

© Скиба Т.А., 2023
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-95-100

НЕКОТОРЫЕ ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, СОЧЕТАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Т.А. Скиба

ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет им. Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия

Цель: изучить иммунные механизмы воспаления у пациентов с бронхиальной астмой (БА) в ассоциации с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. **Материалы и методы:** исследованию подлежали 215 пациентов с персистирующей БА средней степени тяжести (средний возраст — $28,6 \pm 2,4$ лет, 88 (40,9%) мужчин, 127 (59,1%) женщин. Среди обследованных больных было 64 человека с БА (I группа), 151 человек с БА в ассоциации с СД 2 типа (II группа), у которых наряду с рутинными лабораторными и инструментальными методами использовали определение показателей клеточного иммунитета, уровня IgE и лимфоцитарных аутоантител. **Результаты:** у пациентов с БА в сочетании с СД 2 типа чаще отмечается неконтролируемое течение заболевания с осложнением в виде дыхательной недостаточности II степени. У пациентов с БА, а также при сочетании БА с СД 2 типа было отмечено формирование вторичного иммунодефицита за счет клеточного звена. Сочетание БА и СД 2 типа характеризуется наиболее выраженными негативными изменениями клеточного иммунитета среди всех обследованных пациентов. При БА в сочетании с СД 2 типа отмечено снижение концентрации IgE наряду с увеличением количества лимфоцитарных аутоантител. **Выводы:** у больных БА в сочетании с СД 2 типа отмечается более тяжёлое течение БА и присоединение к аллергическому воспалению более деструктивного (аутоиммунного), что повышает риск развития осложнений обоих заболеваний.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сахарный диабет 2-го типа, показатели клеточного и гуморального иммунитета.

Для цитирования: Скиба Т.А. Некоторые иммунные механизмы воспаления при бронхиальной астме, сочетанной с сахарным диабетом 2-го типа. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):95-100. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-95-100

Контактное лицо: Татьяна Анатольевна Скиба, pobedonna.tatiana@yandex.ru

SOME IMMUNE MECHANISMS OF INFLAMMATION IN BRONCHIAL ASTHMA COMBINED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

T.A. Skiba

Lugansk State University n. a. St. Luke, Lugansk, Russia

Objective: to study the immune mechanisms of inflammation of the patients with BA in association with type 2 diabetes mellitus (DM). **Materials and methods:** the study involved 215 patients with persistent BA of moderate severity at the age of (28.6 ± 2.4) years, including 88 men (40.9%), 127 women (59.1%). Among the examined patients with BA there were 64 — group I, persons with BA in association with type 2 diabetes — 151 (group II), in whom, along with routine laboratory and instrumental methods, cellular immunity, IgE and lymphocytic autoantibodies were determined. **Results:** patients with BA in combination with type 2 diabetes more often have an uncontrolled course of the disease with a complication in the form of grade II respiratory failure. In patients with BA, as well as with BA in combination with type 2 diabetes, the formation of secondary immunodeficiency due to the cellular link was noted. The combination of BA and type 2 diabetes is characterized by the most pronounced negative changes in cellular immunity among all examined patients. In BA in combination with type 2 diabetes, a decrease in the concentration of IgE was noted along with an increase in the number of lymphocytic autotitibodies. **Conclusion:** patients with BA in combination with type 2 diabetes have a more severe course of BA and the addition of a more destructive autoimmune to allergic inflammation, which increases the risk of complications of both diseases.

Keywords: bronchial asthma, type 2 diabetes mellitus, indicators of cellular and humoral immunity.

For citation: Skiba T.A. Some immune mechanisms of inflammation in bronchial asthma combined with type 2 diabetes mellitus. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):95-100. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-95-100

Corresponding author: Tatiana A. Skiba, pobedonna.tatiana@yandex.ru

Введение

Социальная и демографическая ситуация современного мира создает условия для значительной распространённости коморбидных состояний в медицине. Сосуществуя, эти состояния накладывают отпечаток на течение каждого, затрудняя диагностику, и снижают эффективность стандартной терапии. Риск смерти при наличии двух сопутствующих заболеваний составляет 5–10%, а при возрастании их количества до пяти увеличивается до 70–80% [1]. Особого внимания заслуживает сочетание заболеваний, которые имеют общие или близкие этиологические и патогенетические факторы.

