

**ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА**

На правах рукописи

Иванов Василий Андреевич

**Клинико-патогенетические особенности бронхиальной астмы в
сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа**

14.01.04 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель
доктор медицинских наук,
доцент Сорокина Л.Н.**

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2017**

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление.....	2
Введение	3
Глава 1. Обзор литературы.....	11
1.1 Особенности клеточной регуляции при бронхиальной астме.....	11
1.2 Особенности клеточной регуляции при сахарном диабете 2 типа.....	16
1.3 Особенности клеточной регуляции при бронхиальной астме в сочетании с сахарным диабетом 2 типа	29
Глава 2. Материалы и методы.....	34
2.1 Клиническая характеристика обследованных больных.....	34
2.2 Методологическая схема.....	55
2.3 Методы исследования.....	55
2.4 Методы статистической обработки.....	59
Глава 3. Результаты проведённых исследований.....	61
3.1 Характеристика уровней IL-4 в плазме крови больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа	61
3.2 Характеристика уровней IL-6 в плазме крови больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа	91
3.3 Характеристика уровней IL-17 в плазме крови больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа	109
3.4 Характеристика уровней IL-10 в плазме крови больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа	124
3.5 Характеристика уровней IFN-γ в плазме крови больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа	139
Глава 4. Обсуждение полученных результатов.....	156
Выводы.....	173
Практические рекомендации.....	175
Список сокращений	176
Список литературы	177

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Бронхиальная астма (БА) и сахарный диабет 2 типа (СД2), несмотря на появление и разработку новых современных методов в диагностике и лечении этих распространенных в терапии заболеваний, увеличение эффективности и безопасности лекарственных препаратов, по-прежнему, остаются главнейшими вопросами в современной медицине и терапии и имеют высокую социальную и экономическую значимость (GINA, 2016; International Diabetes Federation, 2013). Кроме того, по данным различных источников [4, 19], продолжается рост заболеваемости бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа, нарастает их распространенность, как в России, так и в других странах; сохраняется, по-прежнему, достаточно высокой инвалидизация, а также, смертность от этих хронических заболеваний [4, 18].

Важно отметить, что неуклонно растет и число больных с сочетанием БА и СД2. При этом СД2 может являться не только фактором риска сердечно-сосудистой смерти, но и усугублять тяжесть течения хронических респираторных заболеваний и, в частности, бронхиальной астмы.

Несмотря на многочисленные исследования, показавшие существенную, и, по-видимому, ключевую роль иммунного воспаления, нарушений клеточной сигнализации и развития цитокинового дисбаланса как при бронхиальной астме [14], так и при СД2 [107] в отдельности, данные литературы о роли этих нарушений у больных с сочетанием БА с сахарным диабетом типа 2 малочисленны и противоречивы, а в отечественной литературе – вообще отсутствуют.

Эта ситуация ведет к необходимости разрабатывать современные подходы к изучению вопросов диагностики у больных с сочетанием БА и сахарного диабета типа 2, с основательным всесторонним анализом и поиском у таких больных общности и различий патогенетических механизмов, взаимосвязи и взаимовлияния этих распространенных

патологических состояний: бронхиальной астмы и сахарного диабета типа 2 [6].

Изучение механизмов развития бронхиальной астмы и сахарного диабета типа 2 в отдельности дает основания полагать, что важную роль в патогенезе играет изменение клеточной сигнализации за счет нарушения цитокинового баланса экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов.

Степень разработанности темы

В последнее время активно разрабатывается цитокиновая теория развития сахарного диабета 2 типа, заключающаяся в формировании сдвигов баланса про- и противовоспалительных цитокинов в сторону нарастания пула провоспалительных и снижения сигнализации противовоспалительных цитокинов у больных с ожирением в рамках постепенно развивающегося метаболического синдрома [107]. При наличии сахарного диабета 2 типа (в отсутствие бронхиальной астмы) обнаружено достоверное повышение уровней экспрессии IL-1 α , IL-6, IL-17, IL-18 и снижение IL-4, IL-10.

Это ведет к нарушению транспорта глюкозы в клетку на фоне повышенной экспрессии негативных регуляторов транскрипции генов SOCS1, SOCS3 [141], с последующим нарушением углеводного обмена и нарастанием в организме концентрации продуктов повышенного гликирования (AGEs-продуктов), одним из которых является распространенный в клинической практике маркер – гликированный гемоглобин. В итоге, AGEs-продукты приводят к развитию осложнений СД2 с последующей инвалидизацией [34].

В то же время, у больных бронхиальной астмой роль нарушений мембранно-рецепторных изменений и цитокиновой сигнализации показана достаточно давно и хорошо известна [10, 29]. При анализе данных литературы, посвященных бронхиальной астме без сочетания с сахарным диабетом 2 типа, прослеживается связь наличия заболевания с увеличением уровней экспрессии цитокинов IL-1 β , IL-4, IL5, IL13, TNF- α . Так, IL-4 и IL-

13, индуцируя активацию STAT6 [12], стимулирует SOCS1 и SOCS3, с последующим торможением сигнальных путей TNF- α и IFN- γ [23]. Также SOCS3 может регулировать IL-6 и IL-10. Этот негативный регулятор может нарушать дифференцировку Th1-клеток [79]. SOCS1 может нарушать сигнализацию IL-4 и стимулировать IFN- γ -путь, что поддерживает баланс сигнальных путей IFN- γ и IL-4 на альтернативной основе [103; 55]. SOCS1 может также приводить к угнетению IL-13-пути в бронхолегочной системе [95].

В связи с широкой распространенностью, продолжающимся изучением механизмов патогенеза бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа, становится актуальным изучение цитокиновой сигнализации при сочетании этих заболеваний у одного больного. Тем более что постепенно развивающийся цитокиновый дисбаланс в той или иной степени присутствует как при бронхиальной астме, так и при сахарном диабете 2 типа и может прогрессировать во времени и способствовать нарастанию метаболических нарушений. Описываемый непрерывный и развивающийся во времени процесс взаимосвязи и взаимозависимости иммунных и метаболических нарушений может быть охарактеризован как иммуно-метаболический континуум, который может рассматриваться как в научных, так и в практических целях, наряду с другими континуумами, такими, как сердечно-сосудистый, кардиоренальный, кардиопульмональный [11].

Что касается клинических аспектов сочетания бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа, то имеются данные об увеличении количества госпитализаций пациентов, имеющих сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа, независимо от другой сопутствующей патологии. Также было показано, что пациенты с дыхательной недостаточностью чаще имеют нарушение толерантности к глюкозе [65]. При этом у них наблюдалось уменьшение симптомов бронхиальной астмы после назначения пиоглитазона. Ранее было обнаружено, что беременные женщины, страдающие бронхиальной астмой, имеют повышенный риск возникновения

гестационного сахарного диабета по сравнению с беременными без бронхиальной астмы, однако большие проспективные исследования молодых женщин не нашли какой-либо связи между бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа [118]. Причины такого противоречия до настоящего времени не известны.

Многочисленные работы, посвященные изучению биологической роли IL-10, указывают на его противовоспалительную активность, реализующуюся через активацию гетеродимерного рецептора (IL-10R1, IL-10R2), с последующей внутриклеточной активацией сигнальной системы JAK/STAT. Это приводит к выраженным изменениям в профилях экспрессии различных иммуномодуляторных генов [14], увеличению экспрессии сигнальных молекул с противовоспалительной активностью, таких как IL-1R1 - антагонист рецептора IL-1, растворимый рецептор TNF- α , и IL-27 – один из активаторов пула T-регуляторных лимфоцитов.

Существуют противоречивые данные о превалировании Th2 дисбаланса в патогенезе сахарного диабета 2 типа, что может позволить установить, вероятно, общие механизмы патогенеза с бронхиальной астмой. При этом следует отметить, что патогенетические механизмы, лежащие в основе бронхиальной астмы в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, остаются недостаточно изученными, а в отечественной литературе они практически отсутствуют. Мы полагаем, основываясь на результатах предыдущих исследований [5], что изучение цитокиновой сигнализации позволит определить роль исследуемых нами цитокинов в патогенезе этих двух заболеваний - бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа и, вероятно, поможет в анализе клинических особенностей течения бронхиальной астмы в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

Цель работы

Установить клиничко-патогенетические особенности бронхиальной астмы в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

Задачи

1. Определить изменение профилей экспрессии цитокинов при сахарном диабете 2 типа и бронхиальной астме (АБА, НАБА) в отдельности и при их сочетании в сравнении с контрольной группой.
2. Выявить изменения результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований, характерных для бронхиальной астмы (АБА, НАБА) в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и оценить характер этих нарушений по сравнению с остальными обследованными группами и группой контроля.
3. Оценить уровни IL-17, IL-10, IL-6, IL-4, TNF- α , IFN- γ в фазе ремиссии и обострения БА (АБА, НАБА) и при различной степени тяжести заболевания, как в отсутствие, так и при сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Научная новизна

– Впервые установлены клинико-патогенетические особенности и цитокиновый спектр при неаллергической бронхиальной астме в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, по сравнению с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа в отдельных группах.

– Впервые проведено комплексное исследование цитокинового спектра в плазме периферической крови у больных с сочетанием неаллергической бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа и выявлены его особенности в сравнении с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа в отдельных группах.

– Впервые охарактеризован спектр изменений уровней противовоспалительных (IL-4, IL-10) и провоспалительных (IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-17) цитокинов, участвующих в патогенезе заболеваний у больных с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа и показана их связь с клиническими особенностями заболевания и функциональными показателями легких.

– Впервые установлены про- и противовоспалительные особенности сигнализации IL-4, IL-10, IL-6, IL-17, IFN- γ , TNF- α у больных с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа в зависимости от выраженности процесса гликирования.

– Впервые показан многоплановый характер изменений цитокиновой сигнализации IL-4, IL-10, IL-6, IL-17, IFN- γ , TNF- α при сочетании неаллергической бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа и установлено нарушение баланса уровней этих цитокинов в сравнении с неаллергической бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа в отдельных группах и в зависимости от степени выраженности процесса гликирования.

Практическая ценность работы

- Разработан комплексный подход к анализу изменений уровней цитокинов в плазме периферической крови у больных с сочетанием неаллергической бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа, что позволит оценить степень нарушения цитокинового баланса, и может послужить дополнительным аргументом к выбору лечебного подхода с использованием современной антицитокиновой терапии.

- Нами установлены взаимосвязи уровней цитокинов с функциональными показателями легких и выраженностью процессов гликирования, что может иметь практическое значение в прогнозировании течения бронхиальной астмы у больных с сочетанием НАБА с сахарным диабетом 2 типа в клинически сложных случаях.

Методология и методы исследования

Методология данного исследования включает комплексный анализ цитокинового спектра ключевых цитокинов, играющих роль, как в патогенезе бронхиальной астмы, так и сахарного диабета 2 типа, а именно: противовоспалительных (IL-4, IL-10), провоспалительных (IL-6, IFN- γ , TNF-

α , IL-17) цитокинов и СРБ во всех обследованных группах: контрольная группа (практически здоровых лиц) АБА, НАБА, сахарный диабет 2 типа, НАБА в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, НАБА в сочетании с нарушенной толерантностью к глюкозе с последующим сравнением этих групп с контрольной группой и между собой для выяснения особенностей цитокинового профиля у больных с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа.

Моделью для исследования в описанных ниже методиках выбраны цитокины плазмы периферической крови.

Определение концентрации IL-4, IL-10, IL-6, IL-17, IFN- γ , TNF- α проводилось методом иммуноферментного анализа по стандартным протоколам проведения оценки уровней цитокинов с помощью коммерческих наборов («ВекторБест» и «Цитокин», Россия) на спектрофотометре StatFax[®] 303Plus.

Экспрессию белка негативного регулятора транскрипции генов SOCS1, транскрипционных факторов T-bet и GATA-3 исследовали методом иммуноблоттинга в соответствии с методикой ECL Western blotting protocols (Amersham).

С целью выяснения клинических особенностей течения исследуемых заболеваний (БА и СД2), функциональных показателей легких, выраженности нарушений углеводного обмена и активности процесса гликирования во всех обследованных группах больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа проводилось сопоставление клинико-лабораторных и инструментальных данных с уровнями исследуемых цитокинов, в связи с чем выполнялось комплексное функциональное обследование легких (в отделении функциональной диагностики №2 клиники НКИЦ ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова), определение уровней глюкозы, гликированного гемоглобина, инсулина и С-пептида .

Положения, выносимые на защиту

1. Для сочетания бронхиальной астмы (НАБА) и сахарного диабета 2 типа характерно формирование иммунно-метаболического континуума – дисбаланса экспрессии про- (IL-6, IFN- γ , TNF- α и IL-17), противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, способствующих развитию и персистенции метаболических нарушений.
2. Для сочетания бронхиальной астмы (НАБА) и сахарного диабета 2 типа патогенетически значимым является снижение уровня IL-4 и, возможно, его гликирование.
3. Изменение цитокинового баланса при сочетании НАБА и сахарного диабета 2 типа сопровождается изменением (ухудшением) функциональных показателей легких на фоне нарушений углеводного обмена и процессов повышенного гликирования.

Апробация работы

Полученные результаты были изложены на 25-м Конгрессе ERS (European Respiratory Society) в Амстердаме (Нидерланды) в 2015 году; на 24 Конгрессе ERS (European Respiratory Society) в Мюнхене (Германия) в 2014 году; 23 Конгрессе ERS (European Respiratory Society) в Барселоне (Испания) в 2013 году; на 22-ом Конгрессе ERS (European Respiratory Society) в Вене (Австрия) в 2012 году; “Булатовских чтениях” (Санкт-Петербург, 2013); на 26-м Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания в Москве в 2016 году; на 25-м Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания в Москве в 2015 году; на 24-м Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания в Москве в 2014 году.

По материалам диссертации выполнена публикация 16 печатных работ, представленных 8 статьями в периодических изданиях, рекомендованных ВАК.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Раздел 1.1. Особенности клеточной регуляции при бронхиальной астме

Распространенность бронхиальной астмы (БА) увеличилась за последние десятилетия и продолжает расти [18]. Некоторые эндокринные нарушения, включая диабет и ожирение, были идентифицированы как важные факторы, влияющие на распространение и тяжесть течения бронхиальной астмы.

Баланс системы противо- и провоспалительных определяет степень выраженности воспаления в дыхательных путях, а также, тяжесть течения БА. Анализ взаимосвязи между клинико-функциональными параметрами и степенью выраженности воспаления, определяемого по уровню цитокинов в плазме периферической крови, приобретает большое значение для оценки противовоспалительного эффекта проводимой терапии, своевременного пересмотра объема противоастматической терапии, разработки инновационных подходов к лечению и прогноза заболевания.

Общеизвестно, что наибольшая роль среди цитокинов в формировании БА принадлежит IL-4, который продуцируется различными клетками, является основным продуктом Т-хелперов 2 типа (Th2), а также выполняет роль медиатора предшественников Th2 [133]. Вторым, не менее важным агентом, является IL-13, обладающий сходной биологической активностью с IL-4. Развитие модели экспериментальной БА у мышей, дефицитных по гену IL-13, не приводило к формированию гиперреактивности бронхов и развитию фиброза легких на фоне присутствия IL-4 и IL-5 в достаточно высоких концентрациях. IL-4, по-видимому, важен для инициации иммунного ответа и поляризации Т-хелперных клонов по типу преимущественной активации Th2, тогда как IL-13 имеет большее значение в развитии клинических симптомов и эффекторной фазы аллергического воспаления. Целый ряд экспериментов свидетельствует о взаимосвязи БА и

активации Th2 у человека. Так у больных БА, как было установлено [133], определялось повышение в бронхоальвеолярной жидкости уровней Th2 цитокинов (IL-13, IL-5, IL-4), концентрации которых коррелировали с содержанием эозинофилов в крови и лаважной жидкости, выраженностью симптомов заболевания и уровнем IgE. Таким образом, у больных БА как в периферической крови, так и в ткани легких продемонстрирована активация Th2 с увеличением уровней цитокинов, секретируемых ими [133].

В ряде исследований предпринимались попытки изучить роль Th1 и цитокинов, синтезируемых ими, в иммунопатогенезе БА. В экспериментальных моделях у животных, у больных БА в ткани легких и лаважной жидкости обнаружено увеличение содержания цитокинов Th2: IL-13, IL-5, IL-4, а также Th1 – IFN- γ [129]. В результате подобных исследований получены противоречивые данные, которые можно разделить на 2 группы. С одной стороны, приведенные выше результаты исследований взаимосвязи аллергии и уровней продукции IFN- γ у детей свидетельствуют о возможном протективном значении повышенного синтеза цитокинов Th1 в развитии аллергических заболеваний. Тогда как с другой стороны, имеется ряд данных о возможном участии IFN- γ в поддержании аллергического воспаления в тканях, когда он действует совместно с Th2 цитокинами: IL-13, IL-5 и IL-4. У больных БА продукция как IL-5, IL-4, так и IFN- γ лимфоцитами лаважной жидкости и уровни IFN- γ в сыворотке периферической крови оказались повышены и коррелировали с тяжестью клинических проявлений заболевания [129].

Таким образом, вероятно, Th1 цитокины, в частности IFN- γ , могут усилить выраженность воспаления в различных тканях, особенно, на фоне уже сформировавшегося процесса. Регуляторные нарушения в иммунной системе, приводящие к развитию БА, видимо, могут быть объяснены сдвигом баланса в сторону активации Th2 и повышенного синтеза соответствующих цитокинов. Однако, дальнейшее формирование клинических симптомов и

поддержание аллергического воспаления может зависеть от и Th1, и Th2 цитокинов [129].

В настоящее время известно 3 типа регуляторных Т-лимфоцитов (Treg): 1) CD4+CD25+Foxp3+ Treg, оказывающие иммуносупрессивное действие посредством синтезируемого ими IL-10; 2) секретирующие TGF-β 3) Th17 клетки, секретирующие IL-17, IL-22, IL-27 и т.д.

Один из активно обсуждаемых механизмов дисрегуляции в развития аллергии связан с Т-регуляторными CD4+CD25+Foxp3+ лимфоцитами. Этот тип Treg выполняет функции контроля гиперреактивности иммунной системы и составляет до 10% лимфоцитов в периферической крови. У дефицитных по гену транскрипционного фактора Foxp3 мышей наблюдалась полиорганная воспалительная реакция с развитием эозинофилии, значительным увеличением уровня IgE в плазме, аллергического воспаления верхних дыхательных путей, и дисбалансом синтеза цитокинов за счет отсутствия контроля за гиперпродукцией цитокинов Th2 [1].

Классификация цитокинов, которые потенциально участвуют в патогенетических механизмах БА представляет сложности, из-за их плеiotропной природы и перекрывающихся свойств. С учетом современного понимания патогенеза БА, они могут быть сгруппированы следующим образом [40]:

- 1) Лимфокины: IL-2, IL-4, IL-3, IL-5, IL-13, IL-15, IL-17, IL-16.
- 2) Про-воспалительные цитокины: IL-1, TNF, IL-6, IL-11, GM-CSF, SCF.
- 3) Анти-воспалительные цитокины: IL-10, IL1Rα, IFN-, IL-12, IL-18.
- 4) Хемотаксические цитокины (хемокины): RANTES, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5, MIP-1α, эотаксин, IL-8.
- 5) Факторы роста: PDGF, TGF-А, FGF, EGF, IGF.

Первичные сигналы, которые активируют Th2-клетки, до настоящего времени не совсем известны, но предполагается, что оно может быть связаны с представлением определенной группы антигенов в присутствии

соответствующих цитокинов. Дендритные клетки по своим свойствам идеально подходят, чтобы служить основным связующим звеном между иммунной системой и внешними аллергенами. Костимуляторные молекулы на поверхности антигенпрезентирующих клеток, в частности, B7.2 / CD28 взаимодействие, может привести к пролиферации Th2 клеток с последующей экспрессией IL-4 и синтезом IgE В-лимфоцитами, которые трансформируются при этом в плазматические клетки [23].

Другие цитокины, в том числе TNF- α и IL-6 также могут иметь важное значение. Развитие тучных клеток из клеток костного мозга представляет собой процесс созревания с участием факторов роста и цитокинов, таких как фактор стволовых клеток (SCF) и IL-3. Тучные клетки бронхоальвеолярного лаважа при БА показывают повышенное высвобождение медиаторов, таких, как гистамин, цитокины IL-4 и IL-5 [25, 26].

Кроме того, IL-4 является очень важным в стимулировании дифференцировки предшественников CD4⁺ Th0 в Th2-подобные клетки. Дифференцировка, миграция и патофизиологические эффекты эозинофилов могут быть реализованы через эффекты GM-CSF, IL-3, IL-5 и некоторые хемокины, такие как эотаксин [16, 31-33, 153]. IL-5 и эотаксин также вызывают мобилизацию эозинофилов и предшественников эозинофилов [37, 38].

В последнее время появляются новые факты о значимости сигнальной системы JAK-STAT (Janus kinases — signal transducer and activator of transcription) в развитии аллергических (в том числе БА) и целого ряда аутоиммунных заболеваний. Это важно, учитывая, что для разработки лечебных «стратегий будущего», требуется знание и понимание тонких механизмов аллергической патологии, в основе которых лежат нарушения клеточной сигнализации [14]. JAK-STAT путь или система, состоящая из сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции (STAT) и Янус-киназы (JAK), передает информацию через трансмембранные рецепторы без участия вторичных мессенджеров от внеклеточных полипептидных сигналов

непосредственно к промоторам генов-мишеней в ядре. Передача внеклеточных сигналов происходит при этом на цитокиновые рецепторы. Связываясь с этими рецепторами, цитокины могут активировать различные пути сигнальной трансдукции, включая митоген-активированный протеинкиназный и фосфоинозитид 3'-киназный. Однако, лучше понимать эффекты цитокинов позволяет открытие нового семейства тирозинфосфорилированных транскрипционных факторов, семейства сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции [12, 135]

Учитывая важную роль семейства SOCS-белков в регуляции функций иммунной системы, становится ясным, что дефицит его компонентов будет приводить к различным иммунопатологическим процессам, таким как аутоиммунные (аутоиммунный увеит, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, онкологические заболевания и т.д.) и аллергические заболевания (аллергический дерматит, бронхиальная астма и т.д.), в основе которых лежит сдвиг дифференцировки в сторону Т хелперов (Th) 1-го и 2-го типов соответственно.

В последние годы стало известно, что SOCS-белки могут играть важную роль в нецитокиновой передаче сигналов, включая сигнальные пути, активируемые лептином, гормоном роста и пролактином [3, 100], однако эти данные требуют дальнейшего уточнения.

Показано, что SOCS-белки активно участвуют в контроле дифференцировки, определяя регуляцию цитокинового спектра сигналов (рис. 4). Так, SOCS3 имеет повышенную экспрессию в Th2, а его присутствие в Th0 препятствует дифференцировке в Th1. Открыто существование сильной корреляции между экспрессией SOCS3 и аллергической патологией с участием Th2. Более того, у SOCS3-трансгенных мышей выявлено нарастание гиперчувствительности бронхов и повышение Th2 ответа за счет преимущественного ингибирования IL-12-индуцированной Th1-дифференцировки под действием SOCS3 [102]. В противоположность, ген SOCS5 экспрессирован в Th1 и способен нарушать Th2-дифференцировку.

CIS белок – еще один представитель этого семейства. Фенотип CIS трансгенных мышей оказался сходным с таковым у STAT5A и STAT5B knockout-мышей, что указывает на решающую роль CIS белка в негативной регуляции функций STAT5.

Заслуживает внимания, что SOCS регуляторы специфически влияют на кинетику завершения JAK–STAT сигнализации, но не оказывают действия на инициирование процесса или его интенсивность. Результатом этого является то, что в отсутствие SOCS белков наблюдается пролонгирование активации STAT-белков, индуцированной цитокинами, что может, в свою очередь, вести к изменению цитокинового ответа.

Раздел 1.2. Особенности клеточной регуляции при сахарном диабете 2 типа

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

В настоящее время отмечается неуклонный рост заболеваемости СД во всех возрастных и этнических группах. Среди пациентов с СД в возрасте 20 – 44 лет обозначилась особая группа пациентов с латентным аутоиммунным диабетом взрослых (latent autoimmune diabetes mellitus in adults - LADA) [3, 112]. К моменту постановки диагноза СД у этих больных, как правило, сохраняется значительный уровень остаточной секреции инсулина.

Исследование DCCT (1993г.) свидетельствует, что при аутоиммунном СД даже минимальная остаточная секреция С-пептида ассоциирована с лучшим метаболическим контролем заболевания [4, 16, 17].

Таблица 1.1. - Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013) [4].

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Норма		
Натощак и Через 2 часа после ПГТТ	< 5,6	< 6,1
	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет		
Натощак** или Через 2 часа после ПГТТ** или Случайное определение***	≥ 6,1	≥ 7,0
	≥ 11,1	≥ 11,1
	≥ 11,1	≥ 11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется) и Через 2 часа после ПГТТ	< 6,1	< 6,1
	≥ 7,8 и < 11,1	≥ 7,8 и < 11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак и Через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 6,1 и < 7,0
	< 7,8	< 7,8
Норма у беременных		
Натощак и Через 1 час после ПГТТ и Через 2 часа после ПГТТ		< 5,1
		< 10,0
		< 8,5
Гестационный сахарный диабет		
Натощак или Через 1 час после ПГТТ или Через 2 часа после ПГТТ		≥ 5,1 и < 7,0
		≥ 10,0
		≥ 8,5 и < 11,1

* Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы.

**Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами. Диагноз гестационного СД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии.

*** При наличии классических симптомов гипергликемии.

Известно, что воспаление, приводящее к дисфункции и гибели β-клеток в островке Лангерганса, является морфологическим субстратом СД1. Это воспаление имеет аутоиммунный характер (аутоиммунный инсулит, АИ) и вызывает гибель β-клеток как в результате некроза, так и апоптоза [100, 130]. Т-лимфоциты играют важную роль в инициации и развитии аутоиммунного

процесса [137]. При этом основная роль принадлежит CD4-лимфоцитам, преимущественно Th1 профиля и цитотоксическим CD8-лимфоцитам [57].

Как известно, важную роль в индукции и поддержании иммунологической толерантности играют цитокины. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют считать, что медленное повреждение β -клеток при LADA является не случайным, и отражает отличные от механизмов развития классического СД1 патогенетические особенности функционирования Т-клеточного звена иммунитета [67]. При этом вклад в сохранение иммунологической толерантности к клеткам островкового аппарата поджелудочной железы и его повреждение от каждого компонента цитокиновой сети, остается до конца не выясненным.

Установлено, что имеет место снижение продукции IL-4 у больных СД2 по сравнению с практически здоровыми лицами [107]. Кроме того, было показано, что, по сравнению с пациентами с СД1, более высокая базальная продукция IL-4 мононуклеарными лейкоцитами отмечалась у больных LADA и СД2. ФГА-стимулированная продукция IL-4 при СД1 была достоверно ниже чем при LADA и СД2. Это, вероятно, отражает патогенетические особенности, отличные от механизмов развития СД1 и определяющие медленное повреждение β -клеток при этом заболевании, от механизмов развития СД2, а также, функционирования Т-клеточного звена иммунной системы при LADA, что фенотипически приближает LADA к СД2 [35].

Также было достоверно показано более высокое содержание IL-10 в супернатантах у больных, страдающих LADA; менее высокое – при СД2; и наименьшее – у больных СД1 [35].

Наиболее высокий уровень ФГА-стимулированной продукции IL-10 отмечался у больных LADA и СД2, минимальный – у больных СД1. Низкий уровень базальной и ФГА-стимулированной продукции IL-10 при СД1 свидетельствует в пользу Th-1 поляризации иммунного ответа [16]. Тогда как высокий уровень базальной и ФГА-стимулированной продукции IL-10 мононуклеарными лейкоцитами при LADA, вероятно, свидетельствует о

повышении супрессорной активности моноклеарных лейкоцитов, которая, возможно, имеет протективное значение в отношении аутоиммунной деструкции β -клеток и детерминирует постепенное развитие клинических симптомов инсулиновой недостаточности.

При исследовании роли IFN- γ в патогенезе СД было выявлено снижение его концентрации в плазме крови у больных СД2 по сравнению с LADA и контрольной группой [140].

Что касается СД2, то многие годы считалось, что он относится к заболеваниям, в основе которых лежат метаболические нарушения. Однако в последнее время стали появляться сведения, свидетельствующие о том, что существенную роль в патогенезе этого заболевания также могут играть иммунные нарушения, приводящие к развитию цитокинового дисбаланса противо- и провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α , IL-17, IL-4, IL-10), а также к повышению фибриногена и СРБ и, как следствие, нарушению регуляции сигнальных путей.

В этой связи, необходимо более подробно остановиться на особенностях клеточных сигнальных путей при СД2. Одна из наиболее изученных сигнальных систем - JAK-STAT сигнальная система. Структурная и функциональная организация этой системы, а также ее изменения при некоторых видах патологии, изложены в целом ряде обзоров последних лет [14, 153]. JAK-STAT сигнальная система состоит из Янускиназы (JAK) и сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции (STAT) и представляет собой сигнальный путь, функцией которого является передача информации через трансмембранные рецепторы от внеклеточных цитокиновых сигналов, далее к промоторам генов в ядре. Этот путь сигнализации обеспечивает активацию экспрессии белков и является одним из главных сигнальных путей в системах вторичных мессенджеров, проводящих внеклеточные сигналы к молекулам-мишеням в цитоплазме или ядре.

В лейкоцитах и, в частности, мононуклеарах активность JAK-STAT системы наиболее выражена, и поэтому считается, что она максимально вовлечена в регуляцию иммунной системы [102].

Цитокины играют важную роль в дифференцировке, росте и функционировании лимфоидных и миелоидных клеток. Некоторые из цитокинов, включая интерфероны, ростовые факторы гемопоэза, интерлейкины, активируют JAKs: JAK1, JAK2, JAK3 и Тук2, связанные с их специфическими рецепторами. Деятельность JAK-STAT системы схематично выглядит следующим образом.

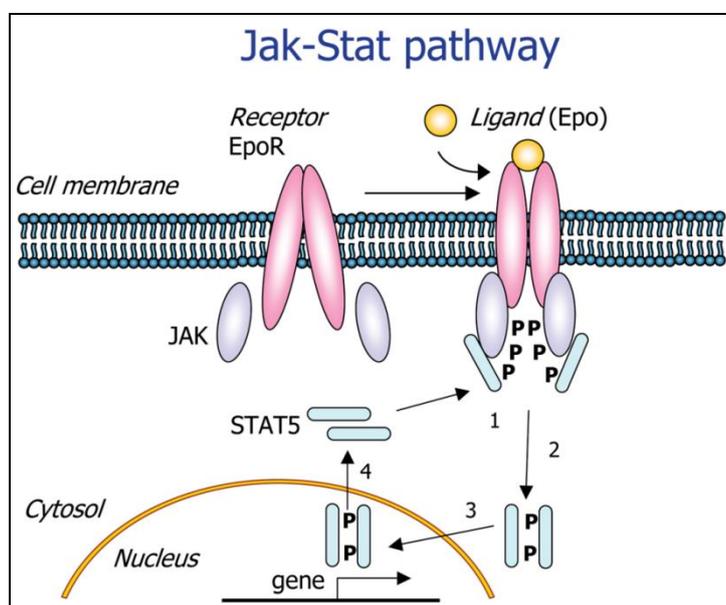


Рисунок 1.1. - Лиганд (цитокин) связываясь с рецептором активирует рецептор-ассоциированные JAKs, создавая локус связывания для молекул STAT, которые затем фосфорилируются. Активированные SH2-фосфотиризин-STAT-димеры перемещаются в ядро, где они активируют транскрипцию, взаимодействуя со специфическими генами-промоторами [77].

Активированные JAK-киназы фосфорилируют домен эндоплазматического рецептора, создавая стыковочные сайты для SH2-домен-содержащих сигнальных белков. Молекулы STAT-белков, имеющие SH2-домен, взаимодействуют с активированными JAK-киназами, запуская процесс димеризации, образования гомодимеров STAT-белков. Активированные STAT-димеры накапливаются в цитоплазме и

перемещаются в ядро клетки, где связываются с генами-промоторами, запуская транскрипцию специфического белка (Рис.1.1).

Следует подчеркнуть, что компоненты альтернативных сигнальных путей могут сами выступать в роли регуляторов. Так, например, транскрипционные факторы (STAT6, GATA3) могут препятствовать реализации эффектов иных транскрипционных факторов (NF-κB, T-bet) за счет конкурентного связывания с определенными сайтами ДНК; или избыточная продукция какого-либо цитокина может приводить, по механизму отрицательной обратной связи, к торможению его дальнейшего синтеза и. т. д.

Скоординированная работа различных сигнальных систем, в частности JAK-STAT сигнальной системы, с другой стороны, невозможна без существования специальных регуляторных агентов и структур, большинство из которых являются белками.

Регуляция JAK-STAT сигнальной системы включает следующие компоненты цитокиновой сигнализации: транскрипционные репрессоры PIAS (протеиновые ингибиторы активированных STAT), SOCS (белки-супрессоры цитокиновой сигнализации), PTP (протеиновые тирозин фосфатазы). Преобразование и деградация компонентов JAK-STAT сигнальной системы изображены на рисунке 1.2. [98]

SOCS, CIS – белок-супрессор цитокиновой сигнализации. PTP – протеиновая тирозинфосфатаза. PIAS – протеиновый ингибитор активированного STAT. Ub – убиквитин [98].

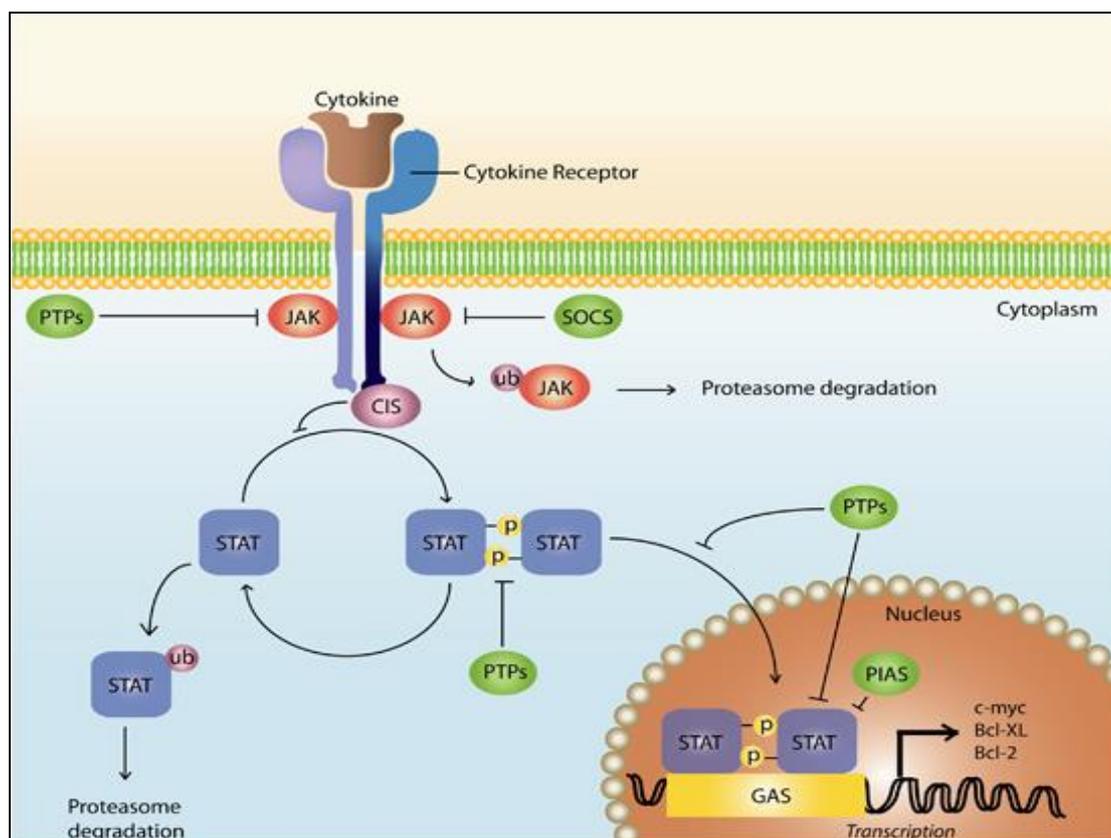


Рисунок 1.2. - Активация и негативная регуляция JAK-STAT-сигнальной системы (Morales J.K., Falanga Y.T., Decrcynki A. et al., 2010) [98].

