

© В.Н.Минеев, Т.С.Васильева, Д.М.Деев, 2017
 УДК 616.24-02 : 616.61-036.12
 doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-40-47

В.Н. Минеев, Т.С. Васильева, Д.М. Деев

СУЩЕСТВУЕТ ЛИ РИСК РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ?

Кафедра госпитальной терапии им. акад.М.В.Черноруцкого, Научно-исследовательский институт ревматологии и аллергологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

V.N. Mineev, T.S. Vasiljeva, D.M. Deev

IS THERE ANY RISK OF DEVELOPING CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA?

The Department of hospital therapy named after academician M.V.Chernorutskii, Research Institute of rheumatology and allergology Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

Рассматривается проблема риска развития хронической болезни почек (ХБП) при бронхиальной астме (БА). Исследования только начинаются, однако в ряде работ установлена связь БА, в частности, персистирующей формы заболевания с повышенным риском развития ХБП, причем риск, как было показано, не зависит от возраста, пола, наличия ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, курения и других факторов риска. Получены также косвенные данные, свидетельствующие о риске развития ХБП у больных БА при оценке возможного влияния на формирование ХБП патогенетических факторов, свойственных БА, а также в исследованиях по изучению экспрессии биомаркеров острого и хронического повреждения почек при БА. Было показано, что расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) при неаллергической БА и аспириновой БА существенно ниже, чем при аллергической БА. У больных БА, получающих системную (пероральную) терапию глюкокортикостероидами с рСКФ также снижена, но различия не достигают статистически значимых значений. Анализируются работы, касающиеся возможного влияния про- и противовоспалительных цитокинов, имеющих ключевое патогенетическое значение, а также ключевых адипокинов на скорость клубочковой фильтрации при БА. Рассматривается возможное влияние программируемой клеточной гибели, в частности, лимфоцитов, на формирование ХБП при БА. Анализ ряда исследований, которые к настоящему времени опубликованы, позволяет сделать вывод о неслучайном характере связи БА и ХБП, в основе которой могут лежать общие патогенетические клеточные и молекулярные механизмы, реализующие такие общебиологические процессы, как воспаление, оксидативный стресс, апоптоз, фиброзирование.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая болезнь почек, факторы риска, цитокины, адипокины, апоптоз.

ABSTRACT

The problem of the risk of developing chronic kidney disease (CKD) in patients with bronchial asthma (BA) is considered. Research is just beginning, but in a number of papers the link of asthma, particularly, persistent form of the disease, with increased risk of developing CKD is established. Moreover the risk has been shown to be independent of age, gender, presence of obesity, diabetes, hypertension, smoking and other risk factors. Furthermore indirect evidence of risk of developing CKD in patients with asthma when assessing the likely impact of CKD on the formation of pathogenic factors inherent in BA, as well as studies on the expression of biomarkers of acute and chronic renal injury in BA is obtained. It has been shown that the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in nonallergic asthma and aspirin induced asthma is significantly lower than in allergic asthma. BA patients receiving systemic (oral) therapy with corticosteroids have also reduced eGFR, but the differences did not reach statistical significance. The papers on the possible impact of key pathogenetic pro- and antiinflammatory cytokines, as well as key adipokines on the glomerular filtration rate in BA are analyzed. We consider the possible impact of programmed cell death, particularly of lymphocytes, on the formation of CKD in BA. The analysis of several papers that have been published to date, suggests a non-random nature of the relationship of BA and CKD that based on common pathogenesis including the cellular and molecular mechanisms of general biological processes such as inflammation, oxidative stress, apoptosis, fibrosis.

Key words: bronchial asthma, chronic kidney disease, risk factors, cytokines, adipokines, apoptosis.

Ранее нами постулирована общность патогенетических механизмов, прежде всего, молекулярных (биомаркеры повреждения почек и воспаления), при бронхиальной астме (БА) и хронической болезни почек (ХБП) [1].

Минеев В.Н. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии. Тел.: 8(921) 359-62-95, E-mail: vnmineev@mail.ru

Еще в 1953 году академик М.В. Черноруцкий писал [2]: «Большую организующую и направляющую роль в ходе врачебной мысли при постановке диагноза играет принцип единой патологии».

Еще в 1953 году академик М.В. Черноруцкий писал [2]: «Большую организующую и направляющую роль в ходе врачебной мысли при постановке диагноза играет принцип единой патологии».

гии. Согласно этому принципу в каждом случае заболевания врач должен стремиться понять его, исходя, прежде всего из предположения, что все наблюдаемые болезненные проявления в организме вызваны одной причиной, одной болезнью».