Одним из часто встречаемых видов коморбидности является сочетание бронхиальной астмы (БА) и сахарного диабета (СД) 2 типа. Сочетание БА и СД 2 типа встречается в 2 раза чаще у женщин, при этом среднетяжёлое персистирующее течение БА при СД 2 типа также встречается вдвое чаще, чем только БА [2]. Несмотря на противоречивые данные о наличии патогенетической связи между БА и СД 2 типа, у больных БА выявлен умеренный и высокий риск развития СД 2 типа. При этом ассоциация БА и СД 2 типа определяется не только сопутствующими расстройствами метаболического статуса пациентов (ожирением), но и такими факторами, как возраст начала БА, степень снижения показателей функции внешнего дыхания, клиническими симптомами, такими как одышка, тревога и депрессия [3,4].

Одним из основных механизмов развития БА является дисбаланс Т-лимфоцитов хелперов (Th) с преобладанием Th II типа с формированием вторичного иммунодефицита при нарастании степени тяжести болезни. Наличие коморбидного СД способствует усилению иммунных нарушений у пациентов с БА в виде дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов [5], что приводит к неэффективности стандартного базисного лечения и создаёт условия к применению дополнительных лекарственных препаратов.

Знание особенностей формирования патогенетических механизмов, участвующих в реализации иммунного воспаления при коморбидности БА и СД 2-го типа, позволит не только проводить корректное лечение, но и, возможно, способствовать профилактике прогрессии заболевания или даже изменению прогноза.

Цель исследования — изучить иммунные механизмы воспаления у пациентов с БА в ассоциации с СД 2-го типа.

Материалы и методы

Исследованию подлежали 215 пациентов с персистирующей БА средней степени тяжести в возрасте $28,6 \pm 2,4$ лет (88 (40,9%) мужчин, 127 (59,1%) женщин). Среди обследованных больных с БА было 64 (I группа), лиц с БА в ассоциации с СД 2 го типа — 151 (II группа). Диагноз БА и СД устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями. Исследование проведено в формате «случай-контроль». Критериями включения в исследование, кроме наличия указанных заболеваний, были согласие больного на обследование, выполнение рекомендованных диагностических процедур. Критериями исключения являлись сочетание БА и хронической обструктивной болезни легких, пациенты с БА других степеней тяжести, курение, употребление алкоголя, сахарный диабет I типа, инсулин-зависимый СД 2 типа, злокачественные новообразования, туберкулез, другие хронические заболевания в стадии обострения, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфицирование, туберкулез. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинской Декларации по этике. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

У всех больных наряду с исследованием клинического анализа крови (аппарат SYSMEX, Япония) методом проточной цитометрии определялись показатели клеточного иммунитета CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+ с тест-системой ООО «Биомедспектр» (Москва, РФ), а также соотношение CD4/CD8. Иммуноглобулин (Ig) E исследовали методом иммуноферментного анализа с тест-системой «Полигност» (СПб, РФ). Концентрацию лимфоцитарных аутоантител определяли методом непрямой иммунофлуоресценции (Euroimmun AG, Германия). Инструментальные методы включали рентгенографическое, спирометрическое исследование (MIR, Италия), проведение теста с бронхолитиком (сальбутамол, 200 мкг) для установления обратимости бронхиальной обструкции, пульсоксиметрию аппаратом CMS50DL (Contec, Китай). Для выработки нормативных показателей были обследованы 32 практических здоровых донора того же возраста и пола.

Статистические исследования проводились с привлечением современной компьютерной программы. При нормальном распределении количественных признаков определяли среднее (M) и стандартное отклонение (SD), представляли в виде $M \pm SD$. Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными величинами (процентами). Для определения достоверности разницы данных в независимых выборках использовали U-критерий Манна-Уитни. Для

установления возможных взаимозависимостей показателей применяли критерий корреляции Пирсона.

Результаты

В начале наблюдения у всех больных БА наблюдались респираторный и астено-невротический синдромы. Респираторный синдром у пациентов I группы характеризовался 2–3 приступами удушья или затрудненного дыхания в дневные часы и 1–2 — в ночные, которые разрешались кашлем с выделением скудного количества слизистой или слизисто-гнойной мокроты. У больных II группы приступы затрудненного дыхания встречались 4–5 раз днём и 2–3 раза ночью, также сопровождалась кашлем с выделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты. При пикфлоуметрии у больных I группы суточная вариабельность пиковой скорости выдоха равнялась $32,1 \pm 2,1$ %, а у больных II группы — $36,4 \pm 2,4$ %. SpO₂ у больных I группы в периоде обострения составляла $94,3 \pm 2,7$ %, у больных II группы — $94,7 \pm 3,4$ %. При стабилизации состояния у больных I группы уровень ОФВ₁ составлял $73,6 \pm 2,8$ %, ЖЕЛ — $84,2 \pm 3,5$ %. У пациентов II группы ОФВ₁ достигал $72,6 \pm 4,1$ %, ЖЕЛ — $83,2 \pm 3,6$ %. Обратимость бронхиальной обструкции в тесте с сальбутамолом у пациентов I группы составляла $20,3 \pm 3,4$ %, а во второй — $18,7 \pm 2,6$ %. Однако у 5 (7,8%) больных в I группе и у 13 (8,6%) обследованных во II группе этот показатель в начале наблюдения был ниже 12%, что, возможно, было связано с выраженностью локального воспаления. Дыхательная недостаточность (ДН) I степени регистрировалась у

