

УДК 616.248-07:616.61-092

DOI: 10.14427/jipai.2016.3.41

Скорость клубочковой фильтрации, готовность к апоптозу и поздний апоптоз лимфоцитов периферической крови при различных вариантах бронхиальной астмы

В.Н. Минеев, Т.С. Васильева, И.И. Нестерович

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

Glomerular filtration rate, readiness to apoptosis and late apoptosis of peripheral blood lymphocytes in different variants of bronchial asthma

V.N. Mineev, T.S. Vasilyeva, I.I. Nesterovich

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

Аннотация

Цель исследования – установить возможное влияние апоптоза лимфоцитов периферической крови (готовность к апоптозу и поздний апоптоз) на скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы (БА).

Материалы и методы. Обследовано 215 больных с различными вариантами БА. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по СКД-ЕПИ. Оценивали активность спонтанной экспрессии рецептора CD95/Fas/APO-1 на лимфоцитах с использованием моноклональных антител фирмы Immunotech (Coulter Corp., USA). Для определения позднего апоптоза лимфоцитов на основе оценки экспрессии каспазы-3 использован набор фирмы Becton Dickinson (Германия), включающий моноклональные антитела к активной каспазе-3, конъюгированные с фикоэритрином.

Результаты. При неаллергической БА (НАБА) и в группе больных БА, получающих системную (пероральную) терапию глюкокортикостероидами (ГКБА) скорость клубочковой фильтрации существенно снижается по сравнению с группой больных аллергической БА (АБА). Экспрессия CD95/Fas/APO-1 рецепторов и каспазы 3 в лимфоцитах периферической крови статистически значимо повышается при НАБА и ГКБА по сравнению с группой больных АБА.

Факторный анализ выявил, что при АБА скорость клубочковой фильтрации практически не связана с показателями спонтанного апоптоза лимфоцитов (как на этапе готовности клетки к нему, так и на этапе позднего апоптоза). Напротив, при НАБА и ГКБА величина факторной нагрузки апоптоза, преимущественно позднего этапа (каспаза 3), по отношению к скорости клубочковой фильтрации, весьма значительна.

Summary

The aim of the study is to establish the possible influence of apoptosis of peripheral blood lymphocytes (readiness to apoptosis and late stage of apoptosis) on glomerular filtration rate in different variants of bronchial asthma (BA).

Materials and methods. 215 patients with different variants of BA were examined. Glomerular filtration rate (eGFR) by CKD-EPI was estimated. Activity of the spontaneous expression of the receptor CD95/Fas/APO-1 on lymphocytes were evaluated using monoclonal antibodies of the company Immunotech (Coulter Corp., USA). To determine the late stage of lymphocytes apoptosis we used a set of firm Becton Dickinson (Germany) comprising monoclonal antibodies to active caspase-3 conjugated to phycoerythrin.

Results. Glomerular filtration rate is significantly reduced in non-allergic BA (NABA) group and in the group of patients with asthma receiving systemic (oral) therapy with glucocorticosteroids (GCBA) in comparison with the group of patients with allergic BA (ABA).

The expression of CD95/Fas/APO-1 receptor and caspase 3 in peripheral blood lymphocytes was significantly increased in NABA and GCBA as compared with the group of ABA patients.

Factor analysis revealed that in ABA glomerular filtration rate was not related with spontaneous lymphocytes apoptosis (both at the stage of readiness of cells to him, and at the late stage of apoptosis). In contrast, in NABA and GCBA the degree of the factor loadings of apoptosis in factor model, predominantly the degree of late stage (caspase 3) was very significant in relation to glomerular filtration rate.

Conclusion. Lymphocytes apoptosis (cells readiness to apoptosis - CD95/Fas/APO-1 receptor and especially its late - stage caspase 3) is likely participate in the decrease of glomerular filtration rate in NABA and GCBA and it is

Заключение. Апоптоз лимфоцитов периферической крови (готовность клетки к апоптозу - CD95/Fas/APO-1 рецепторы и особенно его поздний этап - каспаза 3), может, по-видимому, принимать участие в формировании снижения скорости клубочковой фильтрации при НАБА и ГКБА и рассматриваться как дополнительный фактор риска ХБП при этом варианте заболевания.