И еще одна цитата уже из современной статьи [3], посвященная проблеме коморбидности: «Все в организме связано. Ни одна функция, ни один орган, ни одна система не работает изолированно. Их непрерывная совместная деятельность поддерживает гомеостаз, обеспечивает слаженность происходящих процессов, защищает организм. Однако в реальной жизни этот идеальный с точки зрения природы механизм ежесекундно сталкивается с множеством патологических агентов, под действием которых отдельные его составляющие выходят из строя, приводя к развитию заболевания». Те же авторы [3] подчеркивают: «Ничто не проходит бесследно. Нарушение работы одного, казалось бы, крошечного звена, несмотря на своевременное устранение дефекта, влечет за собой изменения в течении многих процессов, механизмов и функций. Это способствует появлению новых болезней, дебют которых может состояться спустя многие годы».

Думается, что для любого клинициста приведенные выше цитаты близки и понятны, и, несомненно, их смысл учитывается в повседневной работе. Именно с этих упомянутых позиций может рассматриваться проблема сочетания БА и ХБП.

БА, как известно, может оказывать влияние на течение хронических заболеваний внутренних органов – например, на ишемическую болезнь сердца [4], сахарный диабет [5] и другие.

С другой стороны – ХБП также может оказывать значительное системное влияние. Хорошо известно, что при ХБП зачастую развиваются артериальная гипертензия и дислипидемия [6], что приводит к дальнейшему прогрессированию почечной недостаточности, а также развитию атеросклероза, создавая условия для сосудистых катастроф.

Подчеркнем, что взаимное влияние БА и ХБП практически не изучено. Целью данного обзора является рассмотрение тех немногочисленных на настоящее время исследований, в которых устанавливается возможность риска развития ХБП у больных БА.

Одним из таких исследований является работа, проведенная H.L. Huang et al. в 2014 году [7]. В рамках масштабного проспективного исследования был проведен анализ данных о 141 064 па-

циентах – все без предшествовавшей на момент начала исследования ХБП. Из них 35 086 страдали БА, 105 258 человек астмы не имели. Средний возраст пациентов составлял 47,7 года, наибольшее количество пациентов проживали в индустриальных городах. Для расчета риска развития ХБП за трехлетний период наблюдения использовали модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса).

В группе пациентов, страдающих бронхиальной астмой, у 2 196 человек (6,26% от общего числа) развилась ХБП, в то время как в контрольной группе – у 4 120 человек (3,91% от общего числа). Применение модели пропорциональных рисков показало, что у пациентов БА более вероятно развитие хронической болезни почек (hazard ratio [HR]: 1,56; 95% CI: 1,48-1,64; $p < 0.001$).

Однако на риск развития ХБП, как известно, влияют также и многие другие факторы. Авторы [7] после учета факторов пола, возраста, месячного дохода, уровня урбанизации, географического региона, наличия сахарного диабета, артериальной гипертензии, гиперлипидемии и использования глюкокортикоидов показали, что относительный риск развития ХБП у пациентов БА сохранялся на значительном уровне и составлял 1,40 (95% CI: 1,33–1,48; $p = 0,040$). Однако риск развития ХБП у пациентов, принимавших глюкокортикоиды (к сожалению, в статье не указываются ни препараты, ни доза, ни путь введения глюкокортикоидов), был существенно ниже (HR: 0.56; 95% CI: 0,62–0,61; $p < 0,001$). Предполагается также, что отхаркивающие препараты, бронходилататоры, холинолитические препараты, миорелаксанты и антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут также снижать риск развития ХБП [7].

Рассматриваемое исследование имеет, по мнению авторов [7], некоторые ограничения. В частности, не анализировалось влияние курения – известного фактора риска для ХБП. К сожалению, в статье не приведена информация о характеристиках БА (вариантах и контролируемости заболевания, не даны подробные характеристики лекарственного лечения), что, конечно, снижает доказательность полученных выводов.

В другом ретроспективном исследовании [Liu DW, Zhen] были изучены данные 2354 пациентов с БА. Средний возраст составлял 45,4 года. Критерием наличия ХБП были протеинурия и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м².

В течение 6 лет наблюдения у 9,6% пациентов развилась протеинурия и у 3,1% СКФ снизилась менее 60 мл/мин/1,73 м². У пациентов с длитель-

ностью бронхиальной астмы более 20 лет, неконтролируемой или персистирующей формой протеинурии и снижение СКФ встречалось чаще по сравнению с пациентами с контролируемой БА или астмой в фазе ремиссии [риски развития составили: 1,49 (95% CI 1,17–1,91) и 2,07 (95% CI 1,34–4,42) соответственно].

