и риноконъюнктивит (22 чел) или их сочетания (9 чел). При распределении по весовым категориям оказалось, что 40 детей (37 %) имели нормальную МТ, 37 (34 %) – избыточную и 31 (29 %) – ожирение.

Группу взрослых пациентов с аллергическими заболеваниями и БА различной степени тяжести составляли 51 человек (20 мужчин, 31 женщина) в возрасте от 17 до 58 лет. В группе контроля были исследованы 25 сывороток здоровых взрослых в возрасте от 17 до 45 лет. Ожирение определяли как увеличение ИМТ ≥ 30 кг/м², избыточный вес диагностировался при ИМТ ≥ 25 -29,9 кг/м².

На основании данных параметров все обследуемые лица были распределены в 4 группы: 1 – условно здоровые лица с нормальными значениями ИМТ, не имеющие аллергических реакций в анамнезе (n=19); 2 – лица с избыточной МТ (предожирением) и ожирением I и II степени, соответственно (ИМТ > 30 кг/м²) без аллергических заболеваний (n=26); 3 – больные с аллергическими заболеваниями и нормальной МТ (n=19); 4 – больные с аллергическими заболеваниями, имеющие избыточную МТ и ожирение (n=45).

Аллергические заболевания среди пациентов 3 и 4 групп были представлены АР интермиттирующего и персистирующего течения (n=18) и БА среднетяжелого и тяжелого персистирующего течения (n=46).

Методом ИФА (ЗАО «Вектор-Бест») в сыворотке крови определяли содержание общего IgE и С-реактивного белка (СРБ), а также спонтанную и ФГА индуцированную продукцию цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО- α клетками цельной крови. Кроме того, в сыворотках больных аллергическими заболеваниями

с помощью ИФА определяли содержание IgE-АТ к некоторым тканевым антигенам – кератину, коллагенам III и VI типов, миозину и эластину. Содержание лептина в сыворотке крови определяли методом «сэндвич» ИФА с использованием набора производства DRG.

Статистическую обработку количественных данных проводили с помощью параметрических и непараметрических методов вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ “Statistica6,0” (StatSoft, USA). Вычисляли отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Критической величиной уровня значимости считали 0,05.

Результаты. Повышенный уровень общего IgE в высоком проценте случаев был обнаружен у детей с нормальной (65 %), избыточной МТ (70,2 %) и ожирением (61,2 %). При этом установлена его слабая положительная корреляция с ИМТ у всех детей ($R=0,23$, $p < 0,017$). Результаты определения содержания лептина в сыворотке крови у детей с различной МТ показали, что его уровень находился в пределах от 3,7 (1,5; 15) нг/мл до 18 (7; 42) нг/мл и имел прямую корреляцию с ИМТ ($R=0,24$ $p=0,012$). Повышенное содержание было выявлено в 39 % случаев у детей с нормальной МТ, у 30 % детей с избыточной МТ и у 75 % – с ожирением. При этом у детей с ожирением вероятность определения повышенного уровня лептина в 2,7 раза выше (95 % ДИ:1-7 $p=0,047$), чем у детей с нормальной МТ. В то же время у детей с ожирением сывороточное содержание острофазового протеина – СРБ прямо коррелировало с ИМТ ($R=0,38$, $p=0,003$) и более высокий уровень СРБ находился в связи с БА ($p < 0,05$). При этом повышенные значения ФНО- α [1,7 (0; 2,4) нг/мл] также были ассоциированы с БА среди детей с ожирением ($p < 0,05$).

При исследовании взрослых у больных с аллергопатологией ИМТ оказался более высоким у пациентов с тяжелым течением БА и был положительно ассоциирован со степенью тяжести заболевания ($R=0,4$).

Уровень общего IgE был более высоким у пациентов с атопическими заболеваниями (219 (62;390) МЕ/мл), достоверно отличаясь от здоровых лиц (14 (8;54) МЕ/мл) независимо от величины ИМТ. Содержание СРБ (2098 (1335;3000) нг/мл) у взрослых пациентов с ожирением также превышало показатели контрольной группы (744 (660;1011) нг/мл,

5 (5;5) мм/ч, соответственно), как в группах с аллергопатологией, так и при отсутствии таковой.