Ключевые слова

Бронхиальная астма, клубочковая фильтрация, pСКФ по СКД-EPI, лимфоциты периферической крови, CD95/Fas/APO-1 рецепторы, каспаза 3.

Нами ранее постулирована общность патогенетических механизмов, прежде всего, молекулярных (биомаркеры почечного повреждения и воспаления), при бронхиальной астме (БА) и хронической болезни почек (ХБП) [1]. Понимание взаимного влияния БА и ХБП в будущем поможет разработать адекватный, максимально персонализированный лечебный подход при подобной сочетанной патологии.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассматривается как критерий снижения функции почек, позволяет судить о повреждении клубочков и имеет важнейшее значение в диагностике ХБП [2].

Рассмотрение патогенетических механизмов обоих заболеваний без учета особенностей такого неизбежного при любой патологии регуляторного процесса, как апоптоз, будет всегда неполным. При бронхиальной астме особенности этого процесса в определенной мере становятся понятными [3]. Что касается ХБП, то целью ряда исследований также становится изучение как различных этапов процесса программированной гибели клеток, так и его регуляторной роли, в частности, при воспалении, что нашло отражение в некоторых обзорах [4, 5].

Нами была поставлена цель установить возможное участие в формировании ХБП (скорость клубочковой фильтрации) таких показателей апоптоза лимфоцитов периферической крови, как готовность клетки к апоптозу (экспрессия CD95/Fas/APO-1 рецепторов), так и поздний этап апоптоза - ключевая эффекторная протеаза (каспаза 3) - маркер клеток, подвергшихся апоптозу, при различных вариантах БА.

Для расчетов применяли формулу СКД-EPI, рекомендуемую в настоящее время к применению как наиболее пригодный в амбулаторной и клинической практике скрининговый метод оценки скорости клубочковой фильтрации. Ме-

considered as an additional risk factor for CKD in this variant of the disease.

Keywords

Bronchial asthma, glomerular filtration rate, eGFR by CKD-EPI, peripheral blood lymphocytes, CD95/Fas/APO-1 receptors, caspase 3.

тод СКД-EPI считается универсальным и точным на любой стадии ХБП.

Материалы и методы

Обследовано 215 больных с различными вариантами БА. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по СКД-EPI. При этом исключали ситуации, в которых использование расчетных методов оценки СКФ некорректно [2]: 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.

С целью исследования готовности лимфоцитов периферической крови к апоптозу оценивали активность спонтанной экспрессии рецептора CD95/Fas/APO-1 на лимфоцитах с использованием моноклональных антител фирмы Immunotech (Coulter Corp., USA). Для определения апоптоза лимфоцитов периферической крови на основе оценки экспрессии каспазы-3 использован набор фирмы Becton Dickinson (Германия), включающий моноклональные антитела к активной каспазе-3, конъюгированные с фикоэритрином, раствор для пермеабиллизации мембраны Cytofix/Cytoperm и буфер для отмывания - Perm/Wash.

Больным проводили стандартное клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование, аллергологическое тестирование с проведением кожных проб с различными аллер-

генами, а также цитологическое исследование мочотруты 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).

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

Результаты и обсуждение

Результаты исследования клубочковой фильтрации (рСКФ) с помощью формулы СКД-ЕРІ, экспрессия CD95/Fas/APO-1 рецепторов и экспрессия каспазы 3 в лимфоцитах периферической крови при различных вариантах БА представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, скорость клубочковой фильтрации существенно снижается при неаллергической БА (НАБА) и в группе больных БА, получающих системную (пероральную) терапию глюкокортикостероидами (ГКБА) по сравнению с группой больных аллергической БА (АБА), достоверных различий между группами больных НАБА и ГКБА не выявлено. При этом отметим, что при АБА значения рСКФ находятся в пределах нормальных (то есть более 90 мл/мин/1,73 м²) [2]. Полученные данные соответствуют нами полученным ранее результатам [6].

