

УДК:616.248:616-056.52:612.017.1

ФОРМИРОВАНИЕ IL-17 ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

GENERATION OF IL-17 IMMUNE RESPONSE IN OBESE PATIENTS WITH ASTHMA

Нурдина М.С.
Купаев В.И.
Сазонова О.В.

Nurdina MS
Kupaev VI
Sazonova OV

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Samara State
Medical University

Цель — определить влияние уровня IL-17, IL-10 на степень контроля бронхиальной астмы (БА) среди пациентов с избыточной массой тела.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 79 пациентов, в возрасте от 18 до 65 лет. Пациенты были разделены на три группы: I группа — пациенты с нормальным ИМТ (27 (34,2%) пациентов, возраст $50 \pm 13,8$ лет); II группа — пациенты с избыточной массой тела (28 (35,4%) пациентов, возраст $44 \pm 16,5$ лет); III группа — пациенты с ожирением (24 пациента (30,4%), возраст $57,3 \pm 8,2$ лет). Методом ИФА было изучено содержание IL-17, IL-10 в сыворотке крови, проведена спирометрия.

Результаты. Уровень IL-17 статистически выше среди пациентов с неконтролируемой БА и избыточной массой тела. Статистически достоверной связи между уровнем IL-10 и ИМТ обнаружено не было.

Выводы. Проведенное нами исследование показывает, что цитокин IL-17 играет важную роль в формировании иммунного ответа БА на фоне ожирения, а также представляет важную терапевтическую мишень для лечения астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, IL-17, ожирение.

Aim — to investigate the influence of IL-17, IL-10 on the level of asthma control among obese patients.

Materials and methods. 79 patients with asthma aged from 18 to 65 years were enrolled in our study and categorized into three groups according to their body mass index (BMI): group 1 — normal BMI (27 (34,2%) patients, age $50 \pm 13,8$), group 2 — overweight (28 (35,4%) patients, age $44 \pm 16,5$) and group 3 — obese (24 patients (30,4%), age $57,3 \pm 8,2$). These patients underwent spirometry and were compared for clinical characteristics, plasma level of IL-17 and IL-10 using ELISA assay.

Results. IL-17 concentrations were higher in the obese and uncontrolled asthmatics. Statistically significant correlation between the level of IL-10 and BMI was not found.

Conclusions. Our study shows that cytokines IL-17 play an important role in the immune response of asthma in obese patients, and represent an important therapeutic target for the asthma treatment.

Keywords: asthma, IL-10, IL-17, obesity.

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние годы наблюдается резкое увеличение распространенности как ожирения, так и бронхиальной астмы (БА) [1]. Высокий индекс массы тела (ИМТ) приводит к стероид-резистентности и ухудшению контроля БА [2]. Кроме того, в ряде публикаций описано более длительное течение обострений БА среди пациентов с избыточной массой тела либо с ожирением по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ

[3]. Механизмы, лежащие в основе более тяжелого течения БА на фоне ожирения, хорошо изучены и могут включать изменения механики легких, наличие синдрома обструктивного апноэ сна, гастроэзофагиально-рефлюксной болезни и депрессии [4]. БА на фоне ожирения выделена в отдельный фенотип в последнем пересмотре глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA 2016). Следует отметить, что ряд авторов связывает ожирение с повышенным нейтро-

филезом дыхательных путей [5]. Основную роль в формировании нейтрофильного воспаления играют Th-17 лимфоциты, продуцирующие IL-17 [6].

Семейство цитокинов IL-17 играет важную роль в формировании иммунного ответа при БА и включает в себя IL-17A (далее сокращенно как IL-17), IL-17E и IL-17F [19]. IL-17 тесно связан со стероид-резистентным типом БА и более тяжелым течением заболевания [7]. Однако взаимосвязь формирования IL-17 иммунного ответа среди пациентов с БА на фоне ожирения изучена недостаточно.

Последние исследования показали важную роль IL-10 в патогенезе БА. IL-10 играет роль противовоспалительного медиатора и обладает выраженными иммуносупрессивными эффектами через индукцию Treg1-клеток [8]. Однако его роль при БА на фоне ожирения представляется неоднозначной и требует дальнейшего изучения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить взаимосвязь уровня IL-17, IL-10 со степенью контроля бронхиальной астмы у взрослых на фоне ожирения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 79 пациентов, страдающих БА. Нами были выделены три группы пациентов: I группа — пациенты с нормальным ИМТ (27 (34,2%) пациентов, возраст $50 \pm 13,8$ лет), II группа — пациенты с избыточной массой тела (28 (35,4%) пациентов, возраст $44 \pm 16,5$ лет), III группа — пациенты с ожирением (24 пациента (30,4%), возраст $57,3 \pm 8,2$ лет).

