

## ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛЯ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И АУТО-РЕАКТИВНОСТИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, СОЧЕТАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

НИИ вакцин и сывороток им.И.И.Мечникова, Москва

*Цель.* Исследовать иммунологические маркеры воспаления и показатели аутоиммунитета, отражающие патогенетические особенности бронхиальной астмы (БА) на фоне ожирения. *Материалы и методы.* Были обследованы 109 человек в возрасте от 17 до 58 лет с различной массой тела, 64 из которых имели аллергические заболевания. Проводили клинико-антропометрическое обследование с измерением индекса массы тела в соответствии с критериями ВОЗ, а также оценивали тяжесть течения основного заболевания и данные анамнеза. В образцах периферической крови определяли биохимические показатели (холестерин и его фракции), спонтанную и ФГА-индуцированную продукцию цитокинов IL-4, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$  клетками цельной крови, а также сывороточное содержание С-реактивного белка (СРБ), лептина, общего IgE и IgE-аутоАТ, специфичных к ряду тканевых АГ (эпителиальному кератину, коллагену 3 и 6 типов, эластину и миозину). *Результаты.* Проведенное нами исследование показало, что лица, имеющие избыточную массу тела, характеризуются повышенным уровнем острофазовых показателей (СОЭ, СРБ) и провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ ) в сыворотке крови, подтверждая этим участие системного воспаления в патогенезе ожирения. Клинический фенотип БА в сочетании с ожирением характеризуется избыточным содержанием СРБ, лептина на фоне повышенной спонтанной продукции IL-4 и TNF- $\alpha$ , свидетельствующих об активации провоспалительного каскада, а также сопровождается повышенным уровнем продукции аутоАТ sIgE к кератину, что в совокупности отражает более выраженный характер провоспалительных реакций и снижения регуляторной функции иммунной системы в данной когорте пациентов. *Заключение.* Полученные нами данные свидетельствуют о наличии патогенетической взаимосвязи между аллергическим воспалением, аутореактивностью и хроническим воспалением, обусловленным ожирением, и влиянием последнего на иммуноопосредованные патологические процессы органов дыхания.

Журн. микробиол., 2019, № 1, С. 59—63

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, воспаление, цитокины

A.Yu.Konischeva, V.B.Gervazieva, S.A.Mazurina

## CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL INFLAMMATORY PATTERNS OF BRONCHIAL ASTHMA IN OBESE PATIENTS

Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

We aimed to investigate immunological patterns of inflammation and autoimmunity, in bronchial asthma (BA) associated with obesity. *Materials and methods.* 109 people aged from 17 to 58 years with various body weights have been examined in total, including 64 individuals with allergic diseases as bronchial asthma (BA) and allergic rhinitis (AR). We performed the measurement of the body mass index according to WHO criteria, and evaluation of the asthma severity and comorbid conditions. In the samples of peripheral blood we measured biochemical tests (cholesterol and its fractions), spontaneous and PHA-induced production of cytokines: IL-4, IL-10, IL-17, TNF-, and serum levels of C-reactive protein (CRP), leptin, total IgE and IgE-autoAT, specific for a number of tissue AH (epithelial keratin, collagen 3 and 6 types, elastin and myosin). *Results.* Our study showed that in both groups of adults, the obesity was associated with increasing of acute phase proteins, CRP, leptin and TNF- $\alpha$  in serum, being most enhanced in asthma group. Individuals with excess body weight are characterized by significantly an increased level of acute phase proteins (Westergren ESR, CRP) and pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ ) in serum, thereby confirming the involvement of systemic inflammation in the obesity pathogenesis. The phenotype of BA with obesity is characterized by overproduction of CRP and leptin, along with increased spontaneous production of IL-4 and TNF- $\alpha$ , and also revealed sIgE to self-antigen as keratin, that in total could indicate more prominent inflammatory pathways with the impairment of immune regulation in this endotype of patients. *Conclusion.* The revealed associations confirm the link between obesity, as a chronic inflammatory condition, with atopy and development of asthma with further immune-mediated inflammation of the conduction airways.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019, No. 1, P. 59—63

Key words: asthma, obesity, inflammation, cytokines

## ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире отмечается прогрессирующий рост распространенности ожирения и связанных с ним метаболических нарушений, которые осложняют течение хронических заболеваний, в том числе имеющих иммуноопосредованный патогенез. Экспертами ВОЗ ожирение характеризуется как неинфекционная пандемия XXI века: по данным на 2014 год более 1,9 миллиарда (39%) взрослых лиц старше 18 лет имели избыточный вес и свыше 600 миллионов (13%) страдали ожирением [4]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2015 г. ожирением страдали 1,31 млн жителей нашей страны, в 2016 г. — 1,39 млн, и данные показатели сохраняют устойчивую тенденцию к увеличению. Особого внимания заслуживает проблема избыточной массы тела среди детского населения, которая отмечается более, чем у 155 млн детей, при этом у 20 млн в возрасте младше 5 лет выявлено ожирение [2,4]. Все более активно обсуждается влияние ожирения на развитие аллергических заболеваний, в особенности бронхиальной астмы (БА) [7,9,10]. Так, согласно M.Vortmann and M.D.Fisner, среди больных БА до 44% пациентов имеют различную степень увеличения индекса массы тела (ИМТ), при этом, более 60% лиц с ожирением после 12 лет страдают БА [14].