Таким образом, исследователи [8] установили наличие связи персистирующей формы БА с повышенным риском развития ХБП, причем риск, как было показано, не зависит от возраста, пола, наличия ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, курения и других факторов риска. В рассматриваемой статье [8] также, к сожалению, не приведены данные о применяемых лекарственных препаратах, их дозах.

Если исходить из данных вышеупомянутых двух публикаций [7, 8], анализирующих прямой риск развития ХБП у больных БА, то складывается, в целом, представление о том, что подобный риск существует, хотя, очевидно, требуются дальнейшие более подробные и глубокие исследования в этой области.

Косвенные данные, свидетельствующие о риске развития ХБП у больных БА, содержатся в исследованиях, в которых оценивали возможное влияние на формирование ХБП патогенетических факторов, свойственных БА, а также в исследованиях по изучению экспрессии так называемых биомаркеров острого и хронического повреждения почек при БА. Рассмотрим их с точки зрения обсуждаемой проблемы.

Так, нами ранее [9] с целью оценки клубочковой фильтрации при различных вариантах БА были обследованы 103 больных. Для расчетов применяли формулу СКД-ЕРІ, рекомендуемую 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.

Подчеркнем, что, по нашим собственным данным, результаты оценки клубочковой фильтрации, полученные с помощью пробы Реберга и с помощью формулы СКД-ЕРІ (рСКФ), имели достоверную корреляционную связь ($R_s=0,634$, $p=0,004$, $n=19$).

Было показано [9], что расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) при неаллергической БА (НБА) и аспириновой БА (АспБА) существенно ниже, чем при аллергической БА (АБА). У больных БА, получающих системную (пероральную) терапию глюкокортикостероида-

ми (ГКС), рСКФ также снижена, но различия не достигают статистически значимых значений. При этом при АБА значения рСКФ находятся в пределах нормальных значений.

Группа пациентов с АспБА [9] имела самое низкое значение рСКФ как в целом по группе, так в рандомизированной по возрасту группе, что позволяло предполагать при этом варианте БА патогенетическое участие дисбаланса в обмене простагландинов и лейкотриенов в нарушении ауторегуляции почечного кровотока.

К настоящему времени имеются прямые указания на участие лейкотриенов (ЛТВ4) в прогрессировании ХБП [10]. Согласно некоторым данным [7], применение в лечении БА антагонистов лейкотриеновых рецепторов снижало риск развития ХБП. Интересно, что у наших двух пациентов, которые в качестве терапии получали монтелукаст, рСКФ составила 96 и 97 мл/мин/1,73 м², что находилось в пределах нормальных значений [9].

Добавим, что в упомянутом исследовании [7] было показано, что использование глюкокортикоидов также снижало риск развития ХБП у больных БА.

Нами [11] проведен анализ возможного влияния про- и противовоспалительных цитокинов, имеющих ключевое патогенетическое значение, на скорость клубочковой фильтрации при БА. С помощью факторного анализа [11] при АБА выявлены факторы, 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/ противовоспалительного цитокинов. При НБА выделены факторы, отражающие, в частности, влияние экспрессии TNF- α на тяжесть течения заболевания и значения рСКФ. Чем более тяжело протекает БА, тем значительнее снижение рСКФ [11].

Какова возможная патогенетическая связь экспрессии ключевых провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α) и фильтрационной активности почек при БА? Предполагается [11], что при АБА общее патогенетическое значение при формировании бронхиальной обструкции и ХБП имеет, вероятно, экспрессия IL-6. При НБА при формировании бронхиальной обструкции (возможно, за счет влияния на ремоделирование бронхов) и ХБП, вероятнее всего, имеет гиперэкспрессия TNF- α [11].

Нами [12] также была изучена взаимосвязь между экспрессией ключевых адипокинов при БА и СКФ при различных вариантах заболева-

ния. Так, при БА выявлена корреляционная связь между СКФ, экспрессией ключевых адипокинов (лептина, адипонектина, резистина), а также экспрессией транскрипционного фактора STAT-3 (phosphorylated signal transducer and activator of transcription-3), участвующего в трансдукции эффектов провоспалительных адипокинов.

Как известно, почки являются органом, в котором происходит основная часть процесса деградации эндогенного лептина. Лептин может участвовать и в формировании морфологических изменений, приводя к развитию гломерулосклероза, особенно у индивидуумов с ожирением.