При анализе содержания цитокинов в супернатантах культивированных клеток крови, было установлено, что уровень спонтанной продукции как ФНО- α , так и ИЛ-10 у лиц с нормальной МТ не превышал среднестатистических значений нормы вне зависимости от наличия аллергического заболевания (4,9 (4,7;7) нг/мл, 15 (4;27) нг/мл), но был достоверно увеличен в группах с избыточной МТ (32 (18;51) и 12,6 (11;16) нг/мл) и существенно возрастал среди пациентов с аллергопатологией (44,5 (12;76) и 21,4 (9,8;30) нг/мл, соответственно). Следует отметить, что в группе взрослых лиц с аллергическими заболеваниями, имеющими избыточную МТ и ожирение, выявлен наиболее высокий уровень спонтанной продукции Th2 цитокина ИЛ-4 (8,9 (3÷5,9) нг/мл) и, напротив, более низкая степень продукции ИЛ-17 (31 (18;44) нг/мл), чего не наблюдалось у больных аллергией с нормальной МТ – 1,7 (0,5; 0,3) нг/мл и 79 (25;89) нг/мл, соответственно.

При дальнейшем разделении группы с аллергическими заболеваниями на АР и БА и сравнительном анализе показателей, оказалось, что значения ИЛ-4 и ФНО- α не отличались между данными нозологическими формами, а их повышенные значения у лиц с АР или БА определялись только наличием избыточной МТ или ожирения ($p=0,009$). При этом сывороточное содержание СРБ оказалось наиболее высоким у пациентов с БА (2850 (1560;2571) нг/мл), достоверно отличаясь от АР (1920 (3,7;2040) нг/мл) только в группе больных, имеющих ожирение ($p=0,02$).

Ранее мы сообщали об обнаружении противотканевых IgE-АТ у больных БА, частота выявления которых была ассоциирована с тяжестью течения и длительностью заболевания [2]. Наиболее повышенное содержание ауто-АТ при БА было выявлено к АГ эпителиальной ткани – кератину, при этом среди пациентов с избыточной МТ их значения были выше почти в 2 раза.

При последующем сравнении группы пациентов с БА и с АР мы выявили, что количественные показатели IgE-аутореактивности при АР не отличаются от контрольной группы и существенно возрастают в сыворотке крови больных с БА. Среди больных БА, страдаю-

щих ожирением, уровень IgE-АТ к кератину и коллагену III типа был достоверно выше, чем в группах больных БА с нормальной МТ. Кроме того, была выявлена положительная корреляция между уровнем IgE-АТ к кератину и величиной ИМТ только в группе больных тяжелой формой БА в сочетании с ожирением ($R=0,58$; $p=0,01$).

Одним из важных медиаторов жировой ткани, посредством которого может реализовываться влияние ожирения на патогенез аллергических заболеваний является лептин. Лептин синтезируется адипоцитами и, помимо регуляции энергетического баланса, оказывает ряд провоспалительных и иммуномодулирующих эффектов. В ряде экспериментов было показана его способность индуцировать гиперреактивность бронхов, а также усиливать продукцию ряда цитокинов и лейкотриенов, активируя макрофаги и нейтрофилы. Уровень лептина оказался достоверно выше у всех детей с аллергическими заболеваниями и ожирением (14(3;33) нг/мл) и среди взрослых пациентов с избыточной МТ (8,55 (1,5;9,8) нг/мл). Интересно, что содержание лептина у больных БА оказалось ассоциированным с ИМТ ($R=0,4$) и было достоверно выше при БА, особенно в сочетании с ожирением ($57\pm 7,1$ нг/мл) в сравнении с пациентами, имеющими нормальную МТ (23 ± 6 нг/мл).