Изучение системы SOCS-белков представляется наиболее актуальным для понимания механизмов развития иммунологических, ревматологических, онкологических и, что особенно важно, пульмонологических воспалительных заболеваний.

Одним из представителей семейства SOCS белков является SOCS1, который ингибирует сигнализацию таких цитокинов, как GM-CSF, IL-3, IL-2 и IFN- γ и др. посредством связывания SH2-доменом непосредственно с доменом JAK2. Исходно SOCS1 был открыт как ингибитор функционирования и фосфорилирования янус-киназ. Позднее показано, что он также участвует в протеасомном каскаде, механизмах деградации различных сигнальных молекул. Экспрессия SOCS1 может регулироваться на уровне на уровне транскрипции, трансляции и самого белка. Исследования мышей, дефицитных по SOCS1 объясняют роль этого белка

как модулятора действия IFN- γ , который важен для нормального выживания и послеродового роста [147].

Сигнал от IL-4 передаётся с помощью белка STAT6 через JAK-STAT систему: IL-4R α ассоциирована с Jak1, γ C связана с Jak3 [78]. Также проведение сигнала возможно через IRS-2-путь (путь субстрата инсулинового рецептора 2) [78]. Этот механизм передачи сигнала IL-4 опосредован системой субстратов инсулинового рецептора (IRS) [74]. При этом Jak1 и Jak3 фосфорилируют IRS-1 и IRS-2, приводя к активации фосфоинозитол-3-киназы (PI3-киназы) и MAP-сигнальных путей (mitogen-activated protein pathways) [60, 150], роль которых в патогенезе сахарного диабета 2-го типа (СД2) очевидна.

Нарушение работы сигнального пути рецептора к инсулину приводит, как хорошо известно, к снижению работоспособности транспортера глюкозы GLUT-4, блокированию активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) по аминокислотному остатку Ser1177, ведя далее к понижению продукции оксида азота (NO), эндотелиальной дисфункции и сосудистому ремоделированию (утолщение комплекса интима-медиа), что является важным предиктором не только сердечно-сосудистой патологии при данном заболевании [121], но и изменению функционирования других органов и систем. Важно отметить, что при развитии и прогрессировании СД2 могут развиваться функциональные изменения в дыхательных путях. Остановимся подробнее на изменениях, которые были обнаружены у пациентов с СД в показателях функции внешнего дыхания [106].

В исследовании пациентов с СД1 было показано, что эластическое сопротивление легких было снижено при СД по сравнению со здоровыми добровольцами [106]. Авторы объясняют этот вывод воздействием СД1 на эластические структуры легких. Было также показано, что у больных СД1 диффузионная способность легких (DLCO) также была снижена. Этот эффект был приписан сосудистому повреждению легочных капилляров, связанному с диабетической микроангиопатией [16, 38, 125].

DLCO зависит от двух основных компонентов: проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны и объема микроциркуляторной сети в легких. Также было показано, что сахарный диабет часто ассоциируется с гистологическими изменениями, ответственными за снижение DLCO [134]. В частности, одним из наиболее часто описываемых гистологических изменений является утолщение легочной капиллярной базальной пластинки, которое вместе с утолщением эпителия альвеол, способствует снижению скорости диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану [134].

Используя метод аэрозольной сцинтиграфии с $^{99m}\text{TcDTPA}$, Ozsahin et al. продемонстрировали снижение проницаемости альвеолярно-капиллярной базальной мембраны у пациентов с СД без каких-либо причин для уменьшения DLCO [111]. Уменьшение альвеолярно-капиллярной проницаемости может быть вызвано избыточным отложением коллагена и эластина в легких [122]. Другие авторы подчеркивают роль неферментативного гликирования белков внеклеточного матрикса в качестве основной причины изменения метаболизма белков стромы легких [42, 43]. Гликирование белковых молекул стромы легких - процесс с формированием неферментативной модификации белков ткани за счет глюкозы - в естественных условиях, по-видимому, играет центральную роль в патогенезе диабетических осложнений.

Эти модификации, так называемые конечные продукты гликирования (AGEs – advanced glycation end products), также могут занимать важное место в патогенезе заболеваний, связанных с возрастом, влияющих на соединительную ткань, хрусталик, кровеносные сосуды, и нервы. Почти все исследования в естественных условиях были сосредоточены на СД, а не на ассоциированных с возрастом заболеваниях, так как при СД, повреждение ткани развивается в течение более короткого периода экспериментального наблюдения. Тем не менее, накопление AGE происходит за счет долгоживущих белков с возрастом [34], но происходит такой процесс крайне

медленно. Важно отметить, что накопление AGE зависит от изменения концентрации глюкозы плазмы крови и скорости процессов метаболизма.

Forgiarini et al. указал на роль местного окислительного стресса в эндотелиальной дисфункции и изменении или утолщении интерстиция легких за счет увеличения синтеза белка коллагена [53].

Таким образом, подобно тому, как и в других органах, сахарный диабет 2 типа, по-видимому, вызывает повреждение микроциркуляторной сети в легких, за счет увеличения толщины стенки сосуда. Наличие этих изменений может рассматриваться как проявление диабетической микроангиопатии. Для подтверждения этих соображений, было показано, что снижение функции легких у больных сахарным диабетом коррелирует с тяжестью других сосудистых осложнений, таких как ретинопатия и нефропатия [35, 36, 83, 122, 125].

Увеличение толщины альвеолярного капиллярного барьера и утолщение интерстиция связаны с уменьшением альвеолярного пространства и сужением легочной капиллярной сети [134]. Легочный объем капиллярной крови представляет количество крови, находящейся в контакте с вентилируемыми альвеолами. Любое изменение в легочной сосудистой сети может привести к перераспределению легочного кровообращения, что может привести к несоответствию вентиляционно-перфузионного соотношения и нарушению процесса газообмена. Существует гипотеза, объясняющая развитие легочного сосудистого повреждения формированием диабетической микроангиопатии, которая, в частности, может приводить к снижению функции легких.

Тем не менее, данные, касающиеся влияния сахарного диабета на механику дыхания и объемные показатели легких являются достаточно противоречивыми. Первоначально сообщалось, что у пациентов с СД2 наблюдается снижение показателей спирометрии [61]. Однако эти данные не были подтверждены последующими исследованиями, которые выявили нормальные объемные характеристики легких у больных СД2, не

отличающиеся от контрольной группы [76]. Также не было выявлено корреляции между показателями функции легких и уровнем гликемического контроля или длительностью СД2 [35, 36].

С другой стороны, Ниранджан et al. обнаружили значительное снижение общей емкости легких (TLC) у больных сахарным диабетом 1 типа по сравнению со здоровыми людьми [106]. Это снижение было более выраженным в подгруппе пациентов с плохим гликемическим контролем. Тем не менее, легочные объемы были выражены в абсолютных величинах, а не процентах от прогнозируемых значений. Еще одно эпидемиологическое исследование показало умеренное сокращение объема легких у больных СД2, примерно на 10% ниже по сравнению с практически здоровыми лицами [42]; значения ФЖЕЛ, ОФВ1 и ЖЕЛ, измеренные исходно, находились на нижних границах нормы, базовый ОФВ1 был < 70% от должного значения и / или ЖЕЛ была < 80% от должного значения, у больных СД2 без признаков сопутствующей патологии легких [144]. Кроме того, было установлено, что пациенты с ранее диагностированным СД2 имели более низкий ОФВ1 по сравнению с лицами без СД2 [83]. В другом исследовании показано, что значения ОФВ1 и ФЖЕЛ были значительно ниже при СД2, чем у здоровых людей [88].

Было высказано предположение о том, что гликирование белков, и, в частности, коллагена стенки бронхов, может приводить к снижению функциональных показателей легких, особенно у больных с СД2 с недостаточным гликемическим контролем [151].

В дополнение к изменениям в легочной сосудистой системе и альвеолярной капиллярной мембране, сообщалось также о паренхиматозных повреждениях легких у пациентов с СД2 [108, 109]. Так, Farina et al. установили наличие областей фиброза в легких [49]. Для того, чтобы подтвердить гипотезу о связи между СД и фиброзом легких, была предпринята попытка оценить отношение шансов СД как фактора риска

идиопатического фиброза легких, и была обнаружена корреляционная связь между этими двумя заболеваниями [62].

Кроме того, имеется предположение о том, что больные СД более восприимчивы к неблагоприятным последствиям, вызванным курением и загрязнением окружающей среды [144, 155]. Другая гипотеза состоит в том, что при БА и СД2 системное воспаление может иметь общие патогенетические механизмы. У больных СД2, системное воспаление связано с эндотелиальной дисфункцией [61], и может способствовать развитию заболеваний дыхательных путей, таких, как БА и хроническая обструктивная болезнь легких. В свою очередь, системное воспаление при хронических заболеваниях легких, может отвечать за развитие сопутствующих состояний, таких как СД2 [16] и резистентность к инсулину [62]. Таким образом, можно предположить, что воспалительные маркеры сниженной легочной функции у лиц без СД2, такие как фибриноген, СРБ [74], также связаны с развитием СД2 [63].

Гликемический контроль, как представляется, играет ключевую роль в ассоциации сниженной функции легких и СД2. В двух исследованиях, связь между уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и спирометрическими показателями была слабой или отсутствовала [80, 81, 83]. В другом перекрестном исследовании населения была обнаружена отрицательная связь между уровнем глюкозы в плазме крови и ОФВ1. При этом следует отметить, что хороший гликемический контроль может положительно влиять на функциональные показатели легких [82].

В ряде исследований изучалась функция дыхательной мускулатуры у пациентов с СД2. В исследовании пациентов с СД2 наблюдалось небольшое снижение силы дыхательных мышц, обратно пропорциональное степени гликемического контроля, выраженной уровнем HbA1c [56]. В том же исследовании, выносливость дыхательных мышц была снижена более чем у одной трети пациентов, и это снижение преобладало у пациентов с СД2, имеющих микрососудистые осложнения. Эти данные позволяют

предположить, что снижение респираторно-мышечной силы или выносливости может проявляться различными анатомическими и / или физиологическими изменениями [56]. Независимо от патогенетических механизмов, любое снижение функции дыхательных мышц может в свою очередь привести к снижению объема легких у этих пациентов.

Тем не менее, гистопатологические изменения в легких при СД2, могут быть ответственными за снижение функционального резерва легких, который, как правило, может проявляться при повышенной физической нагрузке.

Длительное динамическое наблюдение за функциональным состоянием легких у пациентов с СД2 показано в ряде исследований ускоренное снижение функции легких в процессе течения СД2. Тем не менее, в других исследованиях, основанных на длительном наблюдении больных в течение 5 и 15 лет, обнаружено снижение ФЖЕЛ и ОФВ1 как у больных СД2, так и у больных, не страдающих СД2 [42, 43]. Тем не менее, эти исследования имели некоторые ограничения. В первом из них, 125 испытуемых, у которых развился диабет за время наблюдения показали вдвое большее снижение легочной функции, чем наблюдаемые без СД2 [43]. Кроме того, в исследовании больных СД2 в течение 7 лет, обнаружено снижение ОФВ1 на 71 мл / год [63]. Это ускоренное снижение функции легких было связано с плохим гликемическим контролем и не зависело от курения. В том же исследовании, многомерный анализ данных показал, что снижение ОФВ1 было единственной переменной, в значительной степени, связанной с общей смертностью у этих больных [43]. Эти данные показывают, что дисфункция легких у больных СД2 квалифицируется в качестве важного маркера повышенного риска смертности. Периодический контроль показателей спирометрии можно было бы рассматривать в качестве важного прогностического показателя [56].

Таким образом, упомянутые выше наблюдения показали, что осложнения со стороны бронхолегочной системы, наряду с другими

осложнениями СД2, такими как нефропатия и ретинопатия, являются проявлением нарушения углеводного обмена с развитием длительной гипергликемии, с последующим нарастанием гликирования, что требует проведения дальнейших исследований

Раздел 1.3. Особенности клеточной регуляции при бронхиальной астме в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Многочисленные работы показали сильную эпидемиологическую связь, подтвержденную экспериментально, между СД2 и БА, с разнообразным набором этиологических факторов, изменениями механики легких, жировой ткани, гормонов и цитокинов [3, 15, 148].

При этом следует отметить, что имеются убедительные доказательства того, что СД2 и инсулинорезистентность тесно связаны со снижением функциональных показателей легких, характеризующихся снижением объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) при сохранении нормального их соотношения [30]. Это может быть связано с повышенным риском для развития в будущем обструктивной патологии, а также инсулинорезистентности и метаболического синдрома, развития и прогрессирования гипертонической болезни, атеросклероза и других сердечно-сосудистых событий [34, 35].

Кроме того, в ряде исследований была показана сильная положительная связь между наличием БА и инсулинорезистентностью (рисунок 1.3) [133]. Тем не менее в других работах данная корреляционная связь оказалась не значимой [88, 90]. Кроме того, гиперинсулинемия может быть связана с повышенным риском развития БА или других заболеваний бронхолегочной системы; имеются данные, что инсулин потенцировал сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей у животных [88, 90].

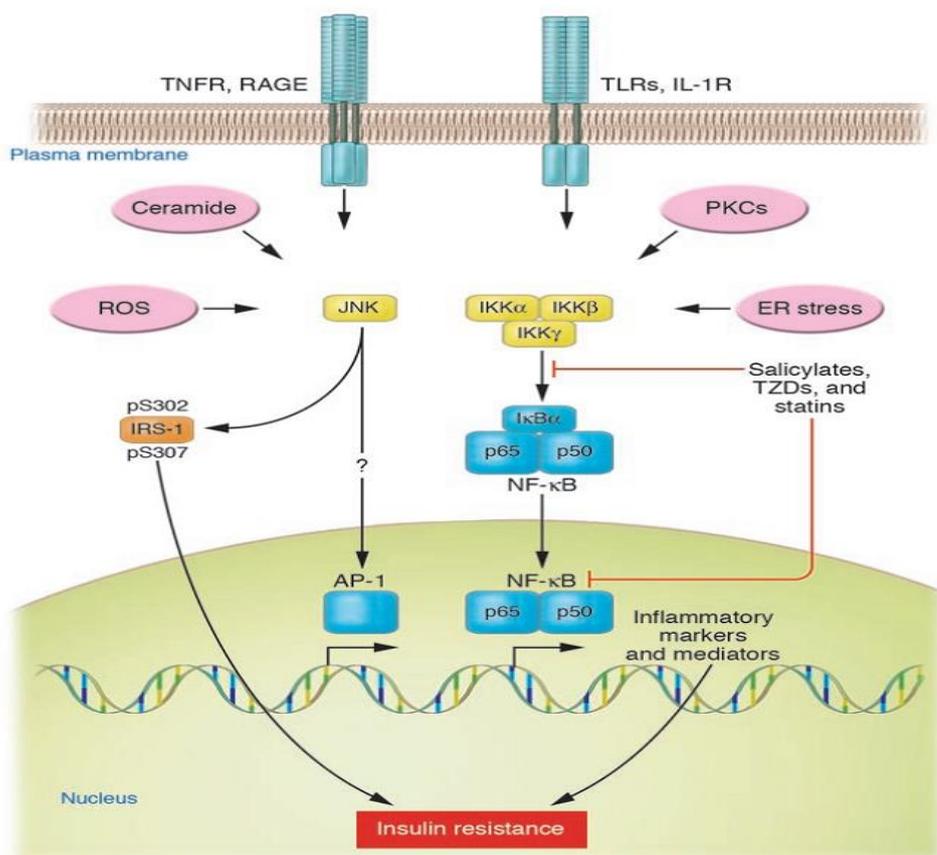


Рисунок 1.3 - Патогенетическая схема развития инсулинорезистентности [133].

Действительно, механизмы, с помощью которых инсулин влияет на респираторный тракт с формированием структурных и функциональных изменений при БА остаются малоизученными. Ранее на базе клиники госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова проводилось изучение БА как мембранно-рецепторной патологии, высказывалась гипотеза, что БА (атопическую) можно рассматривать как антидиабет [10]. Это, согласно современным представлениям, по-видимому, подтверждается на примере сахарного диабета 1 типа (СД1) и, возможно, редких форм СД2, что связано с наличием сдвига дифференцировки Th0 в сторону Th1 при СД1 [117, 129]. Ранее проводилась сравнительная характеристика аллергической БА и СД2 (использовалась ранняя классификация СД), результаты представлены в таблице 1.2.

Таблица 1.2 - Сравнительная характеристика АБА и СД2 [10].

АБА	Сахарный диабет
Редко встречается СД2 [15]	Редко встречается АБА [16]
При сочетании АБА и сахарного диабета – ухудшение течения АБА приводит к ухудшению течения СД [16]	При сочетании АБА и СД2 – улучшение течения СД приводит к ухудшению течения АБА [16]
При беременности – часто недоношенность, выкидыши	При беременности – часто переношенность, крупные плоды
Лечебный эффект контринсулярных гормонов (адреналина, глюкокортико-стероидов, глюкагона)	Лечебный эффект инсулина
Сдерживающее влияние на развитие атеросклероза [16]	Способствует развитию атеросклероза
Повышение активности блуждающего нерва	Снижение активности блуждающего нерва
Снижение гипергликемического ответа на адреналин	Повышение гипергликемического ответа на адреналин
Снижение уровня глюкозы крови	Повышение уровня глюкозы крови
Снижение содержания глюкозы в эритроцитах	Повышение содержания глюкозы в эритроцитах
Снижение уровня гликированного гемоглобина	Повышение уровня гликированного гемоглобина
Гипогликемический тип кривой глюкозотолерантного теста	Гипергликемический тип кривой глюкозотолерантного теста
Малый размер эритроцитов	Большой размер эритроцитов
Повышение деформабильности и снижение агрегации эритроцитов	Снижение деформабильности и повышение агрегации эритроцитов
Повышение специфического связывания 125 I-инсулина, повышение сродства инсулиновых рецепторов	Снижение количества рецепторов, снижение сродства рецепторов к инсулину
Снижение уровня цАМФ и повышение активности фосфодиэстеразы	Увеличение уровня цАМФ и снижение активности фосфодиэстеразы

Также изучались особенности инсулин-рецепторных взаимодействий при БА, характеристики инсулиновых рецепторов эритроцитов (число и

способность к связыванию) при помощи определения ^{125}I -инсулин специфического связывания и уровня иммуореактивного инсулина при БА. Помимо мембран эритроцитов оценивался транспорт глюкозы как последний эффекторный механизм.

Было выявлено, что уровень ^{125}I -инсулин специфического связывания был выше при atopической БА и ниже при инфекционной БА, чем у практически здоровых лиц. При БА число инсулиновых рецепторов снижалось, тогда, как их способность к связыванию увеличивалась, особенно при аллергической БА [8].

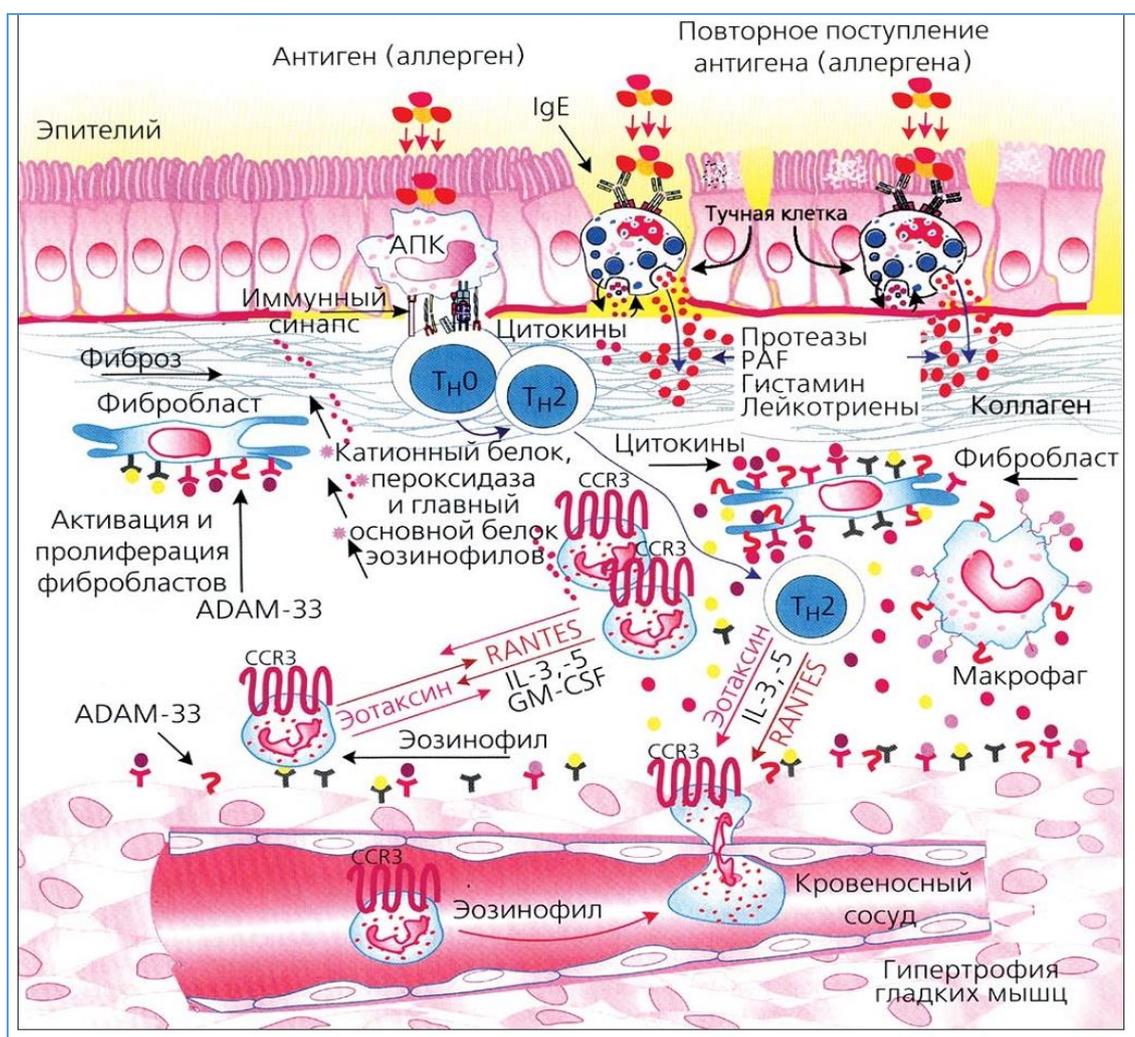


Рисунок 1.4 - Возможная патогенетическая модель повреждения и ремоделирования дыхательных путей при сочетании БА и СД2 [1].

Необходимо отметить, что АБА характеризуется обратным парадоксальным эффекторным током глюкозы наружу из эритроцитов

взамен внутреннего тока, выявленного у здоровых. У пациентов с НАБА подобных эффектов не отмечалось [8].

К настоящему времени существуют достаточно противоречивые данные, касающиеся особенностей патогенетических механизмов при сочетании БА и СД2, в связи с чем приобретает большое значение изучение профилей экспрессии цитокинов, транскрипционных факторов, иных регуляторов вне- и внутриклеточных механизмов сигнализации, что требует дальнейшего изучения.

В связи с широкой распространенностью этих двух заболеваний, возможной общностью некоторых механизмов патогенеза бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа, необходимо проводить анализ цитокиновой сигнализации при сочетании этих заболеваний у одного пациента. Важно, что длительно и непрерывно развивающийся цитокиновый дисбаланс может обнаруживаться как при бронхиальной астме, так и при сахарном диабете 2 типа, может нарастать со временем и приводить к прогрессированию метаболических нарушений (Рисунок 1.4). Этот формирующийся и развивающийся непрерывный процесс связанных между собой иммунных и метаболических нарушений можно описать как иммуно-метаболический континуум, который важно рассматривать как в научных, так и в практических целях, наряду с другими континуумами, такими, как сердечно-сосудистый, кардиоренальный, кардиопульмональный [11].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Для того чтобы решить поставленные в диссертационной работе задачи, нами были обследованы 160 человек: больных (БА) – 106 человек, больных (СД2) - 23 человека, практически здоровых – 31 человек.

Обследованные подписали форму информированного согласия, утверждённую локальным этическим комитетом. Пациентам с БА выполнялось комплексное лабораторно-инструментальное и клиническое обследование (в том числе, выполнение цитологического исследования мокроты и рентгенограммы), кожное аллергологическое тестирование с постановкой проб к разным группам аллергенов. Наряду с этим лабораторное обследование включало исследование уровней глюкозы крови, гликированного гемоглобина, инсулина, С-пептида, клинический и биохимический анализы крови.

Для оценки функционального состояния бронхолегочной системы выполняли спирометрическое исследование с регистрацией результатов ОЕЛ, ООЛ, ОФВ₁ и ЖЁЛ с определением максимальной скорости выдоха в разных точках ФЖЁЛ: ПОС, МОС50, МОС75, проводили оценку удельной проводимости (SGaw) и сопротивления бронхов (Raw).

Все указанные параметры исследовали при проведении бронхолитического теста в соответствии с критериями ATS/ERS до и после ингаляции сальбутамола (после 15 минутного ожидания) для выявления наличия бронхообструкции и ее характера (обратимая и необратимая) и выраженности.

Диагноз БА устанавливался в соответствии с критериями глобальной инициативы в диагностике, лечении и профилактике БА (GINA, 2016).

Разделение больных БА и больных СД2 по полу: 16 мужчин (12%) и 113 женщин (88%). Возраст обследованных с БА имел диапазон от 19 до 77 лет и в среднем соответствовал $M \pm \sigma$: 55,3 ± 14,1 лет. Средняя

продолжительность заболевания у обследованных пациентов составляла 15,7 лет. Наследственность по заболеванию бронхиальной астмой была отягощена у 25,6 % пациентов. Отягощённая наследственность по другим аллергическим заболеваниям обнаружена у 26,7 % пациентов с БА.

Было выделено пять групп больных. В первую группу вошло 38 пациентов с аллергическим вариантом заболевания (или преобладающим аллергическим) (АБА). Во вторую группу обследованных пациентов были включены 35 человек с неаллергическим вариантом болезни, а именно, с инфекционно-зависимым (или преобладающим инфекционно-зависимым) вариантом заболевания (НАБА), третью группа обследованных пациентов представлена пациентами с сахарным диабетом 2 типа (СД2) – 23 человека, в четвертую группу вошли пациенты с сочетанием неаллергической бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа (НАБАСД2) – 22 человека, пятая группа обследования представлена 11 пациентами с неаллергической бронхиальной астмой в сочетании с нарушенной толерантностью к глюкозе (НАБАНТГ). Следует отметить, что в процессе обследования, детального анализа аллергологического анамнеза в группах обследованных пациентов, не было выявлено сочетания аллергической бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа.

Изучение аллергологического анамнеза показало, что 91,3% больных АБА имели отягощённый аллергологический анамнез. У больных АБА отмечались следующие типы сенсибилизации: наиболее часто определялась бытовая сенсибилизация к домашней пыли - у 75,3 %, пыльцевая сенсибилизация была у 50,6 % обследованных пациентов, эпидермальная сенсибилизация – у 44,4 % пациентов, пищевая сенсибилизация – у 36,3 % пациентов, лекарственная непереносимость – у 30,0 % больных БА. Грибковая сенсибилизация выявлена у 1,0 % больных БА.

Показатели анализа крови обследованных пациентов с бронхиальной астмой изображены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Показатели клинического анализа крови у больных обследованных групп (АБА, НАБА).

Признак	АБА	НАБА	Значимость различий
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,62 ± 2,52	8,54±2,66	p>0,05
СОЭ, мм/час	13,18 ± 8,12	11,72 ± 9,29	p>0,05
Эозинофилы (% , отношение к количеству всех лейкоцитов)	0,29±0,15	0,17 ± 0,20	p >0,05

Примечание: - указаны средняя и стандартное отклонение (M±σ), использован критерий Стьюдента для независимых выборок (параметрическая статистика)
 - статистически значимые различия отмечены знаком *

Показатели анализа крови обследованных пациентов с сахарным диабетом 2 типа изображены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Показатели клинического анализа крови у больных

Признак	СД2	НАБАСД2	НАБАНТГ	Значимость различий
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,1 ± 3,06	8,62 ± 7,58	9,3±2,41	p>0,05
СОЭ, мм/час	19,73 ± 6,12	19,11 ± 8,40	19,33±4,50	p>0,05
Эозинофилы %	0,23±0,15	0,24 ± 0,69	0,12±0,16	p >0,05

обследованных

Примечание: - указаны средняя и стандартное отклонение (M±σ), использован критерий Стьюдента для независимых выборок (параметрическая статистика)
 - статистически значимые различия отмечены знаком

Характеристика исследования цитологических компонентов мокроты пациентов с БА изложена в таблице 2.3.

Характеристика исследования цитологических компонентов мокроты пациентов с сахарным диабетом 2 типа изложена в таблице 2.4.

Процентный состав клеток в цитологическом исследовании мокроты существенно не различался у обследованных пациентов.

Таблица 2.3 - Параметры цитологического исследования мокроты у обследованных пациентов.

Признак	АБА	НАБА	Значимость различий
Уровень лейкоцитов в мокроте (среднее количество в поле зрения)	13,18±8,10	16,43±10,13	p>0,05
Уровень эозинофилов в мокроте (% от общего числа клеток)	22,22±14,02	17,38±8,89	p<0,05*
Уровень нейтрофилов в мокроте (% от общего числа клеток)	40,77±16,22	43,54±16,00	p>0,05
Уровень лимфоцитов в мокроте (% от общего числа клеток)	11,44±3,04	8,31±2,80	p>0,05
Уровень моноцитов в мокроте (% от общего числа клеток)	3,25±2,75	2,34±2,86	p>0,05
Уровень макрофагов в мокроте (% от общего числа клеток)	18,09±11,67	23,09±11,30	p<0,05*

Примечание: - указаны средняя и стандартное отклонение (M±σ), использован критерий Стьюдента для независимых выборок (параметрическая статистика)
 - статистически значимые различия отмечены знаком *

Таблица 2.4 - Параметры цитологического исследования мокроты у обследованных пациентов.

Признак	НАБАСД2	НАБАНТГ	Значимость различий
Уровень лейкоцитов в мокроте (среднее количество в поле зрения)	14,79±5,53	17,67±12,34	p>0,05
Уровень эозинофилов в мокроте (% от общего числа клеток)	16,62±6,95	15,00±5,19	p>0,05
Уровень нейтрофилов в мокроте (% от общего числа клеток)	31,75±9,39	51,33±6,65	p<0,05*
Уровень лимфоцитов в мокроте (% от общего числа клеток)	8,31±2,80	8,31±2,80	p>0,05
Уровень моноцитов в мокроте (% от общего числа клеток)	1,13±2,10	4,66±4,04	p>0,05
Уровень макрофагов в мокроте (% от общего числа клеток)	27,25±10,39	15,33±7,37	p<0,05*

Примечание: - указаны средняя и стандартное отклонение (M±σ), использован критерий Стьюдента для независимых выборок (параметрическая статистика)

Нами было выполнено сравнение основных клинических и лабораторных показателей у пациентов с превалированием АБА или НАБА (таблица 2.5), а также у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (таблица 2.6).

Таблица 2.5 - Сравнение основных клинических характеристик обследованных пациентов.

Признак	АБА	НАБА	Значимость различий
Возраст на момент обследования, лет	44,88±16,48	53,58±14,25	p <0,001*
ИМТ	28,14±5,81	28,10±6,29	p >0,05
Дебют БА, лет	30.2±16,14	40,92±16,58	p <0,001*

Примечание: - указаны средняя и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), использован критерий Стьюдента для независимых выборок (параметрическая статистика)
 - статистически значимые различия отмечены знаком *

Таблица 2.6 - Сравнение основных клинических характеристик обследованных пациентов.

Признак	СД	НАБАСД	НАБАНТГ	Значимость различий
Возраст на момент обследования, лет	61,57±9,6	59,0±11,8	61.62±6.95	p >0,05
ИМТ	36,53±7,40	34,76±5,5	30.4±8.04	p <0,05*
Дебют БА, лет	-	29,38±19,0	39.0±14,96	p >0,05

Примечание: - указаны средняя и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), использован критерий Стьюдента для независимых выборок (параметрическая статистика)
 - статистически значимые различия отмечены знаком *

Нами были обследованы пациенты с различной тяжестью течения бронхиальной астмы (таблиц 2.7).

Таблица 2.7 - Группы пациентов по степени тяжести бронхиальной астмы (указано количество больных абсолютное и относительное).

БА	Степень тяжести течения заболевания						Всего	
	лёгкая		средняя		тяжёлая			
	n	%	n	%	n	%	n	%
АБА	12	31.6	22	57.9	4	10.5	38	100
НАБА	4	11.4	25	71.4	6	17.1	35	100
НАБАСД2	-	-	18	81.8	4	18.2	22	100
НАБАНТГ	-	-	11	100	-	-	11	100
Всего	16	15,1	76	71,7	14	13,2	106	100

Нами было выполнено сравнение основных клинических и лабораторных показателей у пациентов с превалированием АБА или НАБА (таблица 2.8), а также у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (таблица 2.9).

Таблица 2.8 - Показатели диабетического скрининга крови у больных обследованных групп

Признак	АБА	НАБА	Значимость различий
Глюкоза натощак	4,95 (4,75;5,9)	5,35(4,8;6,05)	p>0,05
Уровень глюкозы натощак на фоне терапии в/в ГКС	4,97 (4,75;6,1)	5,5 (5,0;6,1)	p>0,05
Максимальный уровень глюкозы за время наблюдения	5,95 (5,0;6,78)	5,7 (5,0;8,0)	p >0,05
Инсулин	-	12,2 (10,6;14,1)	p >0,05
С-пептид	-	8,3 (7,4;9,1)	p >0,05
НbA1C	5,7 (5,53;5,95)	5,8(5,65;5,99)	p >0,05

Примечание: указаны медиана и 25й, 75й процентиля, использован критерий Колмогорова-Смирнова. Для сравнения переменных применен критерий Манна-Уитни (непараметрическая статистика).

Таблица 2.9 - Показатели диабетического скрининга у больных

Признак	СД2	НАБАСД2	НАБАНТГ	Значимость различий
Глюкоза натощак	7,8 (7,07;11,3)	6,4 (5,15;7,65)	5,85 (5,02;6,67)	p<0,0 [§] p>0,05* p<0,05**
Уровень глюкозы натощак на фоне терапии в/в ГКС	-	7,6 (6,1;8,85)	6,2 (5,05;8,10)	p>0,05 [§] p>0,05* p<0,05**
Максимальный уровень глюкозы за время наблюдения	12,4 (10,6;14,3)	11,5 (7,55;15,35)	7,6 (5,72;9,35)	p>0,05 [§] p>0,05* p<0,05**
Инсулин	11,3 (6,22;13,17)	13,9 (12,5;15,5)	11,9 (7,6;18,55)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
С-пептид	5,7 (3,8;8,6)	5,65 (4,24;8,85)	6,4 (4,35;7,35)	p>0,05 [§] p>0,05*
НьА1С	7,6 (6,7;10,05)	6,74 (6,2;7,5)	6,12 (6,05;6,4)	p<0,05 [§] p<0,05* p>0,05**

обследованных групп.