46 больных (71,9%) I группы и у 87 (57,6%) — II группы, соответственно, ДН II степени диагностировали у 25 пациентов (28,1%) I группы и у 65 (42,4%) — II группы. Уровень глюкозы у больных I группы составлял $5,1 \pm 0,3$ ммоль/л, а во II группе — $6,9 \pm 0,5$ ммоль/л, что было достоверно выше в 1,4 раза при гликированном гемоглобине (HbA1c) соответственно $5,2 \pm 0,3$ % и $7,2 \pm 0,4$ %.

Результаты, полученные при использовании опросника АСТ-теста, свидетельствовали, что больше половины пациентов I группы (34–53,1%) и 120 (79,5%) пациентов II группы набрали менее 19 баллов, что указывало на отсутствие контроля заболевания. При сравнении основных показателей клинического анализа крови было выявлено, что при БА и БА, сочетанной с СД 2-го типа, существенных различий не наблюдалось. При этом значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) у больных БА ($8,3 \pm 0,6$ мм/час) были достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем в контрольной группе ($11,3 \pm 0,8$ мм/час), и чем у больных БА, сочетанной с СД ($13,2 \pm 1,2$ мм/час). У больных I группы значения эритроцитов и эозинофилов диагностировались выше, а уровень базофилов — ниже, чем в контроле ($p < 0,001$). У пациентов I и II группы количество эозинофилов периферической крови было выше, чем в контроле, однако существенной разницы указанных показателей клинического анализа крови с больными БА не было. В формуле крови количество лимфоцитов в группах также не отличалось от контрольного.

Определение показателей клеточного иммунитета показало, что при отсутствии отличий в количестве лимфоцитов в разных группах больных (табл. 1), у больных I группы общая

Таблица 1

Состояние показателей клеточного иммунитета у исследованных пациентов с БА

Показатель, %	Контрольная группа (n=32)	БА (n=64)	БА в сочетании с СД 2-го типа (n=151)
CD3+	$60,2 \pm 4,3$	$60,7 \pm 5,2$	$36 \pm 2,4^{* \Delta}$
CD4+	$40,3 \pm 2,8$	$36,0 \pm 2,1^*$	$30 \pm 2,3^{* \Delta}$
CD8+	$22,1 \pm 1,9$	$20,3 \pm 3,4^*$	$21,3 \pm 1,5^{\Delta}$
CD4/CD8	$1,81 \pm 0,12$	$1,83 \pm 0,15$	$1,37 \pm 0,11^{* \Delta}$
CD16+	$21,1 \pm 0,9$	$18,2 \pm 1,3^*$	$14,2 \pm 0,8^{* \Delta}$
CD22+	$20,3 \pm 1,7$	$22,1 \pm 1,1$	$15,2 \pm 0,9^{* \Delta}$

Примечания: * — ($p < 0,001$) при сравнении показателей у лиц с БА и контрольными; Δ ($p < 0,001$) - при сравнении показателей у лиц с БА и БА с СД 2 типа.

Таблица 2

Содержание IgE в сыворотке крови обследованных пациентов с БА

Показатель	Контрольная группа (n=32)	БА (n=64)	БА в сочетании СД 2 типа (n=151)
IgE, МЕ/мл	61,3 ± 3,4	141,5±8,3*	61,7 ± 4,1 ^Δ
Лимфоцитарные аутоантитела, %	3,1±0,2	11,2±1,4*	21,4±2,2* ^Δ

Примечания: * — $p < 0,001$ при сравнении показателей у лиц с БА и контрольной группы; ^Δ ($p < 0,001$) — при сравнении показателей у лиц с БА и БА с СД 2 типа.

популяция иммунокомпетентных клеток не отличалась от контрольных цифр ($p > 0,05$).

