

© В.Н.Минеев, В.И.Трофимов, О.М.Садовникова, 2015
УДК 616.248+616.61-036.12

В.Н. Минеев¹, В.И. Трофимов¹, О.М. Садовникова¹

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК (общие механизмы)

¹Кафедра госпитальной терапии им.акад.М.В.Черноруцкого Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

V.N. Mineev¹, V.I. Trofimov¹, O.M. Sadovnikova¹

ASTHMA AND CHRONIC KIDNEY DISEASE (general mechanisms)

¹The Department of hospital therapy n.a. M.V.Chernorutskii Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

Рассматривается проблема совместной патологии легких и почек, в частности бронхиальной астмы и хронической болезни почек. Представлен обзор литературы, посвященный возможному общим клеточным и молекулярным механизмам патогенеза бронхиальной астмы и хронической болезни почек.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая болезнь почек, ранние маркеры повреждения почек.

ABSTRACT

The problem of general pathology of lungs and kidneys, in particular bronchial asthma and chronic kidney disease is discussed. The literature review on the possible general cell and molecular mechanisms of pathogenesis of asthma and chronic kidney disease is presented.

Key words: asthma, chronic kidney disease, early markers of kidney injury.

В последнее десятилетие в клинической научной литературе наблюдаются в основном две тенденции в изучении патологии: с одной стороны, это – исследование вариантов течения (в современных терминах – фенотипов и субфенотипов) гетерогенных нозологических форм (например, при изучении артериальной гипертензии, бронхиальной астмы и многих других нозологических форм), с другой – исследования сочетанной патологии – полиморбидности, особенно с учетом постарения населения.

Что касается бронхиальной астмы (БА), то приоритетным подходом к диагностике и соответствующему лечению явилось выделение так называемых клинико-патогенетических вариантов заболевания [1]. Как известно, БА – «Это чрезвычайно гетерогенное заболевание, причем эта гетерогенность проявляется не только в различиях между отдельными больными, но и в динамике патологического процесса у каждого больного» [2]. Многообразие, богатство индивидуальных проявлений БА подчеркивали еще клиницисты прошлого (цит.по [3]): «Астматики часто говорят “моя астма”» (Монкорже, XIX в.); «У всякой

астмы – своя фантазия» (Труссо, XIX в.). Именно гетерогенность заболевания диктует необходимость максимально индивидуализировать лечение. В этом отношении огромную практическую пользу оказала разработанная членом-корреспондентом РАМН, профессором Г.Б. Федосеевым концепция клинико-патогенетических вариантов БА [1], сохраняющая своё приоритетное значение до настоящего времени. Более того, «многоликая бронхиальная астма» [4] обретает все более четкие и разносторонние характеристики на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях.

В последнее время вопросу гетерогенности заболевания стали уделять внимание и в «Рекомендациях Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой» (пересмотр 2010 года) [5]. В документе рассматриваются как гетерогенность клинических проявлений БА, так и их ответа на проводимую терапию. При этом данное явление часто описывают с точки зрения так называемого «фенотипа» и даже «субфенотипа» БА – совокупности характеристик, возникающих в результате взаимодействия между генетическими свойствами организма и факторами окружающей среды [6, 7].

В настоящее время продолжается поиск харак-

Минеев В.Н. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии им. М.В.Черноруцкого. Тел.: 8 (812) 234-54-51. E-mail: vnminee@mail.ru

терных патологических и молекулярных особенностей фенотипов БА, в частности, на основе сочетанной патологии, которые могут стать базисом для разработки индивидуальной терапии и для прогнозирования течения [8].

Как ни странно, в стороне от внимания клиницистов, изучающих коморбидность при БА, остается патология такой мощной выделительной, секреторной и эндокринной системы, как мочевыделительная, прежде всего, почек. Наряду с другими органами выделения (легкими, кожей, органами пищеварения), почки обеспечивают в целом гомеостатическую функцию. При этом, легкие и почки объединяет, как минимум, участие в поддержании постоянства основных физико-химических констант жидкостей внутренней среды. Достаточно вспомнить такие функции, как регуляция кислотно-щелочного и водно-осмотического равновесия.

Не ставя цель рассматривать иные сходные функции этих двух органов, отметим, что вполне можно ожидать, что нарушение функционирования одного из них может отразиться на функционировании другого. Так, например, при терминальной стадии почечной недостаточности показана регулирующая роль нереспираторных функций легких в стабилизации некоторых параметров гомеостаза [9].