Примечание: указаны медиана и 25й, 75й процентиля, использован критерий Колмогорова-Смирнова. Для сравнения переменных применен критерий Манна-Уитни (непараметрическая статистика). Статистическая значимость различий: отмечены знаком: ** - отличие НАБА СД2 от НАБА; * - отличие НАБА СД2 от СД2; § - отличие НАБА НТГ от НАБА СД2.

Нами также проводился анализ функционального состояния бронхолегочной системы (таблица 2.10).

Таблица 2.10 - Исследования показателей функции внешнего дыхания при сравнении обследованных групп (АБА, НАБА)

Показатель	АБА	НАБА	Значимость различий
ОЕЛ факт. до ингаляции бронхолитика	5,76 (5,22;6,17)	5,72 (5,32;6,32)	p>0,05
ОЕЛ % от должного до ингаляции бронхолитика	114,8 (104,9;124,9)	113,4 (100,3;119,5)	p>0,05
ОЕЛ факт. после ингаляции бронхолитика	5,54(5,28;6,22)	5,58(5,21;6,55)	p>0,05
ОЕЛ % от должного после ингаляции бронхолитика	113,2(104,9;121,6)	110,4(97,9;119,7)	p>0,05

Таблица 2.10 - продолжение

Показатель	АБА	НАБА	Значимость различий
ОЕЛ (% прироста к исходному)	-0,18(-1,82;2,95)	0,57(0,19;1,29)	p<0,05*
РО вдоха факт. до ингаляции бронхолитика	2,35(1,54;2,55)	1,49(1,05;1,51)	p<0,05*
РО факт. после ингаляции бронхолитика	2,15(1,66;2,62)	1,78(1,71;2,46)	p<0,05*
РО выдоха факт. до ингаляции бронхолитика	0,65(0,24;0,80)	0,89(0,14;1,80)	p>0,05
РО выдоха факт. после ингаляции бронхолитика	0,52(0,40;0,82)	0,1(0,05;1,34)	p<0,05*
ДО факт. до ингаляции бронхолитика	0,64(0,53;0,82)	0,68(0,55;0,83)	p>0,05
ДО факт. после ингаляции бронхолитика	0,69(0,55;0,81)	0,83(0,60;0,97)	p>0,05
ФОЕ до ингаляции бронхолитика	3,12(2,72;3,90)	3,31(2,93;3,55)	p>0,05
ФОЕ% от должного до ингаляции бронхолитика	119,2(107,7;148,4)	124,1 (109,1;142,1)	p >0,05
ФОЕ факт. после ингаляции бронхолитика	3,14(2,61;3,81)	3,07(2,53;3,52)	p>0,05
ФОЕ% от должного после ингаляции бронхолитика	120,3 (103,5;159,2)	118,7(99,9;134,0)	p>0,05
ФОЕ (% прироста к исх.)	-3,48(-6,05;0,00)	2,22(-4,8;2,7)	p<0,05*
ООЛ факт. до ингаляции бронхолитика	2,53(2,14;3,08)	2,63(2,13;2,80)	p>0,05
ООЛ% от должного до ингаляции бронхолитика	136,3(113,1;169,6)	141,5(128,1;165,5)	p>0,05
ООЛ факт. после ингаляции бронхолитика	2,4(1,94;2,86)	2,28(2,02;2,70)	p>0,05
ООЛ% от должного после ингаляции бронхолитика	129(110;152,4)	122,5(117,5;147,5)	p>0,05
ООЛ (% прироста к исх.)	-1,87(-15,25;3,27)	-3,7(-10,5;8,5)	p>0,05
ООЛ/ОЕЛ факт. до ингаляции бронхолитика	44,4(36,9;57,7)	39,7(35,5;50,7)	p>0,05
ООЛ/ОЕЛ % от должного до ингаляции бронхолитика	120,6(95,1;155,3)	126,4(115,1;137,0)	p>0,05
ООЛ/ОЕЛ факт. после ингаляции бронхолитика	44,2(31,0;53,1)	38,3(37,7;45,2)	p<0,05*
ООЛ/ОЕЛ % от должного после ингаляции бронхолитика	120,1(84,2;152,5)	112,7(109,3;147,8)	p>0,05

Таблица 2.10 - продолжение

Показатель	АБА	НАБА	Значимость различий
ООЛ/ОЕЛ (% прироста к исх.)	-1,85(-14,5;-0,38)	-5,0(-10,8;7,9)	p>0,05
ЖЕЛ% от должного до ингаляции бронхолитика	105,4(83,7;118,1)	97,3(84,2;108,3)	p<0,05*
ЖЕЛ% от должного после ингаляции бронхолитика	108,1(91,6;118,1)	102,35(93,2; 113,5)	p<0,05*
ЖЕЛ (% прироста к исх.)	2,76(0,54;8,48)	4,3(0,3;12,5)	p>0,05
ФЖЕЛ% от должного до ингаляции бронхолитика	94,1(77,9;108,9)	92,0(80,0;103,3)	p>0,05
ФЖЕЛ% от должного после ингаляции бронхолитика	101,5(84,0;112,7)	100,0(89,0;111,3)	p>0,05
ФЖЕЛ (% прироста к исх.)	7,6(2,6;14,7)	9,8(1,3;17,2)	p>0,05
ОФВ1 % от должного до ингаляции бронхолитика	86,6(60,0;104,2)	75,2(58;91,4)	p<0,05*
ОФВ1 % от должного после ингаляции бронхолитика	95,0(74,9;111,3)	90,8(73,4;100,2)	p<0,05*
ОФВ1 (% прироста к исх.)	10,2(5,3;26,4)	17,9(8,1;29,0)	p>0,05
СОС25-75 % от должного до ингаляции бронхолитика	48,8(21,1;65,1)	33,8(17,1;56,1)	p<0,05*
СОС25-75 % от должного после ингаляции бронхолитика	60,0(27,7;85,7)	48,7(27,7;72,4)	p>0,05
СОС25-75 (% прироста к исх.)	23,5(17,21;65,0)	38,9(18,1;100,3)	p<0,05*
ОФВ1/ЖЕЛ до ингаляции бронхолитика	81,7(79,4;83,0)	79,1(77,8;81,0)	p>0,05
ОФВ1/ЖЕЛ после ингаляции бронхолитика	72,73(59,3;80,0)	69,8(60,5;76,6)	p>0,05
ОФВ1/ЖЕЛ (% прироста к исх.)	8,8 (2,8; 16,0)	11,6(4,5;19,6)	p>0,05
ПОС выд % от должного до ингаляции бронхолитика	82,4(61,9;101,0)	77,3(58,1;96,3)	p>0,05
ПОС выд % от должного после ингаляции бронхолитика	95,2(73,8;111,2)	88,1(73,8;105,9)	p>0,05
ПОС выд (% прироста к исх.)	10,3(3,41;20,1)	17,2(6,8;33,0)	p>0,05
МОС50 выд % от должного до ингаляции бронхолитика	48,8(22,45;74,25)	37,5(20,4;60,9)	p>0,05

Таблица 2.10 - продолжение

Показатель	АБА	НАБА	Значимость различий
МОС50 выд % от должного после ингаляции бронхолитика	61,7(32,0;83,7)	49,8(33,6;76,6)	p>0,05
МОС50 выд (% прироста к исх.)	29,2(13,8;50,8)	36,0(21,7;81,6)	p<0,05*
МОС75 выд % от должного до ингаляции бронхолитика	34,3(15,5;46,9)	21,7(11,7;38,7)	p>0,05
МОС75 выд % от должного после ингаляции бронхолитика	4,9(20,5;65,8)	31,2(19,0;51,5)	p>0,05
МОС75 выд (% прироста к исх.)	38,8(17,9;101,8)	45,6(14,5;84,8)	p>0,05
SGaw % от должного до ингаляции бронхолитика	0,12(0,07;70,0)	44,2(0,1;71,8)	p>0,05
SGaw % от должного после ингаляции бронхолитика	0,21(0,1;93,3)	71,3(0,1;98,5)	p>0,05
SGaw (% прироста к исх.)	45,45(22,6;58,6)	36,9(20,0;66,7)	p<0,05*

Примечание: указаны медиана и 25й, 75й процентиля, использован критерий Колмогорова-Смирнова. Для сравнения переменных применен критерий Манна-Уитни (непараметрическая статистика). Статистически значимые различия отмечены знаком *

Таблица 2.11 - Исследования показателей функции внешнего дыхания при сравнении обследованных групп (СД2, НАБАСД2, НАБАНТГ)

Показатель	СД2	НАБАСД2	НАБАНТГ	Значимость различий
ОЕЛ факт. до ингаляции бронхолитика	4,8(4,7;5,4)	5,36(5,05;5,73)	5,5(5,0;5,8)	p>0,05\$ p>0,05* p>0,05**
ОЕЛ % от должного до ингаляции бронхолитика	104,6 (95,1;111,0)	111,4(104,7;118,0)	112,5(110,1;118)	p>0,05\$ p>0,05* p>0,05**
ОЕЛ факт. после ингаляции бронхолитика	5,0(4,79;5,258)	5,07(4,8;5,6)	5,4(4,9;6,0)	p>0,05\$ p>0,05* p>0,05**
ОЕЛ % от должного после ингаляции бронхолитика	103,7(98,8;113,6)	106,2 (98;115,1)	111,4(104,9;119,4)	p>0,05\$ p>0,05* p>0,05**

Таблица 2.11 - продолжение

Показатель	СД2	НАБАСД2	НАБАНТГ	Значимость различий
ОЕЛ (% прироста к исходному)	1,86(-3,3;4,2)	-33(-6,4;-1,1)	-2,2(-6,2;-0,6)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
РО вдоха факт. до ингаляции бронхолитика	1,89(1,2;2,55)	1,74(1,22;2,18)	1,5(1,5;1,9)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
РО вдоха факт. после ингаляции бронхолитика	1,96(1,5;2,62)	1,8(1,2;2,3)	1,8(1,5;1,9)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
РО выдоха факт. до ингаляции бронхолитика	0,28(0,20;0,80)	0,33(0,1;0,6)	0,6(0,1;1,1)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
РО выдоха факт. после ингаляции бронхолитика	0,34(0,20;0,82)	0,35(0,17;0,85)	1,0(0,3;1,2)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
ДО факт. до ингаляции бронхолитика	0,72 (0,50;0,82)	0,59 (0,48;0,81)	0,7 (0,5;0,8)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
ДО факт. после ингаляции бронхолитика	0,70 (0,50;0,81)	0,76 (0,56;0,96)	0,6 (0,5;0,9)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
ФОЕ до ингаляции бронхолитика	2,56 (2,30;3,90)	3,0 (2,45;3,64)	3,4 (2,8;3,7)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
ФОЕ% от должного до ингаляции бронхолитика	113,0 (98,7;130,4)	123,3 (101,5;141,2)	138,1 (119,7;151,9)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
ФОЕ факт. после ингаляции бронхолитика	2,5 (2,0;3,01)	2,6 (2,0;3,6)	3,2 (2,6;3,4)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
ФОЕ% от должного после ингаляции бронхолитика	108,3 (90,2;159,2)	114 (83;133,6)	127,7 (113,9;151,9)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
ФОЕ (% прироста к исх.)	-7,9 (-9,4;0,00)	-11,5 (-17,6;-4,4)	-6,4 (-17,0;-2,8)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
ООЛ факт. до ингаляции бронхолитика	1,9 (1,6;2,4)	2,5 (2,2;3,0)	2,6 (2,4;3,2)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
ООЛ% от должного до ингаляции бронхолитика	101,8 (98,4;129,6)	140 (122; 177)	148 (130,1;170)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**

Таблица 2.11 - продолжение

Показатель	СД2	НАБАСД2	НАБАНТГ	Значимость различий
ООЛ факт. после ингаляции бронхолитика	1,9 (1,6;2,86)	2,3 (1,8;2,7)	2,63 (2,27;2,86)	p>0,05 p>0,05* p>0,05**
ООЛ% от должного после ингаляции бронхолитика	107,3 (94,3;152,4)	118 (98;161)	139,9 (126,6;146,7)	p>0,05§ p>0,05* p>0,05**
ООЛ (% прироста к исх.)	0,83 (-6,7;3,27)	-11,2 (-17,8;-4,4)	-11,4 (-18,6;-2,5)	p>0,05§ p>0,05* p>0,05**
ООЛ/ОЕЛ факт. до ингаляции бронхолитика	36,4 (34,6;57,7)	47,6(42,7;54,0)	50,7 (45,5;56,7)	p>0,05§ p>0,05* p>0,05**
ООЛ/ОЕЛ % от должного до ингаляции бронхолитика	100,3 (94,6;125,3)	126 (107;153)	133,4 (118,1;153,0)	p>0,05§ p>0,05* p>0,05**
ООЛ/ОЕЛ факт. после ингаляции бронхолитика	39,2 (33,1;53,1)	46 (40,0;49,0)	48,7 (48,0;49,5)	p>0,05§ p>0,05* p>0,05**
ООЛ/ОЕЛ % от должного после ингаляции бронхолитика	101,9 (95,9;152,5)	122 (101;136)	125,7 (121,3;133,0)	p>0,05§ p>0,05* p>0,05**
ООЛ/ОЕЛ (% прироста к исх.)	-2,85 (-4,34;-0,38)	-5,8 (-11,5;-0,86)	-8,7 (-13,8;-1,7)	p>0,05§ p>0,05* p>0,05**
ЖЕЛ% от должного до ингаляции бронхолитика	98,6 (94,3;118,1)	80,35 (72,2;103,2)	90,8 (80,4;99,3)	p>0,05§ p>0,05* p>0,05**
ЖЕЛ% от должного после ингаляции бронхолитика	101,4 (94,6;118,1)	92,6 (77,8;104,5)	101,3 (92,0; 106,9)	p>0,05§ p>0,05* p>0,05**
ЖЕЛ (% прироста к исх.)	1,81 (-2,6;8,48)	9,6 (2,2;15,5)	10,4 (3,2;15,2)	p>0,05§ p>0,05* p>0,05**
ФЖЕЛ% от должного до ингаляции бронхолитика	95,7 (85,3;108,9)	79 (67,0; 93,0)	81,2 (75,3;93,8)	p>0,05§ p>0,05* p>0,05**
ФЖЕЛ% от должного после ингаляции бронхолитика	96,7(87,3;112,7)	87(74,0;97,0)	101,3(92,0;106,9)	p>0,05§ p>0,05* p>0,05**

Таблица 2.11 - продолжение

Показатель	СД2	НАБАСД2	НАБАНТГ	Значимость различий
ФЖЕЛ (% прироста к исх.)	1,9 (0,6;14,7)	8,0 (4,4;15,2)	10,4 (3,2;15,2)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
ОФВ1 % от должного до ингаляции бронхолитика	97,1 (90,9;104,2)	71,0 (61,0;91,0)	81,2 (75,3;93,8)	p<0,05 [§] p<0,05* p<0,05**
ОФВ1 % от должного после ингаляции бронхолитика	101,4 (93,3;111,3)	82,3 (70,4;102,3)	93,8 (85,4;105,4)	p>0,05 [§] p>0,05* p<0,05**
ОФВ1 (% прироста к исх.)	3,7 (1,2;26,4)	13,2 (8,3;22,3)	9,8 (3,3;18,2)	p>0,05 [§] p>0,05* p<0,05**
СОС25-75 % от должного до ингаляции бронхолитика	77,4 (49,1;65,1)	38,0 (27,0;60,0)	35,7(20,2;47,2)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
СОС25-75 % от должного после ингаляции бронхолитика	73,4 (57,1;85,7)	47,0 (30,0;68,0)	49,5 (25,2;56,3)	p<0,05 [§] p>0,05* p<0,05**
СОС25-75 (% прироста к исх.)	13,2 (-0,94;65,0)	25,1 (-1,0;52,7)	26,2 (12,8;38,3)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
ОФВ1/ЖЕЛ до ингаляции бронхолитика	79,4(78,3;83,0)	79,0(78,0;80,0)	79,1(77,8;80,0)	p>0,05 [§] p>0,05* p<0,05**
ОФВ1/ЖЕЛ после ингаляции бронхолитика	79,5 (74,3;80,0)	73 (67,0;76,0)	68,2 (57,1;73,4)	p>0,05 [§] p<0,05* p>0,05**
ОФВ1/ЖЕЛ (% прироста к исх.)	2,9 (-0,7; 16,0)	4,2 (-1,32;8,9)	4,1 (2,2;6,7)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
ПОС выд % от должного до ингаляции бронхолитика	106,3 (99,6;101,0)	77,5 (53,5; 98,5)	82,0 (58,0;97,3)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
ПОС выд % от должного после ингаляции бронхолитика	107,3 (73,8;111,2)	94,1 (68,2;107,2)	99,0 (79,8;107,5)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
ПОС выд (% прироста к исх.)	0,15 (3,41;20,1)	9,29 (7,0;23,6)	13,5 (9,4;30,2)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**

Таблица 2.11 – продолжение

Показатель	СД2	НАБАСД2	НАБАНТГ	Значимость различий
МОС50 выд % от должного до ингаляции бронхолитика	84,6 (58,45;110,2)	43,2 (29,1;64,6)	42,8 (20,1;50,8)	p<0,05 [§] p<0,05* p>0,05**
МОС50 выд % от должного после ингаляции бронхолитика	85,9 (32,0;83,7)	52,8 (42,6;79,2)	50,8 (26,6;66,6)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
МОС50 выд (% прироста к исх.)	7,6 (13,8;50,8)	24,5 (8,0;44,5)	20,0 (15,0;29,0)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
МОС75 выд % от должного до ингаляции бронхолитика	48,6 (24,5;74,9)	27,0 (17,3;42,6)	45,6 (14,5;84,8)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
МОС75 выд % от должного после ингаляции бронхолитика	59 (35,5;76,8)	26,2 (15,2;51,7)	28,7 (14,7;40,0)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
МОС75 выд (% прироста к исх.)	12,1 (-6,9;61,8)	16,7 (-3,6;54,5)	24,6 (0,1;60,0)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
SGaw % от должного до ингаляции бронхолитика	122,7 (0,07;70,0)	52,7 (36,3;71,6)	53,7 (31,4;73,8)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
SGaw % от должного после ингаляции бронхолитика	157,7 (0,1;93,3)	87,2 (62,7;99,7)	72,3 (59,3;93,0)	p>0,05 [§] p>0,05* p>0,05**
SGaw (% прироста к исх.)	12,6 (2,87;60,6)	56,7 (26,5;86,7)	64,1 (20,1;97,1)	p<0,05 [§] p<0,05* p<0,05**

Примечание: указаны медиана и 25й, 75й процентиля, использован критерий Колмогорова-Смирнова. Для сравнения переменных применен критерий Манна-Уитни (непараметрическая статистика). Статистическая значимость различий: отмечены знаком: ** - отличие НАБА СД2 от НАБА; * - отличие НАБА СД2 от СД2; § - отличие НАБА НТГ от НАБА СД2.

Исследование функции внешнего дыхания выявило более низкие показатели ОФВ₁, ПОС, МОС50 выдоха у больных НАБА, по сравнению с больными АБА. Изменения ОФВ₁, ПОС выдоха и МОС50 выдоха после ингаляции бронхолитика оказались значительно больше в группе пациентов с АБА. Пациенты с превалированием неаллергического варианта болезни

характеризовались значительными и резкими изменениями функционального состояния бронхолегочной системы, что отражало существенную обструкцию дыхательных путей.

Нами также проведено изучение и сопоставление особенностей анамнеза у обследованных пациентов по группам (таблица 2.12-2.13).

Таблица 2.12 - Особенности анамнеза в обследованных группах пациентов.

Признак	АБА	НАБА	Значимость различий
Наследственная предрасположенность по БА	0,63	0,25	p<0,05*
Факт курения	0,25	0,41	p<0,05*
Сопутствующая кардиологическая патология	0,14	0,74	p>0,05
Сопутствующая патология ЖКТ	0,5	0,66	p<0,05*
Сопутствующая нефрологическая патология	0,21	0,26	p>0,05
Сопутствующая патология щитовидн. железы	0,21	0,24	p<0,05*
Отягощенный аллергологический анамнез	0,78	0,22	p<0,05*
Бытовая сенсibilизация	0,72	0,24	p>0,05
Пыльцевая сенсibilизация	0,53	0,12	p>0,05
Эпидермальная сенсibilизация	0,49	0,13	p<0,05*
Пищевая сенсibilизация	0,60	0,28	p>0,05
Лекарственная непереносимость	0,4	0,11	p>0,05
Сопутствующий аллергический ринит	0,58	0,19	p>0,05
Сопутствующий хронический бронхит	0,20	0,55	p<0,05*

Примечание: указано среднее значение, использован критерий χ^2 для качественных признаков, статистически значимые различия отмечены знаком *

Таблица 2.13 - Особенности анамнеза в обследованных группах пациентов .

Признак	СД2	НАБАСД2	НАБАНТГ	Значимость различий
Наследственная предрасположенность по БА	0,02	0,39	0,20	p<0,05*
Факт курения	0,01	0,22	0,2	p<0,05*
Сопутствующая кардиологическая патология	0,9	0,83	0,30	p>0,05
Сопутствующая патология ЖКТ	0,9	0,61	0,8	p>0,05

Таблица 2.13 - продолжение

Признак	СД2	НАБАСД2	НАБАНТГ	Значимость различий
Сопутствующая нефрологическая патология	0,61	0,67	0,2	p>0,05
Сопутствующая патология щитовидной железы	0,57	0,22	0,2	p>0,05
Отягощенный аллергологический анамнез	0,21	0,27	0,22	p<0,05*
Бытовая сенсibilизация	0,22	0,19	0,14	p>0,05
Пыльцевая сенсibilизация	0,22	0,21	0,24	p>0,05
Эпидермальная сенсibilизация	0,21	0,24	0,16	p<0,05*
Пищевая сенсibilизация	0,26	0,22	0,26	p>0,05
Лекарственная непереносимость	0,21	0,12	0,25	p>0,05
Сопутствующий аллергический ринит	0,01	0,08	0,08	p>0,05
Сопутствующий хронический бронхит	0,04	0,39	0,6	p>0,05

Примечание: указано среднее значение, использован критерий χ^2 для качественных признаков, статистически значимые различия отмечены знаком *

Среди пациентов с превалированием НАБА более часто встречались заболевания желудочно-кишечного тракта и хроническая нефрологическая патология. Кардиологическая патология была наиболее выражена в группе пациентов СД2.

Важно заметить, что доза ингаляционных глюкокортикостероидов за одни сутки оказалась больше у пациентов с тяжёлым течением БА (p<0.05), при этом ингаляционные гормональные препараты в ведении пациентов лёгкого течения применяли значительно реже по сравнению с пациентами со средне - тяжёлым и тяжёлым течением (28 %, 96 % и 100% соответственно).

Что касается парентерально назначенных глюкокортикоидных препаратов, то они были у 22,4% пациентов лёгкого течения, у 80 %

пациентов среднетяжёлого течения и у 91,7% пациентов тяжёлого течения болезни среднесуточная и курсовая дозы парентеральных глюкокортикоидов выражено нарастали с утяжелением течения БА ($p < 0.05$). Следует заметить, что у пациентов с тяжёлым течением БА длительность применения внутривенных капельных глюкокортикоидов была значимо продолжительнее по сравнению с больными БА с лёгким и среднетяжёлым течением заболевания у больных. Системные глюкокортикоидные препараты (перорально) не назначались пациентам с легким течением заболевания БА.

Нами был проведен анализ функционального состояния дыхательных путей в группах с различной степенью тяжести течения заболевания (таблица 2.14). Таблица 2.14 характеризует изменение функционального состояния бронхолегочной системы при утяжелении бронхиальной астмы. Значения ОФВ₁, МОС₅₀, МОС₇₅, были значительно ниже у пациентов с тяжёлым течением болезни, чем в других группах больных.

Таблица 2.14 - Анализ функционального состояния бронхолегочной системы при различной тяжести заболевания у обследованных пациентов.

Показатель	Легкая БА	БА средней тяжести	БА тяжелой степент	Значимость различий
ОЕЛ факт. до ингаляции бронхолитика	6,09 (5,42;7,28)	5,54 (5,07;6,11)	5,76 (4,39;7,16)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3>0,05
ОЕЛ % от должного до ингаляции бронхолитика	112,95 (100,67;117,15)	112,8 (106,2;119,3)	113,0 (98,4;140,4)	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05
ОЕЛ факт. после ингаляции бронхолитика	6,09 (5,48;7,26)	5,45 (4,96;6,04)	5,4 (4,32;6,62)	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05
ОЕЛ % от должного после ингаляции бронхолитика	110,45 (100,32;119,06)	111,8 (103,8;120,9)	104,9 (94,1;131,3)	p1-2>0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
ОЕЛ (% прироста к исходному)	0,46 (0,27;25,02)	-2,0 (-5,22;-0,56)	-0,31 (-0,69;23,74)	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05
РО вдоха факт. до ингаляции бронхолитика	1,86 (1,05;26,34)	1,72 (1,5;2,31)	0,89 (0,24;24,61)	p1-2>0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05

Таблица 2.14 - продолжение

Показатель	Легкая БА	БА средней тяжести	БА тяжелой степен	Значимость различий
РО вдоха факт. после ингаляции бронхолитика	1,93 (1,28;26,21)	1,83 (1,62;2,41)	0,97 (0,38;24,6)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
РО выдоха факт. до ингаляции бронхолитика	0,90 (0,15;25,80)	0,36 (0,18;0,78)	-	p1-2<0,05
РО выдоха факт. после ингаляции бронхолитика	0,87 (0,30;25,60)	0,44 (0,2;0,88)	-	p1-2<0,05
ДО факт. до ингаляции бронхолитика	0,67 (0,60;0,88)	0,68 (0,51;0,82)	0,55 (0,44;0,71)	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05
ДО факт. после ингаляции бронхолитика	0,72 (0,58;0,79)	0,77 (0,56;0,95)	0,7 (0,49;0,83)	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05
ФОЕ до ингаляции бронхолитика	3,15 (2,90;3,50)	3,3 (2,72;3,7)	3,28 (2,28;3,74)	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05
ФОЕ% от должного до ингаляции бронхолитика	117,60 (110,3;130,3)	126,7 (109,1;143,9)	120,8 (105,1;178,9)	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05
ФОЕ факт. после ингаляции бронхолитика	3,22 (2,78;3,66)	3,11 (2,47;3,62)	2,86 (2,25;3,59)	p1-2>0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
ФОЕ% от должного после ингаляции бронхолитика	121,0 (104,3;130,0)	117,2 (99,35;138,9)	121,6 (92,1;166,2)	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05
ФОЕ (% прироста к исх.)	-2,61 (-5,58;27,54)	-4,78 (-14,24;-0,91)	-2,47 (-2,81;22,35)	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05
ООЛ факт. до ингаляции бронхолитика	2,35 (2,01;2,67)	2,67 (2,25;3,07)	2,65 (2,02;3,34)	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05
ООЛ% от должного до ингаляции бронхолитика	130,8 (111,0;144,1)	143,5 (119,6;172,0)	139,8 (127,7;176,3)	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05
ООЛ факт. после ингаляции бронхолитика	2,26 (1,75;2,78)	2,47 (2,11;2,89)	2,25 (1,76;2,86)	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05
ООЛ% от должного после ингаляции бронхолитика	128,0 (112,6;135,0)	129,4 (113,57;151,15)	118,7 (108,0;151,0)	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05
ООЛ (% прироста к исх.)	-6,3 (-15,87;32,79)	-10,99 (-15,34;-1,86)	-	p1-2>0,05
ООЛ/ОЕЛ факт. до ингаляции бронхолитика	37,45(26,62;55,92)	50,25 (42,52;56,6)	47,6 (34,35;64,05)	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05

Таблица 2.14 - продолжение

Показатель	Легкая БА	БА средней тяжести	БА тяжелой степент	Значимость различий
ООЛ/ОЕЛ % от должного до ингаляции бронхолитика	116,05 (71,32;129,12)	131,2 (109,85;153,97)	125,95 (90,9;125,02)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3>0,05
ООЛ/ОЕЛ факт. после ингаляции бронхолитика	34,65 (23,3;55,1)	47,8 (38,32;49,52)	47,25 (34,2;63,67)	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05
ООЛ/ОЕЛ % от должного после ингаляции бронхолитика	111,3 (56,1;137,22)	124,5 (103,35;133,92)	125,0 (90,45;124,05)	p1-2>0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
ООЛ/ОЕЛ (% прироста к исх.)	-6,71 (-15,99;32,29)	-6,67 (-12,79;-1,22)	-0,72 (-0,75;26,67)	p1-2>0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
ЖЕЛ% от должного до ингаляции бронхолитика	114,75 (100,47;123,15)	101,15 (84,42;110,3)	80,0 (72,6;97,0)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
ЖЕЛ% от должного после ингаляции бронхолитика	113,5 (100,65;122,0)	105,1 (94,65;113,47)	91,5 (79,1;105,9)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
ЖЕЛ (% прироста к исх.)	0,76 (-1,74;4,59)	4,95 (1,36;11,07)	9,85 (2,7;23,86)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
ФЖЕЛ% от должного до ингаляции бронхолитика	110,39 (99,86;118,61)	93,1 (80,7;103,96)	72,22 (63,15;83,43)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
ФЖЕЛ% от должного после ингаляции бронхолитика	111,7 (101,9;121,37)	100,44 (90,04;110,52)	86,64 (75,4;97,34)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
ФЖЕЛ (% прироста к исх.)	1,7 (-0,85;5,4)	7,44 (2,7;14,31)	13,65 (7,96;24,44)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
ОФВ1 % от должного до ингаляции бронхолитика	99,8 (88,22;109,5)	76,4 (62,4;91,6)	55,7 (44,4;61,1)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
ОФВ1 % от должного после ингаляции бронхолитика	107,2 (99,2;117,8)	92,0 (76,75;101,75)	65,3 (57,9;77,7)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
ОФВ1 (% прироста к исх.)	10,19 (3,64;15,91)	15,84 (7,28;26,24)	27,04 (10,55;43,94)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
СОС25-75 % от должного до ингаляции бронхолитика	63,15 (54,7;91,9)	37,4 (20,4;57,4)	16,7 (12,0;28,2)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
СОС25-75 % от должного после ингаляции бронхолитика	87,7 (67,5;110,4)	49,9 (31,85;72,2)	25,5 (16,67;36,75)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05

Таблица 2.14 - продолжение

Показатель	Легкая БА	БА средней тяжести	БА тяжелой степен	Значимость различий
СОС25-75 (% прироста к исх.)	25,79 (19,32;44,34)	31,8 (13,06;68,88)	38,48 (11,3;103,1)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
ОФВ1/ЖЕЛ до ингаляции бронхолитика	71,84 (68,38;79,5)	63,69 (53,83;72,32)	51,2 (44,81;64,8)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
ОФВ1/ЖЕЛ после ингаляции бронхолитика	78,05 (73,29;85,71)	69,81 (61,4;76,66)	57,36 (50,31;69,27)	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3<0,05
ОФВ1/ЖЕЛ (% прироста к исх.)	7,13 (2,91;11,85)	7,53 (2,83;18,76)	11,58 (0,67;23,95)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
ПОС выд % от должного до ингаляции бронхолитика	98,0 (83,72;110,22)	81,2 (63,95;98,2)	57,1 (49,9;66,4)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
ПОС выд % от должного после ингаляции бронхолитика	107,2 (94,45;115,15)	92,4 (79,0;109,35)	71,1 (60,9;78,3)	p1-2>0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
ПОС выд (% прироста к исх.)	8,04 (4,07;16,21)	13,66 (6,38;28,44)	22,24 (8,16;46,19)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
МОС50 выд % от должного до ингаляции бронхолитика	62,1 (55,95;90,05)	39,65 (22,7;60,15)	19,4 (14,0;30,6)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
МОС50 выд % от должного после ингаляции бронхолитика	84,5 (69,7;114,5)	50,8 (35,95;76,55)	30,0 (17,9;43,3)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
МОС50 выд (% прироста к исх.)	31,29 (22,23;44,4)	28,73 (17,96;65,49)	39,18 (6,54;76,33)	p1-2>0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05
МОС75 выд % от должного до ингаляции бронхолитика	53,7 (39,27;67,2)	25,5 (14,32;38,6)	12,4 (8,4;18,9)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
МОС75 выд % от должного после ингаляции бронхолитика	71,4 (51,2;89,75)	30,7 (19,1;49,92)	18,1 (10,5;23,2)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
МОС75 выд (% прироста к исх.)	29,37 (20,21;56,74)	38,67 (2,71;82,03)	43,56 (-2,75;105,33)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
SGaw % от должного до ингаляции бронхолитика	70,9 (0,09;86,8)	51,7 (0,15;74,05)	35,45 (0,1;50,0)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05
SGaw % от должного после ингаляции бронхолитика	97,3 (0,11;112,25)	77,5 (0,23;99,1)	59,55 (0,12;79,85)	p1-2<0,05 p1-3<0,05 p2-3<0,05

Таблица 2.14 - продолжение

Показатель	Легкая БА	БА средней тяжести	БА тяжелой степент	Значимость различий
SGaw (% прироста к исх.)	24,15 (16,21;34,68)	40,11 (18,18;75,81)	47,85 (28,12;95,97)	p1-2<0,05 p1-3>0,05 p2-3>0,05

Примечание: указаны медиана и 25й, 75й процентиля, использован критерий Колмогорова-Смирнова. Для сравнения переменных применен критерий Манна-Уитни (непараметрическая статистика).

Контрольная группа составляла 31 практически здоровых человек, из них было 22 женщин (70,9%) и 9 мужчин (29,1%), средний возраст в контрольной группе был $30,12 \pm 9,4$. Для распределения в группу контроля применялись разработанные критерии:

1. Практически здоровые лица не имели никакой хронической патологии;
2. Отсутствие острых заболеваний за последние четыре недели;
3. Субъекты, включенные в группу контроля не имели никакой отягощённой наследственности по каким-либо заболеваниям (в том числе, по аллергической патологии и бронхиальной астме);
4. Кровные родственники лиц, вошедших в контрольную группу также не имели аллергических состояний и отягощенного наследственного анамнеза по аллергии и другим заболеваниям.

2.2. Методологическая схема

На рисунке 2.1 схема методологии проводимого исследования.



Рисунок 2.1. Методологическая схема исследования.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Сепарация лимфоцитов из периферической крови

В обсуждаемых ниже методиках применены лимфоциты периферической крови. Они являются моделью исследования.

Через 40 минут после получения венозной крови и не позже выполнялась сепарация мононуклеарных клеток путем центрифугирования в градиенте плотности “Lymphoseparation Medium” (производство “ICN”, США), плотность 1,077 г/см³: полученную из смешанной с ЭДТА крови

лейковзвесь медленно наносили на градиент плотности в соотношении 2:1, затем проводили центрифугирование в течение 30 минут при 400 g.

После этого сформированный “кольцевидный слой” мононуклеаров, который находился в интерфазе, удаляли пипеткой в отдельную одноразовую центрифужную пробирку, и данную мононуклеарную взвесь три раза промывали раствором натрия хлорида (9 г/л, pH=7,2) путем центрифугирования, после чего достигали концентрации до 2×10^6 клеток/мл.