Пул CD3 + клеток у больных II группы оказался самым немногочисленным среди всех обследованных лиц, при этом их количество было ниже, чем у пациентов I группы, в 1,7 раза ($p < 0,001$).

Уровень натуральных киллеров CD16+ у пациентов I группы был ниже, чем в контрольной группе, в 1,2 раза ($p < 0,001$). У больных II группы значения CD16+- лимфоцитов были достоверно ниже контрольных в 1,5 раза и в 1,3 раза ($p < 0,001$), чем в I группе.

Показатель Т-хелперов у больных I группы оказался ниже, чем у здоровых лиц, в 1,1 раза ($p < 0,001$) а у пациентов II группы — самым низким среди всех исследованных. Уровень цитотоксических Т-лимфоцитов наиболее низким был выявлен у больных I группы.

Однонаправленное снижение количества CD4+- и CD8+- лимфоцитов у пациентов с БА привело к отсутствию изменений в иммунорегуляторных индексах по сравнению с контрольной группой. У пациентов II группы соотношение CD4/CD8 оказалось достоверно сниженным по сравнению с лицами I группы в 1,3 раза ($p < 0,001$) и образовало негативную корреляционную зависимость с показателем ОФВ₁ I группы ($r = +0,314$, $p < 0,05$); у пациентов I группы эта зависимость также была позитивной, но слабее ($r = +0,237$, $p < 0,05$). Количество CD22+- лимфоцитов в крови больных I группы не отличалось от аналогичного в контрольной группе. У пациентов II группы содержание в крови CD22+-лимфоцитов было сниженным при сравнении с контрольным (в 1,3 раза) с аналогичным в первой группе (в 1,5 раза) ($p < 0,001$).

При анализе концентрации IgE в крови пациентов с БА отмечалось повышение его значений (табл. 2) в среднем в 2,3 раза по сравнению с контрольными значениями, что при отсутствии изменений в количестве CD22+-клеток отражает их сохранённую активность.

У больных с коморбидностью БА и СД 2-го

типа количество CD22+-клеток не отличалось от контрольного. У больных I группы уровень IgE образовывал корреляционную взаимосвязь с количеством CD22+-клеток ($r = 0,458$, $p < 0,05$). У пациентов II группы такая корреляция между CD22+ и концентрацией IgE отмечена не была.

Количество лимфоцитарных аутоантител у больных I группы в начале наблюдения было выше нормы в 3,7 раза ($p < 0,001$). У пациентов II группы уровень лимфоцитарных аутоантител в период обострения БА превосходил таковой у здоровых лиц в 7 раз ($p < 0,001$) и был выше, чем в I группе, в 2 раза ($p < 0,01$). При этом обнаружена негативная корреляционная зависимость уровня CD3+лимфоцитов с уровнем лимфоцитарных антител у пациентов I группы ($r = -0,424$, $p < 0,05$) и более крепкая — у больных II группы ($r = -0,513$, $p < 0,05$). Уровень НвА1с у больных II группы образовывал слабую негативную корреляционную связь с концентрацией IgE ($r = -0,329$, $p < 0,05$) и средней силы позитивную — с показателем лимфоцитарных антител ($r = +0,583$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Таким образом, у больных БА в сочетании с СД 2 типа отмечено более тяжёлое течение заболевания с неконтролируемым течением, ДН II степени, ускорением СОЭ.

Несмотря на отсутствие изменений в количестве лимфоцитов периферической крови, у всех пациентов отмечались значительные сдвиги в количестве и составе иммунокомпетентных клеток. Выявленные изменения показателей клеточного иммунитета у больных БА характеризуют начальные проявления формирования вторичного иммунодефицита: при неизменном содержании общей популяции иммунокомпетентных клеток в крови больных и нормальном значении соотношения CD4/CD8, было отмечено снижение количества натуральных киллеров, Т-хелперов и цитотоксических

Т-лимфоцитов. Количество В-лимфоцитов у лиц с БА сохранялось в пределах нормы. Эти данные совпадают с характерными чертами иммунного статуса не только при БА, но и при СД [6, 7].

Клинически у пациентов с сочетанием БА и СД 2 типа формируется синдром отягощения: у них чаще встречается ДН II степени и реже наблюдается контролируемое течение БА. При сочетании БА и СД 2-го типа выявлялось более глубокое, чем только при БА, угнетение клеточного иммунитета со снижением всех изученных показателей и наиболее выраженным уменьшением иммунорегуляторного индекса. Несмотря на то, что патогенетическая связь между БА и СД 2-го типа в настоящее время продолжает обсуждаться [8, 9], их сосуществование у больных характеризуется формированием индуцированной вторичной недостаточности клеточного иммунитета.

