

Федорович С. В.

*Научно-практический центр гигиены,
г. Минск, Беларусь*

Жарин В. А.

*432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр
Вооруженных Сил Республики Беларусь, г. Минск*

Шнак П. А.

*432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр
Вооруженных Сил Республики Беларусь, г. Минск*

МАРКЕРЫ ПРЕДПАТОЛОГИИ И СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Атопическая бронхиальная астма (БА) — одно из самых распространенных и изучаемых заболеваний в мире, в основе патогенеза которого лежит воспалительный процесс в бронхах. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 235 миллионов человек во всем мире страдают атопической БА. БА может развиваться в любом возрасте, но в большинстве случаев первые симптомы возникают в детском возрасте [14]. До настоящего времени БА считается неизлечимым заболеванием, неконтролируемое течение которого приводит к инвалидизации пациента и является значимой социально-экономической проблемой [10].

В настоящее время атопический дерматит (АД) и аллергический ринит (АР) рассматриваются в качестве основных предикторов формирования бронхиальной астмы (БА) [1, 19]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что кожная гиперреактивность предшествует сенсibilизации дыхательных путей (феномен «атопического марша») [3, 16], а воспаление при АР не ограничивается слизистой оболочкой носа, так как назальная и бронхиальная слизистые оболочки имеют структурное сходство, а атопическая реакция является системной [4, 24].

Таким образом, военнослужащие, страдающие АД и АР, относятся к группе риска по формированию БА. Ранняя диагностика аллергического воспаления дыхательных путей у пациентов, страдающих АР и АД, является актуальной задачей современной медицины. Наличие и интенсивность атопического воспаления дыхательных путей у больных БА зачастую устанавливают косвенно, по так называемым «маркерам воспаления» [5, 9, 20].

Одним из важных биомаркеров, известных сегодня, является уровень оксида азота (NO) и его метаболитов (нитрит-анионов) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) [5, 9]. Определение выдыхаемого NO и нитритов в КВВ используется для оценки активности воспаления и эффективности противовоспалительной терапии при БА [5, 9, 20]. Несмотря на высокий интерес исследователей в области изучения биологических маркеров атопического воспаления при БА, сегодня не существует данных об уровне метаболитов NO у военнослужащих, больных АД и АР.

Изучение уровня нитритов в КВВ при АР и АД, возможно, позволит сформировать критерии предиктивной диагностики БА. Использование критериев ранней

диагностики БА у военнослужащих группы риска в реальной клинической практике будет способствовать проведению мероприятий по первичной профилактике БА.

Особого внимания, в связи с возможным риском развития БА, заслуживает значительное увеличение нитритов в КВВ у пациентов с АР и АД, имеющих бронхиальную гиперреактивность. Выявленная взаимосвязь уровня NO в КВВ и реактивности дыхательных путей в исследованиях свидетельствует о возможности использования данного вида неинвазивной оценки активности воспаления в слизистой оболочке бронхов для выявления военнослужащих с высоким риском развития БА. Исследование биологических маркеров атопического воспаления дыхательных путей с целью разработки критериев ранней диагностики БА в группах риска является приоритетным направлением современной науки, как неинвазивных и простых в использовании методов [1].

В настоящее время актуальным вопросом служит изучение фенотипов БА. С позиции современной науки БА является гетерогенным заболеванием, что выражается в различном течении заболевания, ответе на базисную терапию, а также выраженности бронхообструкции [6, 19].

Клинические проявления БА во многом зависят от этиологических факторов и патогенетических механизмов. Так, в современной литературе описана аллергическая БА с преобладанием Th2 иммунного ответа, неаллергическая БА с преобладанием Th1 иммунного ответа и нейтрофильная БА с преобладанием Th17 иммунного ответа [7].

Патогенез БА традиционно связывают с нарушением соотношения между Th1/Th2-лимфоцитами, определяющими тип иммунной реакции. Однако во многих публикациях доказано, что патогенез БА намного сложнее [26]. Патогенетические основы к формированию фенотипов БА складываются из нескольких возможных путей продукции цитокинов. Так, основную роль в формировании нейтрофильного воспаления играют Th17-лимфоциты с продукцией IL-17, IL-8, IL-32. Дифференцирование Th1-лимфоцитов в Th17-лимфоциты происходит под воздействием IL-1, IL-6, IL-23. Продукция IL-17 приводит к активации нейтрофилов и других антимикробных факторов. При данном фенотипе определяется резистентность к стероидам, более тяжелое течение заболевания [15].