Далее определялась жизнеспособность клеток путем связывания трипанового синего. Она не была ниже 95-100%. Затем выполнялась инкубация выделенных мононуклеаров в течение 60 минут в среде IMDM при 37 °С в чашках Петри для осаждения моноцитов на пластик.

После инкубации собранная взвесь лимфоцитов двукратно отмывалась в среде IMDM при 1200 оборотах в минуту в течение 10 минут. Итоговое количество клеток доводили до концентрации $1,5 \times 10^6$ клеток в 1мл среды IMDM.

2.3.2. Определение уровней экспрессии белков SOCS 1, GATA 3 и T-Bet методом иммуноблоттинга в лимфоцитах, полученных из периферической крови пациентов с бронхиальной астмой

Исследование проводилось на мононуклеарах, которые выделялись на градиенте плотности с применением стандартного общепризнанного метода сепарации мононуклеаров, который был описан выше. Далее тотальный лизат получали добавлением в чашки Петри 0,1 мл стандартного лизирующего буфера (lysing buffer), который содержал коктейль из ингибиторов протеаз и последующей инкубацией при +4 °С длительностью 10 мин. После этого проводили центрифугирование полученного лизата клеток 15 мин при 10000g. В образованный после центрифугирования супернатант вносили 0,25 часть буфера для электрофоретических проб с последующим инкубированием при +100 °С в течение 5 мин., затем выполнялось определение белковой концентрации стандартным методом

Bradford (1976), с применением овальбумина для построения калибровочной кривой. Затем выполнялся электрофорез и иммуноблоттинг в соответствии со стандартным протоколом [7]. Иммуноблоттинг проводили в соответствии со стандартной методикой ECL Western blotting protocols (Amersham). Инкубацию с антителами против супрессоров цитокиновой сигнализации SOCS1, GATA-3 и T-Bet и проводили при +4 °С, а все остальные процедуры осуществляли при комнатной температуре.

Для специфического выявления белков нами применялись поликлональные анти-SOCS 1, анти-GATA 3 и анти-T-Bet антитела в разведении 1:1000 (Cell Signaling Technology, США), в качестве вторичных антител использовались козы антитела, выработанные против иммуноглобулинов мыши, конъюгированные с пероксидазой хрена в разведении 1:10000 (GAR-HRP, Sigma Aldrich, США); козы антитела, выработанные против иммуноглобулинов кролика, конъюгированные с пероксидазой хрена в разведении 1:10000 (GAR-HRP, Cell Signaling Technology, США). Для определения уровня белка по отношению к β -актину нами использовались соответствующие моноклональные антитела в разведении 1:20000 (Sigma Aldrich, США).

2.3.3. Определение концентрации цитокинов плазмы

Работа выполнена на базе ПСПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова.

Анализ концентраций цитокинов выполнялся методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением стандартных коммерческих наборов для определения концентрации цитокинов (IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ , TNF- α) в плазме крови («ВекторБест» и «Цитокин», Россия) на спектрофотометре StatFax® 303Plus.

Порядок проведения анализа:

Внести во все лунки по 0,10 мл «Буфер А».

Внести в соответствующие лунки по 0,05 мл калибровочных проб или исследуемых сывороток, разбавленных в промывочном буфере в 100 - раз

(10мкл сыворотки в 1мл промывочного буфера), в дубликатах, внесение образцов не должно занимать более 15 мин.

Инкубировать стрипы при температуре 37°C в течение 2 часов со встряхиванием.

По окончании инкубации удалить содержимое лунок декантированием и промыть лунки три раза. При каждой промывке во все лунки добавить по 0,3 мл промывочного буфера, приготовленного по п.5.3, встряхнуть рамку на шейкере в течение 5-10 сек с последующим декантированием. При каждом декантировании тщательно удалять остатки жидкости из лунок постукиванием рамки со стрипами в перевернутом положении по фильтровальной бумаге.

Внести во все лунки по 0,1 мл раствора конъюгата, приготовленного по п.5.5.

Инкубировать стрипы при температуре 37°C в течение 1 часа со встряхиванием.

По окончании инкубации лунки промыть (см. пункт 6.5).

За 5 минут до окончания инкубации приготовить необходимое количество субстратной смеси: в стакан, содержащий субстратный буфер из флакона с маркировкой “Буфер С”, внести необходимый объем раствора тетраметилбензидина из флакона с маркировкой “ТМБ”. Тщательно перемешать и поставить в темное место до использования.

Внести во все лунки по 0,1 мл субстратной смеси и инкубировать стрипы в темноте в течение 15-20 мин в зависимости от степени развития окраски.

Добавить во все лунки с той же скоростью и в той же последовательности, как и субстратную смесь, по 0,05 мл «Стоп-реагента» для остановки ферментной реакции, встряхивать на шейкере 5-10 мин.

Измерить оптическую плотность в лунках при длине волны 450 нм. Рассчитать для каждой калибровочной или исследуемой пробы величину $V - V_0$, где V - среднее значение оптической плотности в лунках, содержащих

калибровочные или исследуемые пробы, B_0 - среднее значение оптической плотности в лунках, содержащих калибровочную пробу «0 пг\мл»

В линейных координатах на масштабной бумаге построить для калибровочных проб график зависимости оптической плотности в единицах оптической плотности (ОП) от концентрации цитокина в пг\мл. Определить концентрацию в пробах по калибровочному графику с учетом разбавления.

2.4. Методы статистической обработки

На основе программы Statistical Package for the Social Science (SPSS) (статистический пакет для социальных наук, русифицированная версия 15.0) для Windows была создана оригинальная база данных для анализа результатов исследований.

В соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований и с использованием методов непараметрической и параметрической статистики выполнялась статистическая обработка результатов исследований [2].

Определение числовых характеристик выборок и оценку значимости различия оцениваемых параметров проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Проводили оценку 90% и 95%-ных доверительных интервалов и частот встречаемости признака с использованием описательной статистики.

Анализ статистического распределения на нормальность выполнялся с использованием критерия Колмогорова-Смирнова (для больших выборок) и Шапиро-Вилкоксона (для малых выборок): анализ среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (σ) проводили при нормальном распределении, в то время как при распределениях, отличающихся от нормального, и при малых выборках вычисляли медианы, 25-й и 75-й процентиля.

Для выявления и подтверждения различий между двумя группами использовались следующие методы: в непараметрической статистике

применялся ранговый критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (U-критерий); в параметрической статистике при сравнении двух групп – t-критерий Стьюдента.

Для сравнения парных (зависимых) выборок при анализе динамического наблюдения за пациентами - определение показателя до и после воздействия применяли парный t-критерий Стьюдента (в случае параметрической статистики) и парный критерий Вилкоксона (в случае непараметрической статистики). Для сравнения частот применялся χ^2 -критерий Пирсона.

Кроме вышеуказанных, нами применялись методы линейного корреляционного анализа – Пирсона (r) и Спирмана (ρ).

Выполнялась статистическая обработка материалов на компьютере с использованием пакета прикладного статистического анализа программы Statistical Package for the Social Science (SPSS) для Windows (версия 15.0).

Критическим уровнем значимости нулевой статистической гипотезы считали значение менее 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Раздел 3.1. Характеристика уровней IL-4 в плазме крови больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа

Как известно, в патогенезе бронхиальной астмы (БА) одну из ключевых ролей играют иммунологические процессы, лежащие в основе развития и персистирования иммунного воспаления, которое, в свою очередь, координируется и регулируется посредством клеточной сигнализации при участии различных медиаторов - цитокинов, продуцируемых иммунокомпетентными клетками.

Одним из основных интерлейкинов, имеющих решающее значение в развитии атопической (аллергологической) патологии и, в частности, аллергической БА, считают интерлейкин 4 (IL-4) [29]. Этот цитокин был впервые охарактеризован группой исследователей в 1982 г. [79] как агент, который активирует пролиферацию В-лимфоцитов и их синтетическую активность, поэтому изначально имел названия «В-клеточный ростовой фактор», «В-стимулирующий фактор» и «В-клеточный дифференцировочный фактор».

Позже было установлено, что данный цитокин может индуцировать пролиферацию и активировать также некоторые разновидности Т-клеток. В итоге, во второй половине 80-х годов ему было присвоено окончательное название «IL-4» [7, 68].

Как известно, основными функциями IL-4 являются стимуляция дифференцировки наивных CD4⁺-лимфоцитов (Т-хелперов (Th0)) в Т-хелперы 2-го типа (Th2) и индукция «переключения» В-лимфоцитов, в результате чего В-клетки дифференцируются в плазмочиты.

Что касается СД2, то многие годы считали, что он относится к заболеваниям, в основе которых лежат метаболические нарушения. Однако в

последнее время стали появляться сведения, свидетельствующие о том, что существенную роль в патогенезе этого заболевания также могут играть иммунные нарушения, приводящие к развитию цитокинового дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов как следствие нарушения регуляции сигнальных путей.

Итак, IL-4 синтезируется активированными Т-клетками (Т-хелперами 2-го типа, а также, базофилами, тучными клетками, в меньшей степени – цитотоксическими Т-лимфоцитами, эозинофилами, являясь многофункциональным регулятором, играющим одну из ведущих ролей в иммунном ответе, поскольку может связываться с самыми разнообразными типами клеток (В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами, НК-клетками, макрофагами, базофилами, тучными клетками, эозинофилами, нейтрофилами, фибробластами) [7].

А теперь рассмотрим результаты исследования концентрации IL-4 в плазме крови в обследованных группах (таблица 3.1).

Как видно из таблицы 3.1, наиболее высокие концентрации IL-4 отмечаются у больных БА, как у больных АБА, так и у больных НАБА (в 2,06 и в 2,18 раза выше, чем в контрольной группе соответственно), что вполне закономерно, учитывая роль данного цитокина в Th2-сигнализации.

Следует обратить внимание, что среди обследованных больных с сочетанием БА и СД2Т, БА была представлена неаллергическим вариантом, что, по-видимому, согласуется с высказанным ранее предположением об особенностях инсулин-рецепторных взаимодействий при бронхиальной астме [8, 10].

При этом, больные, страдающие СД2, (как изолированным, так и в сочетании с НАБА), характеризовались значимым снижением IL-4 по сравнению с контрольной группой, а у больных с изолированным СД2 наблюдались наименьшие уровни IL-4 (в 11,2 раза ниже, чем в контрольной группе).

Таблица 3.1 - Уровни концентраций IL-4 в плазме крови в обследованных группах.

Обследованные группы	Значение *	Достоверности различий
Группа контроля (практически здоровые лица) n=25 (1)	1,12±0,97	P<0,0001*** P=0,004*** 1-2: p<0,001**
Больные АБА n=25 (2)	2,31 (1,27; 4,87)	1-3: p<0,001** 1-4: p=0,001**
Больные НАБА n=32 (3)	2,44 (1,27; 4,32)	1-5: p=0,001** 1-6: p=0,755** 2-3: p=0,816**
Больные СД n=23 (4)	0,1 (0,01; 0,6)	2-4: p<0,001** 2-5: p<0,001** 2-6: p=0,074**
Больные НАБАСД2 n=22 (5)	0,55 (0,3; 1,0)	3-4: p<0,001** 3-5: p<0,001** 3-6: p=0,039**
Больные НАБАНТГ n=11 (6)	1,0 (0,47; 3,0)	4-5: p=0,127** 4-6: p=0,006** 5-6: p=0,042**

Примечание: * - для выборок, подчиняющихся нормальному распределению, указаны среднее значение и значение стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) (параметрическая статистика); для выборок, не подчиняющихся нормальному распределению (по критерию Колмогорова-Смирнова $p < 0,05$), используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 процентиля); ** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни);

*** - распределение отличается от нормального, поэтому использован критерий Н независимых выборок Краскала-Уоллеса ($p < 0,0001$) и критерий Джонкхира-Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп ($p = 0,004$).

Представляется вполне закономерным наличие достоверных различий в концентрациях IL-4 в группах больных НАБА и АБА в сочетании с СД2 и

НТГ. Следует отметить, что в группе пациентов с сочетанием НАБА и НТГ наблюдались значимо более высокие значения ИЛ-4, чем в группах с сопутствующим СД2.

В этой связи, рассмотрим подробнее механизмы ИЛ-4 сигнализации при СД2. Проведение сигнала ИЛ-4, как известно, обеспечивается внутриклеточными сигнальными системами. Цитокиновый сигнал проводится от мембраны в ядро клетки через систему JAK-STAT [12]. Эта система представлена ферментами Янус-киназами и белками группы STAT (сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции).

Янус-киназы, активируясь при связывании рецептора с лигандом, фосфорилируют внутриклеточные части рецептора, создавая сайты для связывания со STAT-белком.

В частности, сигнал от ИЛ-4 передаётся с помощью белка STAT6 через JAK-STAT систему: ИЛ-4R α ассоциирована с Jak1, γ C связана с Jak3 [25]. Также проведение сигнала возможно через IRS-2-путь (путь субстрата инсулинового рецептора 2) [78]. Этот механизм передачи сигнала ИЛ-4 опосредован системой субстратов инсулинового рецептора (IRS) [74]. При этом Jak1 и Jak3 фосфорилируют IRS-1 и IRS-2, приводя к активации фосфоинозитол-3-киназы (PI3-киназы) и MAP-сигнальных путей (mitogen-activated protein pathways) [60], роль которых в патогенезе сахарного диабета 2-го типа (СД2) очевидна (Рис. 3.1).

Нарушение работы сигнального пути рецепторов к инсулину приводит, как хорошо известно, к снижению работоспособности транспортера глюкозы GLUT-4, блокированию активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) по аминокислотному остатку Ser1177, ведя далее к понижению продукции оксида азота (NO), эндотелиальной дисфункции и сосудистому ремоделированию (утолщение комплекса интима-медиа), что является важным предиктором сердечно-сосудистой патологии при данном заболевании.

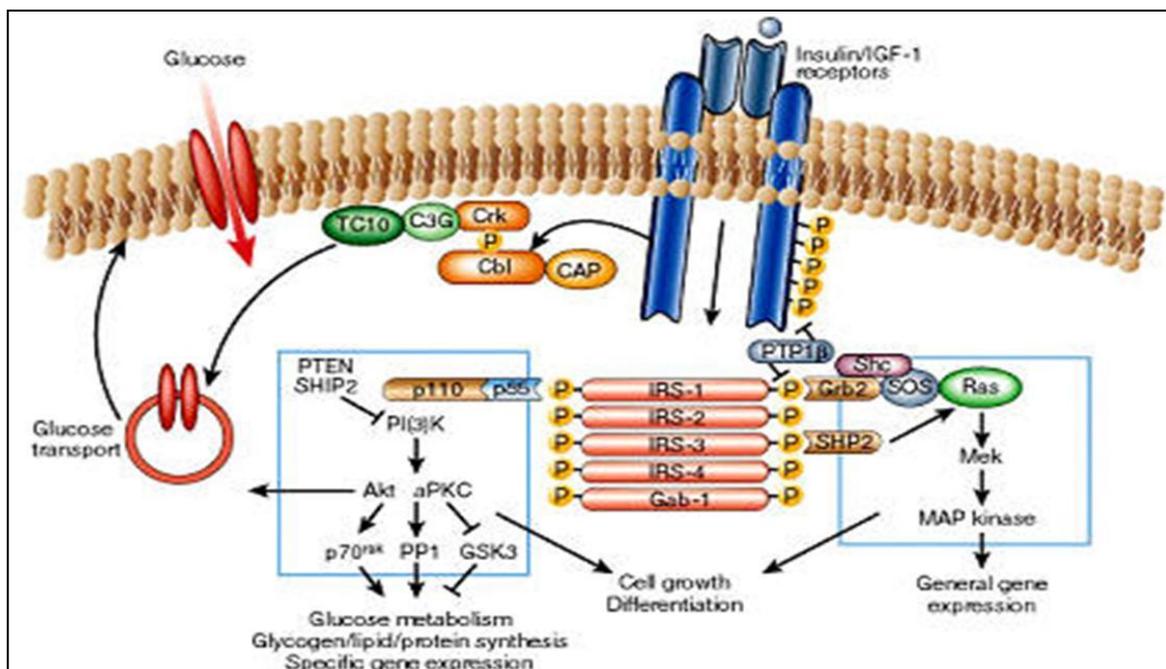


Рис. 3.1. - Механизмы действия инсулина [121].

Нами был проведен анализ уровней IL-4 в зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы, как при изолированной БА (при АБА и НАБА), так и в сочетании с СД2 и НТГ.

Результаты представлены в таблицах 3.2-3.5.

Таблица 3.2 - Уровни IL-4 в зависимости от тяжести течения АБА (пг/мл в сыворотке крови).

Тяжесть течения БА	Значение*	Достоверность различий
Легкое (1) n=11	1,86 (1,23-2,43)	1-2: p=0,76** 1-3: p=0,1**
Средней тяжести (2) n=9	1,56 (1,08-3,78)	2-3: p=0,109** 1-2-3: p=0,254***
Тяжелое (3) n=5	3,23 (2,03-58,81)	

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентиля); ** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни); *** - для сравнения трех независимых выборок использован критерий Джонкхира-Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп.

Как видно из таблицы 3.2, значимых различий в уровнях IL-4 при АБА в зависимости от тяжести течения не выявлено. При легкой и средней степенях тяжести АБА они не значимо ниже (в 1,74 и 2,07 раза соответственно), чем при тяжелой АБА.

Как видно из таблицы 3.3, при НАБА уровни IL-4 не значимо отличаются в зависимости от тяжести течения заболевания.

Таблица 3.3 - Уровни IL-4 в зависимости от тяжести течения НАБА (пг/мл в сыворотке крови).

Тяжесть течения БА	Значение*	Достоверность различий
Легкое (1) n=6	2,1 (1,0-,92)	1-2: p=0,48** 1-3: p=0,72** 2-3: p=0,31** 1-2-3: p=0,83***
Средней тяжести (2) n=21	3,1 (1,4-10,38)	
Тяжелое (3) n=5	1,72 (0,78-3,44)	

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентиля); ** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни); *** - для сравнения трех независимых выборок использован критерий Джонкхира-Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп.

Таблица 3.4 - Уровни IL-4 в зависимости от тяжести течения НАБА в сочетании с СД2 (пг/мл в сыворотке крови).

Тяжесть течения БА	Значение*	Достоверность различий
Легкое (1)	-	2-3: p=0,465**
Средней тяжести (2) n=18	0,6 (0,3-1,02)	
Тяжелое (3) n=4	0,43 (0,08-0,89)	

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентиля); ** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

Как видно из таблицы 3.4, при НАБА в сочетании с СД2 уровни IL-4 практически не отличаются в зависимости от тяжести течения заболевания.

Что касается сочетания НАБА и НТГ, то вся эта группа больных имела среднюю степень тяжести БА (n=11) (Таблица 3.1).

Нами также было проведено сравнение между обследованными группами по степеням тяжести, а именно, между АБА и НАБА, НАБА и НАБА в сочетании с СД2, НАБА и НАБА в сочетании с НТГ, НАБА в сочетании с СД2 и НАБА в сочетании с НТГ. Результаты представлены в таблице 3.5.

Важно отметить (таблица 3.5), что при средней степени тяжести НАБА в случае сочетания с СД2 и НТГ отмечается статистически значимое различие, заключающееся в более низких уровнях IL-4 при сочетании НАБА с СД2 и НТГ по сравнению с изолированной НАБА. Это представляется вполне закономерным, учитывая, что при развитии у больного СД2 происходит, вероятно, снижение продукции цитокина IL-4. При сравнении НАБА в сочетании с СД2 и НАБА в сочетании с НТГ отмечается лишь тенденция к снижению у больных СД2.

Таблица 3.5 - Сравнение уровней IL-4 между группами в зависимости от тяжести течения НАБА (пг/мл в сыворотке крови).

Тяжесть течения БА	НАБА/АБА	НАБА / НАБА+СД2	НАБА / НАБА+НТГ	НАБА+СД2/ НАБА+НТГ
Легкое (1)	p=0,920*	-	-	-
Средней тяжести (2)	p=0,287*	p<0,001*	p=0,024*	p=0,067*
Тяжелое (3)	p=0,117*	p=0,086*	-	-

Примечание: * - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

Нами был проведен анализ уровней IL-4 в зависимости от фазы заболевания представлены в таблицах 3.6-3.9.

Таблица 3.6 - Уровни IL-4 в зависимости от фазы заболевания у больных АБА (пг/мл в сыворотке крови).

Фаза болезни	n=	Медиана* (мг)	25-75-й процентиля	Достоверность различий
Обострение (1)	11	2,43	1,64-5,43	1-2: p>0,05**
Ремиссия (2)	11	1,86	1,32-3,21	

Примечание: * - распределение нельзя считать нормальным (по критерию Колмогорова-Смирнова $p < 0,05$), поэтому используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 процентиля); ** - значимость различий определяется с применением критерия непараметрической статистики Вилкоксона для сравнения двух связанных выборок.

Таблица 3.7 - Уровни IL-4 в зависимости от фазы заболевания у больных НАБА (пг/мл в сыворотке крови).

Фаза болезни	n=	Медиана* (мг)	25-75-й процентиля	Достоверность различий
Обострение (1)	16	2,31	1,13-3,19	1-2: p>0,05**
Ремиссия (2)	16	3,76	1,35-11,4	

Примечание: * - распределение нельзя считать нормальным (по критерию Колмогорова-Смирнова $p < 0,05$), поэтому используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 процентиля); ** - значимость различий определяется с применением критерия непараметрической статистики Вилкоксона для сравнения двух связанных выборок.

Таблица 3.8 - Уровни IL-4 в зависимости от фазы заболевания у больных НАБА и СД2 (пг/мл в сыворотке крови).

Фаза болезни	n=	Медиана* (мг)	25-75-й процентиля	Достоверность различий
Обострение (1)	11	0,6	0,4-1,0	1-2: p>0,05**
Ремиссия (2)	11	0,5	0,0001-1,0	

Примечание: * - распределение нельзя считать нормальным (по критерию Колмогорова-Смирнова $p < 0,05$), поэтому используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 процентиля); ** - значимость различий определяется с применением критерия непараметрической статистики Вилкоксона для сравнения двух связанных выборок.

Как видно из таблиц 3.6-3.9, не отмечалось значимого изменения уровня IL-4 в зависимости от фазы бронхиальной астмы.

Таблица 3.9 - Уровни IL-4 в зависимости от фазы заболевания у больных НАБА и НТГ (пг/мл в сыворотке крови).

Фаза болезни	n=	Медиана* (мг)	25-75-й процентили	Достоверность различий
Обострение (1)	5	1,0	0,65-2,85	1-2: p>0,05**
Ремиссия (2)	5	1,1	0,5-3,5	

Примечание: * - распределение нельзя считать нормальным (по критерию Колмогорова-Смирнова $p < 0,05$), поэтому используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 процентили); ** - значимость различий определяется с применением критерия непараметрической статистики Вилкоксона для сравнения двух связанных выборок.

Рассматривая воздействие глюкокортикоидной терапии у больных БА на уровень IL-4, необходимо отметить, что была выявлена положительная корреляционная связь между дозой парентеральных глюкокортикостероидов в первый день курсовой терапии, а также, на день обследования и суммарной дозой (за курс), и уровнем IL-4 (Таблица 3.10). Данный факт может косвенно указывать на роль IL-4 в более тяжелом течении заболевания. Что интересно, связь между дозой ингаляционных ГКС и уровнем IL-4 была, наоборот, отрицательной. По-видимому, это может характеризовать степень выраженности иммунного воспаления на примере IL-4 у пациентов с недостаточной дозой ингаляционных ГКС.

Таблица 3.10 - Результаты исследования корреляций между уровнем IL-4 и дозой ГКС у больных БА (в том числе и в сочетании с СД2 и с НТГ).

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность
Доза парентеральных ГКС в первый день курсовой терапии	60	+0,255	p=0,049 *
Суточная доза ингаляционных ГКС	35	-0,354	p=0,005 *
Доза (суммарная) парентеральных ГКС	93	+0,380	p<0,001 *
Доза в/в ГКС на день обследования	25	+0,443	p= 0,001 *

Примечание: * - для выборок, подчиняющихся нормальному распределению, использован коэффициент корреляции Пирсона.

Нами также был проведен анализ корреляционных связей уровня IL-4 с глюкокортикоидной терапией в обследованных группах.

При проведении корреляционного анализа между уровнем IL-4 и проводимой ГКС-терапией в группе НАБА, статистически значимых корреляционных связей не было выявлено.

Что касается анализа корреляционных связей уровня IL-4 с глюкокортикостероидной терапией в группе НАБА в сочетании с СД2, то нами выявлено нарастание силы отрицательной связи между суточной дозой ингаляционного ГКС и уровнем IL-4.

Таблица 3.11 - Результаты исследования корреляций между уровнем IL-4 и дозой ингаляционного ГКС у больных НАБА в сочетании с СД2.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
Суточная доза ингаляционного ГКС	16	-0,538	p= 0,031 *

Примечание: * - для выборок, подчиняющихся нормальному распределению, использован коэффициент корреляции Спирмена.

При проведении корреляционного анализа между уровнем IL-4 и проводимой ГКС-терапией в группе НАБА в сочетании с НТГ статистически значимых корреляционных связей также не было выявлено.

Несмотря на то, что значимая связь выявлена только в группе НАБА в сочетании с СД2, представляет интерес характер изменения направленности связей в других группах (Таблица 3.12). Что интересно, только в группе НАБА в сочетании с СД2 данная связь была отрицательной и значимой, что, вероятно, косвенно позволяет судить о существовании нарушения в механизмах регуляции IL-4 сигнализации у больных СД2.

Таблица 3.12 - Сравнение корреляций между уровнем IL-4 и дозой ГКС в обследованных группах.

	АБА	НАБА	НАБА+СД2	НАБА+НТГ
Суточная доза ингаляционного ГКС	n=17 0,305 p=0,233	n=28 0,075 p=0,705	n=16 -0,538 p=0,031	n=10 0,136 p=0,707

Примечание: * - для выборок, подчиняющихся нормальному распределению, использован коэффициент корреляции Спирмена.

Нами исследованы уровни IL-4 в зависимости от получаемой терапии глюкокортикостероидами. Результаты представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 - Уровни IL-4 в зависимости от типа применяемой глюкокортикостероидной терапии (пг/мл в сыворотке крови).

Группа обследования	Значение*	Достоверность различий
Практически здоровые лица, n=25 (1)	0,92 (0,61; 1,28)	1-2: p=0,373** 1-3: p<0,001**
Больные НАБА, не получающие терапию системными ГКС, n=3 (2)	1,1 (0,7; 2,33)	1-4: p=0,041** 1-5: p=0,038** 1-6: p=0,547**
Больные НАБА, получающие терапию системными парентеральными ГКС, n=29 (3)	2,56 (1,4; 4,88)	1-7: p=0,292** 2-3: p=0,146** 2-4: p=0,072**
Больные НАБА+СД2, не получающие терапию системными ГКС, n=3 (4)	0,01 (0,01; 0,7)	2-5: p=0,084** 2-6: p=0,374** 2-7: p=0,781**
Больные НАБА+СД2, получающие терапию системными парентеральными ГКС, n=19 (5)	0,6 (0,4; 1,0)	3-4: p=0,013** 3-5: p<0,001** 3-6: p=0,077** 3-7: p=0,074**
Больные НАБА+НТГ, не получающие терапию системными ГКС, n=2 (6)	0,8 (0,37; 0,83)	4-5: p=0,193** 4-6: p=0,236** 4-7: p=0,05**
Больные НАБА+НТГ, получающие терапию системными парентеральными ГКС, n=9 (7)	1,0 (0,6; 3,0)	5-6: p=0,718** 5-7: p=0,064** 6-7: p=0,636** 1-2-3-4-5-6-7: p=0,001***

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентиля);

** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни);

*** - для сравнения более двух независимых выборок использован критерий Краскала-Уоллеса для попарного сравнения между собой более двух групп.

Как видно из таблицы 3.13, при сравнении больных, получающих терапию системными глюкокортикостероидами, у больных НАБА уровень IL-4 существенно выше, чем в контрольной группе (практически здоровых

лиц) и у больных НАБА в сочетании с СД2 и НТГ. Как хорошо известно [28], глюкокортикостероиды являются мощными противовоспалительными противоаллергическими препаратами, оказывающими супрессирующее действие на транскрипцию генов, кодирующих провоспалительные цитокины за счет активации деацетилазы гистонов.

В частности, при бронхиальной астме глюкокортикостероиды ингибируют транскрипцию генов IL-4, IL-5 и IL-13, что позволяет контролировать иммуновоспалительные процессы при этом заболевании. В то же время, было показано, что они могут повышать уровень IL-4, по-видимому, за счет супрессии IFN- γ и IL-12. Повышение уровня IL-4 у больных НАБА на фоне действия системных глюкокортикостероидов, по-видимому, можно объяснить существованием дисбаланса Th1/Th2 у этой группы больных.

Анализируя группы больных НАБА в сочетании с СД2 и с НТГ (как с наличием, так и с отсутствием терапии системными глюкокортикостероидами), можно предположить, что снижение уровней IL-4 в этих группах не связано с влиянием глюкокортикостероидов, а обусловлено, вероятнее всего, нарушением сигнализации данного цитокина на фоне формирования механизмов инсулинрезистентности, описанных выше.

А теперь, предполагая важную роль IL-4 в патогенезе как бронхиальной астмы, так и СД2, рассмотрим результаты проведенного нами корреляционного анализа. Результаты представлены в таблице 3.14.

Анализируя результаты проведенного нами корреляционного анализа, необходимо обсудить следующие факты.

В первую очередь, обращает на себя внимание наличие корреляционных связей между уровнем IL-4 и уровнями других цитокинов (IL-10, IL-17 и IFN- γ), причем связей разнонаправленных (положительные между IL-4 и IL-10, IL-17 и отрицательная между IL-4 и IFN- γ), что вполне

закономерно, учитывая их роль в поддержании баланса Th1/Th2 и Treg/Th17 [69].

Таблица 3.14 - Результаты исследования корреляций между уровнем IL-4 и клинико-лабораторными данными у больных БА.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
Концентрация IL-10 (пг/мл)	49	+0,573	p<0,001 *
Концентрация IL-17 (пг/мл)	74	+0,252	p=0,03 *
Концентрация IFN- γ (пг/мл)	90	-0,360	p=0,001 *
Концентрация гликированного гемоглобина	40	-0,354	p=0,025 *
Инсулин	18	-0,473	p=0,048 *
Концентрация глюкозы натощак после терапии парентеральн. ГКС	30	-0,362	p=0,049 *
Максимальный уровень глюкозы в стационаре	54	-0,282	p=0,039 *
Содержание моноцитов в мокроте в %	51	-0,292	p=0,038 *

Примечание: * - для выборок, подчиняющихся нормальному распределению, использован коэффициент корреляции Пирсона;

Вполне закономерно и наличие выявленных нами корреляционных связей IL-4 в отдельных обследованных группах (таблицы 3.15-3.17).

Таблица 3.15 - Результаты исследования корреляций между уровнем IL-4 и клинико-лабораторными данными у больных НАБА (кровь и мокрота).

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
Концентрация IFN- γ (пг/мл)	32	-0,493	p=0,004 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Так у больных НАБА отрицательная корреляция IL-4 с IFN- γ может указывать на роль процессов альтернативной цитокиновой регуляции в поддержании баланса Th1/Th2. В то же время, у больных НАБА в сочетании с СД2 представляет интерес выявленная нами отрицательная корреляционная связь между уровнем IL-4 и IL-6, что вполне закономерно, учитывая важную

роль последнего в развитии метаболического синдрома в целом и сахарного диабета 2 типа в частности. Наличие же положительной корреляционной связи между уровнями IL-4 и IL-17 вполне ожидаемо, учитывая способность IL-4 угнетать созревание Th17. И, наконец, нельзя оставить без внимания выявленную нами отрицательную корреляционную связь IL-4 с абсолютным количеством базофилов в периферической крови (таблица 3.17). Данная связь представляется интересной, учитывая способность этих клеток продуцировать IL-4, и косвенно может указывать на развитие нарушения IL-4 сигнализации у больных с НТГ на фоне формирования механизмов инсулинрезистентности.

Таблица 3.16 - Результаты исследования корреляций между уровнем IL-4 и клиничко-лабораторными данными у больных НАБА в сочетании с СД2.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
Концентрация IL-6 (пг/мл)	22	-0,497	p=0.019 *
Концентрация IL-17 (пг/мл)	22	+0,440	p=0,040 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.17 - Результаты исследования корреляций между уровнем IL-4 и клиничко-лабораторными данными у больных НАБА в сочетании с НТГ.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
Абсолютное количество базофилов в периферической крови 10*9/л	11	-0,817	p=0,002 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Вторым патогенетически важным аспектом представляется наличие отрицательных корреляционных связей между IL-4 и характеристиками углеводного обмена (корреляции с уровнем инсулина, концентрацией глюкозы натощак после терапии парентеральными ГКС, максимальным уровнем глюкозы в стационаре), что косвенно позволяет предполагать

взаимосвязь между прогрессирующим нарушением углеводного обмена с одной стороны (сопровождающимся нарастанием процессов гликозилирования белков и развитием механизмов инсулинрезистентности) и снижением цитокиновой IL-4 сигнализации с другой.

В этой связи представляет интерес изменение знака корреляционной связи уровней IL-4 и гликированного гемоглобина, как показателя активности процессов гликирования белков (Таблица 3.18).

Таблица 3.18 - Корреляционные связи уровней IL-4 (пг/мл в сыворотке крови) с уровнем гликированного гемоглобина у больных БА, НАБА в сочетании с СД2 и НАБА в сочетании с НТГ.

Показатель	Уровень гликированного гемоглобина		
	n	Коэффициент корреляции*	Значимость связи
БА	5	0,8	0,2
НАБА+НТГ	7	0,103	0,756
НАБА+СД2	16	-0,303	0,111
СД2	13	-0,435	0,049

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Кэндалл.

Как видно из таблицы 3.18, для больных СД2 (как в сочетании с НАБА, так и без) характерен отрицательный знак связи, причем у больных изолированным СД2 она становится значимой, что указывает на вероятную роль нарастания гликирования белков в нарушении клеточной сигнализации.

Учитывая вышеизложенное, нами был проведен анализ уровней IL-4 в зависимости от концентрации глюкозы плазмы крови натощак (таблица 3.19).

Было выявлено (таблица 3.19), что у больных с повышенной концентрацией глюкозы уровни IL-4 были значимо ниже, чем у пациентов с нормальной концентрацией глюкозы натощак.

Таблица 3.19 - Уровни IL-4 (пг/мл в сыворотке крови) в зависимости от уровня глюкозы плазмы натощак у обследованных больных.

IL-4	Значение	Достоверность
Глюкоза < 6,1 (1) n=59	2,33 (1,27; 4,32)*	1-2: p<0,001**
Глюкоза ≥ 6,1 (2) n=54	0,5 (0,001; 1,0)*	

Примечание: * - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

Таблица 3.20 - Уровни IL-4 (пг/мл в сыворотке крови) в зависимости от уровня гликированного гемоглобина (HbA1C) плазмы у обследованных больных (групп СД2, НАБА в сочетании с СД2, НАБА в сочетании с НТГ).