Что касается экспрессии CD95/Fas/APO-1 рецепторов и каспазы 3 в лимфоцитах периферической крови, то ее уровень статистически значимо повышается при НАБА и ГКБА по сравнению с группой больных АБА.

При проведении корреляционного анализа выявлена статистически значимая негативная

корреляционная зависимость между значениями рСКФ и уровнем экспрессии CD95/Fas/APO-1 рецепторов и эффекторной каспазы 3: коэффициент корреляции Pearson составил: $r=-0,548$, $n=68$, $p<0,0001$ и $r=-0,464$, $n=35$, $p<0,005$ соответственно. При этом выявлена высоко значимая позитивная корреляционная зависимость между уровнями экспрессии CD95/Fas/APO-1 рецепторов и каспазы 3: коэффициент корреляции Pearson $r=0,727$, $n=45$, $p<0,0001$.

Чтобы оценить возможный вклад апоптоза лимфоцитов периферической крови в формирование ХБП у больных БА, нами было решено провести факторный анализ, в который мы включили информацию об известных факторах риска ХБП.

В этом отношении представляет интерес классификация 4-х групп факторов риска: факторы, повышающие восприимчивость почечной паренхимы к повреждающим агентам; факторы, инициирующие повреждение почечной ткани; факторы, способствующие прогрессированию почечного повреждения и факторы терминальной почечной недостаточности [7]. Однако можно согласиться с мнением авторов "Национальных рекомендаций" по ХБП [2], что провести четкую грань между рядом факторов ХБП (например, инициации и прогрессирования) не представляется возможным.

Нами включены в факторный анализ как показатели разных этапов спонтанной программированной клеточной гибели (готовность клетки к апоптозу и поздний этап апоптоза), так и такие факторы риска ХБП, как пол, курение, сочетание бронхиальной астмы и кардиологической патологии, возраст, а также содержание эффекторных клеток воспаления – эозинофилов – в периферической крови.

Таблица 1. Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) с помощью формулы СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м²), экспрессия CD95/Fas/APO-1 рецепторов и экспрессия каспазы 3 в лимфоцитах периферической крови (процент клеток) при различных вариантах БА

Вариант БА	рСКФ	CD 95	Каспаза 3
АБА (1)	96,3±1,9 n=106	4,98±1,63 n=12	0,59±0,06 n=24
НАБА (2)	75,6±1,8 n=78 $p_{1,2}=0,0001$	11,66±1,26 n=6 $p_{1,2}=0,0001$	2,02±0,21 n=24 $p_{1,2}=0,0001$
ГКБА (3)	78,0±3,4 n=31 $p_{1,4}=0,001$ $p_{2,3}>0,05$	14,81±0,69 n=6 $p_{1,4}=0,0001$ $p_{2,3}=0,062$	3,25±0,40 n=11 $p_{1,4}=0,001$ $p_{2,3}=0,016$

Таблица 2. Результаты факторного анализа при БА

Фактор 1, дисперсия 49,2%		Фактор 2, дисперсия 14,4%		Фактор 3, дисперсия 12,5%	
рСКФ	-0,852	% эозинофилов в формуле крови	-0,937	Курение (1-нет, 2-есть)	0,911
Пол (1-мужской, 2-женский)	0,847	Каспаза 3 (%)	0,609	Сочетание БА и кардиологической патологии (1-нет, 2-есть)	0,398
Возраст пациента (годы)	0,755	CD 95 (%)	0,599	CD 95 (%)	-0,257
Каспаза 3 (%)	0,658	Сочетание БА и кардиологической патологии (1-нет, 2-есть)	0,471	Возраст пациента (годы)	-0,111
CD 95 (%)	0,546	Возраст пациента (годы)	0,411	рСКФ	0,077
Сочетание БА и кардиологической патологии (1-нет, 2-есть)	0,453	рСКФ	-0,165	Пол (1-мужской, 2-женский)	-0,059
Курение (1-нет, 2-есть)	-0,162	Курение (1-нет, 2-есть)	-0,087	% эозинофилов в формуле крови	0,039
% эозинофилов в формуле крови	0,029	Пол (1-мужской, 2-женский)	-0,081	Каспаза 3 (%)	0,012

Необходимо подчеркнуть, что в ходе проведения факторного анализа выполнялась проверка целесообразности использования факторной модели: критерий сферичности Бартлетта ($p < 0,001$); значение критерия адекватности выборки Кайзера-Мейера-Олкина составило 0,700, что свидетельствует о приемлемой адекватности примененного нами факторного анализа.