Последние исследования показали важную роль IL-10 в патогенезе БА. IL-10 продуцируется Th2-клетками, способен подавлять продукцию IL-2 и IFN- γ T-лимфоцитами и способствует пролиферации и дифференцировке B-лимфоцитов посредством активации Th2-типа, в то же время у этого медиатора есть выраженные иммуносупрессивные эффекты через индукцию Treg1-клеток. Поэтому его роль при аллергических заболеваниях представляется неоднозначной и требует дальнейшего изучения [1].

Таким образом, механизм патогенеза БА до настоящего времени изучен недостаточно, что делает актуальным дальнейшее изучение цитокинового статуса среди пациентов при этом заболевании [8].

Основываясь на полученных результатах исследований, можно утверждать, что IL-10 и IL-17 влияют на формирование иммунного ответа при БА. Таким образом, мы можем сделать вывод, что цитокины IL-17 и IL-10 играют важную роль в им-

мунном ответе бронхиальной астмы независимо от фенотипа, а также представляют важную терапевтическую мишень для лечения БА. Всестороннее изучение различных клиничко-иммунологических вариантов течения БА позволит индивидуализировать методы терапии, а также улучшить контроль над течением заболевания, что приведет к значительному улучшению качества жизни пациентов [8].

Атопическая БА является многофакторным заболеванием, и ее развитие зависит как от множества факторов окружающей среды, так и генетической компоненты. Генетические факторы риска развития атопической БА могут влиять на фенотип заболевания и степень контроля его течения [10].

Убедительность генетической детерминированности основных патогенетических звеньев БА указывает на необходимость поиска генетических маркеров астмы [12].

Существенный вклад в патогенез атопической БА вносят гены, участвующие в иммунном ответе, развитии и активации воспаления дыхательных путей [14]. В частности, гены цитокинов способствуют реализации различных патогенетических аспектов атопической БА — непосредственно или через межгенные взаимодействия, определяя степень контроля над заболеванием. Вариация уровня экспрессии генов и продукции цитокинов, обусловленная тем или иным полиморфизмом в кодирующей или промоторной части гена, может определять персонифицированный подход к терапии [10]. Предполагается, что степень контроля заболевания является генно-опосредованным процессом и во многом зависит от наличия того или иного аллельного варианта в генах медиаторов, участвующих в патогенезе атопической БА. Знания о генетических маркерах позволит прогнозировать течение атопической БА у военнослужащих [10].

Атопическая БА представляет собой многофакторное воспалительное заболевание, связанное со сложными процессами цитокиновой регуляции межклеточных взаимодействий. На май 2017 года, согласно системе Phenopedia (<https://phgkb.cdc.gov/HuGENavigator/startPagePhenoPedia.do>), в отношении БА исследовано более 1300 генов, в том числе цитокинов и их рецепторов. Цитокины занимают важное место в регуляции иммунного ответа при аллергическом воспалении, которое имеет ведущее значение при развитии БА. Генетический полиморфизм цитокиновой сети влияет на уровень концентрации цитокинов в сыворотке крови, что в свою очередь оказывает эффект на формирование контролируемого или неконтролируемого течения атопической БА. Такие ассоциации между определенным аллельным вариантом генов и уровнем продукции описаны для ряда цитокинов [18, 21]. В проведенном исследовании изучены однонуклеотидные замены в генах цитокинов, продуцируемых Th1-лимфоцитами (IL-2, IL-12, TNF α , TGF- β , IFN γ), Th2-лимфоцитами (IL-4, IL-5, IL-10) и Treg-клетками (IL-10, TGF- β) [10].

В результате проведенного исследования установлена ассоциация аллеля T полиморфизма rs2069762 гена IL2 с атопической БА. Цитокин IL-2 играет важную роль в пролиферации активированных T-лимфоцитов и угнетении ответа лимфоцитов путем индуцирования продукции T-супрессоров [23]. Ранее показано, что аллель IL2 T связан со сниженной продукцией цитокина в культуре лимфоцитов пе-

риферической крови здоровых лиц [18]. Поскольку IL-2 является цитокином Th1-профиля, вариант, который уменьшает выработку IL-2 (аллель T), будет иметь тенденцию искажать баланс Th1/Th2 в сторону Th2, что типично для атопии. Таким образом, результаты, показывающие снижение экспрессии IL-2, связанной с аллелем T, хорошо коррелируют с полученными нами данными. Следовательно, генотип TT-330 или аллельный вариант T можно считать предрасполагающим к развитию атопической БА и прогностическим маркером неконтролируемого течения заболевания [10].