Обследование выполнялось на базе ГБУЗ СО СГП № 9 г. Самары и включало общий осмотр пациентов (сбор жалоб, анамнеза), определение ИМТ, спирометрию с оценкой объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) до и после пробы с бронхолитиком. Тяжесть БА, фенотип, степень контроля оценивались согласно критериям глобальной инициативы по астме 2016 (GINA). Всем пациентам был проведен «Asthma-Control test» (АСТ-тест). Индекс массы тела оценивался согласно классификации ВОЗ: нормальная масса тела ($18,5 - 24,9$ кг/м²), увеличенная масса тела ($25 - 29,9$ кг/м²), ожирение (> 30 кг/м²).

В рамках оценки цитокинового профиля методом ИФА было изучено содержание IL-17, IL-10 в сыворотке крови.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При статическом анализе использовались методы непараметрической статистики (Mann-Whitney-тест). Данные представлены в виде среднего арифметического значения ($M \pm m$), медианы (Me) и квартилей (P25%; P75%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенного физикального и инструментального обследования среди пациентов с нормальным ИМТ было выявлено статистически достоверно более

Группа	I группа n-27	II группа n-28	III группа n-24
Степень тяжести БА			
Легкая степень тяжести БА	13 (48,2%)	7 (25 %)	2 (8,3%)
Средней степени тяжести БА	12 (44,4%)	18 (64,2 %)	17 (70,8 %)
Тяжелая степень тяжести БА	2 (7,4%)	3(10,7 %)	5 (20,8%)

Таблица 1. Тяжесть течения БА в зависимости от ИМТ

легкое течение заболевания в сравнении с пациентами с избыточной массой тела и ожирением ($\chi^2 = 10,9$, $p < 0,05$) (таблица 1).

Клиническая оценка контроля БА проводилась согласно руководству GINA (2016) и включала: частоту клинических симптомов в дневное, ночное время, потребность в препаратах скорой медицинской помощи (β_2 -агонистах), толерантность к физической нагрузке, состояние ФВД, частоту обострений. На основании вышеперечисленных методов контролируемая БА была установлена у 22 (45,8%) пациентов с нормальным ИМТ, 17 (35,1%) пациентов с избыточной массой тела, 9 (18,75%) пациентов с ожирением. Неконтролируемая БА была выявлена у 5 (16,1%) пациентов с нормальным уровнем ИМТ, с избыточной массой тела у 11 (35,5%) пациентов, у 15 (48,8%) пациентов с ожирением (таблица 2).

Признак	контролируемая БА	неконтролируемая БА
I группа n-27	22 (48.5%)	5 (16.1 %)
II группа n-28	17 (35.1 %)	11 (35.5 %)
III группа n-24	9 (18.75 %)	15 (48.4 %)

* Примечание. $\chi^2 = 10,31$, $p < 0,05$

Таблица 2. Контроль БА в зависимости от ИМТ

Среди пациентов с контролируемой БА уровень АСТ был достоверно выше в I группе пациентов по сравнению со II группой ($p = 0,038$, $U = 51$, $Z = 2,067$). Среди пациентов с неконтролируемой БА наблюдалась тенденция к уменьшению показателей АСТ с увеличением ИМТ ($p = 0,43$, $U = 28$, $Z = -0,78$) (таблица 3).

Признак	АСТ, балл Контролируемая БА	АСТ, балл Неконтролируемая БА
I группа n-27	$24,5 \pm 0,86$	$15 \pm 4,7$
II группа n-28	$24 \pm 1,12$	$14,9 \pm 4,3$
III группа n-24	$23,5 \pm 1,13$	$13,3 \pm 4,3$

Таблица 3. Показатели АСТ в зависимости от ИМТ

Уровень IL-10 был выше среди пациентов с контролируемой БА и ниже среди пациентов с неконтролируемой БА. Уровень IL-17 статистически достоверно был выше среди пациентов с неконтролируемой БА в сравнении с контролируемой БА (таблица 4).

Оценка уровня IL-17 у пациентов с БА выявила статистически значимые различия между I группой и III группой. При сравнении I группы и II группы стати-

Признак	контролируемая БА	неконтролируемая БА	БА контролируемая/БА неконтролируемая	
	Me (IQR)	Me (IQR)	p	u
IL-17 пг/мл	83,7 (66,9-104,5)	98,6 (90,5-113,5)	0,002	445,5
IL-10 пг/мл	16,5 (11,9-26,6)	10,5 (8,5-14,7)	0,0001	3,73

Таблица 4. Взаимосвязь уровня IL-17, IL-10 и степени контроля БА

стически достоверных различий уровня IL-17 обнаружено не было ($U=277$, $Z=-1,18$, $P=0,09$) (таблица 5).

В группе с неконтролируемой БА индекс массы тела (ИМТ) был статистически выше и составлял 29,1 (27,3-33,6) кг/м² в сравнении с контролируемой БА 24,9 (21,6-28,3) кг/м² ($Z=-4,21$, $U=323,5$ $p<0.05$).