Лептин индуцирует почечный фиброгенез, прежде всего, путем активации экспрессии трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и рецепторов к нему на мембранах мезангиоцитов и эндотелиоцитах. Известно также, что, наряду с лептином, функцию эндотелия способен нарушать гормон резистин, в избытке продуцируемый при ожирении. Как гиперлептинемия, так и повышение уровня резистина в плазме у больных с ожирением сочетаются с нарастанием содержания в сыворотке крови растворимых рецепторов к TNF- α и IL-6.

Полученные нами ранее [12] результаты подмывают еще один аспект возможного участия адипокиновой сигнализации в формировании измененной клубочковой фильтрации при БА – это роль JAK/STAT (Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Transcription) – сигнализации в патологии почек [13]. Фундаментальные и клинические аспекты JAK-STAT-сигнализации, прежде всего, при БА подробно рассмотрены в [14]. Известно, что JAK/STAT-сигнализация является важным механизмом в осуществлении ответа почек на повреждение [13]. При этом транскрипционный фактор STAT3 опосредует почечный фиброз, а применение специфического ингибитора S31-201 этого фактора приводит к торможению активности фибробластов в интерстиции и задержке интерстициального фиброза в почках, что может рассматриваться как потенциальное лечебное воздействие при фиброзировании почек [15]. В недавней работе [16] также подчеркивается важная роль пролонгированной активации транскрипционного фактора STAT3, что вызывает персистенцию воспаления и фиброзирование почек.

Как известно, ХБП сопровождается ускорением апоптоза. В качестве одного из маркеров этого процесса рассматривается аннексин-5. В семейство аннексинов объединены белки, обладающие структурным сходством и функциональной спо-

собностью связываться с фосфолипидами в присутствии ионов кальция. Было показано [17, 18], что при увеличении тяжести ХБП концентрация аннексина-5 повышалась.

Нами ранее [19] была поставлена цель установить возможное участие в формировании ХБП (СКФ) 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. При проведении корреляционного анализа [19] выявлена статистически значимая негативная корреляционная зависимость между значениями рСКФ и уровнем экспрессии CD95/Fas/APO-1-рецепторов и эффекторной каспазы 3: коэффициент корреляции составил: $r=-0,548$, $n=68$, $p<0,0001$ и $r=-0,464$, $n=35$, $p<0,005$ соответственно. При этом выявлена [19] высокосignificant позитивная корреляционная зависимость между уровнями экспрессии CD95/Fas/APO-1-рецепторов и каспазы-3: коэффициент корреляции: $r=0,727$, $n=45$, $p<0,0001$.

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 факторный анализ включены: 1) готовность клетки к апоптозу, 2) поздний этап апоптоза, 3) пол, 4) курение, 5) сочетание бронхиальной астмы и кардиологической патологии, 6) возраст, 7) содержание эффекторных клеток воспаления – эозинофилов – в периферической крови.

При оценке результатов факторного анализа было отмечено [19], что, если при аллергическом варианте БА СКФ практически не связана с показателями спонтанного апоптоза лимфоцитов (как на этапе готовности клетки к нему, так и на этапе позднего апоптоза), то при НБА и ГКБА величина факторной нагрузки апоптоза, преимущественно позднего (каспаза-3), по отношению к скорости клубочковой фильтрации весьма значительна.

Было сделано предположение [19], что спонтанная программированная клеточная гибель лимфоцитов (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 [20], так и во взрослой

популяциях пациентов с ХБП [21, 22]. Однако у пациентов БА подобная возможность ранее не изучалась.

В развитии ХБП, как хорошо известно, наиболее важным моментом является постепенное и бессимптомное нарушение функции почек (признаки почечной недостаточности появляются лишь при гибели 60–75% нефронов). Необходимо выявлять скрытую стадию в группах высокого риска и предпринимать профилактические и лечебные мероприятия на ранних стадиях ХБП независимо от ее причины, направленные на предупреждение преждевременного развития терминальной стадии.

Поэтому в последние годы большое внимание уделяется поиску так называемых биомаркеров острого и хронического почечного повреждения, позволяющих проводить раннее выявление патологических изменений в почках и определять их характер, дифференцировать поражение разных отделов нефрона, точно установить стадию процесса, оценить выраженность воспаления и интенсивность фиброгенеза. В этом отношении представляет значительный научный и практический интерес определение при БА таких биомаркеров, как цистатин С и липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL).

NGAL обычно экспрессируется в очень низких концентрациях во многих человеческих тканях, включая почки, трахею, легкие, желудок и кишечник. В настоящее время накоплено достаточное количество данных, позволяющих говорить о том, что экспрессия NGAL в моче может отражать не только острое, но и хроническое повреждение почечной ткани [23]. Полагают, что NGAL обладает бактерицидными свойствами и играет роль в регуляции воспаления и стимулировании пролиферации поврежденных клеток, в особенности эпителиальных, что приводит к ограничению и/или уменьшению тяжести повреждений в проксимальных канальцах.