Как видно из таблицы 2, факторный анализ позволил выделить при БА 3 фактора (объясняемая ими дисперсия 76%): Фактор 1 (почти 50% дисперсии), отражающий, несомненно, вклад в формирование ХБП не только известных факторов риска, но и возможное участие рассматриваемого нами процесса апоптоза иммунокомпетентных клеток – лимфоцитов, начиная от готовности к апоптозу и заканчивая его необратимой стадией.

Отметим, что апоптоз мононуклеарных лейкоцитов (лимфоцитов и моноцитов), оцениваемый с помощью растворимой формы Fas-рецептора (sFas) при ХБП, как было показано [8], существенно повышен, начиная с I по IV стадию ХБП.

При этом апоптоз был ассоциирован с такими маркерами воспаления, как TNF- α и фибриноген, а экспрессия Vcl-2 (ингибитор апоптоза) в лимфоцитах и моноцитах была существенно снижена.

Кстати, в связи с этим у ряда больных нами был проведен корреляционный анализ (определяли коэффициент корреляции Кендала τ) зависимости экспрессии каспазы 3 и белков семейства Vcl-2 (ингибиторы апоптоза) и Вах (промоторы апоптоза) в биоптатах бронхиальных эпителиальных клетках (метод иммуногистохимического исследования).

Так, коэффициент корреляции Кендала τ для экспрессии каспазы 3 и Vcl-2 составил: $\tau = -0,786$, $p = 0,006$, $n = 8$; для экспрессии каспазы 3 и индекса Vcl-2/Вах: $\tau = -0,714$, $p = 0,024$, $n = 7$.

Фактор 2 (таблица 2) отражает, по-видимому, эозинофильное воспаление при БА в качестве одного из ключевых эффекторных процессов при БА и его регуляцию с помощью апоптоза.

Фактор 3 (таблица 2) – фактор курения - дополнительной существенной информации для решения поставленной нами цели не дает, ука-

зывая лишь на одну из возможных причин сочетания БА и кардиологической патологии.

Учитывая, что нами ранее [3] установлено, что различные варианты БА характеризуются различной устойчивостью лимфоцитов периферической крови к спонтанному апоптозу как на этапе готовности клетки к нему, так и на этапах раннего и позднего апоптоза, было решено провести факторный анализ отдельно в группах больных АБА (таблица 3), НАБА и ГКБА (таблица 4) с теми же компонентами. Для проведения факторного анализа группы НАБА и ГКБА объединены в одну как наиболее тяжелую группу пациентов, учитывая также их существенную клинико-патогенетическую близость и близость результатов исследуемых показателей.

В ходе проведения факторного анализа при АБА выполнялась проверка целесообразности использования факторной модели: критерий сферичности Бартлетта ($p < 0,001$); значение критерия адекватности выборки Кайзера-Мейера-Олкина составило 0,307.

Как видно из таблицы 3, факторный анализ при АБА позволил выделить 3 фактора (объясняемая ими дисперсия 80%). Анализ компонент Фактора 1 (таблица 3), позволяет, в частности, сделать аналогичный выше описанному вывод о возможном вкладе спонтанного апоптоза (как на этапе готовности клетки к нему, так и на этапе позднего апоптоза) в эозинофилию в качестве

одного из ключевых эффекторных процессов при БА и ее регуляцию с помощью апоптоза.