Результаты первого проспективного исследования, подтверждающего роль ожирения в формировании БА были выполнены в США и опубликованы в 1999 г. [6]. Под наблюдением авторов находилась группа, сформированная методом случайной выборки из 85 911 исходно здоровых женщин, среди которых в течение последующих 4 лет проводился учет числа случаев первично диагностированной астмы, позволивший выявить наличие сильной прямой ассоциации между наличием избыточной массы тела и риском развития БА.

Последующий 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 [1,5,7]. Так, в одном из них было показано, что у лиц без аллергического анамнеза в возрасте 18-79 лет по мере увеличения массы тела возрастает риск возникновения сенсibilизации к ингаляционным аллергенам.

Результаты исследования последних лет подтверждают, что наличие ожирения у больных БА ухудшает контроль над симптомами заболевания, повышает риск обострений, способствует развитию нейтрофильного типа воспаления дыхательных путей и снижает эффективность базисной терапии [10,11,13]. При ожирении изменяется биомеханика дыхания и повышается риск развития других коморбидных состояний, в частности, гастро-эзофагиального рефлюкса, сахарного диабета, синдрома ночного апноэ, ухудшающих течение астмы [1,9,11].

Прежде жировая ткань рассматривалась только как энергетический и эндокринный орган, осуществляющий накопление и сохранение энергии. Однако в настоящее время установлено, что адипоциты жировой ткани не только регулируют метаболические процессы, но и активно влияют на функции иммунокомпетентных клеток и сосудистого эндотелия, являясь источником различных биологически активных веществ, гормонов лептина и адипонектина, а также провоспалительных медиаторов (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и др.), в том числе хемокинов и факторов роста [12,15]. Это позволяет рассматривать жировую ткань как значимую и активную часть иммунной системы, участвующую в патофизиологических механизмах хронического воспаления, включая заболевания аллергического спектра [1].

Процессы гипертрофии адипоцитов, которые отмечаются при ожирении, приводят к их избыточному апоптозу и последующему усилению выраженности воспалительных процессов в легочной ткани, что, в свою очередь, в ряде случаев сопровождается нарушением иммунологической толерантности и образованием аутоАТ, способных на системном уровне поддерживать иммунопатогенез заболевания с последующим формированием порочного круга.

В связи с этим, представляется актуальным и необходимым поиск наиболее значимых иммунологических параметров, которые отражали бы особенности течения БА на фоне ожирения у соответствующей категории пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 109 человек в возрасте от 17 до 58 лет с различной массой тела, 64 из которых имели аллергические заболевания, представленные аллергическим ринитом (АР) интермиттирующего и персистирующего течения ( $n=18$ ) и БА среднетяжелого и тяжелого персистирующего течения ( $n=46$ ). Контрольная группа была представлена 45 условно здоровыми взрослыми лицами в возрасте от 17 до 45 лет. Критериями включения в исследование явилось отсутствие аутоиммунных, онкологических заболеваний, сахарного диабета, а также приема системных ГКС.

Общее клиническое обследование пациентов включало методы объективного осмотра, измерение антропометрических показателей с определением ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) в соответствии с критериями ВОЗ и оценку клинико-anamnestических данных.

Лабораторные методы включали биохимические и иммунологические исследования. Всем исследуемым пациентам определяли биохимические показатели крови (холестерин и его фракции) и СОЭ по Вестергрену. В сыворотках крови методом ИФА (ЗАО «Вектор-Бест») определяли содержание общего IgE и С-реактивного белка (СРБ), а также спонтанную и ФГА индуцированную продукцию цитокинов IL-4, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$  клетками цельной крови. Кроме того, методом твердофазного ИФА определяли содержание IgE-АТ к некоторым тканевым антигенам — кератину, коллагенам III и VI типов, миозину и эластину. Сывороточное содержание лептина определяли методом «сэндвич» ИФА с использованием коммерческих тест-систем производства DRG.