В связи с вышесказанным вполне закономерно для пульмонологов, астмологов задаться вопросом, связана ли патология легких, бронхов и почек, в частности, и, прежде всего, бронхиальной астмы и хронической болезни почек, отражающей повреждение почек различной природы.

Еще несколько слов о сочетании патологии легких и почек. Согласно китайской традиционной медицине, легкие и почки, наряду с сердцем, селезенкой и печенью, относят к плотным органам, считается, что «Легкие – это мать почек». Как считает Халмурад Упур (докторант кафедры госпитальной терапии им.акад. М.В. Черноруцкого), связи легких с другими органами, в том числе с почками, сложны, многочисленны и запутаны, однако применение комплекса немедикаментозного лечения больных с бронхиальной астмой методом китайской медицины позволило автору достичь хороших результатов [10].

Приведенные примеры взаимосвязи патологии легких и почек являются лишь той видимой частью глубоких механизмов, которые лежат в основе подобного сочетания, особенно в случаях ранних нарушений и повреждений. Неслучайность этих сочетаний (явление синтропии), как предполагают, связана именно с общностью патогенетических механизмов их развития [4].

Целью обзора является рассмотрение тех общих аспектов патогенеза, которые могут охарактеризовать сочетание БА и ХБП на молекулярно-клеточном уровне. Вполне возможно появятся факты существования еще одного субфенотипа БА «БА и ХБП».

Следует начать с того, что в литературе совсем недавно появились единичные работы, где делается попытка исследовать взаимосвязь БА и ХБП. Так, Н.Л. Huang и соавт. [11] полагают, что больные с БА имеют повышенный риск развития ХБП. С другой стороны – применение в лечении БА глюкокортикоидов или таких препаратов, как отхаркивающие, бронхолитики, М-холинолитики, антилейкотриеновые препараты, снижает этот риск. При этом, антилейкотриеновые препараты, как известно, уменьшающие воспаление, обладают меньшим эффектом в отношении риска ХБП [11]. Также отметим, что указанные факты получены при исключении влияния пола и возраста, а также коморбидных состояний (сахарного диабета, артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сердечно-сосудистой патологии) [11].

Делается вывод [11], что адекватное лечение БА может привести к снижению риска развития и/или прогрессирования ХБП.

Вполне естественно, что встают целый ряд вопросов, из которых главным в настоящее время является вопрос о механизмах, лежащих в основе подобного влияния БА на развитие ХБП. В указанной работе в качестве рабочей гипотезы обсуждается представление об основополагающей роли воспаления. Так, в качестве связующего звена между БА и ХБП рассматриваются так называемые инфламмосомы. Инфламмосома, как известно, не является внутриклеточной органеллой, а представляет собой функциональное, гетерогенное по своему составу образование или так называемую платформу из нескольких цитоплазматических белков [12]. Инфламмосома в макрофагах и нейтрофилах инициирует развитие воспалительной реакции при контакте клетки с микроорганизмами, играет важную роль в системе врожденного иммунитета. Предполагается, что именно основной компонент инфламмосом NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3) белок (криопирин) в макрофагах и нейтрофилах является связующим звеном между БА и ХБП, так как NLRP3-инфламмосомы способствуют прогрессированию ХБП [13]. Также эти инфламмосомы имеют значение в воспалении бронхов при воздействии риновирусов [14]. При этом риновирусы, являясь респираторными вируса-

ми, могут выполнять роль триггеров бронхиальной астмы [4].

Еще одно недавно (в 2013 году) проведенное в Китае исследование привлекает внимание [15]. Было проведено ретроспективное обследование 2354 пациентов с подтвержденной клинически БА и не имеющих ХБП в анамнезе. ХБП идентифицировали при наличии протеинурии (альбуминурия более 30 мг/сут) и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² поверхности тела. Выяснилось, что альбуминурия встречалась чаще при течении БА более 20.

У пациентов с плохо контролируемой и персистирующей астмой чаще выявляли протеинурию по сравнению с хорошо контролируемой БА и заболеванием в фазе ремиссии. 3,1% пациентов имели СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² поверхности тела после 6 лет контроля. При плохо контролируемой астме у больных чаще встречалась сниженная СКФ. Делается вывод [15], что персистирующая БА связана с повышенным риском развития ХБП независимо от таких факторов, как возраст, пол, ожирение, диабет, артериальная гипертензия, курение.