NGAL может рассматриваться не только как «свидетель», но и как участник фиброза почечной ткани, а, по данным проф. А.В. Смирнова и соавт. [24], уровень NGAL в моче характеризует наличие атрофии канальцев.

Исследовали [25] корреляцию уровней NGAL и трансформирующего ростового фактора бета 1 (TGF- β 1), выбранного в качестве индикатора, по мнению авторов, ремоделирования бронхов у детей с атопической БА (43 ребенка). В результате исследования [25] не было обнаружено существенных различий ни в уровне NGAL, ни суще-

ственных корреляций с TGF-1 по сравнению со здоровыми детьми (32 ребенка), хотя различия были выявлены по уровню эозинофилов в периферической крови, IgE в сыворотке крови. Авторы приходят к выводу [25], что роль NGAL остается у детей БА неизвестной. К сожалению, в работе [25] не приводятся данные о лечении и данные о функции почек.

Цистатин С – негликозилированный белок, который с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, свободно фильтруется через клубочковую мембрану, метаболизируется в почках, не секретируется проксимальными почечными канальцами. Все эти свойства позволили считать, что цистатин С может быть маркером СКФ. В работе [26] определяли сывороточные концентрации цистатина С и креатинина у больных БА перед и после 1 нед лечения метилпреднизолоном (40 мг внутрь). Существенно высокие концентрации цистатина С были обнаружены у больных БА по сравнению с контрольной группой. Метилпреднизолон повышал концентрации цистатина С в сыворотке после 1 нед терапии. Авторы [26] подчеркивают, что правильная интерпретация полученных данных в отношении оценки СКФ при БА сложна, а именно, не ясно с чем связано повышение: в связи с активностью болезни или сниженной элиминацией с помощью клубочковой фильтрации, учитывая, что не проводилось их сопоставление с иными точными методами определения СКФ.

В недавней работе [27] с целью определить, отражает ли цистатин С функцию почек при БА, авторы исследовали концентрацию цистатина С в сыворотке у большого числа больных БА (126 больных БА и 126 практически здоровых волонтеров) при рандомизации нескольких основополагающих факторов (одинаковых по возрасту, полу и др.), которые могли бы влиять на концентрации цистатина С в сыворотке.

Было выявлено [27], что уровень цистатина С существенно выше у больных БА в фазе обострения, чем у больных БА вне обострения и здоровых лиц. При этом не выявлено различий между больными БА вне обострения и здоровыми лицами. Ингаляционные глюкокортикоиды не влияли на уровень цистатина С, а пероральные глюкокортикоиды, получаемые постоянно, существенно повышали этот уровень. Авторы [27] делают вывод, что уровень цистатина С не может точно отражать функцию почек у подобных больных.

В недавней единственной клинической работе [28] по исследованию экскреции молекул KIM-1

(Kidney Injury Molecule-1) и NAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase), отражающих повреждение проксимальных канальцев, у детей, больных легкой и средней тяжести БА в фазе ремиссии (симптомов БА и лечения не регистрировали в течение 4 нед до исследования), было сделано предположение, что БА может привести к маловыраженному повреждению почек. При этом уровень NAG в моче является более надежным параметром выраженности тубулярного повреждения, чем KIM-1 и микроальбуминурия. Клубочковая фильтрация и уровень креатинина были в норме. Среди причин, которые приводят при БА к субклиническому почечному повреждению, авторы [28] отмечают хроническую гипоксию и воспаление (собственные данные не приводятся).

Согласно патофизиологической классификации биомаркеров при ХБП, в качестве биомаркеров оксидативного стресса упоминаются 8(A2a)-изопростан и 4-ОН-2-ноненал. 8-изопростан – простагландиноподобный продукт, который синтезируется из арахидоновой кислоты под действием активных форм кислорода (свободно-радикальное окисление), поэтому считается маркером оксидативной активности и окислительного стресса. 4-ОН-2-ноненал – также продукт липидного перекисного окисления. Оба продукта могут принимать участие в формировании воспаления как при ХБП, так и при БА. Так, у пациентов с легкой степенью БА обнаружено увеличение концентрации 8-изопростана в конденсате выдыхаемого воздуха в 2 раза по сравнению со здоровыми людьми, а при тяжелом течении заболевания его уровень был в 3 раза выше, чем у больных с легкой БА, независимо от лечения ИГКС [29].