В результате проведенного исследования установлен протективный эффект гаплотипа CC по двум изученным полиморфизмам гена IL4 (rs2243250, rs2070874) в отношении риска развития атопической БА. При этом гаплотип CC может служить протективным генетическим маркером атопической БА как с контролируемым, так и неконтролируемым течением заболевания. Цитокин IL-4 — один из ключевых интерлейкинов, участвующих в патогенезе атопии: он способствует пролиферации плазматических клеток, увеличивает экспрессию низкоаффинного рецептора к IgE на В-клетках, селективно индуцирует синтез IgE. Ранее показана ассоциация редкого аллельного варианта T-590 IL4 (rs2243250) с гиперпродукцией IL-4 [22]. Полученные результаты исследований соответствуют данным литературы, включая результаты метаанализов, об ассоциации полиморфизмов IL4 с БА, в том числе в отношении атопической БА у военнослужащих и в популяциях различного этнического состава [10].

В исследовании сравнительный анализ частоты генотипов полиморфизма TNFA (rs1800630) показал статистически значимые отличия между общей группой атопической БА и контрольной выборкой, а также между группой неконтролируемой атопической БА и контрольной выборкой. При сравнении гаплотипов TNFA (rs1800629 и rs1800630) показано, что гаплотип GC можно считать протективным по отношению риска развития атопической БА, а гаплотип GA — предрасполагающим к заболеванию. Это характерно для атопической БА вне зависимости от степени контроля заболевания. TNF- α представляет собой провоспалительный цитокин, участвующий во многих аспектах развития патологии дыхательных путей при атопической БА, играет роль в возникновении аллергического воспаления и генерации гиперреактивности бронхов [17]. Однонуклеотидная замена 308G/A (rs1800629) в промоторном регионе ассоциирована с уровнем экспрессии гена и продукции TNF α — аллельный вариант A-308 связан с высокой концентрацией [13]. У носителей варианта A-308 существует повышенный риск развития БА по сравнению с гомозиготными по аллелю GG [25]. Эти данные подтверждают важную роль TNF α в патогенезе бронхиальной астмы, а ген TNFA может быть геном предрасположенности к заболеванию. Изучение гена TNFA в отношении развития БА уступает только гену IL4 (система Phenopedia) — множество исследований проведено на разных популяционных выборках [10].

Таким образом, в ряде исследований установлена ассоциация полиморфизмов генов IL2, IL4 и TNF с возникновением, контролируемым и неконтролируемым течением атопической БА. Эти данные для европеоидной популяции Восточной Сибири получены в 2017 г. впервые и представляют интерес с точки зрения пополне-

ния данных о вкладе полиморфизма генов цитокинов в развитие атопической БА и контроля течения заболевания у пациентов [10].