Что касается механизмов связи БА и ХБП, то авторы [15] полагают, что в основе подобной связи лежит хроническое воспаление. Так, доказано, что при БА целый ряд патофизиологических механизмов, таких как гиперсекреция слизи в бронхах, нарушение мукоцилиарного клиренса, образование новых медиаторов (кининов), отёк слизистой оболочки, гиперреактивность бронхов, а также повышенная микроваскулярная проницаемость обусловлены, в частности, таким мультифункциональным цитокином воспалительного ответа, как TNF- α , который продуцируется макрофагами и эозинофилами.

С другой стороны – при ХБП также отмечают повышение уровня TNF- α . Его эффекты включают образование активных форм кислорода, повышение проницаемости эндотелия индукция цитотоксичности, апоптоза, некроза. TNF- α также вовлечен в снижение уровня СКФ благодаря таким гемодинамическим изменениям, как увеличение проницаемости эндотелия (в частности – для альбумина) [16].

Кроме этого, к повреждению почек при БА, по мнению авторов [15], приводят гипервентиляция, гипоксемия, ацидоз в случаях обострения или тяжелого персистирующего течения заболевания. Может иметь значение микроальбуминурия, связанная с гипоксией, как это было показано у больных с ХОБЛ [17].

Несколько ранее (в 2009 году) проведен анализ взаимосвязи БА, ХБП и нутриционного статуса [18]. Было установлено, что у больных с БА наличие ХБП ассоциировано с увеличением жировой массы. При этом с наличием ХБП ассоциированы не только нарушения нутриционного статуса (избыточная масса тела и ожирение), но и тяжелое течение БА [18]. В качестве общего патогенетического механизма развития БА и ХБП авторы рассматривали низкоуровневое воспаление, которое обусловлено адипокинами и характерно для больных с ожирением. Действительно, влияние провоспалительных адипокинов на формирование и течение БА достаточно, хотя и не полностью, изучено [19]. Интересно, что, если влияние избыточной массы тела и ожирения на течение БА наиболее выражено у женщин, то с другой стороны – ожирение и мужской пол являются фактором риска развития и прогрессирования ХБП [20].

Таблица

Некоторые возможные общие факторы патогенеза при БА и ХБП

БА	ХБП
NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой) [21]	NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) [22, 23]
Cystatin C (цистатин С) [24,25]	Cystatin C (цистатин С) [22, 23, 26]
FGF-23 (фактор роста фибробластов FGF-23) [27]	FGF-23 (фактор роста фибробластов FGF-23) [28, 29]
Снижение баланса Th1/Th2-лимфоцитов [2]	Повышение баланса Th1/Th2-лимфоцитов [30]
TGF- β (трансформирующий ростовой фактор-бета, ТРФ-бета) [31]	TGF- β (трансформирующий ростовой фактор-бета, ТРФ-бета) [32]
VEGF (Vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов) [33]	VEGF (Vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов) [34]
L-FABP (liver-type fatty acid binding protein, белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма) [35]	L-FABP (liver-type fatty acid binding protein, белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма) [23]
NAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase, N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза) [36]	NAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase, N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза) [37]
Аннексин-А5 [38]	Аннексин-А5 [39]
IL-18 [40, 41]	IL-18 [42]
Лептин [43]	Лептин [44, 45]
Адипонектин [43]	Адипонектин [44]

Какими бы ни были механизмы, связывающие БА и ХБП, для понимания подобной связи и дальнейших исследований в этой области целесообразно исходить из представления о неслучайности тяготения этих состояний друг к другу (явление синтропии), в основе которого лежат единые патогенетические механизмы. Вскрытие этих общих механизмов, несомненно, поможет разработать адекватный лечебный подход.

Нами составлена таблица по имеющимся к настоящему времени данным литературы, касающейся возможных общих факторов патогенеза, прежде всего, молекулярных, при БА и ХБП (таблица).

Не останавливаясь на характеристике перечисленных в таблице так называемых биомаркеров острого и хронического повреждения почек, необходимо отметить, что все они (но не все, известные при ХБП) находятся в поле зрения и пульмонологов-астмологов. Для нефрологов указанные в таблице биомаркеры позволяют проводить раннее выявление патологических изменений в почках, определять их характер, дифференцировать поражение разных отделов нефрона, установить стадию процесса, оценить выраженность воспаления и интенсивность фиброгенеза. Так, например, наиболее ранние признаки поражения почек можно обнаружить уже в первые 5 лет от дебюта сахарного диабета 1 типа [37]. Именно в этот период, как считается, начало профилактических мероприятий с целью предупреждения прогрессирования может быть наиболее эффективно при диабетической нефропатии [37].