Уровни HbA1C	Значение IL-4*	Достоверность
HbA1C < 6,0 (1) n=13	0,95 (0,7; 1,75)	p=0,018*** 1-2: p=0,155**
HbA1C 6,0-6,49 (2) n=14	1,9 (0,6; 3,25)	1-3: p=0,938** 1-4:p=0,005**
HbA1C 6,5-6,99 (3) n=7	1,0 (0,5; 2,0)	1-5: p=0,014** 2-3: p=0,287**
HbA1C 7,0-8,99 (4) n=10	0,45 (0,08; 0,63)	2-4:p=0,001** 2-5: p=0,002**
HbA1C ≥ 9,0 (5) n=9	0,12 (0,001; 0,6)*	3-4:p=0,014** 3-5: p=0,042** 4-5: p=0,661**

Примечание: * - распределение нельзя считать нормальным (по критерию Колмогорова-Смирнова p<0,05), поэтому используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 процентиля);

** - значимость различий определяется с применением критерия непараметрической статистики Манна-Уитни для сравнения двух связанных выборок.

*** - для сравнения более двух независимых выборок использован критерий Краскала-Уоллеса для попарного сравнения между собой более двух групп.

В этой связи, нами были проанализированы уровни IL-4 в зависимости от степени повышения одного из основных продуктов гликирования в

организме – гликированного гемоглобина у больных с СД2, а также с сочетанием СД2 и НТГ с БА. Результаты представлены в таблице 3.20.

Как видно из таблицы 3.20, при нарастании степени гликирования отмечается значимое прогрессирующее снижение уровней IL-4.

В связи с этим, представляется важным анализ корреляционных связей между показателями углеводного обмена и исследованием функции внешнего дыхания (таблицы 3.21-3.25).

Таблица 3.21 - Корреляционные связи ФВД с уровнем гликированного гемоглобина и показателями глюкозы крови у больных АБА.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*				Досто- верность связи
		HbA1C	Glu натошак	Glu на фоне ГКС натош.	Glu Max	
ФЖЕЛ факт. до бронхолитика	23				-0,435	p= 0,038 *
ФЖЕЛ факт. после бронхол.	23				-0,439	p=0,036 *
ЖЕЛ факт. до бронхолитика	23				-0,415	p=0,049 *
ЖЕЛ факт. после бронхол.	23				-0,465	p=0,025 *
ОФВ1 факт. после бронхол.	23				-0,439	p=0,038 *
Raw вд. до бронхолитика	17				0,499	p=0,041 *
Raw вд. после бронхолитика	17				0,666	p=0,004*
Raw выд. до бронхолитика	17				-0,258	p=0,035*
Raw выд. после бронхолитика	17				0,728	p= 0,001*
ОЕЛ факт до бронхолитика	6			0,870	0,870	p=0,024*
PO выдоха после бронхол.	5	-0,975				p=0,005*
PO выдоха после бронхол.	6				-0,928	p=0,008*

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.22 - Корреляционные связи ФВД с уровнем гликированного гемоглобина и показателями глюкозы крови у больных НАБА.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*				Досто- верность связи
		HbA1C	Glu натошак	Glu натошак на фоне гкс	Glu Max	
SGaw прирост к исх. %	21				+0,497	p=0,022
SGaw в % от должн. до бронхолитика	21				-0,536	p=0,012
Raw вдоха до	21				0,499	p=0,021
Raw вдоха после	21				0,531	p=0,013
Raw общее до	21				0,584	p=0,005
Raw общее после	21				0,526	p=0,014
Raw выдоха после	21				0,507	p=0,019

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.23 - Корреляционные связи ФВД с уровнем гликированного гемоглобина и показателями глюкозы крови у больных СД2.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*				Достовер- ность связи
		HbA1C	Glu натошак	Glu натошак на фоне гкс	Glu Max	
SGaw прирост к исходному %	7	+0,821				p= 0,023 *
SGaw прирост к исходному %	7				+0,8 93	p=0,007 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.24 - Корреляционные связи ФВД с уровнем гликированного гемоглобина и показателями глюкозы крови у больных НАБА в сочетании с СД2.

Показатель	Коэффициент корреляции*			
	HbA1C	Glu натошак	Glu натошак на фоне гкс	Glu Max
ФЖЕЛ % к должному до бронхолитика	-0,643; n=15 p=0,01			-0,555; n=17 p=0,021
ФЖЕЛ % к должному после бронхолитика	-0,606; n=15 p=0,01			-0,594; n=17 p=0,012
ЖЕЛ % к должному до бронхолитика	-0,638; n=15 p=0,023			-0,507; n=17 p=0,038
ЖЕЛ % к должному после бронхолитика	-0,563; n=15 p=0,029			-0,503; n=17 p=0,04
ОФВ1 % к должному до бронхолитика	-0,615; n=15 p=0,015			
ОФВ1 % к должному после бронхолитика	-0,651; n=15 p=0,009			-0,545; n=17 p=0,024
СОС 25-75 % к долж. до бронхолитика	-0,697; n=15 p=0,004			-0,617; n=16 p=0,011
Индекс Тиффно до ингаляции бронхолитика	-0,540; n=15 p=0,038			
ПОС выд % до ингаляции бронхолитика	-0,636; n=15 p=0,011			
ПОС выд % после ингаляции бронхолитика	-0,778; n=15 p=0,001			-0,546; n=17 p=0,023
МОС 50 выд % к должн. до бронхолитика	-0,604; n=15 p=0,017			-0,524; n=17 p=0,031
МОС 50 выд факт после ингаляции бронхолитика				-0,509; n=17 p=0,037
МОС 50 выд % к должн. после бронхолитика	-0,563; n=15 p=0,029			
МОС 50 вд факт до ингаляции бронхолитика	-0,558; n=15 p=0,031			
ПОС вд факт до ингаляции бронхолитика	-0,563; n=15 p=0,029			
SGaw в % от должного до бронхолитика	-0,644; n=13 p=0,018			
ООЛ факт после игаляции бронхолитика	0,778; n=8 p=0,023*			
ООЛ/ОЕЛ факт после игаляции бронхолитика	0,814; n=8 p=0,005*			

Таблица 3.24 - продолжение

Показатель	Коэффициент корреляции*			
	HbA1C	Glu натошак	Glu натошак на фоне гкс	Glu Max
ООЛ/ОЕЛ прирост %	0,755; n=8 p=0,031*			
ОЕЛ факт до игаляции бронхолитика			0,829; n=6 p=0,042*	
ОЕЛ % до игаляции бронхолитика			0,886; n=6 p=0,019*	
РО вдоха факт до игаляции бронхолитика			0,943; n=6 p=0,005*	

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.25 - Корреляционные связи ФВД с уровнем гликированного гемоглобина и показателями глюкозы крови у больных НАБА в сочетании с НТГ.

Показатель	Коэффициент корреляции*			
	HbA1C	Glu натошак	Glu натошак на фоне ГКС	Glu Max
ФЖЕЛ факт после бронхолитика	0,757; n=7 p=0,018			
ЖЕЛ факт после бронхолитика	0,811; n=7 p=0,049			
Индекс Тиффно до ингаляции бронхолитика				-0,629; n=12 p=0,028
ОЕЛ факт до игаляции бронхолитика	0,975; n=6 p=0,005		0,900; n=6 p=0,037	0,857; n=7 p=0,014
ОЕЛ факт после игаляции бронхолитика		0,928; n=6 p=0,008	0,900; n=6 p=0,037	
РО вдоха факт после игаляции бронхолитика		0,999; n =6 p=0,008		
ФОЕ факт после игаляции бронхолитика		0,812; n=6 p=0,050		
ДО факт до игаляции бронхолитика	-0,812; n=6 p=0,050			

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Корреляционный анализ (таблицы 3.21-3.25) показал следующие существенные аспекты.

Во-первых, как видно из данных таблиц, показана связь различных вентиляционных показателей легочной функции, как скоростных, так и объемных, с изменениями углеводного обмена и выраженностью процессов гликирования (HbA1C).

Во-вторых, практически во всех обследованных группах четко прослеживаются отрицательные корреляционные связи со скоростными показателями спирометрии (ОФВ1, ПОС выд., ПОС вд, СОС 25-75 %, МОС 50 выд., МОС 50 вд.), объемными показателями (ЖЕЛ, ФЖЕЛ), индексом Тиффно, удельной проводимостью и положительными корреляционными связями с сопротивлением дыхательных путей. Это позволяет предполагать, что наблюдается ухудшение вентиляционных показателей при прогрессировании нарушений углеводного обмена и нарастании процессов гликирования [82].

В-третьих, необходимо отметить, что указанные выше связи наблюдаются и у пациентов с АБА и НАБА, у которых нет нарушений углеводного обмена, что в целом отражает патогенетические механизмы вероятного влияния процессов гликирования, происходящих в норме в организме, на функциональные показатели легких. При этом важно обратить внимание на нарастание силы корреляционных связей у больных с СД2 и больных НАБА в сочетании с СД2, по сравнению с больными АБА и НАБА. Также предполагается, что пациенты с СД2, как и страдающие БА, более чувствительны к воздействию сигаретного дыма и поллютантов [144].

Другим важным аспектом является корреляционный анализ связей IL-4 с показателями ФВД.

В настоящее время высказывается мнение, что при бронхиальной астме IL-4, накапливаясь в больших концентрациях в органе-мишени, может непосредственно воздействовать на бронхиальную ткань, что, в свою очередь может приводить к развитию гиперреактивности бронхов и прогрессированию заболевания. Так, Ip W.K. и др. [69] выявили, что и IL-4

вызывает в бронхиальном эпителии повышенную экспрессию и секрецию MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1- фактор хемотаксиса моноцитов 1), который играет важную роль в механизмах бронхиальной гиперреактивности.

Результаты исследования корреляций между уровнем IL-4 и показателями ФВД в обследованных группах представлены в таблицах 3.26-3.30.

Таблица 3.26 - Корреляционные связи между уровнем IL-4 с показателями ФВД в обследованных группах больных.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
ОФВ1 прирост к исх. в %	61	+0,258	p=0,05 *
МОС50 выдоха фактич. до бронхолитика (л/с)	112	+0,259	p=0,006 *
Прирост к исходному МОС50 выдоха в %	59	+0,286	p=0,028 *
ПОС вдоха фактич. после бронхолитика (л/с)	112	+0,247	p=0,009 *
МОС50 выдоха к МОС50 вдоха после бронхолит. (л/с)	99	+0,267	p=0,008 *
МОС50 вдоха фактич. после бронхолитика (л/с)	112	+0,248	p=0,008 *
Raw при вдохе после ингаляции бронхолитика	85	+0,346	p=0,001 *
SGaw в % от должного до бронхолитика	85	-0,217	p=0,046 *
SGaw в % от должного после бронхолитика	85	-0,224	p=0,040 *
Raw вд. прирост к исходному	46	+0,314	p=0,033 *
Raw выд. прирост к исходному	46	+0,366	p=0,012 *

Примечание: * - для выборок, подчиняющихся нормальному распределению, использован коэффициент корреляции Пирсона;

Таблица 3.27 -Корреляционные связи между уровнем IL-4 с показателями ФВД в обследованных группах больных АБА.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
ЖЕЛ % к должному до бронхолитика	25	-0,427	p= 0,033 *
ФЖЕЛ % к должному после бронхол.	25	-0,408	p=0,043 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.28 - Корреляционные связи между уровнем IL-4 с показателями ФВД в обследованных группах больных НАБА.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
СОС 25-75 прирост к исх. %	5	0,900	p= 0,037 *
МОС 50 выд. прирост к исх. %	5	0,900	p= 0,037 *
МОС 75 выд. прирост к исх. %	5	0,900	p= 0,037 *
SGaw в % от должн. до бронхолитика	25	-0,427	p= 0,033 *
SGaw в % от должн. после бронхол.	25	-0,408	p=0,043 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.29 - Корреляционные связи между уровнем IL-4 с показателями ФВД в обследованных группах больных СД2.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
ОФВ1 % к должному до бронхолитика	21	+0,466	p= 0,033 *
ОФВ1 % к должному после бронхолитика	21	+0,474	p=0,03 *
ОЕЛ факт. до бронхолитика	6	+0,845	p=0,034 *
ФОЕ факт. до бронхолитика	6	+0,845	p= 0,034 *
ФОЕ проц. до бронхолитика	6	+0,845	p= 0,034 *
ФОЕ факт. после бронхолитика	6	+0,845	p= 0,034 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.30 - Корреляционные связи между уровнем IL-4 с показателями ФВД в обследованных группах больных НАБА в сочетании СД2.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
ОЕЛ проц. до бронхолитика	10	-0,665	p= 0,036 *
ОЕЛ проц. после бронхолитика	10	-0,781	p= 0,008 *
ФОЕ факт. до бронхолитика	10	-0,728	p= 0,026 *
ФОЕ проц. до бронхолитика	10	-0,720	p= 0,029 *
ФОЕ факт. после бронхолитика	10	-0,677	p= 0,032 *
ФОЕ проц. после бронхолитика	10	-0,713	p= 0,021 *
ООЛ факт. после бронхолитика	10	-0,774	p= 0,009 *
ООЛ проц. после бронхолитика	10	-0,659	p= 0,038 *
ООЛ прирост	9	-0,908	p= 0,001 *
ООЛ/ОЕЛ факт. после бронхолитика	10	-0,664	p= 0,036 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

У больных НАБА в сочетании с НТГ, статистически значимых корреляционных связей не было выявлено.

Проведем анализ таблиц. У больных АБА и НАБА преобладают отрицательные связи между IL-4 и показателями ФВД, что в целом может отражать изложенные выше представления о роли данного цитокина в формировании вентиляционных нарушений. Что касается СД2, то в этой группе, напротив, преобладают положительные корреляционные связи как со скоростными, так и с объемными показателями. В то время как в группе с сочетанием НАБА с СД2 связи с объемными функциональными показателями становятся отрицательными, что, вероятно может свидетельствовать о прогрессировании нарушений легочной функции на фоне нарушения цитокиновой сигнализации IL-4, что наблюдается при СД2, как было указано выше [107].

Следует также отметить, что в обследованных группах больных АБА, НАБА, НАБА в сочетании с СД2 и НАБА в сочетании с НТГ различий в уровне IL-4 в зависимости от ИМТ и от возраста выявлено не было.

Завершая данную главу, приведем 5 клинических примеров, иллюстрирующих изложенные выше положения.

1. Пациентка В., 58 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, неаллергическая (инфекционно-зависимая), течение персистирующее средней степени тяжести, фаза обострения.

Страдает бронхиальной астмой в течение 8 лет. Дебют заболевания после перенесенного ОРВИ.

Лечение симбикорт 160/4.5 мкг (будесонид 160 мкг и формотерол 4.5 мкг) по 2 вдоха 2 раза в день. Беродуал по требованию.

Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС, ожирение 3 степени, ЖКБ, ГЭРБ.

Курит, стаж курения 25 лет, профессиональных вредностей нет. Наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям отрицает.

Вес – 107 кг, рост – 160 см. ИМТ=41,7 кг/м².

При обследовании выявлены – умеренное повышение макрофагов, лимфоцитов в мокроте. По данным гематологического исследования – увеличение относительного содержания нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов в крови.

По результатам функционального исследования легких: умеренные обструктивные нарушения вентиляционной способности легких, обратимая обструкция.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IL-4 в плазме крови. Концентрация уровня IL-4 в плазме крови составила – 2,30 пг/мл. Эти параметры характеризуют НАБА средней степени тяжести, в фазе обострения.

2. Пациентка З., 61 года. Клинический диагноз: бронхиальная астма, аллергическая (бытовая, эпидермальная сенсibilизации), течение персистирующее средней степени тяжести, фаза обострения.

Считает себя больной более 20 лет. Дебют заболевания после контакта с кошкой, который проявился приступом удушья, слезотечением, ринитом. Впоследствии отмечала появление заложенности носа и приступов удушья при контакте с домашней пылью, средствами бытовой химии. Диагноз подтвержден в 45 –летнем возрасте. Последние 8 лет принимает зенхейл 200/5 мкг (мометазон 200 мкг и формотерол 5 мкг) по 1 вдоху 2 раза в день. Вентолин (сальбутамол) по требованию.

Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – вазомоторно-аллергический ринит, хронический тонзиллит, гипертоническая болезнь, ИБС, язвенная болезнь, ЖКБ.

Не курит, профессиональных вредностей нет.

Вес – 88 кг, рост – 164 см. ИМТ=32,71 кг/м².

По результатам функционального исследования легких: скрытые нарушения проходимости бронхов за счет бронхоспазма, умеренный бронхоспазм, нормовентиляция в покое.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IL-4 в плазме крови. Концентрация уровня IL-4 в плазме крови составила – 1,95 пг/мл. Эти параметры соответствуют АБА средней степени тяжести.

3. Пациентка О., 65 лет. Клинический диагноз: Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая сенсомоторная полинейропатия, дермопатия, стопа. Диабетическая нефропатия ст. протеинурии. ХБП. Диабетическая пролиферативная ретинопатия

Страдает сахарным диабетом 2 типа на протяжении 30 лет.

В настоящее время получает инсулинотерапию (Лантус 34 единиц 1 раз в сутки, Хумалог 8 единиц перед едой утром и вечером), ранее получала ПССП, в том числе и в комбинации с инсулинотерапией.

Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС, ожирение 3 степени, ЖКБ, хронический эрозивный гастрит, хр. Пиелонефрит латентного течения.

Не курит, профессиональных вредностей нет. Наследственная предрасположенность к СД 2 типа по материнской линии.

Вес – 96 кг, рост – 156 см. ИМТ=40 кг/м².

При обследовании выявлены – По данным гематологического исследования - увеличение СОЭ крови, Гликированный гемоглобин 8,8%.

По результатам функционального исследования легких: бронхоспазм не выявлен, нормовентиляция в покое, умеренное снижение диффузионной способности легких за счет уменьшения альвеолярного объема.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IL-4 в плазме крови. Концентрация уровня IL-4 в плазме крови составила – 0,1 пг/мл. Эти параметры характеризуют СД2 типа.

4. Пациентка В., 63 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, неаллергическая (инфекционно-зависимая), течение персистирующее средней степени тяжести, фаза обострения. Сопутствующий: Сахарный диабет 2 типа

Страдает бронхиальной астмой с возраста 30 лет. Дебют заболевания после перенесенного О. гайморита.

Лечение: серетид 250/50 мкг (флутиказон 250 мкг и сальметерол 50 мкг) по 2 вдоха 2 раза в день. Беротек по требованию.

Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС, ожирение 3 степени, ЖКБ, ГЭРБ.

Не курит, профессиональных вредностей нет. Наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям отрицает.

Вес – 90 кг, рост – 158 см. ИМТ=36 кг/м².

При обследовании выявлены: умеренное повышение макрофагов, лимфоцитов в мокроте, клеточный детрит. По данным гематологического исследования - увеличение абсолютного содержания нейтрофилов, моноцитов в крови. Гликированный гемоглобин 6,7%.

По результатам функционального исследования легких: умеренные обструктивные нарушения вентиляционной способности легких, обратимая обструкция.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IL-4 в плазме крови. Концентрация уровня IL-4 в плазме крови составила – 0,50 пг/мл. Эти параметры характеризуют НАБА средней степени тяжести, в фазе обострения в сочетании с сопутствующим СД 2 типа.

5. Пациентка Ш., 68 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, неаллергическая (инфекционно-зависимая), течение средней степени тяжести, фаза обострения. Сопутствующий: НТГ.

Страдает бронхиальной астмой с возраста 45 лет. Дебют заболевания после перенесенной ангины.

Лечение: Лечение симбикорт 160/4.5 мкг (будесонид 160 мкг и формотерол 4.5 мкг) по 2 вдоха 2 раза в день. Беродуал по требованию. Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС, ожирение 3 степени, ГЭРБ, хронический гастрит.

Не курит, профессиональных вредностей нет. Наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям отрицает.

Вес – 90 кг, рост – 158 см. ИМТ=36 кг/м².

При обследовании выявлено умеренное повышение макрофагов в мокроте. По данным гематологического исследования - увеличение относительного содержания нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов в крови. Гликированный гемоглобин 6,5%. Глюкоза крови в диапазоне 5,3 – 9,2 ммоль/л за время наблюдения в стационаре.

Умеренные обструктивные нарушения вентиляционной способности легких, умеренный бронхоспазм, обратимая обструкция.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IL-4 в плазме крови. Концентрация уровня IL-4 в плазме крови составила – 1,0 пг/мл. Эти параметры характеризуют НАБА средней степени

тяжести, в фазе обострения в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе.

Выводы по разделу 3.1.

Нами исследованы уровни IL-4 в плазме крови в контрольной группе и у больных бронхиальной астмой (АБА и НАБА), а также при сочетании НАБА с СД2 и НТГ.

1. У больных АБА и НАБА отмечается повышение уровня IL-4 в плазме крови по сравнению с контрольной группой (в 2,06 раз и в 2,18 раза соответственно), что, вполне закономерно, учитывая роль Th2-цитокиновой сигнализации при бронхиальной астме.

2. У больных с СД2, (как изолированным, так и в сочетании с НАБА), отмечалось выраженное снижение IL-4 по сравнению с контрольной группой, а у больных с изолированным СД2 наблюдались наименьшие уровни IL-4 (в 11,2 раза ниже, чем в контрольной группе).

3. Выявлены достоверные различия в концентрациях IL-4 в группах больных НАБА и АБА в сочетании с СД2 и НТГ. В группе пациентов с сочетанием НАБА и НТГ наблюдались значимо более высокие значения IL-4, чем в группах с сопутствующим СД2.

4. Важно, что имеет место значимое прогрессирующее снижение концентрации IL-4 на этапах формирования СД2 от НАБА → НАБА+НТГ → НАБА+СД2 (2,44 → 1,0 → 0,55), что может свидетельствовать о снижении роли сигнализации IL-4 у больных БА в процессе развития СД2. При СД2 уровень IL-4 минимальный, по-видимому, при СД2 активность IL-4 сигнализации снижается.

5. При нарастании уровня глюкозы плазмы и степени гликирования (по уровню HbA1C) отмечается значимое прогрессирующее снижение уровней IL-4, что может быть обусловлено повышением процессов гликирования (гликозилирования) белков и имеет, как предполагают, ключевое значение в нарушении регуляции иммунной системы и развитии осложнений при СД2.

6. Показана связь различных вентиляционных показателей легочной функции, как скоростных, так и объемных, с изменениями углеводного обмена и выраженностью процессов гликирования (HbA1C), характеризующая ухудшение вентиляционных показателей при прогрессировании нарушений углеводного обмена и нарастании процессов гликирования.

6. Выявленные нами корреляционные связи между уровнем IL-4 и функциональными показателями легких, вероятно, отражает различный вклад данного цитокина при БА (АБА и НАБА) и у больных с развитием патологии углеводного обмена, как на этапе НТГ (в сочетании с НАБА), так и при развитии СД2 (как изолированного, так и в сочетании с НАБА).

Раздел 3.2. Характеристика концентрации ИЛ-6 в плазме крови больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа

Как хорошо известно, ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, который имеет плеiotропное действие, играет индуцирующую роль в иммунном ответе, участвует в механизмах регуляции онкогенеза и гемопоеза, аутоиммунных реакциях, острофазовых процессах, защите от инфекций (резко повышается его уровень, в частности, при сепсисе и тяжелых инфекционных процессах) и повреждения тканей [21, 46].

Важным аспектом его функционирования является координация деятельности других провоспалительных цитокинов, таких, как TNF- α и ИЛ-1 β , на которые он может оказывать ингибирующий эффект; показана его роль в прогрессировании метаболического синдрома, в механизмах развития ожирения и сахарного диабета 2 типа [127, 138, 139].

Было показано, что при бронхиальной астме продукция ИЛ-6 эпителиальными клетками легких была повышена по сравнению с группой практически здоровых лиц [105].

Рассмотрим результаты исследования уровня ИЛ-6 в плазме крови. Результаты анализа уровней ИЛ-6 в плазме крови в обследованных группах представлены в таблице 3.31.

Как видно из таблицы 3.31, уровни ИЛ-6 повышены во всех обследованных группах больных (от АБА, что вполне закономерно, до НАБА в сочетании с НТГ). Так, в частности, у больных НАБА, изолированным СД2 и НАБА в сочетании с НТГ отмечается повышение уровня ИЛ-6 в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3.31 - Уровни IL-6 в плазме крови в обследованных группах (пг/мл в сыворотке крови).

Обследованные группы	Значение *	Достоверности различий
Группа контроля (практически здоровые лица) n=31 (1) (Референтные значения 1,5-7,0)	6,75 (3,21; 11,65)	p=0,01 [#] p=0,002 [§] 1-2: p=0,011** 1-3: p=0,009** 1-4: p=0,045** 1-5: p=0,001**
Больные АБА n=38 (2)	10,42 (6,24; 21,03)	1-6: p=0,02** 2-3: p=0,555** 2-4: p=0,585**
Больные НАБА n=35 (3)	11,5 (4,54; 33,0)	2-5: p=0,102** 2-6: p=0,797**
Больные СД n=22 (4)	11,56±7,58	3-4: p=0,272** 3-5: p=0,64**
Больные НАБАСД n=22 (5)	20,3±15,48	3-6: p=0,969** 4-5: p=0,024*** 4-6: p=0,542**
Больные НАБАНТГ n=11 (6)	11,0 (7,0; 15,0)	5-6: p=0,251**

Примечание: * - для выборок, подчиняющихся нормальному распределению, указаны среднее значение и значение стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) (параметрическая статистика); для выборок, не подчиняющихся нормальному распределению, (по критерию Колмогорова-Смирнова $p < 0,05$), используется непараметрическая статистика: указаны Медиана (25-75 процентиля); ** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни); *** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован двухвыборочный t-критерий для независимых выборок); распределение отличается от нормального, поэтому использованы: [#] - критерий Н независимых выборок Краскала-Уоллеса ($p=0,01$) и [§] - Джонкхира-Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп ($p=0,002$).

При этом наиболее высокие концентрации IL-6 отмечаются у больных НАБА в сочетании с СД2 (в 3,01 раза выше, чем в контрольной группе), что заставляет предполагать существование различных патогенетических механизмов активации IL-6 при сочетании этих двух заболеваний.

Установлено, что IL-6 и TNF- α могут продуцироваться адипоцитами и макрофагами жировой ткани и приводить к развитию инсулинорезистентности, повышая риск развития СД2 [114,115]. При этом развивающаяся гиперинсулинемия может оказывать негативное влияние на

бронхолегочную функцию, приводя, в конечном итоге, к развитию ремоделирования за счет стимуляции гладкомышечных клеток (ГМК) бронхов к продукции коллагена и ухудшению функциональных показателей [125]. Инсулин (как «ростовой фактор») повышает массу ГМК и их сократительную способность, что важно при сочетании БА и СД2 (Рис.3.2).

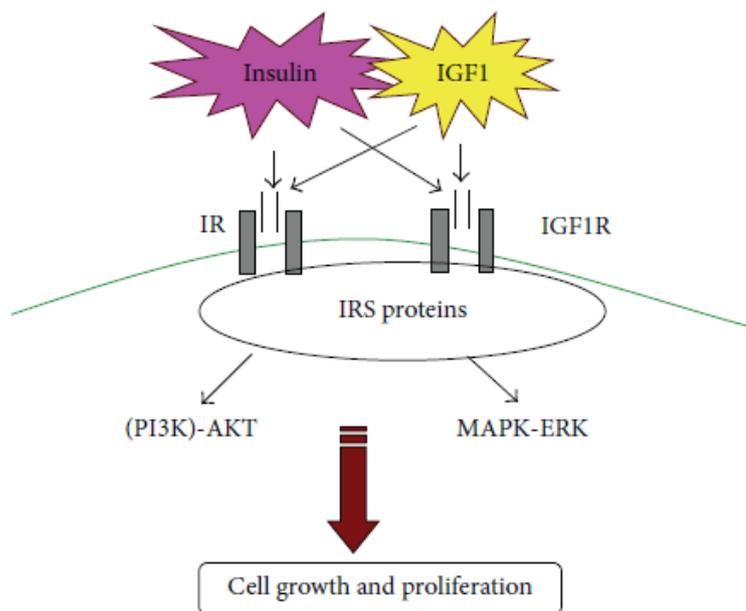


Рис.3.2. - Инсулин и IGF-1 могут перекрестно активировать рецепторы друг друга, так, что формируются взаимодействия: инсулин-IGF1R, IGF1-IR, что может приводить к инсулин-индуцированному клеточному росту и пролиферации. [126].

Высокий уровень инсулина может провоцировать сокращение гладких мышц бронхов и усиливать констрикцию в пробе с метахолином и хлоридом калия. Это происходит посредством активации сигнальных путей Rho- и PI3-киназ, в результате чего можно прогнозировать развитие астма-подобных изменений в дыхательных путях с вовлечением миофибробластов и эпителиальных клеток (Рис.3.3).

Также было показано, что уровень провоспалительного цитокина IL-6 (секретируемого как Th2-клетками и макрофагами, так и эпителиальными клетками бронхолегочной системы) повышается у больных бронхиальной астмой по сравнению с практически здоровыми лицами [71, 105]. При этом особенно выраженное повышение данного интерлейкина отмечалось у больных при утяжелении заболевания [119].

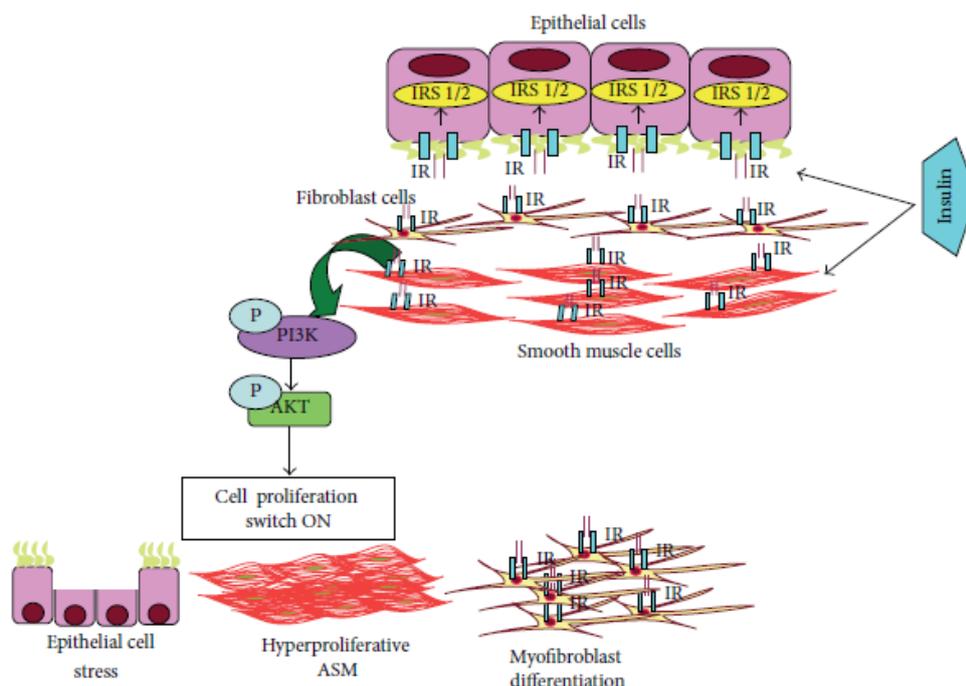


Рис.3.3. - Механизмы астма-подобных изменений в бронхах под действием инсулина (модель) [144].

В этой связи, представляется важным анализ уровней IL-6 в зависимости от тяжести течения БА. Нами был проведен анализ уровней IL-6 в зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы, как при изолированной БА (при АБА и НАБА), так и в сочетании с СД2 и НТГ (таблицы 3.32-3.35).

Таблица 3.32 - Уровни IL-6 в зависимости от тяжести течения АБА (пг/мл в сыворотке крови).

Тяжесть течения БА	Значение*	Достоверность различий
Легкое (1) n=12	9,36 (4,46-19,28)	1-2: p=0,96** 1-3: p=0,259**
Средней тяжести (2) n=22	10,42 (6,24-14,77)	2-3: p=0,225** 1-2-3: p=0,336***
Тяжелое (3) n=4	23,73 (11,56-38,62)	

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентиля); ** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни); *** - для сравнения трех независимых выборок использован критерий Джонкхира-Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп.

Как видно из таблицы 3.32, значимых различий в уровнях IL-6 при АБА в зависимости от тяжести течения заболевания не выявлено, в отличие от НАБА, при которой отмечается существенное отличие уровня IL-6 при тяжелой НАБА, в сравнении с легким и течением средней тяжести.

Таблица 3.33 - Уровни IL-6 в зависимости от тяжести течения НАБА (пг/мл в сыворотке крови).

Тяжесть течения БА	Значение*	Достоверность различий
Легкое (1) n=4	11,37 (2,95-25,16)	1-2: p=0,899** 1-3: p=0,011** 2-3: p=0,001** 1-2-3: p=0,004***
Средней тяжести (2) n=25	7,42 (3,94-24,09)	
Тяжелое (3) n=6	56,03 (34,85-67,79)	

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентиля); ** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни); *** - для сравнения трех независимых выборок использован критерий Джонкхира-Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп.

Таблица 3.34 - Уровни IL-6 в зависимости от тяжести течения НАБА в сочетании с СД2 (пг/мл в сыворотке крови).

Тяжесть течения БА	Значение*	Достоверность различий
Легкое (1)	-	2-3: p=0,473**
Средней тяжести (2) n=18	13,25 (7,15-31,55)	
Тяжелое (3) n=4	16,6 (13,45-38,8)	

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентиля); ** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

В группе больных НАБА в сочетании с СД2 различий в уровне IL-6 выявлено не было. Относительно сочетания НАБА и НТГ, то вся эта группа больных имела среднюю степень тяжести БА (n=11) (Таблица 3.31).

Таблица 3.35 - Сравнение уровней IL-6 между группами в зависимости от тяжести течения НАБА (пг/мл в сыворотке крови).

Тяжесть течения БА	НАБА / АБА	НАБА / НАБА+СД2	НАБА / НАБА+НТГ	НАБА+СД2/ НАБА+НТГ
Легкое (1)	p=1,0*	-	-	-
Средней тяжести (2)	p=0,834*	p=0,121*	p=0,609*	p=0,131*
Тяжелое (3)	p=0,201*	p=0,033*	-	-

Примечание: * - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

При анализе таблиц 3.31, 3.34 и 3.35 обращает на себя внимание, значимое различие уровней IL-6 (в 1,997 раза) между группами НАБА и НАБА в сочетании с СД2 у больных с тяжелым течением.

Как видно из таблицы 3.33, при НАБА уровни IL-6 значимо отличаются в зависимости от тяжести течения заболевания, а именно: при тяжелой НАБА они достоверно выше, чем при среднетяжелой и легкой НАБА. Данный цитокин в настоящее время рассматривается при ряде патологических процессов как маркер утяжеления и прогрессии заболевания [58, 128]. Он повышается также при хронических воспалительных процессах в бронхолегочной системе, в частности при тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ [63].

Ранее было показано, что у больных БА с избыточной массой тела и ожирением отмечается нарастание уровня IL-6 [118]. Учитывая данный факт, нами были проанализированы значения ИМТ в зависимости от тяжести течения заболевания при АБА и НАБА. Следует отметить, что при АБА достоверных различий ИМТ в зависимости от степени тяжести заболевания также выявлено не было (для сравнения трех независимых выборок был

использован критерий Краскала-Уоллеса для попарного сравнения между собой более двух групп, $p=0,473$). В то время как при НАБА было выявлено значимое увеличение ИМТ с утяжелением НАБА (таблица 3.34).

Таблица 3.36 - Значения ИМТ в зависимости от тяжести течения НАБА.