Статистическую обработку количественных данных проводили с помощью параметрических и непараметрических методов вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ «Statistica6,0» (StatSoft, USA). Критической величиной уровня значимости считали 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании данных антропометрического анализа все обследуемые лица были распределены на 4 группы: 1 — условно здоровые лица с нормальными значениями ИМТ, не имеющие аллергических реакций в анамнезе ( $n=19$ ); 2 группа — лица с избыточной массой тела (предожирение) и ожирением I и II степени, соответственно ( $\text{ИМТ} > 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ ) без аллергических заболеваний ( $n=26$ ); 3 группа — больные с аллергическими заболеваниями и нормальной массой тела ( $n=19$ ); 4 группа — больные с аллергическими заболеваниями, имеющие избыточную массу тела и ожирение ( $n=45$ ).

Данные клинико-лабораторного исследования показали, что все пациенты с БА и высокими значениями ИМТ характеризовались дислипидемией с повышением содержания общего холестерина [ $\text{Me} (25\%;75\%) = 5.63 (4.8; 6.2) \text{ ммоль}/\text{л}$ ], увеличением индекса атерогенности, составившим 3,5 (2,3; 4,8) и показателями СОЭ = 11.5 (5; 16) мм/ч.

Уровень общего IgE оказался более высоким у пациентов с atopическими заболеваниями [219 (62; 390) МЕ/мл], достоверно отличаясь от здоровых лиц [14 (8; 54) МЕ/мл] независимо от величины ИМТ.

Содержание острофазовых показателей — СРБ [2098 (1335;3000) нг/мл] и СОЭ [11.5 (5;16) мм/ч] у взрослых пациентов с ожирением также превышало показатели группы сравнения [744 (660;1011) нг/мл, 5 (5;5) мм/ч, соответственно] как у лиц с аллергопатологией, так и при отсутствии таковой.

При анализе содержания цитокинов в супернатантах культивированных клеток крови было установлено, что уровень спонтанной продукции TNF- $\alpha$  и IL-10 у лиц с нормальной массой тела 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 у лиц с избыточной массой тела [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 у пациентов с

аллергическими заболеваниями, имеющими избыточную массу тела и ожирение, выявлен наиболее высокий уровень спонтанной продукции Th2 цитокина IL-4 [8,9 (3;5,9) нг/мл] и, напротив, более низкая степень продукции регуляторного IL-17 [31 (18;44) нг/мл], чего не наблюдалось у больных аллергией с нормальной массой тела [1,7 (0,5; 0,3) нг/мл и 79 (25;89) нг/мл, соответственно].

При дальнейшем разделении группы с аллергическими заболеваниями на AP и БА и сравнительном анализе исследуемых показателей оказалось, что содержание IL-4 и TNF-а не отличалось между данными нозологическими формами, но их повышенные значения определялись только наличием избыточной массы тела 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 AP [920 (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 [3]. Дальнейшее исследование IgE-АТ аутореактивности при аллергических заболеваниях позволило в нашей работе установить достоверно более высокое содержание данных АТ к отдельным из антигенов — к антигену кератина и миозина у пациентов с БА в сравнении с показателями, выявленными у больных с AP и у здоровых лиц. При этом, наиболее высокое содержание ауто-АТ при БА было выявлено к АГ эпителиальной ткани — кератину, антитела к которому среди пациентов с избыточной массой тела и ожирением были выше почти в 2 раза ( $p<0,5$ ). Кроме того, была выявлена положительная корреляция между уровнем IgE-АТ к кератину и величиной ИМТ у 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. В этой связи мы определяли содержание лептина в сыворотках крови всех обследуемых лиц. Уровень лептина у больных БА был положительно связан с ИМТ ( $R=0,4$ ) и оказался достоверно выше при сочетании БА и ожирения [48 (28; 60) нг/мл] в сравнении с больными БА и нормальной массой тела [18,6 (1,8; 44) нг/мл,  $p<0,05$ ]. Содержание лептина у больных AP [6,1(0,3; 9,2) нг/мл] и у здоровых лиц [6,2 (2; 91) нг/мл] было сопоставимо и не зависело от массы тела ( $p = 0,84$ ).

Таким образом, клинический фенотип БА в сочетании с ожирением характеризуется избыточным содержанием СРБ, лептина на фоне повышенной спонтанной продукции IL-4 и TNF- $\alpha$ , свидетельствующих об активации провоспалительного каскада на системном уровне, а также сопровождается повышенным уровнем продукции sIgE аутоАТ к кератину, что в совокупности отражает более выраженный характер реактивного воспалительного процесса и снижения регуляторной функции иммунной системы у данной категории пациентов.