С другой стороны – биомаркеры повреждения почек, которые, будучи молекулами, участвующими в целом ряде общебиологических процессов (воспаление, иммунное реагирование, апоптоз, фиброзирование и т. п.), представляют интерес в качестве патогенетически значимых молекул при БА.

Исследование общности патогенетических механизмов при БА и ХБП, как указывалось выше, может помочь в понимании их взаимного влияния и разработки адекватных подходов к терапии, однако встает важный практический вопрос о специфичности биомаркеров повреждения почек при сочетанной патологии.

В связи с этим необходим анализ специфичности биомаркеров как с уже доказанной эффективностью, так и поиск новых маркерных молекул (или процессов), которые будут выполнять диагностическую, а точнее – дифференциально-диагностическую роль в случае коморбидности БА и ХБП. Возможные трудности при таком подходе связаны как с многоликостью самой БА [4], так и с множеством причин, приводящих к ХБП.

Тем не менее, именно такой подход к изучению синтропии БА и ХБП интересен и важен, и должен быть плодотворным в отношении специфичной ранней диагностики обоих, разработки прогностических факторов тяжести и прогрессирования заболеваний, связанных с ними, прогнозирования их исходов, а также, несомненно, в отношении осуществления неинвазивного мониторинга прогрессирования ХБП и контроля эффективности как нефропротективной, так и, возможно, антиастматической терапии.

Думается, что обсуждаемая проблема может рассматриваться еще шире и глубже с позиций системного подхода, как рассматривалась проблема кардиоренальных взаимоотношений в нефрологии [46]. Можно полностью согласиться с мнением профессора А.В.Смирнова, что в ближайшие годы изменятся традиционные подходы к анализу сложных биологических систем в медицине благодаря успехам компьютерных технологий и «...медицина в целом, и надо думать нефрология (*пульмонология* – добавлено авторами) как ее часть, станет: персонализированной (personalized), предсказательной (predictive), превентивной (preventive) и партнерской (participatory), т.е. приобретет формат П4» [46].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Федосеев ГБ. Современные представления о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы: Актовая речь / 1-й Ленинградский мед. институт им. академика И. П. Павлова. Л., 1982; 28 [Fedoseev GB. *Sovremennyye predstavleniia o prichinakh vozniknoveniia, osobennostiakh techeniia i lecheniia bronhial'noi' astmy*: Aktovaiia rech' / 1-i' Leningradskii' med. institut im. akademika I. P. Pavlova. L., 1982; 28]
2. Федосеев ГБ. Бронхиальная астма. В: Федосеев ГБ, ред. Частная аллергология. Т.2. Нордмед-Издат., СПб., 2001; 64-139 [Fedoseev GB. *Bronhial'naia astma*. V: Fedoseev GB, red. *Chastnaia allergologiya*. T.2. Nordmed-Izdat., SPb, 2001; 64-139]
3. Федосеев ГБ, Трофимов ВИ. *Бронхиальная астма*. Нордмед-Издат., СПб., 2006; 308 [Fedoseev GB, Trofimov VI. *Bronhial'naia astma*. Nordmed-Izdat., SPb, 2006; 308]
4. Федосеев ГБ, Трофимов ВИ, Петрова МА (ред.). Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. Нордмед-Издат., СПб., 2011; 344 [Fedoseev GB, Trofimov VI, Petrova MA (red.). *Mnogolikaia bronhial'naia astma, diagnostika, lechenie i profilaktika*. Nordmed-Izdat., SPb, 2011; 344]
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma, updated 2010 www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2010
6. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:44-50
7. Bradding P, Green RH. Subclinical phenotypes of asthma *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10 (1): 54-59
8. Nirav BR, Prescott WG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again *Immunological Reviews* 2011; 242 (1):220-232
9. Шамсиев ДА Функции легких и коррекция их нарушений у больных с почечной недостаточностью: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002; 47 [Shamsiev D A Funktcii legkikh i korrektsiia

ikh narusheniiu i bol'ny'kh s pochechnoi nedostatochnost'iu: Avtoref. dis. na soisk. uchen. step. d.m.n. M., 2002; 47]

10. Fedoseyev GB, Halmurat Upur, Trofimov VI, Petrova MA. Many faces of bronchial asthma: understanding, diagnostics, treatment and preventive care. Urumqi, Xinjiang Peoples Publishing House. 2012; 409