Тяжесть течения БА	Значение*	Достоверность различий
Легкое (1) n=4	22,15 (21,99-23,52)	1-2: $p=0,007^{**}$ 1-3: $p=0,01^{**}$
Средней тяжести (2) n=25	26,47 (25,35-32,11)	2-3: $p=0,104^{**}$ 1-2-3: $p=0,007^{***}$
Тяжелое (3) n=6	31,52 (28,52-35,73)	1-2-3: $p=0,002^{\#}$

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентиля);

** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни);

[#] - для сравнения трех независимых выборок использован критерий Джонкхира-Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп; *** - для сравнения более двух независимых выборок использован критерий Краскала-Уоллеса для попарного сравнения между собой более двух групп.

Надо отметить, что нами при корреляционном анализе была получена слабая положительная корреляционная связь между уровнями IL-6 и ИМТ ($r_{\text{Пирсона}}=0,214$; $n=150$; $p=0,009$). При этом при корреляционном анализе по группам (таблица 3.37) оказалось, что данная корреляционная связь имела место только у больных с СД2, что вполне очевидно, учитывая, что IL-6

может продуцироваться адипоцитами жировой ткани и играть роль в механизмах инсулинрезистентности.

В группе больных СД2 выявлена еще одна интересная отрицательная корреляция средней силы (таблица 3.37): между уровнями IL-6 и TNF- α . Как хорошо известно, при СД2 повышены как IL-6, так и TNF- α . При этом ранее было показано, что продукция IL-6 моноцитами может индуцироваться через TNF- α независимый путь, и повышенный уровень IL-6 в итоге приводил к подавлению продукции TNF- α [142].

Таблица 3.37 - Анализ корреляционных связей уровня IL-6 с уровнями IL-6, ИМТ, уровнями глюкозы в исследуемых группах.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
АБА			
Концентрация IL-17 (пг/мл)	32	+0,410	p=0,02 *
Глюкоза натощак при поступлении	32	-0,865	p=0,012 *
НАБА			
Концентрация IL-17 (пг/мл)	27	+0,706	p<0,001 *
СД2Т			
Концентрация IL-17 (пг/мл)	22	-0,433	p=0,044 *
Концентрация TNF- α (пг/мл)	22	-0,469	p=0,028 *
Ожирение	19	+0,463	p=0,046 *
НАБА+СД2			
Концентрация IL-17 (пг/мл)	22	-0,386	p=0,07 *
Glu натощак после начала ГКС терапии	17	+0,495	p=0,043 *
Макс. уровень Glu натощак за госпит-ю	21	+0,458	p=0,037 *
НАБА+НТГ			
Концентрация IL-17 (пг/мл)	11	+0,95	p<0,001 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Важно отметить, что у IL-6, как и у ряда других интерлейкинов, существует особенность, заключающаяся в плейотропном действии и проявляющаяся, в зависимости от баланса Th1/Th2 и кооперативных взаимодействий в окружающей иммунологической обстановке, как в противо- (в определенной концентрации), так и в провоспалительном аспекте [152]: он, как известно, может повышаться при различных хронических воспалительных заболеваниях, ассоциирован с инсулинрезистентностью и интерферонрезистентностью.

Что касается роли IL-6 в нарушении углеводного обмена, то анализ корреляционных связей показал (таблица 3.37), что, если при АБА имеет место сильная отрицательная связь между уровнем глюкозы натощак, то при сочетании НАБА с СД2 на фоне ГКС терапии она становится положительной, что, по-видимому, указывает на нарушение транспорта глюкозы у этих больных. Тем не менее, при анализе уровней IL-6 в

зависимости от концентрации глюкозы плазмы крови натощак (таблица 3.38), не было выявлено различий уровней ИЛ-6 у больных с повышенной концентрацией глюкозы и у пациентов с нормальной концентрацией глюкозы натощак.

Таблица 3.38 - Уровни ИЛ-6 (пг/мл в сыворотке крови) в зависимости от уровня глюкозы плазмы.

ИЛ-6	Значение	Достоверность
Глюкоза < 6,1 (1) n=72	10,92 (5,05; 24,8)*	1-2: p=0,551**
Глюкоза ≥ 6,1 (2) n=56	12,3 (7,0; 19,0)*	

Примечание: * - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

А теперь проведем анализ уровней ИЛ-6 в зависимости от фазы заболевания. Результаты представлены в таблицах 3.39-3.42.

Таблица 3.39 - Уровни ИЛ-6 в зависимости от фазы заболевания у больных АБА (пг/мл в сыворотке крови).

Фаза болезни	n=	Медиана* (мг)	25-75-й процентили	Достоверность различий
Обострение (1)	18	11,2	7,73-30,88	1-2: p>0,05**
Ремиссия (2)	18	10,77	3,37-22,67	

Примечание: * - распределение нельзя считать нормальным (по критерию Колмогорова-Смирнова $p < 0,05$), поэтому используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 процентили);

** - значимость различий определяется с применением критерия непараметрической статистики Вилкоксона для сравнения двух связанных выборок.

Таблица 3.40 - Уровни ИЛ-6 в зависимости от фазы заболевания у больных НАБА (пг/мл в сыворотке крови).

Фаза болезни	n=	Медиана* (мг)	25-75-й процентили	Достоверность различий
Обострение (1)	15	15,3	6,11-35,75	1-2: p>0,05**
Ремиссия (2)	15	7,4	4,21-19,54	

Примечание: * - распределение нельзя считать нормальным (по критерию Колмогорова-Смирнова $p < 0,05$), поэтому используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 процентили); ** - значимость различий определяется с применением критерия непараметрической статистики Вилкоксона для сравнения двух связанных выборок.

Таблица 3.41 - Уровни IL-6 в зависимости от фазы заболевания у больных НАБА и СД2 (пг/мл в сыворотке крови).

Фаза болезни	n=	Медиана* (мг)	25-75-й проценти	Достоверность различий
Обострение (1)	11	18,2	8,2-28,4	1-2: p>0,05**
Ремиссия (2)	11	12,6	10,0-41,0	

Примечание: * - распределение нельзя считать нормальным (по критерию Колмогорова-Смирнова $p < 0,05$), поэтому используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 проценти);

** - значимость различий определяется с применением критерия непараметрической статистики Вилкоксона для сравнения двух связанных выборок.

Таблица 3.42 - Уровни IL-6 в зависимости от фазы заболевания у больных НАБА и НТГ (пг/мл в сыворотке крови).

Фаза болезни	n=	Медиана* (мг)	25-75-й проценти	Достоверность различий
Обострение (1)	5	12,0	9,85-56,25	1-2: p>0,05**
Ремиссия (2)	5	7,0	6,0-19,0	

Примечание: * - распределение нельзя считать нормальным (по критерию Колмогорова-Смирнова $p < 0,05$), поэтому используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 проценти);

** - значимость различий определяется с применением критерия непараметрической статистики Вилкоксона для сравнения двух связанных выборок.

Как видно из таблиц 3.39-3.42, значимых различий в уровнях IL-6 между фазой обострения и ремиссии выявлено не было.

Нами был проведен анализ корреляционных связей уровня IL-6 с глюкокортикостероидной терапией в обследованных группах. Значимая корреляционная связь между уровнем данного цитокина и дозой парентеральных ГКС была выявлена только в группе НАБА ($r_{\text{Спирмен}} = +0,478$; $n=27$; $p=0.012$). Нами также исследованы уровни IL-6 в зависимости от получаемой глюкокортикостероидной терапии. Результаты представлены в таблице 3.43., значимых различий между группами, получавшими системные ГКС и не получавшими системные ГКС выявлено не было.

Еще один существенный вопрос, который требует отдельного рассмотрения – это возможное влияние IL-6 на функциональные показатели легких.

Таблица 3.43 - Уровни IL-6 в зависимости от типа применяемой глюкокортикостероидной терапии (пг/мл в сыворотке крови).

Группа обследования	Значение*	Достоверность различий
Практически здоровые лица, n=31 (1)	6,75 (3,21; 11,65)	1-2: p=0,738** 1-3: p=0,007**
Больные НАБА, не получающие терапию системными ГКС, n=3 (2)	7,31 (1,5; 28,4)	1-4: p=0,016** 1-5: p=0,002** 1-6: p=0,365**
Больные НАБА, получающие терапию системными парентеральными ГКС, n=32 (3)	13,4 (4,59; 35,07)	1-7: p=0,024** 2-3: p=0,346** 2-4: p=0,275**
Больные НАБА+СД2, не получающие терапию системными ГКС, n=3 (4)	23,0 (12,2; 41,0)	2-5: p=0,388** 2-6: p=0,99** 2-7: p=0,643**
Больные НАБА+СД2, получающие терапию системными парентеральными ГКС, n=19 (5)	14,0 (8,2; 28,4)	3-4: p=0,409** 3-5: p=0,953** 3-6: p=0,77** 3-7: p=0,635**
Больные НАБА+НТГ, не получающие терапию системными ГКС, n=2 (6)	9,75 (5,25; 9,38)	4-5: p=0,533** 4-6: p=0,248** 4-7: p=0,138**
Больные НАБА+НТГ, получающие терапию системными парентеральными ГКС, n=9 (7)	11,0 (7,0; 19,0)	5-6: p=0,368** 5-7: p=0,538** 6-7: p=0,812** 1-2-3-4-5-6-7: ***

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентиля);

** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни);

*** - для сравнения более двух независимых выборок использован критерий Краскала-Уоллеса (p=0,019) для попарного сравнения между собой более двух групп и Джонкхира-Терпстры (p=0,004).

Рассмотрим результаты исследования корреляций между уровнем ПЛ-6 и показателями ФВД в обследованных группах, которые представлены в таблицах 3.46-3.50.

Таблица 3.44 - Анализ корреляционных связей уровня ПЛ-6 с показателями ФВД у больных АБА.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
Raw выдоха после бронхолитика	29	-0,368	p= 0,049 *
ФЖЕЛ % к должному после бронхол.	25	-0,408	p=0,043 *
РО выдоха после бронхолитика	7	+0,964	p< 0,001 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.45 - Анализ корреляционных связей уровня ПЛ-6 с показателями ФВД у больных НАБА.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
ФОЕ фактическая до бронхолитика	19	-0,517	p= 0,023 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.46 - Анализ корреляционных связей уровня ПЛ-6 с показателями ФВД у больных СД2.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
Индекс Тиффно после бронхолитика	18	-0,535	p=0,015 *
МОС 50 выд. % к должн. до бронхолит.	18	-0,494	p=0,039 *
МОС 75 % выд. к должн. до бронхолит.	18	-0,605	p=0,008 *
МОС 75 % к должн. выд. после бронхолитика	18	-0,585	p=0,011 *
ОФV1прирост к исх. %	20	0,544	p=0,013 *
ФОЕ % к должному до бронхолитика	5	-0,975	p= 0,005 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.47 - Анализ корреляционных связей уровня IL-6 с показателями ФВД у больных НАБА в сочетании с СД2.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
РО выдоха до бронхолитика	8	-0,731	p= 0,04 *
ООЛ/ОЕЛ прирост	10	0,754	p= 0,012 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.48 - Анализ корреляционных связей уровня IL-6 с показателями ФВД у больных НАБА в сочетании с НТГ.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
РО вдоха факт до бронхолитика	6	+0,812	p< 0,05 *
ФОЕ прирост	7	+0,757	p< 0,049 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Результаты проведенного нами корреляционного анализа подтверждают сложность и многоплановость эффектов IL-6 во всех обследованных группах. У больных бронхиальной астмой, как при АБА, так и при НАБА отмечается смешанный характер связей, как со скоростными показателями, так и с объемными, отражающий как положительные, так и отрицательные эффекты данного цитокина.

В то же время обращают на себя внимание корреляционные связи между уровнем IL-6 и скоростными показателями исследования функции внешнего дыхания (ОФВ₁ прирост к исходному %, МОС₅₀, МОС₇₅ выдоха в % от должного до и после введения бронхолитика, индекс Тиффно после ингаляции бронхолитика) и объемными (ФОЕ% к должному до бронхолитика, РО выдоха до бронхолитика, ООЛ/ОЕЛ прирост) у больных, страдающих СД2 (как изолированно, так и в сочетании с НАБА), которые позволяют предполагать роль IL-6 в нарастании обструктивных изменений.

Завершая данную главу, рассмотрим клинические примеры, иллюстрирующие изложенные выше положения.

1. Пациентка П., 60 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, неаллергическая (инфекционно-зависимая), течение персистирующее средней степени тяжести, фаза обострения.

Страдает бронхиальной астмой в течение 8 лет. Дебют заболевания после перенесенного ОРЗ.

Лечение симбикорт 160/4.5 мкг (будесонид 160 мкг и формотерол 4.5 мкг) по 2 вдоха 2 раза в день. Сальбутамол по требованию.

Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС, ожирение 3 степени, ЖКБ, ГЭРБ.

Курит, стаж курения 25л/лет, профессиональных вредностей нет. Наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям отрицает.

Вес – 102 кг, рост – 162 см. ИМТ=38,8 кг/м².

При обследовании выявлено умеренное повышение макрофагов, лимфоцитов в мокроте. По данным гематологического исследования - увеличение относительного содержания нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов в крови.

По результатам функционального исследования легких: обструктивный тип структуры общей ёмкости лёгких, умеренные обструктивные нарушения вентиляционной способности легких, обратимая обструкция.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IL-6 в плазме крови. Концентрация уровня IL-6 в плазме крови составила – 11,25 пг/мл. Эти параметры характеризуют НАБА средней степени тяжести, в фазе обострения.

2. Пациентка А., 36 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, аллергическая (бытовая, эпидермальная сенсibilизации), течение персистирующее средней степени тяжести, фаза обострения.

Считает себя больной более 10 лет. Дебют заболевания после контакта с бытовой химией, который проявился приступом удушья, слезотечением, ринитом. Впоследствии отмечала появление заложенности носа и приступов

удушья при контакте с домашней пылью, средствами бытовой химии. Диагноз подтвержден в 45 –летнем возрасте. Последние 8 лет принимает зенхейл 200/5 мкг (мометазон 200 мкг и формотерол 5 мкг) по 1 вдоху 2 раза в день. Вентолин (сальбутамол) по требованию.

Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – вазомоторно-аллергический ринит, язвенная болезнь, ГЭРБ.

Не курит, профессиональных вредностей нет.

Вес – 50 кг, рост – 153 см. ИМТ=19,3 кг/м².

По результатам функционального исследования легких: обструктивный тип структуры общей ёмкости лёгких, выраженный бронхоспазм, обратимая обструкция.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IL-6 в плазме крови. Концентрация уровня IL-6 в плазме крови составила – 15,17 пг/мл. Эти параметры соответствуют АБА средней степени тяжести в фазе обострения.

3. Пациентка Н., 60 лет. Клинический диагноз: Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая полинейропатия, дермопатия, офтальмопатия. Диабетическая нефропатия ст. протеинурии. ХБП. Диабетическая пролиферативная ретинопатия

Страдает СД 2 типа на протяжении 23 лет.

В настоящее время получает инсулинотерапию (Лантус 18 - 20 единиц 2 раза в сутки, Актрапид 6 единиц перед едой утром и вечером), ранее получала ПССП, в том числе и в комбинации с инсулинотерапией.

Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС, ожирение 3 степени, ЖКБ, хронический эрозивный гастрит, хр. Пиелонефрит латентного течения.

Не курит, профессиональных вредностей нет. Наследственная предрасположенность к СД 2 типа по материнской линии.

Вес – 74 кг, рост – 152 см. ИМТ=32 кг/м².

При обследовании выявлены – По данным гематологического исследования - увеличение абсолютного числа эозинофилов, Гликированный гемоглобин 9,6%.

По результатам функционального исследования легких: бронхоспазм не выявлен, нормовентиляция в покое, умеренное снижение диффузионной способности легких за счет уменьшения альвеолярного объема.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IL-6 в плазме крови. Концентрация уровня IL-6 в плазме крови составила – 12,0 пг/мл. Эти параметры характеризуют СД2 типа.

4. Пациентка К., 60 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, неаллергическая (аспириновая (полная астматическая триада), инфекционно-зависимая), течение персистирующее тяжелой степени тяжести, фаза обострения. Сопутствующий: СД 2 типа

Страдает бронхиальной астмой с возраста 25 лет. Дебют заболевания после переохлаждения, ОРЗ.

Лечение: серетид 250/50 мкг (флутиказон 250 мкг и сальметерол 50 мкг) по 2 вдоха 2 раза в день. Беротек по требованию.

Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС (ПИКС оим 2004) ХСН IIА стадии II ф.кл., ЖКБ, ГЭРБ.

Не курит, профессиональных вредностей нет. Наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям отрицает.

Вес – 84 кг, рост – 188 см. ИМТ=38,3 кг/м².

При обследовании выявлены: умеренное повышение макрофагов, лимфоцитов в мокроте. По данным гематологического исследования – увеличение СОЭ, нейтрофилов, моноцитов в крови. Гликированный гемоглобин 7%.

По результатам функционального исследования легких: рестриктивный тип структуры общей ёмкости лёгких, умеренный бронхоспазм, умеренная гипоксемия.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IL-6 в плазме крови. Концентрация уровня IL-6 в плазме крови составила – 15,0 пг/мл. Эти параметры характеризуют НАБА средней степени тяжести, в фазе обострения в сочетании с сопутствующим СД 2 типа.

5. Пациентка С., 60 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, неаллергическая (инфекционно-зависимая), течение средней степени тяжести, фаза обострения. Сопутствующий: нарушение толерантности к глюкозе

Страдает бронхиальной астмой с возраста 45 лет. Дебют заболевания после перенесенной ангины.

Лечение: Лечение симбикорт 160/4.5 мкг (будесонид 160 мкг и формотерол 4.5 мкг) по 2 вдоха 2 раза в день. Беродуал по требованию. Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС, ожирение 3 степени, ГЭРБ, хронический гастрит.

Не курит, профессиональных вредностей нет. Наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям отрицает.

Вес – 90 кг, рост – 158 см. ИМТ=36 кг/м².

При обследовании выявлены – умеренное повышение макрофагов в мокроте. По данным гематологического исследования - увеличение относительного содержания нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов в крови. Гликированный гемоглобин 6,5%. Глюкоза крови в диапазоне 5,3 – 9,2 ммоль/л за время наблюдения в стационаре.

По результатам функционального исследования легких: умеренные обструктивные нарушения вентиляционной способности легких, умеренный бронхоспазм, обратимая обструкция.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IL-6 в плазме крови. Концентрация уровня IL-6 в плазме крови составила – 11,0 пг/мл. Эти параметры характеризуют НАБА средней степени тяжести, в фазе обострения в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе.

Выводы по разделу 3.2.

Нами исследованы уровни IL-6 в плазме крови в контрольной группе и у больных бронхиальной астмой (АБА и НАБА), а также при сочетании НАБА с СД2 и НТГ.

1. Уровни IL-6 повышены во всех обследованных группах больных (от АБА до НАБА в сочетании с НТГ). У больных НАБА, изолированным СД2 и НАБА в сочетании с НТГ отмечается повышение уровня IL-6 в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой.

2. У больных НАБА в сочетании с СД2 определяются наиболее высокие концентрации IL-6 (в 3,01 раза выше, чем в контрольной группе), что заставляет предполагать существование различных патогенетических механизмов активации IL-6 при сочетании этих двух заболеваний.

3. При НАБА уровни IL-6 значительно отличаются в зависимости от тяжести течения заболевания, а именно: при тяжелой НАБА они достоверно выше, чем при среднетяжелой и легкой НАБА, что укладывается в представление о данном цитокине как маркере утяжеления и прогрессии заболевания.

4. Нами выявлены корреляционные связи между уровнем IL-6 и функциональными показателями легких. Корреляционные связи между уровнем IL-6 и скоростными показателями исследования функции внешнего дыхания (ОФВ₁ прирост к исходному %, МОС50, МОС75 выдоха в % от должного до и после введения бронхолитика, индекс Тиффно после ингаляции бронхолитика) и объемными (ФОЕ% к должному до бронхолитика, РО выдоха до бронхолитика, ООЛ/ОЕЛ прирост) у больных, страдающих СД2 (как изолированно, так и в сочетании с НАБА) позволяют предполагать роль IL-6 в нарастании обструктивных изменений.

Раздел 3.3. Характеристика концентрации IL-17 в плазме крови больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа

IL-17 известен как потенциально провоспалительный цитокин, с двойственным эффектом, включающим в себя как индукцию раннего иммунного ответа против различных инфекций (позитивная функция), так и участие в развитии аутоиммунных и воспалительных заболеваний (негативная функция); способный индуцировать экспрессию различных хемокинов и инициировать воспаление в различных органах и тканях, в том числе, в легких [31]. В частности, показана его роль в развитии иммунологических нарушений при бронхиальной астме [41].

Как было указано в предыдущих главах, цитокины играют ключевую роль в развитии СД2 и его осложнений. При этом появляются сведения о роли IL-17 в развитии данного заболевания. Так, Oshima et. al. показали, что данный цитокин может играть роль в развитии инсулинрезистентности, индуцированной через рецептор 1 типа к ангиотензину 2 [110].

А теперь рассмотрим результаты исследования концентрации IL-17 в плазме крови в обследованных группах (таблица 3.49).

Как видно из таблицы 3.49, во всех обследованных группах больных уровни IL-17 достоверно выше, чем в контрольной группе (практически здоровых лиц). Наиболее высокие концентрации IL-17 отмечаются у больных БА, как у больных АБА, так и у больных НАБА (в 9,47 и в 5,0 раз выше, чем в контрольной группе соответственно). Уровни IL-17 значимо выше у больных НАБА по сравнению с больными НАБА в сочетании с СД2 (в 1,78 раза).

Нами проведен анализ уровней IL-17 в зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы, как при изолированной БА (при АБА и НАБА), так и в сочетании с СД2 и НТГ (таблицы 3.50-3.53).

Таблица 3.49 - Уровни концентрации IL-17 в плазме крови в обследованных группах (пг/мл в сыворотке крови).

Обследованные группы	Значение *	Достоверности различий
Группа контроля (практически здоровые лица) n=21 (1)	19,74 (10,76; 37,5)	p<0,001*** 1-2: p<0,001** 1-3: p=0,001** 1-4: p=0,003**
Больные АБА n=34 (2)	187,0 (59,39; 506,36)	1-5: p=0,072** 1-6: p=0,025**
Больные НАБА n=32 (3)	98,8 (21,28; 866,91)	2-3: p=0,472** 2-4: p=0,006** 2-5: p=0,005**
Больные СД2 n=23 (4)	59,0 (26,0; 177,0)	2-6: p=0,121** 3-4: p=0,109**
Больные НАБАСД2 n=22 (5)	55,5 (0,01; 158,5)	3-5: p=0,048** 3-6: p=0,346**
Больные НАБАНТГ n=10 (6)	80,0 (22,5; 216,75)	4-5: p=0,641** 4-6: p=0,63** 5-6: p=0,535**

Примечание: * - для выборок, не подчиняющихся нормальному распределению, (по критерию Колмогорова-Смирнова $p<0,05$), используется непараметрическая статистика: указаны Медиана (25-75 процентиля);

** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни);

*** - распределение отличается от нормального, поэтому использован критерий Н независимых выборок Краскала-Уоллеса ($p<0,001$).

Как видно из таблиц 3.50 и 3.51, как при АБА, так и при НАБА уровни IL-17 значимо отличаются в зависимости от тяжести течения заболевания, а именно, при тяжелом течении они более чем в 30 раз были выше, чем при легком течении и течении средней тяжести.

Как видно из таблицы 3.52, при НАБА в сочетании с СД2 уровни IL-17 не значимо отличаются в зависимости от тяжести течения заболевания. При этом больных с легким течением заболевания не отмечалось.

Вся группа больных с сочетанием НАБА с НТГ имела среднюю степень тяжести БА (n=10) (Таблица 3.49).

Таблица 3.50 - Уровни IL-17 в зависимости от тяжести течения АБА (пг/мл в сыворотке крови).

Тяжесть течения БА	Значение*	Достоверность различий
Легкое (1) n=11	187,0 (53,95-473,41)	1-2: p=0,301** 1-3: p=0,001** 2-3: p<0,001** 1-2-3: p=0,047***
Средней тяжести (2) n=17	93,0 (45,07-246,5)	
Тяжелое (3) n=6	5215,82 (4072,13-11531,83)	

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентиля); ** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни); *** - для сравнения трех независимых выборок использован критерий Джонкхира-Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп.

Таблица 3.51 - Уровни IL-17 в зависимости от тяжести течения НАБА (пг/мл в сыворотке крови).

Тяжесть течения БА	Значение*	Достоверность различий
Легкое (1) n=6	92,35 (12,66-121,3)	1-2: p=0,48** 1-3: p=0,006** 2-3: p=0,004** 1-2-3: p=0,007***
Средней тяжести (2) n=21	57,0 (16,73-591,05)	
Тяжелое (3) n=5	3467,86 (1228,29-7076,74)	

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентиля); ** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни); *** - распределение отличается от нормального, поэтому использован критерий Н независимых выборок Краскала - Уоллеса.

Таблица 3.52 - Уровни IL-17 в зависимости от тяжести течения НАБА в сочетании с СД2 (пг/мл в сыворотке крови).

Тяжесть течения БА	Значение*	Достоверность различий
Легкое (1)	-	2-3: p<0,966**
Средней тяжести (2) n=18	55,5 (0,01-196,0)	
Тяжелое (3) n=4	84,0 (9,5-148,75)	

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентиля);

Нами также было проведено сравнение между обследованными группами по степеням тяжести, а именно, между АБА и НАБА, НАБА и НАБА в сочетании с СД2, НАБА и НАБА в сочетании с НТГ, НАБА в сочетании с СД2 и НАБА в сочетании с НТГ. Результаты представлены в таблице 3.53.

Таблица 3.53 - Уровни IL-17 в зависимости от тяжести течения НАБА в сочетании с СД2 (пг/мл в сыворотке крови).

Тяжесть течения БА	НАБА / АБА	НАБА / НАБА+СД2	НАБА / НАБА+НТГ	НАБА+СД2 / НАБА+НТГ
Легкое (1)	p=0,056*	-	-	-
Средней тяжести (2)	p=0,965*	p=0,204*	p=0,921*	p=0,342*
Тяжелое (3)	p=0,631*	p=0,011*	-	-

Примечание: * - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

Важно отметить (таблица 3.53), что при тяжелом течении отмечается статистически значимое различие между группами НАБА и НАБА в сочетании с СД2, заключающееся в достоверно более низких уровнях IL-17 при сочетании НАБА с СД2 по сравнению с изолированной НАБА. Этот факт представляется заслуживающим внимания, учитывая, что при развитии у больного СД2 происходит, вероятно, снижение продукции IL-4 (Глава 3.1), а, учитывая предполагаемую роль IL-17 в регуляции Th2-опосредованного ответа [26], снижение данного цитокина при сочетании БА и СД2 по сравнению с НАБА становится ожидаемым.

В этой связи представляет интерес изменение знака корреляционной связи уровней IL-17 и уровнем глюкозы натощак при поступлении (Таблица 3.54).

Как видно из таблицы 3.54, для больных НАБА (как в сочетании с СД2, так и в сочетании с НТГ) характерен отрицательный знак связи, причем у больных НАБА в сочетании с НТГ она становится значимой, что указывает

на вероятную роль нарастания уровня глюкозы в нарушении клеточной сигнализации IL-17 уже на этапе НТГ.

Таблица 3.54 - Корреляционные связи уровней IL-17 (пг/мл в сыворотке крови) с уровнем глюкозы натощак при поступлении у больных БА, НАБА в сочетании с СД2 и НАБА в сочетании с НТГ.

Показатель	Уровень гликированного гемоглобина		
	п	Коэффициент корреляции*	Значимость связи
СД2	16	0,281	0,29
БА	64	0,248	0,463
НАБА+НТГ	8	-0,85	0,007
НАБА+СД2	13	-0,176	0,566

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Учитывая вышеизложенное, нами был проведен анализ уровней IL-17 в зависимости от концентрации глюкозы плазмы крови натощак (Таблица 3.55) и выявлено, что у больных с повышенной концентрацией глюкозы уровни IL-17 были значимо ниже, чем у пациентов с нормальной концентрацией глюкозы натощак. Следует отметить, что каких-либо значимых различий при анализе ИМТ в обследованных группах выявлено не было (данные не представлены).

Таблица 3.55 - Уровни IL-17 в зависимости от уровня глюкозы плазмы (пг/мл в сыворотке крови).

Уровень глюкозы	Значение IL-17	Достоверность
Глюкоза < 6,1 (1) n=64	132,3 (41,58; 702,6)*	1-2: p<0,002**
Глюкоза ≥ 6,1 (2) n=57	62,0 (24,0; 183,0)*	

Примечание: * - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

Нами был проведен анализ уровней IL-17 в зависимости от фазы заболевания. Результаты представлены в таблицах 3.56-3.59.

Таблица 3.56 - Уровни IL-17 в зависимости от фазы заболевания у больных АБА (пг/мл в сыворотке крови).

Фаза болезни	n=	Медиана* (мг)	25-75-й проценти	Достоверность различий
Обострение (1)	15	232,0	52,14-4682,85	1-2: p>0,05**
Ремиссия (2)	15	116,43	61,2-605,21	

Примечание: * - распределение нельзя считать нормальным (по критерию Колмогорова-Смирнова $p<0,05$), поэтому используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 проценти);

** - значимость различий определяется с применением критерия непараметрической статистики Вилкоксона для сравнения двух связанных выборок.

Таблица 3.57 - Уровни IL-17 в зависимости от фазы заболевания у больных НАБА (пг/мл в сыворотке крови).

Фаза болезни	n=	Медиана* (мг)	25-75-й проценти	Достоверность различий
Обострение (1)	16	92,35	13,58-2295,23	1-2: p>0,05**
Ремиссия (2)	16	224,69	30,9-942,43	

Примечание: * - распределение нельзя считать нормальным (по критерию Колмогорова-Смирнова $p<0,05$), поэтому используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 проценти); ** - значимость различий определяется с применением критерия непараметрической статистики Вилкоксона для сравнения двух связанных выборок.

Таблица 3.58 - Уровни IL-17 в зависимости от фазы заболевания у больных НАБА и СД2 (пг/мл в сыворотке крови).

Фаза болезни	n=	Медиана* (мг)	25-75-й проценти	Достоверность различий
Обострение (1)	11	36,0	0,0001-95,0	1-2: p>0,05**
Ремиссия (2)	11	97,0	28,0-169,0	

Примечание: * - распределение нельзя считать нормальным (по критерию Колмогорова-Смирнова $p<0,05$), поэтому используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 проценти); ** - значимость различий определяется с применением критерия непараметрической статистики Вилкоксона для сравнения двух связанных выборок.

Таблица 3.59 - Уровни IL-17 в зависимости от фазы заболевания у больных НАБА и НТГ (пг/мл в сыворотке крови)

Фаза болезни	n=	Медиана* (мг)	25-75-й процентили	Достоверность различий
Обострение (1)	5	165,0	64,0-1225,5	1-2: p>0,05**
Ремиссия (2)	5	62,0	30,0-426,0	

Примечание: * - распределение нельзя считать нормальным (по критерию Колмогорова-Смирнова $p < 0,05$), поэтому используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 процентили); ** - значимость различий определяется с применением критерия непараметрической статистики Вилкоксона для сравнения двух связанных выборок.

Таблица 3.60 - Уровни IL-17 в зависимости от типа применяемой глюкокортикостероидной терапии (пг/мл в сыворотке крови).

Группа обследования	Значение*	Достоверность различий
Практически здоровые лица, n=21 (1)	19,74 (10,76; 37,5)	1-3: p= 0,001 1-5: p= 0,05 1-7: p= 0,047 1-2; 1-4; 1-6; 2-3; 2-4; 2-5; 2-6; 2-7; 3-4; 3-5; 3-6; 3-7; 4-5; 4-6; 4-7; 5-6; 5-7; 6-7 p>0,05** 1-2-3-4-5-6-7: *** p>0,05
Больные НАБА, не получающие терапию системными ГКС, n=3 (2)	91,5 (11,8; 178,0)	
Больные НАБА, получающие терапию системными парентеральными ГКС, n=29 (3)	102,4 (24,03; 932,35)	
Больные НАБА+СД2, не получающие терапию системными ГКС, n=3 (4)	28,0 (0,01; 330,0)	
Больные НАБА+СД2, получающие терапию системными парентеральными ГКС, n=19 (5)	68,0 (0,01; 155,0)	
Больные НАБА+НТГ, не получающие терапию системными ГКС, n=2 (6)	45,0 (22,5; 45,0)	
Больные НАБА+НТГ, получающие терапию системными парентеральными ГКС, n=8 (7)	131,5 (15,5; 226,25)	

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентили); ** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни); *** - для сравнения более двух независимых выборок использован критерий Краскала-Уоллеса ($p=0,144$) для попарного сравнения между собой более двух групп и Джонкхир-Терпстры ($p=0,406$).

Как видно из таблиц 3.58-3.61, не отмечалось значимого изменения уровня IL-17 в зависимости от фазы бронхиальной астмы.

Нами также исследованы уровни IL-17 в зависимости от получаемой глюкокортикостероидной терапии. Результаты представлены в таблице 3.60.

Как видно из таблицы 3.60, значимых различий между группами, получавшими системные ГКС и не получавшими системные ГКС выявлено не было.

А теперь рассмотрим данные корреляционного анализа между уровнем IL-17 и функциональными показателями легких (таблиц 3.61-3.65).

Таблица 3.61 - Анализ корреляционных связей уровня IL-17 с показателями ФВД у больных АБА.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
ЖЕЛ факт. до бронхолитика	33	-0,415	p= 0,016 *
ЖЕЛ факт. после бронхолитика	33	-0,364	p= 0,037 *
ЖЕЛ % к должн. до бронхолитика	33	-0,446	p= 0,009 *
ЖЕЛ % к должн. после бронхолитика	33	-0,379	p= 0,003 *
ФЖЕЛ факт. до бронхолитика	33	-0,437	p=0,011 *
ФЖЕЛ факт. после бронхолитика	33	-0,481	p=0,005 *
ФЖЕЛ % к должн. до бронхолитика	33	-0,440	p=0,01 *
ФЖЕЛ % к должн. после бронхолитика	33	-0,430	p=0,013 *
ОФВ1 факт. до бронхолитика	33	-0,435	p=0,011 *
ОФВ1 факт. после бронхолитика	33	-0,441	p=0,01 *
ОФВ1% к должн. до бронхолитика	33	-0,465	p=0,016 *
ОФВ1% к должн. после бронхолитика	33	-0,507	p=0,003*
Индекс Тиффно до бронхолитика	33	-0,360	p=0,039 *
Индекс Тиффно после бронхолитика	33	-0,345	p=0,009 *
СОС 25-75 после бронхолитика	33	-0,506	p=0,003 *
ПОС выд. после бронхолитика	33	-0,399	p=0,021 *
МОС 50 выд. % до бронхолитика	33	-0,340	p=0,011 *
МОС 50 выд. % после бронхол.	33	-0,364	p=0,025 *
МОС 50 выд. % к должн. до бронхол.	33	-0,495	p=0,003 *
МОС 50 выд.% к должн. после бронхол.	33	-0,476	p=0,005*
МОС 75 выд. % после бронхолитика	33	-0,520	p=0,002 *
ПОС вд. до бронхолитика	33	-0,536	p=0,001 *
ПОС вд. после бронхолитика	33	-0,455	p=0,008 *

Таблица 3.61 – продолжение.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
МОС 50 вд. % до бронхолитика	33	-0,547	p=0,001 *
МОС 50 вд. % до бронхолитика	33	-0,453	p=0,008 *
Удельная проводимость в % от должн. до бронхолитика	33	-0,442	p=0,011 *
Удельная проводимость в % от должн. после бронхолитика	33	-0,440	p=0,011 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.62 - Анализ корреляционных связей уровня IL-17 с показателями ФВД у больных НАБА.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
Индекс Тиффно до бронхолитика	30	-0,434	p=0,017 *
Индекс Тиффно после бронхолитика	30	-0,413	p=0,013 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.63 - Анализ корреляционных связей уровня IL-17 с показателями ФВД у больных СД2.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
ОФВ1 прирост к исх. %	21	-0,614	p=0,003 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.64 - Анализ корреляционных связей уровня IL-17 с показателями ФВД у больных НАБА в сочетании с СД2.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
Удельная проводимость в % от должн. до бронхолитика	16	0,520	p=0,039 *
ДО факт. до бронхолитика	10	-0,788	p= 0,007 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.65 - Анализ корреляционных связей уровня IL-17 с показателями ФВД у больных НАБА в сочетании с НТГ.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
ООЛ факт. после бронхолитика	8	-0,905	p= 0,002 *
ООЛ/ОЕЛ прирост	8	-0,929	p= 0,001 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Результаты проведенного корреляционного анализа указывают на существенную роль эффектов IL-17 во всех обследованных группах. У больных бронхиальной астмой, как при АБА, так и при НАБА отмечается негативный характер влияний, охватывающий как скоростные показатели, так и объемные. При НАБА в сочетании с НТГ и СД2, напротив, отмечается положительный аспект связей IL-17 с функциональными показателями, что позволяет предполагать существенное значение данного цитокина в регуляции цитокиновой сигнализации при этом заболевании.