Фактор 2 (таблица 3) отражает два весьма интересных положения. Во-первых, скорость клубочковой фильтрации у больных АБА негативно связана с гендерной компонентой ("женский пол"), что уже было хорошо видно из Фактора 1 в предыдущем анализе по всей группе больных БА (таблица 2). Как известно, фактором риска для формирования ХБП является мужской пол [2], однако полученные данные позволяют предполагать гендерную зависимость ХБП от женского пола. Об этом факте мы задумывались ранее [6], приводя, кстати, данные Е.С. Оленко и соавт. (2012) [9] о том, что женщины детородного возраста имеют больший риск развития ХБП.

В этой связи необходимо привести данные метаанализа с точки зрения факторов риска, проведенного N.R. Hill et al. (2016) [10] на базе анализа огромного числа статей (100 статей) и около 7 млн. больных, согласно которому ХБП преобладает у женщин.

Во-вторых, с высокой негативной факторной нагрузкой при АБА в Факторе 2 (таблица 3) скорость клубочковой фильтрации связана с эозинофилией крови.

С другой стороны, думается, что не случайно показатели спонтанной программированной клеточной гибели практически не связаны в этом факторе со скоростью клубочковой фильтрации,

Таблица 3. Результаты факторного анализа при АБА

Фактор 1, дисперсия 31,1%		Фактор 2, дисперсия 25,9%		Фактор 3, дисперсия 23,5%	
Каспаза 3 (%)	0,953	Пол (1-мужской, 2-женский)	0,876	Возраст пациента (годы)	0,935
CD 95 (%)	0,937	рСКФ	-0,835	Сочетание БА и кардиологической патологии (1-нет, 2-есть)	0,915
% эозинофилов в формуле крови	-0,562	% эозинофилов в формуле крови	0,721	рСКФ	-0,466
Пол (1-мужской, 2-женский)	0,223	Возраст пациента (годы)	0,322	% эозинофилов в формуле крови	-0,271
Курение (1-нет, 2-есть)	-0,166	Сочетание БА и кардиологической патологии (1-нет, 2-есть)	-0,240	CD 95 (%)	-0,136
Сочетание БА и кардиологической патологии (1-нет, 2-есть)	-0,118	Курение (1-нет, 2-есть)	0,057	Курение (1-нет, 2-есть)	0,094
Возраст пациента (годы)	0,042	CD 95 (%)	0,047	Пол (1-мужской, 2-женский)	-0,088
рСКФ	0,023	Каспаза 3 (%)	-0,006	Каспаза 3 (%)	0,018

Таблица 4. Результаты факторного анализа при НАБА и ГКБА

Фактор 1, дисперсия 47,4%		Фактор 2, дисперсия 23,8%	
рСКФ	-0,891	Пол (1-мужской, 2-женский)	0,943
Возраст пациента (годы)	0,820	CD 95 (%)	0,768
Сочетание БА и кардиологической патологии (1-нет, 2-есть)	0,813	Курение (1-нет, 2-есть)	-0,746
Каспаза 3 (%)	0,768	% эозинофилов в формуле крови	0,330
% эозинофилов в формуле крови	-0,664	Сочетание БА и кардиологической патологии (1-нет, 2-есть)	0,313
CD 95 (%)	0,389	Каспаза 3 (%)	0,305
Пол (1-мужской, 2-женский)	0,172	Возраст пациента (годы)	0,107
Курение (1-нет, 2-есть)	0,099	рСКФ	-0,068

возможно, отражая выявленный нами ранее [3] феномен торможения апоптоза мононуклеаров и гранулоцитов периферической крови при АБА, а также у больных с внелегочными проявлениями аллергии.

Компоненты Фактора 3 при АБА (таблица 3) объединяются вокруг возраста, который, несомненно, определяет при БА коморбидность (сочетание с кардиологической патологией, прежде всего с ИБС, артериальной гипертензией).

В ходе проведения факторного анализа при НАБА и ГКБА (таблица 4) выполнялась проверка целесообразности использования факторной модели: критерий сферичности Бартлетта ($p < 0,038$); значение критерия адекватности выборки Кайзера-Мейера-Олкина составило 0,667.