Подобные исследования, относящиеся к предиктивной медицине, могут дополнять клиническую информацию и быть полезными для более обоснованного включения пациентов в группу риска по развитию БА, что особенно важно при долгосрочных стратегиях первичной профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин, И. И. Атопия и аллергические заболевания у детей / И. И. Балаболкин // Педиатрия. 2003. № 6. С. 99–102.
2. Биологические маркеры атопического воспаления при аллергических заболеваниях как предикторы развития бронхиальной астмы в будущем / Д. В. Козырицкая [и др.] // Педиатрия. 2007. Т. 86, № 4. С. 9–13.
3. Вмешательство при атопическом дерматите с целью контроля атопического марша // Аллергия и клин. иммунология. 2003. Т. 112, № 6. Прил. 40 с.
4. Деев, И. А. Гиперреактивность дыхательных путей при БА : основы патогенеза / И. А. Деев, Ф. И. Петровский, Л. М. Огородова // Бюл. Сиб. медицины. 2004. № 4. С. 65–74.
5. Ляпунов, А. В. Биологические маркеры аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей / А. В. Ляпунов, И. И. Балаболкин // Рос. аллергол. журн. 2004. № 1. С. 33–38.
6. Нагаткин, Д. А. Воздействие сублингвальной иммунотерапии на уровень контроля бронхиальной астмы / Д. А. Нагаткин // Аспирантский вестн. Поволжья. 2013. № 5/6. С. 53–56.
7. Ненашева, Н. М. Фенотип бронхиальной астмы и выбор терапии / Н. М. Ненашева // Практ. пульмонология. 2014. № 2. С. 2–11.
8. Нурдина, М. С. Взаимосвязь уровня IL-17, IL-10 со степенью контроля бронхиальной астмы / М. С. Нурдина, В. И. Купаев // Вестн. соврем. клин. медицины. 2017. Т. 10, № 3. С. 35–38.
9. Рывкин, А. И. Роль оксида азота и эндотелиальной дисфункции в генезе респираторных нарушений при бронхиальной астме у детей / А. И. Рывкин, Е. Н. Андрианова // Педиатрия. 2003. № 6. С. 1–5.
10. Смольникова, М. В. Гены цитокинов как генетические маркеры атопической бронхиальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением / М. В. Смольникова, М. Б. Фрейдин, С. В. Смирнова // Мед. иммунология. 2017. Т. 19, № 5. С. 605–614.
11. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы / О. М. Курбачева [и др.] // Рос. аллергол. журн. 2016. № 2. С. 10–14.
12. Чучалин, А. Г. Генетические аспекты бронхиальной астмы / А. Г. Чучалин // Пульмонология. 1999. № 5. С. 9–14.
13. Association of TNF haplotypes with asthma, serum IgE levels, and correlation with serum TNF-(alpha) levels / S. Sharma [et al.] // Am. J. of Respir. Cell and Mol. Biol. 2006. Vol. 35, № 4. P. 488–495.
14. Asthmatic symptoms, physical activity, and overweight in young children : a cohort study / M. Eijkemans [et al.] // Pediatrics. 2008. Vol. 121, № 3. P. 666–672.
15. Bhakta, N. R. IL-17 and «TH2-high» asthma : Adding fuel to the fire? / N. R. Bhakta // J. of Allergy and Clin. Immunol. 2014. Vol. 134, № 5. P. 1187–1188.
16. Early life risk factors for adult asthma : a birth cohort study of subjects at risk / H. L. Rodes [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. Vol. 108, № 5. P. 720–725.
17. Effect of tumor necrosis factor-alpha antagonism in asthma : a meta-analysis of the published literature / X. Chen [et al.] // J. of Huazhong Univ. of Sci. Technoloq. Med. Sci. 2011. Vol. 31, № 1. P. 137–141.
18. Effects of the multiple sclerosis associated -330 promoter polymorphism in IL2 allelic expression / F. Matesanz [et al.] // J. of Neuroimmunol. 2004. Vol. 148, № 1–2. P. 212–217.
19. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Electronic resource] / Global Initiative for Asthma (GINA). 2016. Mode of access : www.ginasthma.com. Date of access : 17.08.2018.

20. *Gustafsson, L. E.* Exhaled nitric oxide as a marker in asthma / L. E. Gustafsson // *Eur. Respir. J. Suppl.* 1998. Vol. 26. P. 49–52.

21. *IL-10*, TGF-beta, IL-2, IL-12, and IFN-gamma cytokine gene polymorphisms in asthma / M. Movahedi [et al.] // *The J. of Asthma.* 2008. Vol. 45, № 9. P. 790–794.

22. *Immunological* parameters and gene polymorphisms (C-590T IL4, C-597A IL10) in severe bronchial asthma in children from the Krasnoyarsk region, West Siberia / M. V. Smolnikova [et al.] // *Int. J. of Circumpolar. Health.* 2013. Vol. 5. Doi: 10:3402/ijch.v72i021129 e.

23. *Malek, T. R.* The main function of IL-2 is to promote the development of T regulatory cells / T. R. Malek // *J. of Leukoc. Biol.* 2003. Vol. 74, № 6. P. 961–965.

24. Perennial rhinitis : an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects : results from the European Community Respiratory Health Survey / B. Leynaert [et al.] // *J. of Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 104, № 2, pt. 1. C. 301–304.

25. *The -308 G/A* polymorphism in TNF- α gene is associated with asthma risk : an update by meta-analysis / J. Zhang [et al.] // *J. of Clin. Immunol.* 2011. Vol. 31, № 2. P. 174–185.

26. *Wenzel, S. E.* Asthma phenotypes : the evolution from clinical to molecular approaches / S. E. Wenzel // *Nat. Med.* 2012. Vol. 18, № 5. P. 716–725.

Репозиторий БГМУ