Можно предположить, что в дальнейших исследованиях, касающихся формирования ХБП при БА, будет продолжено изучение различных биомаркеров повреждения почек, которые также принимают участие в патогенезе БА. Например, изучение факторов роста фибробластов (Fibroblast Growth Factor – FGF) – фактора, который, как известно, участвует как в ремоделировании бронхов при тяжелом течении БА [30], так и в развитии хронической болезни почек (исследования в этом направлении ведутся достаточно давно [31, 32]).

Заканчивая обзор, выскажем убеждение в том, что, в целом, бронхиальная астма может входить в круг так называемых факторов риска в отношении развития ХБП. Однако следует подчеркнуть, что, учитывая многоликость БА [33] как по клинико-патогенетическим вариантам (фенотипам) заболевания, так и по тяжести течения и разнообразию

лекарственных подходов, необходима определенная осторожность в конкретных выводах. Эта осторожность тем более важна в тех случаях, когда бронхиальная астма сочетается с другими заболеваниями, прежде всего, сердечно-сосудистыми, которые, как известно, являются традиционными факторами риска [34].

В этом отношении, кстати, интересна статья в формате «State-of-the-Art» [35], посвященная кардиопульмонально-ренальному взаимодействию или как авторы называют это взаимодействие «органному перекрестному взаимодействию» (organ crosstalk). Отметим, что концепция кардиоренальных взаимоотношений (кардиоренальный континуум) в качестве непрерывной цепи событий, составляющих своеобразный порочный круг, постулирована ранее А.В. Смирновым [5].

В научном познании смысл понятия «континуум» обычно встроен в методологию исследования, объединяя задачи исследования и в итоге – результаты [37]. Для клинической медицины главный результат – это успешное лечение и, прежде всего, социально-значимых распространенных неинфекционных заболеваний. Понимание последовательности, очередности (или первоочередности, если она существует) развития патологического состояния имеет не только теоретический интерес, но и делает вполне естественным и логичным постановку вопроса о наиболее раннем лечении взаимосвязанных заболеваний, а также о профилактике, включая практически всегда доклиническую [37].

Анализ тех немногочисленных исследований, которые к настоящему времени опубликованы, позволяет сделать вывод о неслучайном характере связи бронхиальной астмы и хронической болезни почек, в основе которой могут лежать общие патогенетические клеточные и молекулярные механизмы, реализующие, прежде всего, такие общепатологические процессы, как воспаление, оксидативный стресс, апоптоз, фиброзирование.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Минеев ВН, Трофимов ВИ, Садовникова О.М. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек (общие механизмы). *Нефрология* 2015; 19 (2): 27-32 [Mineev VN, Trofimov VI, Sadovnikova O.M. Bronhialnaia astma i khronicheskaiia bolezнь почек (obshchie mehanizmy). *Nephrology* 2015; 19 (2): 27-32]
2. Черноруцкий МВ. *Диагностика внутренних болезней*. Издание четвертое, переработанное и дополненное. Медгиз, 1953; 151 [Chernorutskii MV. *Diagnostika vnutrennikh bolezney*. Izdanie chetvertoe, pererabotannoe i dopolnennoe. Medgiz, 1953; 151]
3. Верткин АЛ, Румянцев МА, Скотников АС. Коморбид-