11. 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

12. Симбирцев АС. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека *Мед академ журн* 2013; 13 (3):18-41 [Simbircev AS. Tsitokiny v patogeneze infektionny'kh i neinfektionny'kh zabolevani' cheloveka *Med akad zhurn* 2013; 13 (3):18-41]

13. Vilaysane A, Chun J, Seamone ME et al. The NLRP3 inflammasome promotes renal inflammation and contributes to CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(10):1732-1744

14. Triantafilou K, Kar S, van Kuppeveld FJ, Triantafilou M. Rhinovirus-induced calcium flux triggers NLRP3 and NLRC5 activation in bronchial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 49(6):923-934

15. 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* 2013; 126(21):4093-4099

16. Vázquez-Huerta DI, Alvarez-Rodríguez BA, Topete-Reyes JF et al.: Tumor necrosis factor alpha -238 G/A and -308 G/A polymorphisms and soluble TNF- α levels in chronic kidney disease: correlation with clinical variables. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(8):2111-2119

17. Casanova C, de Torres JP, Navarro J et al. Microalbuminuria and hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:1004-1010

18. Шутов АМ, Исаева МВ, Серов ВА, Пацукова НН. Хроническая болезнь почек и ассоциированные с ней нарушения нутриционного статуса у больных бронхиальной астмой. *Нефрология и диализ* 2009; 11(1):39-43 [Shutov AM, Isaeva MV, Serov VA, Patcukova NN. KHronicheskaia bolezn' pochek i assotcirovanny'e s nei' narusheniia nutritcionnogo statusa u bol'ny'kh bronhial'noi' astmoi' *Nefrologiia i dializ* 2009; 11(1):39-43]

19. Минеев ВН, Лалаева ТМ, Трофимов ВИ. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы. *Клин Медицина* 2012; (4):4-10 [Mineev VN, Lalaeva TM, Trofimov VI. Bronhial'naia astma i ozhirenie: obshchie mehanizmy' *Clin Medicina* 2012; (4):4-10]

20. Смирнов АВ (ред.). Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Левша, СПб., 2012; 23 [Kollektiv avtorov, Smirnov AV (red.). Nacional'ny'e rekomendatsii. KHronicheskaia bolezn' pochek: osnovny'e printsiipy' skringinga, diagnostiki, profilaktiki i podhody' k lecheniiu. Levsha, SPb., 2012; 23]

21. Akelma AZ, Kanburuglu MK, Cizmeci MN et al. Level of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in childhood asthma *Allergol Immunopathol* 2014; 42 (6):1-5

22. Вельков ВВ. NGAL (липокалин 2) – «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: значение для нефрологии и кардиохирургии (Часть 1). *Лабораторная диагностика* 2012; (1):42-57 [Vel'kov VV. NGAL (lipokalin 2) – «renal'ny'i' troponin», ranni' marker ostrogo povrezhdeniia pochek: znachenie dlia nefrologii i kardiohirurgii (Chast' 1) *Laboratorna diagnostika* 2012; (1):42-57]

23. Пролетов ЯЮ, Саганова ЕС, Галкина ОВ и др. Диагностическая значимость цистатина С и нейтрофильного липокалина, ассоциированного с желатиназой, при первичных гломерулопатиях. *Тер архив* 2013; (6):10-16 [Proletov IAU, Saganova ES, Galkina OV i dr. Diagnosticheskaiia znachimost' tsistatina S i nei' trofil' nogo lipokalina, assotcirovannogo s zhelatinazoi', pri pervichny'kh glomerulopatiakh. *Ter arhiv* 2013; (6):10-16]

24. Cimerman N, Brguljan PM, Kraļovc M et al. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clinica Chimica Acta* 2000; 300 (1-2):83-95

25. 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):1367-71

26. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Эмануэль ВЛ. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология* 2012; 16(1):22-39 [Kaiukov IG, Smirnov AV, E'manue'l' VL. Tsistatin S v sovremennoi' medicine *Nefrologiia* 2012; 16(1):22-39]

27. Boehmer R, Nandigama R, Wiegand S et al. Bronchopulmonary C-fiber activation in allergic asthma: Novel evidence for an involvement of the FGF/FGFR1-IIIc system. UGMLC/DZL Symposium: Remodeling, Repair and Regeneration in Lung Diseases. *Pneumologie* 2012; 66:A209.