Завершая данную главу, рассмотрим некоторые клинические примеры, иллюстрирующие изложенные выше положения.

1. Пациентка В., 58 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, неаллергическая (инфекционно-зависимая), течение персистирующее средней степени тяжести, фаза обострения.

Страдает бронхиальной астмой в течение 8 лет. Дебют заболевания после перенесенного ОРВИ.

Лечение симбикорт 160/4.5 мкг (будесонид 160 мкг и формотерол 4.5 мкг) по 2 вдоха 2 раза в день. Беродуал по требованию.

Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС, ожирение 3 степени, ЖКБ, ГЭРБ.

Курит, стаж курения 25л/лет, профессиональных вредностей нет. Наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям отрицает.

Вес – 107 кг, рост – 160 см. ИМТ=41,7 кг/м².

При обследовании выявлены – умеренное повышение макрофагов, лимфоцитов в мокроте. По данным гематологического исследования – увеличение относительного содержания нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов в крови.

По результатам функционального исследования легких: умеренные обструктивные нарушения вентиляционной способности легких, обратимая обструкция.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IL-17 в плазме крови. Концентрация уровня IL-17 в плазме крови составила – 1100,1 пг/мл. Эти параметры характеризуют НАБА средней степени тяжести, в фазе обострения.

2. Пациентка З., 61 год. Клинический диагноз: бронхиальная астма, аллергическая (бытовая, эпидермальная сенсibilизации), течение персистирующее средней степени тяжести, фаза обострения.

Считает себя больной более 20 лет. Дебют заболевания после контакта с кошкой, который проявился приступом удушья, слезотечением, ринитом. Впоследствии отмечала появление заложенности носа и приступов удушья при контакте с домашней пылью, средствами бытовой химии. Диагноз подтвержден в 45 –летнем возрасте. Последние 8 лет принимает зенхейл 200/5 мкг (мометазон 200 мкг и формотерол 5 мкг) по 1 вдоху 2 раза в день. Вентолин (сальбутамол) по требованию.

Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – вазомоторно-аллергический ринит, хронический тонзиллит, гипертоническая болезнь, ИБС, язвенная болезнь, ЖКБ.

Не курит, профессиональных вредностей нет.

Вес – 88 кг, рост – 164 см. ИМТ=32,71 кг/м².

По результатам функционального исследования легких: скрытые нарушения проходимости бронхов за счет бронхоспазма, умеренный бронхоспазм, нормовентиляция в покое.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IL-17 в плазме крови. Концентрация уровня IL-17 в плазме крови составила – 1047,75 пг/мл. Эти параметры соответствуют АБА средней степени тяжести.

3. Пациентка В., 68 лет. Клинический диагноз: Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая сенсомоторная полинейропатия, дермопатия. Диабетическая нефропатия ст. протеинурии. ХБП. Диабетическая пролиферативная ретинопатия

Страдает СД 2 типа на протяжении 33 лет.

В настоящее время получает Метформин 2000мг/сут, аГПП-1 (Виктоза), в настоящий момент дозировка составляет 1,2 мг в сутки

Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС, ожирение 2 степени, ЖКБ.

Не курит, профессиональных вредностей нет. Наследственная предрасположенность к СД 2 типа по материнской линии.

Вес – 89 кг, рост – 165 см. ИМТ=32 кг/м².

При обследовании выявлены – По данным гематологического исследования - увеличение СОЭ крови, Гликированный гемоглобин 8,8%.

По результатам функционального исследования легких: рестриктивных нарушений нет, умеренные обструктивные нарушения вентиляционной способности легких, бронхоспазм не выявлен.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IL-17 в плазме крови. Концентрация уровня IL-17 в плазме крови составила – 73 пг/мл. Эти параметры характеризуют СД2 типа.

4. Пациентка К., 60 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, неаллергическая (аспириновая (полная астматическая триада), инфекционно-зависимая), течение персистирующее тяжелой степени тяжести, фаза обострения. Сопутствующий: СД 2 типа.

Страдает бронхиальной астмой с возраста 25 лет. Дебют заболевания после переохлаждения, ОРЗ.

Лечение: серетид 250/50 мкг (флутиказон 250 мкг и сальметерол 50 мкг) по 2 вдоха 2 раза в день. Беротек по требованию.

Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС (ПИКС оим 2004) ХСН IIА стадии II ф.кл., ЖКБ, ГЭРБ.

Не курит, профессиональных вредностей нет. Наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям отрицает.

Вес – 84 кг, рост – 188 см. ИМТ=38,3 кг/м².

При обследовании выявлены: умеренное повышение макрофагов, лимфоцитов в мокроте. По данным гематологического исследования – увеличение СОЭ, нейтрофилов, моноцитов в крови. Гликированный гемоглобин 7%.

По результатам функционального исследования легких: рестриктивный тип структуры общей ёмкости лёгких, умеренный бронхоспазм умеренная гипоксемия.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IL-17 в плазме крови. Концентрация уровня IL-17 в плазме крови составила – 39 пг/мл. Эти параметры характеризуют НАБА средней степени тяжести, в фазе обострения в сочетании с сопутствующим СД 2 типа.

5. Пациентка К., 56 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, неаллергическая (инфекционно-зависимая), течение средней степени тяжести, фаза обострения. Сопутствующий: нарушение толерантности к глюкозе.

Страдает бронхиальной астмой с возраста 42 лет. Дебют заболевания после перенесенной ангины.

Лечение: Лечение симбикорт 160/4.5 мкг (будесонид 160 мкг и формотерол 4.5 мкг) по 2 вдоха 2 раза в день. Беродуал по требованию. Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС, ХСН IIа ст. II ф.кл.

Не курит, профессиональных вредностей нет. Наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям отрицает.

Вес – 109 кг, рост – 166 см. ИМТ=39 кг/м².

При обследовании выявлены – умеренное повышение макрофагов в мокроте. По данным гематологического исследования - увеличение относительного содержания нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов в крови. Гликированный гемоглобин 6,5%. Глюкоза крови в диапазоне 5,3 – 9,2 ммоль/л за время наблюдения в стационаре.

По результатам функционального исследования легких: обструктивный тип структуры общей ёмкости лёгких, выраженный бронхоспазм, обратимая обструкция.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней ИЛ-17 в плазме крови. Концентрация уровня ИЛ-17 в плазме крови составила – 98 пг/мл. Эти параметры характеризуют НАБА средней степени тяжести, в фазе обострения в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе.

Выводы по разделу 3.3.

Нами исследованы особенности изменения уровня ИЛ-17 в плазме крови у больных бронхиальной астмой и СД2 и при их сочетании.

1. У больных АБА и НАБА отмечается выраженное повышение уровня ИЛ-17 в плазме крови по сравнению с контрольной группой (в 9,47 раз и в 5,0 раз соответственно), что, по-видимому, является результатом сдвига баланса Treg/Th17 в пользу Th17-сигнализации при бронхиальной астме.

2. При АБА и НАБА уровни ИЛ-17 изменяются в зависимости от степени тяжести заболевания и значимо нарастают при тяжелом течении бронхиальной астмы. При исследовании уровней ИЛ-17 по группам АБА и НАБА, а также НАБА в сочетании с СД2 различий между фазой обострения и ремиссии не обнаружено.

3. Уровни ИЛ-17 значимо выше у больных НАБА по сравнению с больными АБА в сочетании с СД2. Данная закономерность сохраняется и при тяжелом течении бронхиальной астмы.

4. Выявленные нами корреляционные связи позволяют заключить: характер корреляционных связей между уровнем IL-17 и функциональными показателями, по-видимому, отражает различную роль данного цитокина при БА (АБА и НАБА) и у больных с формированием нарушений углеводного обмена, как на этапе НТГ (в сочетании с НАБА), так и при развитии СД2 (как изолированного, так и в сочетании с НАБА), что может указывать на возможное существование различий в цитокиновом балансе при этих заболеваниях.

Раздел 3.4. Характеристика концентрации ИЛ-10 в плазме крови больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) представляет собой протеин с молекулярной массой 17–21 kDa, продуцируемый CD4+ Т-клетками 1 и 2 типа (Th1 и Th2), CD4+ CD25+Treg-клетками, тучными клетками, эозинофилами, дендритными клетками, моноцитами и макрофагами. Он идентифицирован как супрессор цитокиновой сигнализации цитокинов, продуцируемых CD4+ Т-клетками 1 типа (Th1) (IFN- γ , ИЛ-2, TNF- α и т.д.), и может рассматриваться, как противовоспалительный цитокин, поскольку тормозит пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, а также подавляет секрецию активированными моноцитами воспалительных цитокинов [96]. Кроме того, ИЛ-10 активирует CD8+ Т-клетки и натуральные киллеры; стимулирует секрецию иммуноглобулинов активированными В-клетками (плазмócитами).

Роль данного цитокина при бронхиальной астме остается не совсем ясной. По-видимому, биологическая роль ИЛ-10 заключается в противовоспалительном действии за счет активации Treg и блокирующего влияния на функции макрофагов, дендритных и тучных клеток, участвующих в реализации аллергического воспаления. Некоторые исследователи предполагают, что его продукция может снижаться при этом заболевании по сравнению со здоровыми [33]. В модели на мышах было показано, что ИЛ-10 подавлял развитие эозинофильного воспаления в бронхах, а у knockout-мышей по гену ИЛ-10, наоборот, усиливалось аллерген-индуцированное эозинофильное воспаление в дыхательных путях [96]. Кроме того, было установлено, что он может блокировать активность NF- κ B двумя различными путями: 1) посредством подавления активности ИКК; 2) за счет ингибирования способности NF- κ B связываться с ДНК [123].

С другой стороны, ряд публикаций указывает на повышение уровня ИЛ-10 у больных с атопией и, в частности, при аллергической бронхиальной астме по сравнению с неаллергической и практически здоровыми лицами [39,

70, 86]. При этом обращает на себя внимание выявленный ранее факт снижения уровня этого цитокина у атопиков с тяжелым течением бронхиальной астмы [87].

Некоторые авторы предполагают существенный вклад в противовоспалительную активность IL-10 рецепторных нарушений и изменения (снижения) аффинности рецептора к данному цитокину, что в данном случае может обусловить повышение уровня IL-10 [89].

Также было показано, что IL-10 может способствовать уменьшению ожирения за счет предотвращения переедания и за счет снижения инсулинрезистентности и лептинрезистентности при воздействии на рецепторы к IL-10 в гипоталамусе, который контролирует аппетит [51]. Следует напомнить, что при ожирении по мере увеличения объема жировой ткани увеличивается продукция ею различных провоспалительных адипокинов и цитокинов (IL-6 и TNF- α), что способствует повышению образования СРП и приводит, в итоге, к нарушению соотношения IL-6/ IL-10 в сторону снижения IL-10 [91, 97].

Что касается СД2, то снижение IL-10 при этом заболевании рассматривается как один из маркеров инсулинрезистентности и может свидетельствовать о выраженности нарушений [66].

Рассмотрим результаты исследования концентрации IL-10 в плазме крови в обследованных группах (таблица 3.65).

Как видно из таблицы 3.65, при сравнительном анализе по группам можно обратить внимание, что у больных АБА уровень этого цитокина достоверно выше, чем в контрольной группе (практически здоровых лиц) и в остальных обследованных группах (кроме группы НАБА в сочетании с НТГ), что согласуется с данными литературы о значении данного плейотропного цитокина в патогенезе аллергической бронхиальной астмы [95].

Таблица 3.65 - Уровни концентрации IL-10 в плазме крови в обследованных группах (пг/мл в сыворотке крови).

Обследованные группы	Значение *	Достоверности различий
Группа контроля (практически здоровые лица) n=13 (1)	9,09 (3,30; 12,88)	p<0,001 *** 1-2: p=0,042 ** 1-3: p=0,001 **
Больные АБА n=9 (2)	22,00 (6,49; 48,0)	1-4: p=0,196 ** 1-5: p=0,455 ** 1-6: p=0,014 **
Больные НАБА n=7 (3)	0,01 (0,01; 0,01)	2-3: p=0,001 ** 2-4: p=0,020 ** 2-5: p=0,027 **
Больные СД n=13 (4)	7,0 (0,01; 11,5)	2-6: p=0,953 ** 3-4: p=0,027 ** 3-5: p=0,002 **
Больные НАБАСД n=16 (5)	10,5 (3,25; 18,0)	3-6: p=0,002 ** 4-5: p=0,087 **
Больные НАБАНТГ n=6 (6)	24,0 (12,25; 34,5)	4-6: p=0,004 ** 5-6: p=0,050 **

Примечание: * - для выборок, подчиняющихся нормальному распределению, указаны среднее значение и значение стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) (параметрическая статистика); для выборок, не подчиняющихся нормальному распределению, указаны (по критерию Колмогорова-Смирнова $p < 0,05$), используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 процентиля)

** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни);

*** - распределение отличается от нормального, поэтому использован критерий H независимых выборок Краскала-Уоллеса ($p < 0,001$).

Что касается больных с СД2, то уровни IL-10 сопоставимы с таковыми в контрольной группе и значимо выше только у больных НАБА в сочетании с НТГ. Самые низкие уровни IL-10 получены у больных НАБА, и были значимо ниже по сравнению с группой НАБА в сочетании с СД2 и в сочетании с НТГ.

Нами был проведен анализ уровней IL-10 в зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы, как при изолированной БА (при АБА и НАБА), так и в сочетании с СД2 и НТГ (таблицы 3.66-3.68).

Таблица 3.66 - Уровни IL-10 в зависимости от тяжести течения АБА (пг/мл в сыворотке крови).

Тяжесть течения БА	Значение*	Достоверность различий
Легкое (1) n=3	54,0 (6,97-58,0)	1-2: p=0,197**
Средней тяжести (2) n=6	21,45 (5,75-31,5)	
Тяжелое (3) n=0	-	

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентиля); ** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни);

Таблица 3.67 - Уровни IL-10 в зависимости от тяжести течения НАБА (пг/мл в сыворотке крови).

Тяжесть течения БА	Значение*	Достоверность различий
Легкое (1) n=4	0,01 (0,01-0,01)	1-2: p>0,05**
Средней тяжести (2) n=3	0,01 (0,01-0,01)	
Тяжелое (3) n=1	0,01	

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентиля); ** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

Таблица 3.68 - Уровни IL-10 в зависимости от тяжести течения НАБА в сочетании с СД2 (пг/мл в сыворотке крови).

Тяжесть течения БА	Значение*	Достоверность различий
Легкое (1) n=0	-	2-3: p=0,025**
Средней тяжести (2) n=13	13,0 (8,5-18,5)	
Тяжелое (3) n=3	0,01 (0,01-4,0)	

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентиля); ** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

Относительно сочетания НАБА и НТГ, то вся эта группа больных имела среднюю степень тяжести БА (n=6) (Таблица 3.65).

Как видно из таблиц 3.52 и 3.53, как при АБА, так и при НАБА уровни IL-10 значимо не отличаются в зависимости от тяжести течения заболевания, в то время как при НАБА в сочетании с СД2 а именно, при тяжелом течении они были значимо ниже, чем при течении средней тяжести.

Как известно, глюкокортикоиды повышают уровень IL-10, способствуя увеличению противовоспалительных эффектов данного цитокина [54]. В этой связи представляет интерес анализ корреляционных связей между уровнем IL-10 и дозой ГКС (Таблица 3.69).

Таблица 3.69 - Результаты исследования корреляций между уровнем IL-10 и дозой ГКС у больных БА (в том числе и в сочетании с СД2 и с НТГ) (пг/мл в сыворотке крови).

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность
Курсовая доза парентеральных ГКС на день обследования	32	+0,411	p=0,020*
Суточная доза парентеральных ГКС на день обследования	33	+0,366	p=0,036 *
Суточная доза ингаляционных ГКС	40	+0,354	p=0,014 *

Примечание: * - для выборок, подчиняющихся нормальному распределению, использован коэффициент корреляции Пирсона.

Наличие положительных корреляций указывает на связь увеличения уровня данного цитокина с увеличением дозы ГКС.

А теперь, учитывая значимую роль IL-10 в патогенезе, как бронхиальной астмы, так и СД2, рассмотрим результаты проведенного нами корреляционного анализа по группам. Результаты представлены в таблицах 3.70 - 3.73.

Таблица 3.70 - Результаты исследования корреляций между уровнем IL-10 и клинико-лабораторными данными у больных БА (пг/мл в сыворотке крови).

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
Концентрация IL-17 (пг/мл)	56	+0,422	p=0,001 *
Концентрация гликирован. гемоглобина	30	-0,430	p=0,018 *
Содержание моноцитов в крови в %	11	-0,612	p=0,045 *

Примечание: * - для выборок, подчиняющихся нормальному распределению, использован коэффициент корреляции Пирсона;

Таблица 3.71 - Результаты исследования корреляций между уровнем IL-10 и клинико-лабораторными данными у больных с СД2 (пг/мл в сыворотке крови).

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
Концентрация IL-17 (пг/мл)	13	+0,720	p=0,005 *
Концентрация IL-6 (пг/мл)	13	-0,741	p=0,004 *
Концентрация IFN- γ (пг/мл)	13	+0,867	p<0,001 *
ИМТ	11	-0,691	p=0,019 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.72 - Результаты исследования корреляций между уровнем IL-10 и клинико-лабораторными данными у больных НАБА в сочетании с СД2 (пг/мл в сыворотке крови).

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
Концентрация IL-17 (пг/мл)	16	+0,534	p=0,033 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.73 - Результаты исследования корреляций между уровнем IL-10 и клинико-лабораторными данными у больных НАБА в сочетании с НТГ (пг/мл в сыворотке крови).

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
Концентрация С-реактивного белка г/л	6	-0,829	p=0,042 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Анализируя результаты проведенного нами корреляционного анализа, необходимо обсудить следующие моменты.

Во-первых, выявлено наличие положительных корреляционных связей между уровнем IL-10 и уровнями других цитокинов (IL-4 – см. главу 3.1 и IL-17) и отрицательной корреляционной связи с % моноцитов в крови, что

вполне оправданно, учитывая роль указанных цитокинов в поддержании баланса как Th1/Th2, так и Treg/Th17 [59] (Глава 3.1). Вторым важным аспектом является наличие отрицательной корреляционной связи между уровнем анализируемого цитокина и концентрацией гликированного гемоглобина как показателя степени выраженности процессов гликирования, что подтверждает роль IL-10 в механизмах развития инсулинрезистентности на фоне повышения активности системного воспаления при СД2 [44, 66].

Вполне закономерным представляется и выявление нами корреляционных связей IL-10 в отдельных обследованных группах (таблицы 3.71-3.73). Так, у больных СД2 положительные корреляции IL-10 с IFN- γ и IL-17 и отрицательная с IL-6 могут указывать на его роль как в процессах альтернативной цитокиновой регуляции Th1/Th2, так и Treg/Th17. В то же время, у больных СД2 представляет интерес выявленная нами отрицательная корреляционная связь между уровнем IL-10 и ИМТ, что вполне закономерно, учитывая, что при ожирении наблюдается снижение уровня данного цитокина [91, 97]. Необходимо при этом напомнить, что на этапе развития нарушений углеводного обмена происходит нарастание уровня СРБ как одного из ключевых провоспалительных маркеров, способствующих развитию инсулинрезистентности, за счет активного образования этого белка клетками печени и жировой ткани при ожирении. Этим, возможно, объясняется наличие отрицательной корреляции IL-10 с СРБ у больных с сочетанием НАБА с НТГ.

Как известно, IL-10 является противовоспалительным цитокином, который может выделяться различными клетками непосредственно в дыхательных путях и, вероятно, способствовать улучшению функционального состояния бронхов. Тем не менее, роль IL-10 в механизмах развития бронхиальной гиперреактивности остается не до конца изученной и требует проведения дальнейших исследований. Отдельные авторы не выявили отчетливых связей между уровнями IL-10 и степенью бронхиальной обструкции при бронхиальной астме [72].

Таблица 3.74 - Корреляционные связи между уровнем IL-10 с показателями ФВД в обследованных группах больных (пг/мл в сыворотке крови).

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
Соппротивление дыхательных путей при выдохе до бронхолитика	37	-0,450	p=0,005 *
Соппротивление дыхательных путей при выдохе после бронхолитика	37	-0,406	p=0,013 *
РО вдоха фактический после бронхолитика	22	+0,461	p=0,031 *
ДО фактический до бронхолитика	28	-0,414	p=0,029 *
ДО фактический после бронхолитика	28	-0,402	p=0,034 *
ООЛ прирост к исходному %	19	-0,687	p=0,001 *
ООЛ/ОЕЛ прирост к исходному %	20	-0,583	p=0,007 *

Примечание: * - для выборок, подчиняющихся нормальному распределению, использован коэффициент корреляции Пирсона;

Таблица 3.75 - Корреляционные связи между уровнем IL-10 с показателями ФВД в обследованных группах больных АБА (пг/мл в сыворотке крови).

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
ЖЕЛ факт. до бронхолитика	9	0,695	p= 0,038 *
ФЖЕЛ факт. после бронхолитика	9	0,753	p=0,019 *
ФЖЕЛ факт. до бронхолитика	9	0,745	p=0,021 *
ФЖЕЛ % к должн. до бронхолитика	9	0,686	p=0,041 *
ФЖЕЛ факт. после бронхолитика	9	0,753	p=0,019 *
ФЖЕЛ% к должн. после бронхолитика	9	0,689	p=0,040 *
ФЖЕЛ прирост к исх. %	7	-0,757	p=0,049 *
ОФВ1 факт. до бронхолитика	9	0,778	p=0,014 *
ОФВ1 факт. после бронхолитика	9	0,812	p=0,008 *
ОФВ1% к должн. после бронхолитика	9	0,695	p=0,038 *
СОС25-75 В % к должн. до бронхол.	9	0,762	p=0,017 *
ОФВ\ЖЕЛ до бронхолитика в %	9	0,678	p=0,045 *
ОФВ\ЖЕЛ после бронхолитика в %	9	0,669	p=0,049 *
МОС 50 ВЫД. факт. до бронхолитика	9	0,762	p=0,017 *
МОС 50 ВЫД. факт. после бронхолитика	9	0,745	p=0,021 *
Raw бронхов при выд. после бронхол.	7	-0,811	p=0,027 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.76 - Корреляционные связи между уровнем IL-10 с показателями ФВД в обследованных группах больных СД2 (пг/мл в сыворотке крови).

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
ОФВ1 прирост к исх. %	12	-0,815	p= 0,001 *
ОФВ1/ЖЕЛ прирост к исх. %	12	-0,711	p=0,010 *
МОС75 выд. % к должн. до бронхол.	11	-0,648	p= 0,031 *
МОС50 вдоха факт после бронхолитика	11	-0,612	p= 0,045 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.77 - Корреляционные связи между уровнем IL-10 с показателями ФВД в обследованных группах больных НАБА в сочетании СД2 (пг/мл в сыворотке крови).

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
ОФВ1 факт. до бронхолитика	13	0,606	p= 0,028 *
ОФВ1% к должн. до бронхолитика	13	0,599	p= 0,030 *
ОФВ1% к должн. после бронхолитика	13	0,577	p= 0,039 *
ПОС выдоха % от должн. до бронхол.	13	0,569	p= 0,043 *
ПОС выд. % от должн. после бронхол.	13	0,594	p= 0,032 *
ФОЕ прирост	7	-0,855	p= 0,014 *
МОС 50 выдоха факт. до бронхолитика	13	0,619	p= 0,024 *
МОС 50 вдоха факт. до бронхолитика	13	0,843	p= 0,001 *
ООЛ прирост	7	-0,764	p= 0,046 *
ПОС вдоха факт. до бронхолитика	13	0,861	p= 0,001 *
ПОС вдоха факт. после бронхолитика	13	0,821	p= 0,001 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.78 - Корреляционные связи между уровнем IL-10 с показателями ФВД в обследованных группах больных НАБА в сочетании НТГ (пг/мл в сыворотке крови).

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
ЖЕЛ % к должн. до бронхолитика	6	0,886	p= 0,019 *
ЖЕЛ % к должн. после бронхолитика	6	0,812	p= 0,050 *
ФЖЕЛ % к должн. после бронхолитика	6	0,886	p= 0,019 *

Таблица 3.78 - продолжение

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
ОФВ1% к должн. после бронхолитика	6	0,829	p= 0,042 *
МОС75 выдоха прирост к исх. %	6	0,943	p= 0,005 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Результаты исследования корреляций между уровнем IL-10 и показателями ФВД в обследованных группах представлены в таблицах 3.74-3.78. Корреляций с НАБА при анализе выявлено не было

Результаты проведенного корреляционного анализа IL-10 с функциональными показателями легких в целом указывают на оптимизирующую роль данного цитокина в динамике как скоростных (в большей степени), так и объемных показателей во всех обследованных группах (кроме НАБА), характеризующую снижение обструктивных изменений при увеличении IL-10. В то же время, у больных с СД2 отмечается смешанный характер связей, который может свидетельствовать как о положительных, так и об отрицательных эффектах данного цитокина.

Завершая данную главу, рассмотрим некоторые клинические примеры, иллюстрирующие изложенные выше положения.

1. Пациентка Ш., 68 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, аллергическая (бытовая, эпидермальная сенсibilизация), течение средней степени тяжести, фаза обострения.

Считает себя больной более 10 лет. Дебют заболевания после контакта с шерстью кошки, который проявился приступом удушья, слезотечением, ринитом. Впоследствии отмечала появление заложенности носа и приступов удушья при контакте с домашней пылью, пылью растений.

Лечение: Лечение симбикорт 160/4.5 мкг (будесонид 160 мкг и формотерол 4.5 мкг) по 2 вдоха 2 раза в день. Беродуал по требованию. Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – ГЭРБ, хронический гастрит.

Не курит, профессиональных вредностей нет. Наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям отрицает.

Вес – 50 кг, рост – 154 см. ИМТ=19 кг/м².

При обследовании выявлены – умеренное повышение макрофагов в мокроте. По данным гематологического исследования - увеличение относительного содержания нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов в крови. Гликированный гемоглобин 6,0%. Глюкоза крови в диапазоне 5,3 – 7,2 ммоль/л за время наблюдения в стационаре.

Умеренные обструктивные нарушения вентиляционной способности легких, умеренный бронхоспазм, обратимая обструкция.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IL-10 в плазме крови. Концентрация уровня IL-10 в плазме крови составила – 22,0 пг/мл. Эти параметры характеризуют АБА средней степени тяжести, в фазе обострения.

2.Пациентка В., 58 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, неаллергическая (инфекционно-зависимая), течение персистирующее средней степени тяжести, фаза обострения.

Страдает бронхиальной астмой в течение 8 лет. Дебют заболевания после перенесенного ОРВИ.

Лечение симбикорт 160/4.5 мкг (будесонид 160 мкг и формотерол 4.5 мкг) по 2 вдоха 2 раза в день. Беродуал по требованию.

Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС, ожирение 3 степени, ЖКБ, ГЭРБ.

Курит, стаж курения 25л/лет, профессиональных вредностей нет. Наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям отрицает.

Вес – 107 кг, рост – 160 см. ИМТ=41,7 кг/м².

При обследовании выявлены – умеренное повышение макрофагов, лимфоцитов в мокроте. По данным гематологического исследования -

увеличение относительного содержания нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов в крови.

По результатам функционального исследования легких: умеренные обструктивные нарушения вентиляционной способности легких, обратимая обструкция.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IL-10 в плазме крови. Концентрация уровня IL-10 в плазме крови составила – 0,01 пг/мл. Эти параметры характеризуют НАБА средней степени тяжести, в фазе обострения.

3.Пациентка О., 65 лет. Клинический диагноз: Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая сенсомоторная полинейропатия, дермопатия, стопа. Диабетическая нефропатия ст. протеинурии. ХБП. Диабетическая пролиферативная ретинопатия

Страдает СД 2 типа на протяжении 30 лет.

В настоящее время получает инсулинотерапию (Лантус 34 единиц 1 раз в сутки, Хумалог 8 единиц перед едой утром и вечером), ранее получала ПССП, в том числе и в комбинации с инсулинотерапией.

Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС, ожирение 3 степени, ЖКБ, хронический эрозивный гастрит, хр. Пиелонефрит латентного течения.

Не курит, профессиональных вредностей нет. Наследственная предрасположенность к СД 2 типа по материнской линии.

Вес – 96 кг, рост – 156 см. ИМТ=40 кг/м².

При обследовании выявлены – По данным гематологического исследования - увеличение СОЭ крови, Гликированный гемоглобин 8,8%.

По результатам функционального исследования легких: бронхоспазм не выявлен, нормовентиляция в покое, умеренное снижение диффузионной способности легких за счет уменьшения альвеолярного объема.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IL-10 в плазме крови. Концентрация уровня IL-10 в плазме крови составила – 7,0 пг/мл. Эти параметры характеризуют СД2 типа.

4.Пациентка К., 60 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, неаллергическая (аспириновая (полная астматическая триада), инфекционно-зависимая), течение персистирующее тяжелой степени тяжести, фаза обострения. Сопутствующий: СД 2 типа

Страдает бронхиальной астмой с возраста 25 лет. Дебют заболевания после переохлаждения, ОРЗ.

Лечение: серетид 250/50 мкг (флутиказон 250 мкг и сальметерол 50 мкг) по 2 вдоха 2 раза в день. Беротек по требованию.

Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС (ПИКС оим 2004) ХСН IIА стадии II ф.кл., ЖКБ, ГЭРБ.

Не курит, профессиональных вредностей нет. Наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям отрицает.

Вес – 84 кг, рост – 188 см. ИМТ=38,3 кг/м².

При обследовании выявлены: умеренное повышение макрофагов, лимфоцитов в мокроте. По данным гематологического исследования – увеличение СОЭ, нейтрофилов, моноцитов в крови. Гликированный гемоглобин 7%.

По результатам функционального исследования легких: рестриктивный тип структуры общей ёмкости лёгких, умеренный бронхоспазм умеренная гипоксемия.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IL-10 в плазме крови. Концентрация уровня IL-10 в плазме крови составила – 9,0 пг/мл. Эти параметры характеризуют НАБА средней степени тяжести, в фазе обострения в сочетании с сопутствующим СД 2 типа.

5.Пациентка Г., 55 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, неаллергическая (инфекционно-зависимая), течение средней степени

тяжести, фаза обострения. Сопутствующий: нарушение толерантности к глюкозе

Страдает бронхиальной астмой с возраста 42 лет. Дебют заболевания после перенесенной ангины.

Лечение: Лечение симбикорт 160/4.5 мкг (будесонид 160 мкг и формотерол 4.5 мкг) по 2 вдоха 2 раза в день. Беродуал по требованию. Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС, ХСН IIa ст. II ф.кл.

Не курит, профессиональных вредностей нет. Наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям отрицает.

Вес – 47 кг, рост – 156 см. ИМТ=19,3 кг/м².

При обследовании выявлены – умеренное повышение макрофагов в мокроте. По данным гематологического исследования - увеличение относительного содержания нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов в крови. Гликированный гемоглобин 6,3%. Глюкоза крови в диапазоне 5,3 – 9,2 ммоль/л за время наблюдения в стационаре.

По результатам функционального исследования легких: обструктивный тип структуры общей ёмкости лёгких, выраженный бронхоспазм, обратимая обструкция.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IL-10 в плазме крови. Концентрация уровня IL-10 в плазме крови составила – 25,0 пг/мл. Эти параметры характеризуют НАБА средней степени тяжести, в фазе обострения в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе.

Выводы по разделу 3.4.

Нами были проанализированы уровни IL-10 в плазме крови в контрольной группе и у больных бронхиальной астмой (АБА и НАБА), а также при сочетании НАБА с СД2 и НТГ.

1. У больных АБА отмечается значимое повышение уровня IL-10 в плазме крови по сравнению с контрольной группой, что может быть связано с ролью данного цитокина как противовоспалительного при атопии и, в частности, при аллергической бронхиальной астме.

2. У больных НАБА выявлен минимальный уровень IL-10 в плазме крови, значимо отличающийся от такового в контрольной группе и в группах больных НАБА в сочетании как с СД2, так и с НТГ.

3. При НАБА в сочетании с СД2 выявлено снижение уровня IL-10, при тяжелом течении НАБА по сравнению с уровнем данного цитокина при течении средней тяжести.

4. У больных СД2 уровень IL-10 сопоставим с уровнем в контрольной группе и значимо ниже, чем у больных НАБА в сочетании с НТГ.

5. Выявлена связь различных вентиляционных показателей легочной функции, как скоростных, так и объемных с IL-10, что может отражать вклад данного цитокина при АБА и у больных с нарушением углеводного обмена, как на этапе НТГ (в сочетании с НАБА), так и при наличии СД2 (как изолированного, так и в сочетании с НАБА).

Раздел 3.5. Характеристика концентрации IFN- γ в плазме крови больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа

Интерфероны обладают противовирусной и иммуномодулирующей активностью. В зависимости от происхождения и, соответственно, строения IFN человека делятся на 3 основных типа: IFN- α , продуцентами которого преимущественно являются макрофаги и В-клетки; IFN- β , продуцируемый фибробластами, и IFN- γ , который синтезируют главным образом активированные Th1. Т-клетки продуцируют IFN- γ в результате стимуляции митогенами, антителами против CD3+, специфическими вирусными антигенами.

IFN- γ является плеiotропным цитокином, эффекты которого можно суммировать следующим образом: обладает большим спектром противовирусного, противопаразитарного и противоопухолевого действия; имеет многочисленные иммуномодулирующие эффекты, включая стимуляцию экспрессии АГ тканевой совместимости классов I и II; оказывает необратимое цитотоксическое действие на трансформированные клетки, тогда как его цитостатическое влияние на нормальные клетки обратимо; усиливает цитотоксические реакции, опосредованные Т-лимфоцитами и НК-клетками; одновременно селективно повышает резистентность нормальных клеток к цитопатическим эффектам НК-клеток [7].

Что касается бронхиальной астмы, то при аллергическом варианте и при атопии вообще показано снижение уровня данного цитокина, по-видимому, в связи с нарушением баланса Th1/Th2 [27]. С другой стороны, хорошо известна роль увеличения уровня данного цитокина при поддержании противовирусного и противоинфекционного иммунитета. В частности, ранее выявлено повышение уровня IFN- γ при ХОБЛ [92, 120, 124].