- ность. *Клин мед* 2012; (10):4-11 [Vertkin AL, Rumyantsev MA, Skotneykov AS. Komorbidnost'. *Clin med* 2012; (10):4-11]
4. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK et al. Adult Asthma and Risk of Coronary Heart Disease, Cerebrovascular Disease, and Heart Failure: A Prospective Study of 2 Matched Cohorts. *Am J Epidemiol* 2012; 176(11):1014-1024
5. Иванова ВА, Сорокина ЛН, Минеев ВН и др. Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета: синергизм или антагонизм? *Пульмонология* 2014; (6):103-107 [Ivanov VA, Sorokina LN, Mineev VN i dr. Sochetanie bronhialnoi astmy i sacharnogo diabeta: sinergizm ili antagonizm? *Pulmonologiya* 2014; (6):103-107]
6. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3):7-15 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kaiukov IG. Kardio-renalnyi kontinuum: patogenecheskie osnovy preventivnoi nefrologii. *Nephrology* 2005; 9(3):7-15]
7. Huang HL, Ho SY, Li CH et al. Bronchial asthma is associated with increased risk of chronic kidney disease. *BMC Pulm Med* 2014; 14:80
8. 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
9. Минеев ВН, Зеленкова ЗА, Садовникова ОМ. Скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2015; (5):593-599 [Mineev VN, Zelenkova ZA, Sadovnikova OM. Skorost klubochkovoi filtratsii pri razlichnykh variantakh bronhialnoi astmy. *Pulmonologiya* 2015; (5):593-599]
10. Maaløe T, Schmidt EB, Svensson M et al. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on leukotriene B4 and leukotriene B5 production from stimulated neutrophil granulocytes in patients with chronic kidney disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011; 85(1):37-41
11. Минеев ВН, Васильева ТС, Кузьмина АА, Лалаева ТМ. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек: возможная патогенетическая роль воспалительных цитокинов. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2016; (2):56-60 [Mineev VN, Vasil'eva TS, Kuz'mina AA, Lalaeva TM. Bronhial'naia astma i khronicheskaiia bolezn' pochk: vozmozhnaia patogenecheskaia rol' vospalitelnykh citokinov. *Immunopatologiya, allergol, infektol* 2016; (2):56-60]
12. Минеев ВН, Васильева ТС, Лалаева ТМ. Клубочковая фильтрация при бронхиальной астме: влияние адипокинов. *Пульмонология* 2016; (2):196-200 [Mineev VN, Vasil'eva TS, Lalaeva TM. Klubochkovaya filtratsiia pri bronhialnoi astme: vliianie adipokinov. *Pulmonologiya* 2016; (2):196-200]
13. Chuang PY, He JC. JAK/STAT signaling in renal diseases. *Kidney Int* 2010; 78(3):231-234
14. Минеев ВН, Сорокина ЛН, Трофимов ВИ. *Фундаментальные и клинические аспекты JAK-STAT-сигналикации*. ВВМ, СПб., 2010; 120 с [Mineev VN, Sorokina LN, Trofimov VI. *Fundamental'ny'e i klinicheskie aspekty JAK-STAT-signalizatsii*. ВВМ, СПб., 2010; 120 с]
15. Pang M, Ma L, Gong R et al. A novel STAT3 inhibitor, S31-201, attenuates renal interstitial fibroblast activation and interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2010; 78(3):257-268
16. Brosius FC 3rd, He JC. JAK inhibition and progressive kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24(1):88-95
17. Смирнов АВ, Панина ИЮ, Петрищев НН и др. Значение аннексина-5 в оценке тяжести эндотелиальной дисфункции на доклинической стадии атеросклероза у больных хронической болезнью почек. *Нефрология* 2005; 9(4):41-45. [Smirnov AV, Panina IU, Petrishchev NN i dr. Znachenie anneksina-5 v otenke tyazesti endotelialnoi disfunktsii na doklinicheskoi stadii ateroskleroza u bolnykh khronicheskoi' bolezniiu pochk. *Nephrology* 2005; 9(4):41-45]
18. Эмануэль ВЛ, Мнускина ММ, Смирнов АВ и др. Аннексин-5 – биохимический маркер ранних сосудистых нарушений при хронической болезни почек. *Клин лаб диагностика* 2013; (4):9-10 [Emanuel VL, Mnutkina MM, Smirnov AV i dr. Anneksin-5 – biohimichesky marker rannih sosudistykh narushenii pri khronicheskoy boleznii pochk. *Clin lab diagnostika* 2013; (4):9-10]
19. Минеев ВН, Васильева ТС, Нестерович ИИ. Скорость клубочковой фильтрации, готовность к апоптозу и поздний апоптоз лимфоцитов периферической крови при различных вариантах бронхиальной астмы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2016; (3):41-48 [Mineev VN, Vasil'eva TS, Nesterovich II. Skorost klubochkovoi' fil'tratsii, gotovnost' k apoptozu i pozdnii' apoptoz limfotsitov perifericheskoi' krovi pri razlichnykh variantakh bronhial'noi' astmy'. *Immunopatologiya, allergol, infektol* 2016; (3):41-48]
20. Комарова ОВ, Кучеренко АГ, Смирнов ИЕ, Цыгин АН. Динамика содержания сывороточных маркеров апоптоза для оценки прогноза хронической болезни почек у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2013; 12(5):104-107 [Komarova OV, Kucherenko AG, Smirnov IE, Tsygin AN. Dinamika sodержaniia sy'vorotochny'kh markerov apoptoza dlia otenki prognoza khronicheskoi' boleznii pochk u detei'. *Voprosy' sovremennoi' pediatrii* 2013; 12(5):104-107]
21. Пак ЛБ, Дубиков АИ, Кабанцева ТА и др. Апоптоз и патология почек. *Нефрология* 2013; 17(4):36-43 [Pak LB, Dubikov AI, Kabantseva TA i dr. Apoptoz i patologiya pochk. *Nephrology* 2013; 17(4):36-43]
22. 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):ix26-30
23. Пролетов ЯЮ, Саганова ЕС, Смирнов АВ. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I. *Нефрология* 2014; 18(4):25-35 [Proletov IAU, Saganova ES, Smirnov AV. Biomarkery' v diagnostike ostrogo povrezhdeniia pochk. Soobshchenie I. *Nephrology* 2014; 18(4):25-35]
24. Пролетов ЯЮ, Саганова ЕС, Галкина ОВ и др. Диагностическая значимость цистатина С и нейтрофильного липокалина, ассоциированного с желатиной, при первичных гломерулопатиях. *Тер арх* 2013; (6):10-16 [Proletov IAU, Saganova ES, Galkina OV i dr. Diagnosticheskaiia znachimost' tsistatina S i nei'trofil'nogo lipokalina, assotsiirovannogo s zhelatinazoi', pri pervichnykh glomerulopatiiakh. *Ter arkh* 2013; (6):10-16]
25. Akelma AZ, Kanburoglu MK, Cizmeci MN et al. Level of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in childhood asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 43(2):142-146
26. Cimerman N, Brguljan PM, Krašovec M et al. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000; 300(1-2):83-95
27. Shigemura M, Konno S, Nasuhara Y et al. Impact of asthmatic control status on serum cystatin C concentrations. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(8):1367-1371
28. Demir AD, Goknar N, Oktem F et al. Renal tubular function and urinary N-acetyl-β-d-glucosaminidase and kidney injury molecule-1 levels in asthmatic children. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016; 29(4):626-631
29. Анаев Э.Х. Маркеры воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха. *Новые лекарства и новости фармакотерапии* 2002; (2):9-11 [Anaev E'.KH. Markery' vospaleniia v kondensate vy'dy'haemogo vozduha. *Novy'e lekarstva i novosti farmakoterapii* 2002; (2):9-11]
30. Bissonnette ÉY, Madore AM, Chakir J et al. Fibroblast growth factor-2 is a sputum remodeling biomarker of severe asthma. *J Asthma* 2014; 51(2):119-126
31. Böttinger EP, Bitzer M. TGF-β signaling in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(10):2600-2610
32. López-Hernández FJ, López-Novoa JM. Role of TGF-β in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects. *Cell Tissue Res* 2012; 347(1):141-154
33. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. Под ред. Г.Б. Федосеева, В.И. Трофимова, М.А. Петровой. Нордмедиздат, СПб., 2011; 344 с. [Mnogolikaia bronhial'naia astma, diagnostika, lechenie i profilaktika. Pod red. GB. Fedoseeva, VI. Trofimova, MA. Petrovoi', SPb.: Nordmedizdat,