Как видно из таблицы 4, факторный анализ позволил выделить при НАБА и ГКБА 2 фактора (объясняемая ими дисперсия 71%): Фактор 1 (таблица 4) отражает зависимость скорости клубочковой фильтрации, как от возраста, сопутствующей кардиологической патологии, так и от рассматриваемого нами процесса апоптоза иммунокомпетентных клеток – лимфоцитов, начиная от готовности к апоптозу и заканчивая его необратимой стадией, причем при данных вариантах БА (наиболее тяжелых по течению) именно так называемый показатель позднего апоптоза за или исполнитель апоптоза (каспаза 3) имеет значительно бóльшую нагрузку, чем показатель готовности клетки к апоптозу (CD 95).

Нельзя не отметить, что Фактор 1 при НАБА и ГКБА (таблица 4) указывает также на связь эозинофилии и скорости клубочковой фильтрации, причем эозинофилия крови как компонента

данной факторной модели обратно связана с активностью апоптотического процесса (прежде всего, с экспрессией каспазы 3), которая, как показано, [3] существенно нарастает именно при этих вариантах БА.

Фактор 2 (гендерный фактор) при НАБА и ГКБА (таблица 4) хотя дополнительной существенной информации для решения поставленной нами цели не дает (влияния на скорость клубочковой фильтрации), стоит отметить, что именно с женским полом при этих вариантах связано нарастание лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих рецепторы готовности к апоптозу CD 95, но не с эффекторной каспазой 3 - показателем позднего апоптоза.

Подытоживая полученные данные, можно сформулировать ряд положений.

Во-первых, несомненно, что спонтанная программированная клеточная гибель (изучаемые нами готовность клетки к апоптозу и его поздний этап), наряду с хорошо известными факторами риска ХБП, может принимать участие в формировании снижения клубочковой фильтрации при БА. Это вполне понятное положение высказывалось ранее в ряде исследований, как в детской [11, 12, 13 и др.], так и во взрослой популяциях пациентов с ХБП [5, 14 и др.]. Однако у пациентов с БА подобная возможность ранее не изучалась.

Следующие два положения касаются особенностей влияния на скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах БА.

Так, при АБА в факторной модели при группировке компонент Фактор 1 является регуляторным (как на этапе готовности клетки к апоптозу, так и на этапе позднего апоптоза) в отношении

эозинофильного воспаления, что вполне понятно и известно. Добавим, что в основе Фактора 2 в этой же модели лежит влияние эозинофилии крови с высокой негативной факторной нагрузкой на параметры скорости клубочковой фильтрации.

В этой связи нельзя не отметить, что нами ранее было показано [15], что при АБА общее патогенетическое значение при формировании бронхиальной обструкции и ХБП имеет, вероятно, экспрессия IL-6, обусловленная, как известно, во многом Т- лимфоцитами и эозинофилами. Не лишним будет вспомнить, что IL-6 был открыт как один из медиаторов межклеточного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов [16].

С другой стороны, при НАБА, как было показано, [15] при формировании бронхиальной обструкции (возможно, за счет влияния на ремоделирование бронхов) и ХБП, вероятнее всего, имеет гиперэкспрессия TNF- α . В этом случае никак нельзя обойти вниманием тот факт, что наиболее изученным рецептором среди семейства рецепторов TNF, вызывающих гибель клетки, является CD95 [16], имеющий в данной факторной модели обратную связь со скоростью клубочковой фильтрации.

Таким образом, нами впервые при БА при исследовании возможного влияния разных этапов программированной гибели лимфоцитов периферической крови при БА на скорость клубочковой фильтрации было выявлено, что апоптоз иммунокомпетентных клеток – лимфоцитов, наряду с известными факторами риска может вносить определенный вклад в формирование

ХБП, что, как нами указывалось выше, вполне понятно.

Тем не менее, конкретные механизмы подобного влияния апоптотического процесса лимфоцитов периферической крови при БА, предстоит изучить, хотя уже существует целый ряд исследований, касающихся взаимоотношения иммунной системы и почек при ХБП, в том числе с точки зрения апоптоза, обобщенные, в частности в некоторых обзорах [17, 18].