28. Diniz H, Frazão JM. The role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Nefrologia* 2013; 33(6):835-844

29. Wan M, Smith C, Shah V et al. Fibroblast growth factor 23 and soluble klotho in children with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 (1):153-161

30. Hwang Y-J, Yun M-O, Jeong K-T, Park J-H. Uremic toxin indoxyl 3-sulfate regulates the differentiation of Th2 but not of Th1 cells to lessen allergic asthma *Toxicology. Letters* 2014; 225:130-138

31. Broide DH. Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(3):560-572

32. Liu Y. Renal fibrosis: New insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney International* 2006; 69:213-217

33. Meyer N, Akdis CA. Vascular endothelial growth factor as a key inducer of angiogenesis in the asthmatic airways. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13 (1):1-9

34. Maeshima Y, Makino H. Angiogenesis and chronic kidney disease. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010; 3:13

35. Lachmann RA, Werchan S, Schachtrup C et al. Liver-type fatty acid binding protein in serum and broncho-alveolar lavage in a model of acute respiratory failure because of surfactant depletion – a possible marker for lung damage? *Clin Physiol Funct Imaging* 2006; 26 (6):371-375

36. Lew DB, Chodimella V, Murlas CG. Guinea pig ozone-induced airway hyperreactivity is associated with increased N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in bronchoalveolar lavage fluid. *Lung*; 1990; 168(5):273-283

37. Лебедева НО, Викулова ОК. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет* 2012; (2):38-45 [Lebedeva NO, Vikulova OK. Markery' doclinicheskoi' diagnostiki diabeticheskoi' nefropatii u pacientov s saharny'm diabetom 1 tipa *Saharny'i' diabet* 2012; (2):38-45]

38. Минеев ВН, Трофимов ВИ, Нестерович ИИ и др. Нарушения апоптоза лимфоцитов периферической крови при различных вариантах бронхиальной астмы. *Тер архив* 2008; 3:43-59 [Mineev VN, Trofimov VI, Nesterovich II i dr. Narusheniia apoptoza limfocitov perifericheskoi' krovi pri razlichny'kh varian-takh bronhial'noi' astmy' *Ter.arhiv* 2008; 3:43-59]

39. 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 ocenke tiazhesti endotelial'noi' disfunkcii na doclinicheskoi' stadii ateroskleroza u bol'ny'kh khronicheskoi' bolezn'iu pochek *Nefrologiia* 2005; 9(4):41-45]

40. Izakovcova H L. Interleukin-18 in asthma and other allergies. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1023-1025

41. Trzeciak M, Sokołowska-Wojdyło M, Barańska-Rybak W et al. Interleukin 18 – a pleiotropic cytokine involved in the Th1 and Th2 immunological response. *Post Dermatol Allergol* 2011; 28(4):309-312

42. Yong K, Ooi EM, Dogra G, Mannion M, Boudville N, Chan D, Lim EM, Lim WH. Elevated interleukin-12 and interleukin-18 in chronic kidney disease are not associated with arterial stiffness. *Cytokine* 2013; 64 (1):39-42

43. Минеев ВН, Лалаева ТМ, Трофимов ВИ. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы. *Клин медицина* 2012; 4: 4-10 [Mineev VN, Lalaeva TM, Trofimov VI. Bronhial'naia astma

i ozhirenie: obshchie mehanizmy` Clin meditsina 2012; 4: 4–10]

44. Мухин НА, Фомин ВВ, Родина АВ и др. Роль лептина, адипонектина и маркеров инсулинорезистентности в развитии ранних стадий хронической болезни почек и атеросклероза сонных артерий у больных с ожирением. *Тер архив* 2011; (6):47-53 [Muhin NA, Fomin VV, Rodina AV i dr. Rol` leptina, adiponektina i markerov insulinorezistentnosti v razvitii rannikh stadii` khronicheskoi` bolezni pochek i ateroscleroza sonny`kh arterii` u bol`ny`kh s ozhireniem Ter arhiv 2011; (6):47-53]

45. Кучер АГ, Смирнов АВ, Каюков ИГ и др. Лептин – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек. *Нефрология* 2005; 9 (1):9-19 [Kucher AG, Smirnov AV, Kaiukov IG i dr. Leptin – novyi`i` gormon zhirovoi` tkani: znachenie v razvitii ozhireniia,

patologii serdechno-sosudistoi` sistemy` i pochek Nefrologiia 2005; 9 (1):9-19]

46. Смирнов АВ. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011; 15(2):11-19 [Smirnov AV. Sistemny`i` podhod k analizu kardiorenal`ny`kh vzaimootnoshenii` kak pervy`i` shag na puti k nefrologii formata P4. Nefrologiia 2011; 15(2):11-19]

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 13.09.2014 г.

Принята в печать: 14.01.2015 г.