2011; 344 s]

34. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Коллектив авторов (А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, И.Н. Бобкова, М.Ю. Швецов, А.Н. Цыгин, А.М. Шутов). Левша, СПб., 2012 [Natsionalnye rekomendatsii. Chronicheskaya bolezнь почек: osnovnye printcity skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniiu. Kollektiv avtorov (A.V. Smirnov, E.M. Shilov, V.A. Dobronravov, I.G. Kaiukov, I.N. Bobkova, M.Iu. Shvetcov, A.N. Tsygin, A.M. Shutov). Levsha. SPb., 2012]

35. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk HW et al. Cardio-Pulmonary-Renal Interactions: A Multidisciplinary Approach. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(22):2433-2448

36. Минеев ВН. Континуумы в клинической медицине *Мед академический журнал* 2016; 16(3):19-28 [Mineev VN. Kontinuumy v klinicheskoi meditsine *Med akademicheskii zhurnal* 2016; 16(3):19-28]

Сведения об авторах:

Проф. Минеев Валерий Николаевич

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии, доктор медицинских наук. Тел.: 8 (921) 359-62-95, E-mail: vnmineev@mail.ru

Prof. Valeriy N. Mineev, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Hospital Therapy. Phone: 8(921)359-62-95, E-mail vnmineev@mail.ru

Васильева Татьяна Сергеевна, врач общей практики, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии. Тел.: 8 (921) 359-62-95, E-mail: tosa14@rambler.ru

Vasiljeva Tatyana Sergeevna, General practitioner

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Hospital Therapy. Phone: 8(921) 359-62-95, E-mail: tosa14@rambler.ru

Деев Дмитрий Михайлович, клинический ординатор

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии. Тел.: 8 (911) 269-96-73, E-mail: dd_nk@mail.ru

Dmitry M. Deev, resident physician

197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Hospital Therapy. Phone 8(911)2699673, E-mail: dd_nk@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 02.02.17 г.

Принята в печать: 06.06.17 г.