Учитывая, что при БА, сочетанной с СД 2-го типа, значения IgE не отличались от контрольных, можно думать, что у этих пациентов, наряду с клеточным иммунодефицитом, формируется изменение характера воспаления при БА. Увеличение уровня лимфоцитарных аутоантител свидетельствует, с одной стороны, о механизме формирования недостаточности клеточного иммунитета, а с другой — о присоединении к аллергическому воспалению при БА в ассоциации с СД 2-го типа еще одного, более агрессивного патогенетического механизма, а именно аутоиммунного, который обладает более значительным деструктивным эффектом. На это указывают и выявленные корреляционные связи между изученными показателями.

При этом ведущую роль в формировании такого воспаления играет именно СД 2-го типа. Последний способствует более значимому угнетению клеточного иммунодефицита у пациентов с БА, что может повлечь более раннее формирование осложнений обоих заболеваний. Данный факт служит предпосылкой для поиска путей иммунокоррекции.

Заключение

У пациентов с сочетанием БА и СД 2 типа формируется синдром отягощения с более частым неконтролируемым течением БА, осложненным ДН II степени. У больных БА и БА в ассоциации с СД 2-го типа отмечается формирование вторичной иммунной недостаточности за счёт клеточного звена иммунитета. БА в сочетании с СД 2-го типа характеризуется снижением концентрации IgE и возрастанием количества лимфоцитарных аутоантител по сравнению с больными БА без коморбидности, что может способствовать изменению характера воспаления у пациентов — присоединению к аллергическому более деструктивного аутоиммунного воспаления.

Дальнейшие исследования будут направлены на изучение особенностей гуморального иммунного ответа у указанных групп пациентов.

Финансирование. Исследование выполнено за личные средства автора.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Верткин А.Л., Ховасова Н.О. Коморбидность — новая патология. Технологии её профилактики и лечения. *Архив внутренней медицины*. 2013;4(12):68–74. eLIBRARY ID: 20909615
2. Рыбалка О.О., Ушаков В.Ф., Кушникова И.П. Течение бронхиальной астмы на сахарного диабета 2 типа в климатических условиях Югры. *Академический журнал Западной Сибири*. 2013;5(48-9):25–26. eLIBRARY ID: 20425379
3. Еременко Г. В. Особенности течения бронхиальной астмы у больных с сопутствующим сахарным диабетом. *Проблемы эндокринной патологии*. 2015;2(52):22–27. eLIBRARY ID: 29437575
4. Жук Е.А. Оценка риска развития сахарного диабета по шкале FINDRISC у женщин, страдающих бронхиальной астмой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(S1):73. eLIBRARY ID: 37242191
5. Кушникова И.П., Рыбалка О.О. Клиническая значимость цитокинов у больных бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Академический журнал Западной Сибири*. 2015;11(4):68–69. eLIBRARY ID: 24303443
6. Viardot A, Grey ST, Mackay F, Chisholm D. Potential antiinflammatory role of insulin via the preferential polarization of effector T cells toward a T helper 2 phenotype. *Endocrinology*. 2007;148(1):346–53. doi: 10.1210/en.2006-0686
7. Лазуткина Е.Л., Лазаренко Л.Л., Бардов В.С. Показатели гуморального и клеточного иммунитета у больных бронхиальной астмой. Сб. трудов XXVI Нац. Конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 2016: 33–34. ISBN 978-5-901450-13-0.
8. Иванов В.А., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Шестакова Н.Э., Быстрова А.А., Трофимов В.И. Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета: синергизм или антагонизм? *Пульмонология*. 2014;6:103–107. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-103-107.
9. Кобылянский В.И., Бабаджанова Г.Ю., Сунцов Ю.И. Изучение связей между хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой и сахарным диабетом II типа. *Клиническая медицина*. 2009;12:40–43. eLIBRARY ID: 13086082

Информация об авторе

Скиба Татьяна Анатольевна, доцент кафедры внутренней медицины, пульмонологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет им. Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия; pobedonna.tatiana@yandex.ru

Information about the author

Tatiana A. Skiba, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Pulmonology and Allergology, Lugansk State University n. a. St. Luke, Lugansk, Russia; pobedonna.tatiana@yandex.ru

Получено / Received: 29.05.2023

Принято к печати / Accepted: 05.06.2023