Среди больных БА, страдающих ожирением, уровень IgE-АТ к кератину (11,6 \pm 2 МЕ/мл) и коллагену III типа (1,03 \pm 0,3 МЕ/мл) был достоверно выше, чем в группах больных БА с предожирением (6,7 \pm 1,5 МЕ/мл, 0,3 \pm 0,01 МЕ/мл) и нормальной МТ. Были отмечены положительные ассоциации между содержанием ауто-АТ к кератину и величиной ИМТ только в группе больных тяжелой формой БА в сочетании с ожирением ($R=0,58$; $p=0,01$).

Кроме того, среди лиц с избыточной МТ в сочетании с атопией, как при АР, так и при БА, отмечался высокий уровень спонтанной продукции ИЛ-4 (8,4 (3,5/10,5) нг/мл) и, напротив, более низкая степень продукции ИЛ-17 (31 (18/44) нг/мл), оказывающего регуляторное влияние на воспалительные и аутоиммунные процессы, в отличие больных с нормальной МТ (79 (25/89) нг/мл) и здоровых лиц (89 (47/115) нг/мл).

Заключение. Таким образом, пациенты, имеющие избыточную МТ, характеризуются повышенным уровнем острофазового СРБ

и провоспалительного цитокина (ФНО- α) в сыворотке крови, что может свидетельствовать об участии системного воспаления в патогенезе ожирения. Кроме того, у больных с аллергическими заболеваниями (АР и БА) наличие ожирения сопровождается более высоким уровнем спонтанной продукции клетками крови ИЛ-4, как показателя избыточной активации Th2 типа иммунных реакций на фоне сниженного уровня индуцированной продукции ИЛ-17, в сравнении с пациентами, имеющими нормальную МТ. Полученные данные свидетельствуют о наличии патогенетической взаимосвязи между хроническим воспалением, обусловленным ожирением, и аллергическими заболеваниями, особенно БА. При этом у детей с нормальной и избыточной МТ выявленная прямая связь ИМТ только с уровнем общего IgE говорит об исключительно атопическом характере воспаления. Все вышесказанное определяет необходимость дальнейших исследований и последующего выделения отдельных клинико-патогенетических фенотипов собственно БА и других форм

аллергопатологии на фоне сопутствующего ожирения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астафьева Н.Г., Гамова И.В. и др. Ожирение и бронхиальная астма //Лечащий врач. 2014. № 5. С. 100-106.
2. Гервазиева В.Б., Сверановская В.В., Конищева А.Ю. «Связь аллергических заболеваний с аутоиммунитетом» //Пульмонология. 2013, № 6, С. 72-78
3. Нетребенко О.К. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений. //Педиатрия. 2011; Том 90, № 6, С. 104-113.
4. Ожирение и избыточный вес. //Информационный бюллетень ВОЗ.2016, июнь, № 311.
5. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. //Am J Respir Crit Care Med. 2007;175: 661-666,.
6. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. Monitoring and evaluating policies and programmes. In: The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2007

THE INFLAMMATORY PATTERNS IN PATIRNTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CONCOMITENT OBESITY

Konishcheva A.Yu., Lysogora V.A., Gervazieva V.B.

Mechnikov's Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

Currently, it exists a firm tendency of increased prevalence of the excess body mass and obesity all over the world. In serum samples of 108 children and 51 adults with allergic diseases and bronchial asthma of different degree of severity, we measured the levels of CRP, total IgE, leptin, cytokines and IgE Abs against a number of self-tissue proteins by ELISA method. It was revealed the association between body mass index (BMI) and the clinical manifestations of allergy among children, that were characterizes by 2 times higher frequency of excess BMI in asthma group as compared to children with allergic rhinitis (AR) and atopic dermatitis (AD), without BA. It appeared that the elevation of BMI was also associated with worsening of asthma severity degree and the expanding the range of concomitant diseases. Besides of the enhanced levels of total IgE it was estimated the higher frequency of sIgE-response to environmental Ags. In both groups of adults and children, the obesity was associated with increasing of CRP, leptin and TNF- α in serum, being most enhanced in asthma group. The revealed associations confirm the link between obesity, as a chronic inflammatory condition with atopy and development of asthma.

Key words: asthma, obesity, cytokines