Проведенное нами исследование показало, что лица, имеющие избыточную массу тела, характеризуются повышенным уровнем острофазовых показателей (СОЭ, СРБ) и провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ ) в сыворотке крови, подтверждая этим участие системного хронического воспаления в патогенезе ожирения.

Кроме того, у больных с аллергическими заболеваниями (AP и БА) наличие ожирения позволяет выделить отдельный патофизиологический эндотип, поскольку сопровождается более высоким уровнем лептина, острофазовых показателей и провоспалительных медиаторов (TNF- $\alpha$ ), а также повышенной спонтанной продукцией клетками крови IL-4, как показателя избыточной активации Th2 типа иммунных реакций на фоне сниженного уровня индуцированной продукции IL-17, в сравнении с пациентами, имеющими нормальную массу тела.

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии патогенетической взаимосвязи между аллергическим воспалением, аутореактивностью и хроническим воспалением, обусловленным ожирением, и влиянием последнего на иммунопатологические процессы в органах дыхания. Все вышесказанное определяет необходимость дальнейших исследований и последующего выделения самостоятельных клинико-патогенетических фенотипов не только БА, но и других форм аллергопатологии на фоне сопутствующего ожирения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьева Н.Г., Гамова И.В. и др. Ожирение и бронхиальная астма. *Лечащий врач*. 2014, 5:100-110.
2. Гервазиева В.Б., Мазурина С.А., Лысогора В.А. Аллергические заболевания у детей с повышенной массой тела и ожирением. *Вопросы практической педиатрии*. 2017, 12(4):54-58.
3. Гервазиева В.Б., Сврановская В.В., Конищева А.Ю. Связь аллергических заболеваний с аутоиммунитетом. *Пульмонология*. 2013, 6:72-78.
4. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень ВОЗ. 2016, июнь, №311.
5. Beuther D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007, 175: 661-666.
6. Camargo C.A. Jr., Weiss S.T., Zhang S. et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch. Intern. Med*. 1999, 159:2582-2588.
7. Flaherman V.I., Rutherford G.W. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch. Dis. Child*. 2006. 91(4):334-339.
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2016). Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
9. Gibson P.G. Obesity and asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2013; 10: 138-142. doi: 10.1513/AnnalsATS.201302-038AW.
10. Mosen D.M., Schatz M., Magid D.J., Camargo C.A. Jr. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008; 122: 507-511.
11. Novosad S., Khan S., Wolfe B., Khan A. Role of obesity in asthma control, the obesity- asthma phenotype. *J. Allergy*. 2013; 2013:538642.
12. Sood A., Shore S.A. Adiponectin, leptin, and resistin in asthma: basic mechanisms through population studies. *J. Allergy*. 2013; 2013: Article ID 785835.
13. Sutherland E.R., Goleva E., Strand M. et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008, 178(7): 682-687.
14. Vortmann M., Eisner M.D. BMI and health status among adults with asthma. *Obesity (Silver Spring)*. 2008. 16(1): 146-152. doi: 10.1038/oby.2007.7.
15. Wajchenberg B.L., Giannella-Neto D. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm. Metab. Res*. 2002. 34(11-12): 616-621.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

*К.М.Курбонов<sup>1,2</sup>, Е.Г.Симонова<sup>3,4</sup>, Н.Н.Филатов<sup>3,5</sup>*

## ОСОБЕННОСТИ СЕЗОННОСТИ БРУЦЕЛЛЕЗА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

<sup>1</sup>Таджикский национальный университет, <sup>2</sup>Таджикский НИИ профилактической медицины, Душанбе, Республика Таджикистан; <sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, <sup>4</sup>Центральный НИИ эпидемиологии, <sup>5</sup>НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, Москва

*Цель.* Изучение современных проявлений сезонности бруцеллеза среди населения Республики Таджикистан. *Материалы и методы.* Данные официальной статистики, а также результаты ранее проведенных исследований по оценке риска инфицирования населения. Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ внутригодовой динамики заболеваемости за период с 1997 по 2016 гг. в зависимости от наиболее значимых социальных и природных факторов риска. Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием методов биостатистики, которые включали определение средней арифметической, медианы, стандартных ошибок и доверительных интервалов сравниваемых средних величин ( $p < 0,05$ ). *Результаты.* Показано влияние на характер внутригодовой динамики заболеваемости социально-экономических преобразований, в том числе приватизации коллективных животноводческих хозяйств, сопровождающейся массовым перемещением сельскохозяйственных животных в частные владения, утратой практики планирования случек животных, а также изменений природно-климатических условий. На фоне интенсификации овцеводства выявлена тенденция к сглаживанию сезонности и смещению максимального уровня заболеваемости бруцеллезом населения на весенний период. *Заключение.* Современные особенности сезонности бруцеллеза в Республике Таджикистан