Уровень IL-17 увеличивался с увеличением ИМТ в группе с контролируемой БА ($r=0.29$, $p<0.05$). Такая же закономерность наблюдалась среди пациентов с неконтролируемой БА ($r=0.56$, $p<0.05$). Статистически достоверной связи между уровнем IL-10 и ИМТ обнаружено не было.

Все пациенты получали базисную противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) в соответствии со степенью тяжести БА. Базисная терапия оценивалась в соответствии с

Признак	I группа n-27	II группа n-28	III группа n-24	U	Z	P
	Me (IQR)	Me (IQR)	Me (IQR)			
IL-17 пг/мл	80.4(64.2-98.6)*	93.5(77.1-104)	110(93.6-114.9)	121	3.82	<0.05
IL-10 пг/мл	17.4(10.4-26.6)*	13.58 (10.77-18.01)	13.08 (8.9-16.5)	236	1.65	>0.05

Таблица 5. Взаимосвязь уровня цитокинов в исследуемых группах

низкими, средними и высокими дозами ИГКС согласно Международному консенсусу. Большинство пациентов получали ИГКС в средних дозах — 43 (54,4%) пациента, высокие дозы применяли 11 (13,9%) и низкие 25 (31,7%) пациента.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые успехи в лечении БА, остается достаточное количество пациентов с неконтролируемым течением заболевания. Проведенное нами исследование показывает достоверное повышение уровня провоспалительного цитокина IL-17 в группе пациентов с неконтролируемой БА с избыточной массой тела, что может служить объяснением более тяжелого течения БА среди пациентов с ожирением. Статистически достоверных различий между уровнем IL-10 и ИМТ получено не было. Однако уровень IL-10 статистически достоверно был выше у пациентов с контролируемой БА в сравнении с неконтролируемой БА ($p=0,02$, $u=445,5$). Основываясь на полученных результатах, можно утверждать, что IL-10 влияет на формирование иммунного ответа при БА вне зависимости от ИМТ.

Таким образом, мы можем сделать вывод, что IL-17 играет важную роль в формировании иммунного ответа у пациентов с БА на фоне ожирения, а также представляет важную терапевтическую мишень для лечения БА. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Taylor B, Mannino D, Brown C. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax*. 2008;(63):14-20.
2. Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, et al. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010;(7):325-335.
3. Hasegawa K, Tsugawa Y, Lopez BL, Smithline HA. Body mass index and risk of hospitalization among adults presenting with asthma exacerbation to the emergency department. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014;(11):1439-1444.
4. Chapman DG, Irvin CG, Kaminsky DA, Forgiione PM. Influence of distinct asthma phenotypes on lung function following weight loss in the obese. *Respirology*. 2014;(19):1170-1177.

5. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur. Respir. J.* 2011;(38):594-602.

6. Курбачева О.М., Жестков А.В., Нагаткин Д.А., Кулагина В.В., Нагаткина О.В. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал*. 2016;(2):10-14.

- Kurbacheva OM, Zhestkov AV, Nagatkin DA, Kulagina VV, Nagatkina OV. The modern view on the immunopathogenesis of bronchial asthma. *Rossiiskij allergologicheskij zhurnal*. 2016;(2):10-14. (In Russ.).

7. Sun YC, Zhou QT, Yao WZ. Sputum interleukin-17 is increased and associated with airway neutrophilia in patients with severe asthma. *Chin. Med. J.* 2005;(118):953-956.

8. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;(2):716-725.

■ Участие авторов

Сбор и обработка материала: М.С. Нурдина

Написание текста: М.С. Нурдина

Редактирование: В.И. Купаев, О.В. Сазонова

Конфликт интересов отсутствует.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Нурдина М.С. — аспирант кафедры семейной медицины СамГМУ.

E-mail: Goremykina_marya@mail.ru

Купаев В.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины СамГМУ.

E-mail: vk1964sam@rambler.ru

Сазонова О.В. — д.м.н., доцент кафедры общей гигиены, директор НИИ гигиены и экологии человека СамГМУ.

E-mail: Ov_2004@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Nurdina MS — PhD student, Department of family medicine, Samara State Medical University.

E-mail: Goremykina_marya@mail.ru

Kupaev VI — PhD, Professor, head of the Department of family medicine, Samara State Medical University.

E-mail: vk1964sam@rambler.ru

Sazonova OV — PhD, associate professor, head of the Institute of hygiene and human ecology, Samara State Medical University.

E-mail: Ov_2004@mail.ru

■ Контактная информация

Нурдина Мария Сергеевна

Адрес: кв. 22, ул. Владимирская, 54, г. Самара, Россия, 443089.

E-mail: Goremykina_marya@mail.ru

Тел.: +7 (917) 824 07 79

■ Contact information

Nurdina Maria Sergeevna

Address: ap. 22, 54 Vladimirskaia st., Samara, Russia, 443089.

E-mail: Goremykina_marya@mail.ru

Тел.: +7 (917) 824 07 79