Важно также отметить, что, если при аллергическом варианте БА скорость клубочковой фильтрации практически не связана с показателями спонтанного апоптоза лимфоцитов (как на этапе готовности клетки к нему, так и на этапе позднего апоптоза), то при НАБА и ГКБА величина факторной нагрузки апоптоза, преимущественно позднего (каспаза 3), по отношению к скорости клубочковой фильтрации, весьма значительна.

Настоящее исследование является первой попыткой проанализировать возможное влияние апоптоза клеток иммунокомпетентной системы – лимфоцитов периферической крови - при различных вариантах БА на скорость клубочковой фильтрации как важнейшего показателя ХБП. Проблема формирования ХБП у больных бронхиальной астмой рассматривается как вполне очевидная [6, 19, 20], а усилия в будущем должны быть направлены как на дальнейшее выяснение механизмов, лежащих в основе подобного сочетания, так и на поиски подходов к снижению указанного риска.

Литература

1. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Садовникова О.М. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек (общие механизмы). Нефрология. 2015; (2):27-32.
2. 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. СПб.: Изд-во "Левша". 2012.
3. Минеев В.Н., Нестерович И.И., Трофимов В.И. и др. Апоптоз клеток-мишеней при бронхиальной астме. СПб.: Изд-во "ВВМ". 2014:182 с.
4. Ortiz A., Cuadrado S.G., Lorz C. et al. Apoptosis in renal diseases. Front Biosci. 1996; 1:d30-47.
5. Пак Л.Б., Дубиков А.И., Кабанцева Т.А. и др. Апоптоз и патология почек. Нефрология. 2013; 17(4):36-43.
6. Минеев В.Н., Зеленкова З.А., Садовникова О.М. Скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы. Пульмонология. 2015; (5):593-99.
7. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005; 67(6):2089-100.
8. Dounousi E., Kolioussi E., Papagianni A. et al. Mononuclear leukocyte apoptosis and inflammatory markers in patients with chronic kidney disease. Am J Nephrol. 2012; 36(6):531-6.
9. Оленко Е.С., Кодочигова А.И., Киричук В.Ф. и др. Факторы риска развития хронической болезни почек. Вестник ТГУ. 2012;(4):1293-9.
10. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016; 11(7):e0158765.
11. Комарова О.В., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е. и др. Динамика содержания сывороточных маркеров апоптоза для оценки прогноза хронической болезни почек у детей. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12(5):104-7.
12. Polak-Jonkisz D., Purzyc L., Szcepańska M. et al. Erythrocyte caspase-3 levels in children with chronic kidney disease. Clin Biochem. 2013; 46(3):219-24.

13. Musiał K., Zwolińska D. The sFas/sFasL ratio as a novel marker of inflammation in children with chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2012; 414:7-11.
14. Metcalfe W. How does early chronic kidney disease progress? A Background Paper prepared for the UK Consensus Conference on Early Chronic Kidney Disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(Suppl.9): ix26–ix30.
15. Минеев В.Н., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. и др. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек: возможная патогенетическая роль воспалительных цитокинов. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016; (2):56-60.
16. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб:Изд-во "Фолиант", 2008:552 с.
17. Kurts C., Panzer U., Anders H.J. et al. The immune system and kidney disease: basic concepts and clinical implications. *Nat Rev Immunol*. 2013 13(10):738-53.
18. Imig J.D., Ryan M.J. Immune and inflammatory role in renal disease. *Compr Physiol*. 2013; 3(2):957-76.
19. Liu D.W., Zhen X.G., 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):4093-99.
20. Huang H.L., Ho S.Y., Li C.H. et al. Bronchial asthma is associated with increased risk of chronic kidney disease. *BMC Pulm Med*. 2014; 14:80.

Сведения об авторах:

Минеев Валерий Николаевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, +7-812-450-71-63, e-mail: vnmineev@mail.ru

Васильева Татьяна Сергеевна, к.м.н., врач общей практики поликлиники № 34, тел: +7-950-03-04-113, e-mail: tosa14@rambler.ru

Нестерович Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, тел: +7-905-236-42-10, e-mail: nester788@gmail.com

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Поступила 26.08.2016 г.