При сахарном диабете 2 типа уровень IFN- γ снижается. Так было установлено, что у больных СД2 во внутриклеточном пространстве CD4+ и

CD8+клеток концентрация IFN- γ достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц и больных LADA (аутоиммунным диабетом взрослых с поздним началом), что может быть связано с повышением активности регуляторных молекул (в частности, SOCS1), ингибирующих его экспрессию у больных СД2 [140].

А теперь рассмотрим результаты исследования концентрации IFN- γ в плазме крови в обследованных группах (таблица 3.79).

Таблица 3.79 - Уровни концентрации IFN- γ в плазме крови в обследованных группах (пг/мл в сыворотке крови).

Обследованные группы	Значение *	Достоверности различий
Группа контроля (практически здоровые лица) n=32 (1) (0-10 пг/мл)	4,07 (2,78; 5,9)	p<0,001*** 1-2: p=0,111** 1-3: p=0,017**
Больные АБА n=21 (2)	4,51 (2,52; 8,0)	1-4: p=0,001** 1-5: p=0,012** 1-6: p<0,001**
Больные НАБА n=34 (3)	5,75 (2,99; 10,73)	2-3: p=0,717** 2-4: p=0,003** 2-5: p=0,099**
Больные СД n=21 (4)	0,5 (0,01; 6,5)	2-6: p=0,02** 3-4: p<0,001** 3-5: p=0,034**
Больные НАБАСД n=19 (5)	18,5 (1,5; 77,0)	3-6: p=0,007** 4-5: p<0,001**
Больные НАБАНТГ n=11 (6)	21,0 (11,0; 82,5)	4-6: p<0,001** 5-6: p=0,873**

Примечание: * - для выборок, подчиняющихся нормальному распределению, указаны среднее значение и значение стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) (параметрическая статистика); для выборок, не подчиняющихся нормальному распределению, (по критерию Колмогорова-Смирнова $p < 0,05$), используется непараметрическая статистика: указаны Медиана (25-75 процентиля); ** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован Z-критерий Колмогорова-Смирнова); *** - распределение отличается от нормального, поэтому использован критерий Н независимых выборок Краскала-Уоллеса ($p < 0,001$), критерий Джонкхира-Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп ($p = 0,019$), медианный критерий ($p = 0,004$).

Как видно из таблицы 3.79, у больных с СД2 отмечается самый низкий уровень IFN- γ , что согласуется с данными литературы [28], что определяет, в частности, низкую устойчивость больных этой группы к инфекциям (в частности, к туберкулезу) и другим инфекционным осложнениям [131].

В то же время, у больных НАБА при сочетании с СД2 и НТГ отмечается значимое повышение уровня IFN- γ в плазме крови по сравнению с контрольной группой, с изолированной НАБА и изолированным СД2, что может быть связано с потенцированием роли данного цитокина как провоспалительного при сочетании этих двух заболеваний.

Таблица 3.80 - Уровни IFN- γ в зависимости от тяжести течения АБА (пг/мл в сыворотке крови).

Тяжесть течения БА	Значение*	Достоверность различий
Легкое (1) n=9	5,86 (3,15-20,63)	1-2: p=0,905**
Средней тяжести (2) n=10	7,97 (1,35-30,10)	1-3: p=0,519** 2-3: p=0,609**
Тяжелое (3) n=2	3,97 (2,15-3,78)	1-2-3: p=0,874***

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентиля); ** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни); *** - для сравнения трех независимых выборок использован критерий Джонкхира-Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп.

Таблица 3.81 - Уровни IFN- γ в зависимости от тяжести течения НАБА (пг/мл в сыворотке крови).

Тяжесть течения БА	Значение*	Достоверность различий
Легкое (1) n=3	12,6 (9,91-20,41)	1-2: p=0,022**
Средней тяжести (2) n=25	4,32 (2,84-8,45)	1-3: p=0,796** 2-3: p=0,192**
Тяжелое (3) n=6	10,93 (3,06-23,76)	1-2-3: p=0,823***

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентиля); ** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни); *** - для сравнения трех независимых выборок использован критерий Джонкхира-Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп.

Нами проведен анализ уровней IFN- γ в зависимости от степени тяжести и фазы БА (таблицы 3.80-3.87). Относительно сочетания НАБА и НТГ, то вся эта группа больных имела среднюю степень тяжести БА (n=11) (Таблица 3.87).

Таблица 3.82 - Уровни IFN- γ в зависимости от тяжести течения НАБА в сочетании с СД2 (пг/мл в сыворотке крови).

Тяжесть течения БА	Значение*	Достоверность различий
Легкое (1)	-	2-3: p=0,420**
Средней тяжести (2) n=17	18,0 (1,25-77,0)	
Тяжелое (3) n=4	6,5 (0,38-43,37)	

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентиля); ** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

Важно отметить (таблица 3.83), что при средней степени тяжести НАБА в случае сочетания с СД2 и НТГ отмечается статистически значимое различие, заключающееся в более низких уровнях IFN- γ при НАБА по сравнению с НАБА в сочетании с СД2 и НТГ.

Таблица 3.83 - Уровни IFN- γ в зависимости от тяжести течения НАБА в сочетании с СД2 (пг/мл в сыворотке крови).

Тяжесть течения БА	НАБА/АБА	НАБА / НАБА+СД2	НАБА / НАБА+НТГ	НАБА+СД2/ НАБА+НТГ
Легкое (1)	p=0,116*	-	-	-
Средней тяжести (2)	p=0,511*	p=0,004*	p=0,001*	p=0,459*
Тяжелое (3)	p=0,317*	p=0,979*	-	-

Примечание: * - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

Таблица 3.84 - Уровни IFN- γ в зависимости от фазы заболевания у больных АБА (пг/мл в сыворотке крови).

Фаза болезни	n=	Медиана* (мг)	25-75-й проценти	Достоверность различий
Обострение (1)	10	4,91	3,28-10,9	1-2: p=0,406**
Ремиссия (2)	10	3,95	0,43-11,84	

Примечание: * - распределение нельзя считать нормальным (по критерию Колмогорова-Смирнова $p < 0,05$), поэтому используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 проценти); ** - значимость различий определяется с применением критерия непараметрической статистики Вилкоксона для сравнения двух связанных выборок.

Таблица 3.85 - Уровни IFN- γ в зависимости от фазы заболевания у больных НАБА (пг/мл в сыворотке крови).

Фаза болезни	n=	Медиана* (мг)	25-75-й проценти	Достоверность различий
Обострение (1)	10	8,56	6,66-9,96	1-2: p<0,001**
Ремиссия (2)	10	2,98	2,84-3,25	

Примечание: * - распределение нельзя считать нормальным (по критерию Колмогорова-Смирнова $p < 0,05$), поэтому используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 проценти); ** - значимость различий определяется с применением критерия непараметрической статистики Вилкоксона для сравнения двух связанных выборок.

Таблица 3.86 - Уровни IFN- γ в зависимости от фазы заболевания у больных НАБА и СД2 (пг/мл в сыворотке крови).

Фаза болезни	n=	Медиана* (мг)	25-75-й проценти	Достоверность различий
Обострение (1)	5	26,0	18,25-69,0	1-2: p=0,347**
Ремиссия (2)	5	8,0	1,0-65,5	

Примечание: * - распределение нельзя считать нормальным (по критерию Колмогорова-Смирнова $p < 0,05$), поэтому используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 проценти);

** - значимость различий определяется с применением критерия непараметрической статистики Вилкоксона для сравнения двух связанных выборок.

Таблица 3.87 - Уровни IFN- γ в зависимости от фазы заболевания у больных НАБА и НТГ (пг/мл в сыворотке крови).

Фаза болезни	n=	Медиана* (мг)	25-75-й проценти	Достоверность различий
Обострение (1)	5	21,0	11,75-99,15	1-2: p=0,754**
Ремиссия (2)	5	79,0	6,5-106,25	

Примечание: * - распределение нельзя считать нормальным (по критерию Колмогорова-Смирнова $p < 0,05$), поэтому используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 проценти);

** - значимость различий определяется с применением критерия непараметрической статистики Вилкоксона для сравнения двух связанных выборок.

Как видно из таблиц 3.80-3.82, значимых различий в уровне IFN- γ в зависимости от тяжести течения БА выявлено не было. Что касается фазы заболевания, то при НАБА отмечается достоверное снижение уровня данного цитокина в фазе ремиссии, что вполне закономерно, учитывая, что в этой группе больных преобладали пациенты с преимущественно инфекционно-зависимым вариантом заболевания.

А теперь, учитывая значимую роль IFN- γ в механизмах развития НАБА и СД2, рассмотрим результаты проведенного нами корреляционного анализа по группам. Результаты представлены в таблицах 3.88 - 3.92.

Таблица 3.88 - Результаты исследования корреляций между уровнем IFN- γ и клинико-лабораторными данными у больных БА (кровь и мокрота).

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
Концентрация IL-4 (пг/мл)	90	-0,360	p=0,001 *
Содержание моноцитов в мокроте в %	64	0,390	p=0,001 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.89 - Результаты исследования корреляций между уровнем IFN- γ и клинико-лабораторными данными у больных АБА (кровь и мокрота) (по группам).

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
Содержание макрофагов в мокроте в %	16	-0,561	p=0,024 *
Содержание моноцитов в мокроте в %	16	0,705	p=0,002 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.90 - Результаты исследования корреляций между уровнем IFN- γ и клинико-лабораторными данными у больных НАБА в сочетании с СД2 (кровь и мокрота) (по группам).

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
Абсолютное лейкоцитов количество периферической крови $10^9/\text{л}$	21	+0,695	p=0.001 *
Абсолютное базофилов количество периферической крови $10^9/\text{л}$	20	+0,487	p=0,029 *
СОЭ мм/ч	21	-0,554	p=0,009 *
Процент эпителия бронхов в мокроте	18	-0,557	p=0,016 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.91 - Результаты исследования корреляций между уровнем IFN- γ и клинико-лабораторными данными у больных НАБА в сочетании с НАБАНТГ (кровь и мокрота) (по группам).

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
Концентрация IL-6 (пг/мл)	10	-0,656	p=0,039 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Проанализируем результаты корреляционного анализа, проведенного нами. Во-первых, выявлено наличие отрицательной корреляционной связи между уровнем IFN- γ и уровнем IL-4 и положительной корреляционной

связи с % моноцитов в мокроте, что вполне оправданно, учитывая роль указанных цитокинов в поддержании баланса Th1/Th2 [59]. Вполне закономерным представляется и выявление нами корреляционных связей IFN- γ в отдельных обследованных группах (таблицы 3.89-3.91). Так, у больных СД2 корреляционные связи IFN- γ с свидетельствуют о его роли в противоинфекционном иммунитете, а у больных НАБА в сочетании с НТГ характеризуют наличие механизмов альтернативной регуляции Th1/Th2.

А теперь рассмотрим влияние ГКС на уровень IFN- γ в обследованных группах. Нами проведен корреляционный анализ (таблица 3.92).

Таблица 3.92 - Сравнение корреляций между уровнем IFN- γ и дозой ГКС в обследованных группах .

Показатель	АБА	НАБА	НАБА+СД2	НАБА+НТГ
Доза парентеральных ГКС в первые сутки	n=16 -0,698 p= 0,003 *	n=31 0,270 p=0,142	n=17 0,281 p=0,275	n=7 -0,139 p=0,766
Суточная доза парентеральных ГКС на день обследования	---	---	n=7 +0,752 p=0,003	n=8 -0,036 p=0,932

Примечание: * - для выборок, подчиняющихся нормальному распределению, использован коэффициент корреляции Спирмена.

У больных АБА выявлено наличие существенной отрицательной связи между IFN- γ и дозой парентеральных ГКС в первые сутки госпитализации, что вполне закономерно, учитывая, что ГКС способны подавлять экспрессию провоспалительных цитокинов. В то же время представляет интерес выявленная нами отрицательная корреляция между IFN- γ и суточной дозой парентеральных ГКС на день обследования в группе НАБА в сочетании с СД2, что позволяет предполагать связь увеличения дозы ГКС при повышении уровня IFN- γ .

Нами также проведен анализ уровня IFN- γ в зависимости от наличия или отсутствия терапии системными ГКС (таблица 3.93).

Таблица 3.93 - Уровни IFN- γ в зависимости от типа применяемой глюкокортикостероидной терапии (пг/мл в сыворотке крови).

Группа обследования	Значение*	Достоверность различий
Практически здоровые лица, n=32 (1)	4,07 (2,78; 5,9)	1-2: p=0,058** 1-3: p=0,802**
Больные НАБА, получающие терапию системными парентеральными ГКС, n=34 (2)	5,76 (2,99; 10,73)	1-4: p=0,068** 1-5: p=0,999** 1-6: p<0,001**
Больные НАБА+СД2, не получающие терапию системными ГКС, n=2 (3)	10,0 (1,3; 13,88)	2-3: p=0,840** 2-4: p=0,298** 2-5: p=0,999**
Больные НАБА+СД2, получающие терапию системными парентеральными ГКС, n=17 (4)	18,0 (2,0; 77,0)	2-6: p=0,001** 3-4: p=0,764** 3-5: p=0,999** 3-6: p=0,239**
Больные НАБА+НТГ, не получающие терапию системными ГКС, n=2 (5)	39,5 (0,01; 59,25)	4-5: p=0,810** 4-6: p=0,161** 5-6: p=0,480**
Больные НАБА+НТГ, получающие терапию системными парентеральными ГКС, n=9 (6)	21,0 (11,75; 106,25)	1-2-3-4-5-6: p=0,004***

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, применяются методы непараметрической статистики; указаны М (медиана) (25-75 процентиля); ** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни); *** - для сравнения более двух независимых выборок использован критерий Краскала-Уоллеса для попарного сравнения между собой более двух групп.

Результаты исследования корреляций между уровнем IFN- γ и показателями ФВД в обследованных группах представлены в таблицах 3.94-3.98. Корреляций с НАБА в сочетании с НТГ при анализе выявлено не было.

Таблица 3.94 - Корреляционные связи между уровнем IFN- γ с показателями ФВД в обследованных группах больных.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Знак связи	Достоверность связи
ОЕЛ прирост к исходному в %	26	0,419	-	p=0,033 *
ООЛ % после бронхолитика	64	0,263	+	p=0,036 *
ООЛ Прирост к исходному в %	25	0,526	-	p=0,007 *

Таблица 3.94 - продолжение.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Знак связи	Достоверность связи
ООЛ/ОЕЛ факт. до ингаляции бронхолитика	26	0,672	+	P<0,001 *
ООЛ/ОЕЛ % от должного до ингаляции бронхолитика	26	0,608	+	p=0,001 *
ООЛ/ОЕЛ факт. после ингаляции бронхолитика	26	0,558	+	p=0,003 *
ООЛ/ОЕЛ % от должного после ингаляции бронхолитика	26	0,482	+	p=0,013 *
ООЛ/ОЕЛ прирост к исх. в %	26	0,541	-	p=0,004 *
ЖЕЛ прирост к исходному в %	50	0,446	+	p=0,001 *
ПОС выдоха прирост к исходному в %	49	0,520	+	p<0,001 *
ОФВ1 % от должн. до ингаляции бронхолитика	98	0,231	-	p=0,001 *
ОФВ1 % от должн. после ингаляции бронхолитика	98	0,221	-	p=0,029 *
ОФВ1 прирост к исходному в %	50	0,365	+	p=0,009 *
МОС 75 выд. % к должн. до ингаляции бронхолитика	95	0,223	-	p=0,030 *
Сопротивление дыхательных путей до бронхолитика	75	0,300	+	p=0,009 *
Сопротивление дыхательных путей после бронхолитика	75	0,250	+	p=0,030 *

Примечание: * - для выборок, подчиняющихся нормальному распределению, использован коэффициент корреляции Пирсона;

Таблица 3.95 - Корреляционные связи между уровнем IFN- γ с показателями ФВД в обследованных группах больных АБА.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Знак связи	Достоверность связи
ЖЕЛ % к должн. до ингаляции бронхолитика	20	0,469	-	p=0,037 *
ЖЕЛ % к должн. после ингаляции бронхолитика	20	0,475	-	p=0,034 *
ФЖЕЛ % к должн. после ингаляции бронхолитика	20	0,506	-	p=0,023 *
ОФВ1 % от должн. до ингаляции бронхолитика	20	0,528	-	P=0,017 *

Таблица 3.95 - продолжение.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Знак связи	Достоверность связи
ОФВ1 % от должн. после ингаляции бронхолитика	20	0,562	-	p=0,010 *
МОС 75 выд. % к должн. после ингаляции бронхолитика	20	0,481	-	p=0,032 *
МОС 50 выд. факт. до ингаляции бронхолитика	20	0,448	-	p=0,047 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.96 - Корреляционные связи между уровнем IFN-γ с показателями ФВД в обследованных группах больных НАБА.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Знак связи	Достоверность связи
Индекс Тиффно до ингаляции бронхолитика	32	0,351	+	p=0,049 *
МОС 50 выд. факт. до ингаляции бронхолитика	20	0,360	+	p=0,047 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.97 - Корреляционные связи между уровнем IFN-γ с показателями ФВД в обследованных группах больных СД2.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
ФОЕ % к должн. после ингаляции бронхолитика	6	+0,833	p= 0,039 *
ООЛ факт. до бронхолитика	6	+0,833	p= 0,039 *
ООЛ факт. после бронхолитика	6	+0,926	p= 0,008 *
ОФВ1 прирост к исходн. %	19	-0,546	p= 0,015 *
СОС 25-75 % к должному после ингаляции бронхолитика	18	+0,538	p= 0,021 *
МОС 50 выд. % к должн. до ингаляции бронхолитика	18	+0,470	p= 0,049 *

Таблица 3.97 - продолжение.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
МОС 50 выд. % к должн. после ингаляции бронхолитика	18	+0,549	p= 0,018 *
МОС 75 выд. % к должн. после ингаляции бронхолитика	18	+0,499	p= 0,035 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Таблица 3.98 - Корреляционные связи между уровнем IFN- γ с показателями ФВД в обследованных группах больных НАБА в сочетании СД2.

Показатель	n=	Коэффициент корреляции*	Достоверность связи
ФОЕ факт. после бронхолитика	9	0,667	p= 0,05 *
ООЛ факт. до бронхолитика	9	0,817	p= 0,007 *
ООЛ проц. после бронхолитика	9	0,683	p= 0,042 *
ООЛ/ОЕЛ факт. до бронхолитика	9	0,783	p= 0,013 *
СОС 25-75 % к должному до ингаляции бронхолитика	15	-0,710	p= 0,003 *
Индекс Тиффно до бронхолитика	16	-0,642	p= 0,007 *
Индекс тиффно % к должн. до ингаляции бронхолитика	16	-0,658	p= 0,006 *
ПОС выдоха. % к должн. до ингаляции бронхолитика	16	-0,642	p= 0,007 *
ПОС выдоха. % к должн. после ингаляции бронхолитика	16	-0,548	p= 0,028 *
ПОС выдоха. прирост к исходному в %	16	0,632	p= 0,009 *
МОС 50 выд. % к должн. до ингаляции бронхолитика	16	-0,561	p= 0,024 *
МОС 75 выд. % к должн. до ингаляции бронхолитика	15	-0,524	p= 0,045 *
МОС 50 выд./МОС50 вд. до ингаляции бронхолитика	16	-0,553	p= 0,026 *
Удельная проводимость в % от должного до бронхолитика	14	-0,794	p= 0,001 *
Удельная проводимость в % от должного после бронхолитика	14	-0,788	p= 0,001 *

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Анализируя данные таблиц 3.94-3.98 необходимо отметить, что нами выявлена связь различных вентиляционных показателей легочной функции, как скоростных, так и объемных с IFN- γ , что может отражать преимущественно негативный вклад данного цитокина в изменение функциональных показателей легких во всех обследованных группах, в меньшей степени выраженное в группе изолированного СД2.

Завершая данную главу, рассмотрим некоторые клинические примеры, иллюстрирующие изложенные выше положения.

1. Пациентка В., 58 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, неаллергическая (инфекционно-зависимая), течение персистирующее средней степени тяжести, фаза обострения.

Страдает бронхиальной астмой в течение 8 лет. Дебют заболевания после перенесенного ОРВИ.

Лечение симбикорт 160/4.5 мкг (будесонид 160 мкг и формотерол 4.5 мкг) по 2 вдоха 2 раза в день. Беродуал по требованию.

Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС, ожирение 3 степени, ЖКБ, ГЭРБ.

Курит, стаж курения 25п/лет, профессиональных вредностей нет. Наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям отрицает.

Вес – 107 кг, рост – 160 см. ИМТ=41,7 кг/м².

При обследовании выявлены – умеренное повышение макрофагов, лимфоцитов в мокроте. По данным гематологического исследования - увеличение относительного содержания нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов в крови.

По результатам функционального исследования легких: умеренные обструктивные нарушения вентиляционной способности легких, обратимая обструкция.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IFN- γ в плазме крови. Концентрация уровня IFN- γ в плазме крови составила – 5,0 пг/мл. Эти параметры характеризуют НАБА средней степени тяжести, в фазе обострения.

2. Пациентка С., 76 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, аллергическая (бытовая, эпидермальная сенсibilизации), течение персистирующее средней степени тяжести, фаза обострения.

Считает себя больной более 25 лет. Дебют заболевания после контакта с шерстью собаки, который проявился приступом удушья, слезотечением, ринитом. Впоследствии отмечала появление заложенности носа и приступов удушья при контакте с домашней пылью, средствами бытовой химии. Диагноз подтвержден в 45 –летнем возрасте. Последние 8 лет принимает зенхейл 200/5 мкг (мометазон 200 мкг и формотерол 5 мкг) по 1 вдоху 2 раза в день. Вентолин (сальбутамол) по требованию.

Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – вазомоторно-аллергический ринит, хронический тонзиллит, гипертоническая болезнь, ИБС, язвенная болезнь, ЖКБ, хронический пиелонефрит, варикозная болезнь вен нижних конечностей.

Не курит, профессиональных вредностей нет.

Вес – 50 кг, рост – 156 см. ИМТ=20,5 кг/м².

По результатам функционального исследования легких: скрытые нарушения проходимости бронхов за счет бронхоспазма, умеренный бронхоспазм, нормовентиляция в покое.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IFN- γ в плазме крови. Концентрация уровня IFN- γ в плазме крови составила – 5,5 пг/мл. Эти параметры соответствуют АБА средней степени тяжести.

3. Пациентка Б., 59 лет. Клинический диагноз: Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая полинейропатия.

СД 2 типа выявлен в 2015г.

В настоящее время получает ПССП (Глибомет 2,5+400мг)

Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС, ожирение 1 степени, ЖКБ, хронический эрозивный гастрит, хр. Пиелонефрит латентного течения.

Не курит, профессиональных вредностей нет. Наследственная предрасположенность к СД 2 типа по материнской линии.

Вес – 78 кг, рост – 163 см. ИМТ=29,32 кг/м².

При обследовании выявлены – По данным гематологического исследования - Гликированный гемоглобин 7,2%.

По результатам функционального исследования легких: бронхоспазм не выявлен, нарушений проходимости бронхов нет.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IFN-γ в плазме крови. Концентрация уровня IFN-γ в плазме крови составила – 0,50 пг/мл. Эти параметры характеризуют СД2 типа.

4. Пациентка Ш., 53 года. Клинический диагноз: бронхиальная астма, неаллергическая (инфекционно-зависимая), течение персистирующее средней степени тяжести, фаза обострения. Сопутствующий: СД 2 типа

Страдает бронхиальной астмой с возраста 25 лет. Дебют заболевания после переохлаждения, ОРЗ.

Лечение: симбикорт 160/4.5 мкг (будесонид 160 мкг и формотерол 4.5 мкг) по 2 вдоха 2 раза в день. Беродуал по требованию.

Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС: ХСН IIА стадии II ф.кл., ЖКБ, ожирение 3 ст.

Не курит, профессиональных вредностей нет. Наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям отрицает.

Вес – 110 кг, рост – 163 см. ИМТ=41,35 кг/м².

При обследовании выявлены: умеренное повышение макрофагов, лимфоцитов в мокроте. По данным гематологического исследования –

снижение относительного показателя лимфоцитов в крови. Гликированный гемоглобин 4,77%.

По результатам функционального исследования легких: обструктивный тип структуры общей ёмкости лёгких, умеренный бронхоспазм.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IFN- γ в плазме крови. Концентрация уровня IFN- γ в плазме крови составила – 11,5пг/мл. Эти параметры характеризуют НАБА средней степени тяжести, в фазе обострения в сочетании с сопутствующим СД 2 типа.

5. Пациентка С., 60 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, неаллергическая (инфекционно-зависимая), течение средней степени тяжести, фаза обострения. Сопутствующий: нарушение толерантности к глюкозе

Страдает бронхиальной астмой с возраста 45 лет. Дебют заболевания после перенесенной ангины.

Лечение: Лечение симбикорт 160/4.5 мкг (будесонид 160 мкг и формотерол 4.5 мкг) по 2 вдоха 2 раза в день. Беродуал по требованию. Из сопутствующих заболеваний в анамнезе – гипертоническая болезнь, ИБС, ожирение 3 степени, ГЭРБ, хронический гастрит.

Не курит, профессиональных вредностей нет. Наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям отрицает.

Вес – 90 кг, рост – 158 см. ИМТ=36 кг/м².

При обследовании выявлены – умеренное повышение макрофагов в мокроте. По данным гематологического исследования - увеличение относительного содержания нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов в крови. Гликированный гемоглобин 6,5%. Глюкоза крови в диапазоне 5,3 – 9,2 ммоль/л за время наблюдения в стационаре.

Умеренные обструктивные нарушения вентиляционной способности легких, умеренный бронхоспазм, обратимая обструкция.

Нами было проведено специальное обследование с определением уровней IFN- γ в плазме крови. Концентрация уровня IFN- γ в плазме крови

составила – 21,0 пг/мл. Эти параметры характеризуют НАБА средней степени тяжести, в фазе обострения в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе.

Выводы по разделу 3.5.

Нами были проанализированы уровни IFN- γ в плазме крови в контрольной группе и у больных бронхиальной астмой (АБА и НАБА), а также при сочетании НАБА с СД2 и НТГ.

1. У больных НАБА при сочетании с СД2 и НТГ отмечается значимое повышение уровня IFN- γ в плазме крови по сравнению с контрольной группой, с изолированной НАБА и изолированным СД2, что может быть связано с потенцированием роли данного цитокина как провоспалительного при сочетании этих двух заболеваний.

2. У больных СД2 выявлен минимальный уровень IFN- γ в плазме крови, значимо отличающийся от такового в контрольной группе и в группах больных изолированной НАБА, НАБА в сочетании как с СД2, так и с НТГ.

3. При НАБА в сочетании с СД2 и НТГ выявлено нарастание уровня IFN- γ при течении средней тяжести по сравнению с уровнем данного цитокина при течении средней тяжести при изолированной НАБА.

4. Выявлена связь различных вентиляционных показателей легочной функции, как скоростных, так и объемных с IFN- γ , что может отражать преимущественно негативный вклад данного цитокина в изменение функциональных показателей легких во всех обследованных группах, в меньшей степени выраженное в группе изолированного СД2.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время в представлениях о патогенезе бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа важная роль отводится нарушениям цитокиновой сигнализации [18, 107]. Многочисленные исследования, в том числе, в нашей научной группе [14] показали большую роль иммунного воспаления, нарушений клеточной сигнализации и регуляции при бронхиальной астме. В то же время, в последние годы достаточно активно обсуждается цитокиновая теория сахарного диабета 2 типа, которая указывает на значение развития цитокинового дисбаланса при этом заболевании в сторону повышения активности провоспалительных и снижения противовоспалительных цитокинов [73, 127], что приводит к нарастанию метаболических нарушений, прогрессированию гликирования и развитию осложнений [34]. В этой связи, изучение сочетания бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа представляется наиболее актуальным (как в клиническом, так и в фундаментальном научном аспекте) для понимания механизмов патогенеза этих двух заболеваний, их клинико-патогенетических особенностей и возможного нарастания тяжести течения, что особенно важно, учитывая, что развивающийся цитокиновый дисбаланс может прогрессировать во времени и способствовать нарастанию метаболических изменений у этих больных в рамках иммунно-воспалительного континуума.

Что касается цитокинового профиля, то ключевыми в развитии иммунологических сдвигов при сочетании бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа, являются, по-видимому, провоспалительные (IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-17) и противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10). Отдельная роль отводится С-реактивному белку.

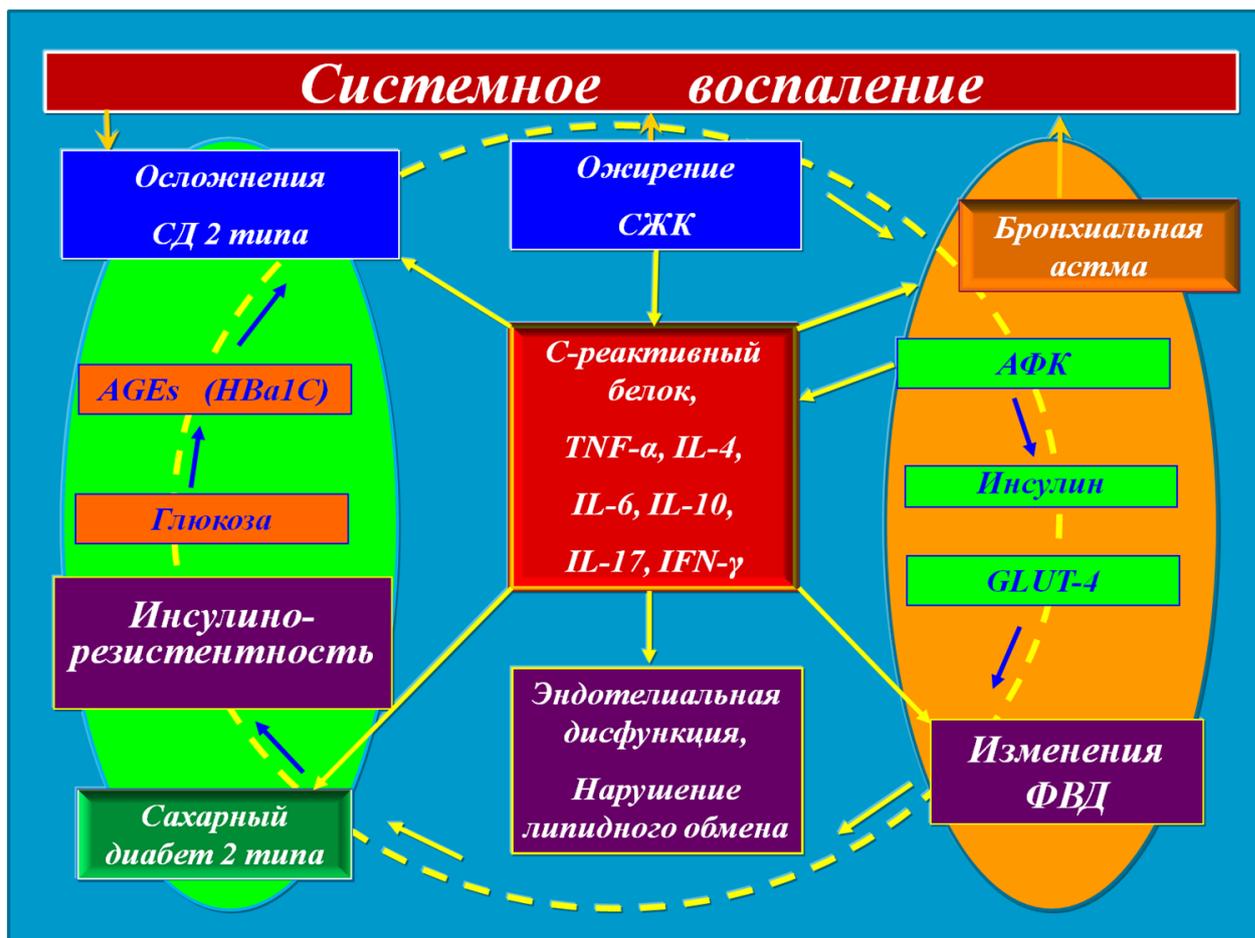


Рисунок 4.1. - Концептуальная схема иммуно-метаболического континуума.

Основываясь на результатах предыдущих исследований [14], мы полагали, что комплексное изучение уровней указанных цитокинов у больных с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа, а также сравнение цитокинового профиля этих больных с цитокиновым профилем практически здоровых лиц и больных бронхиальной астмой (АБА и НАБА) и сахарным диабетом 2 типа в отдельности, а также, на этапах формирования сахарного диабета 2 типа (у больных с сочетанием бронхиальной астмы и нарушенной толерантностью к глюкозе), могло бы установить их роль в появлении метаболических нарушений, нарастании гликирования (одним из ключевых маркеров которого является гликированный гемоглобин) и развитии функциональных изменений в бронхолегочной системе (на основе анализа изменения функциональных показателей легких), и, по-видимому, позволило бы прогнозировать клиничко-

патогенетические особенности течения бронхиальной астмы с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

Наш интерес к изучению сочетания бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа был обусловлен рядом факторов. Среди них ведущее место занимает недостаточная изученность этого вопроса в настоящее время. Кроме того, имеет место противоречивость данных литературы по ключевым вопросам активности отдельных цитокинов и их функционирования.

Как указывалось выше, во введении и обзоре литературы, при анализе данных литературы, посвященных бронхиальной астме без сочетания с сахарным диабетом 2 типа, прослеживается связь наличия заболевания с увеличением уровней экспрессии таких цитокинов, как IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNF- α [83, 87, 119]. Так, IL-4 и IL-13, индуцируя активацию STAT6 [8], стимулирует SOCS1 и SOCS3, с последующим торможением сигнальных путей TNF- α и IFN- γ [23]. Также SOCS3 может регулировать IL-6 и IL-10. Этот негативный регулятор может нарушать дифференцировку Th1-клеток [79]. SOCS1 может нарушать сигнализацию IL-4 и стимулировать IFN- γ -путь, что поддерживает баланс сигнальных путей IFN- γ и IL-4 на альтернативной основе [103]. SOCS1 может также приводить к угнетению IL-13-пути в бронхолегочной системе.

При наличии сахарного диабета 2 типа (в отсутствии бронхиальной астмы) обнаружено достоверное повышение уровней экспрессии IL-1 α , IL-6, IL-17, IL-18, TNF- α и снижение IL-4, IL-10. Это ведет к нарушению транспорта глюкозы в клетку на фоне повышенной экспрессии негативных регуляторов транскрипции генов SOCS1, SOCS3 [141], с последующим нарушением углеводного обмена и нарастанием в организме концентрации продуктов повышенного гликирования (AGEs-продуктов), одним из которых является распространенный в клинической практике маркер – гликированный гемоглобин. В итоге, AGEs-продукты приводят к развитию осложнений СД2 [34].

В связи с вышеизложенным наиболее важным представляется изучение особенностей экспрессии цитокинов IL-4, IL-10, IL-6, IL-17, IFN- γ , TNF- α при бронхиальной астме в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

В качестве патогенетически обоснованной и адекватной модели для исследования были выбраны цитокины плазмы периферической крови.

Разработанный ранее в нашей научной группе методологический подход дал возможность применить многоуровневый принцип оценки возникающих нарушений при бронхиальной астме в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, начиная с уровня иммунно-клеточной регуляции и заканчивая организменным уровнем с анализом клинических особенностей заболеваний.

Впервые в этой работе была предпринята попытка комплексного анализа цитокинового спектра в плазме периферической крови у больных с сочетанием неаллергической бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа и выявлены его особенности в сравнении с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа в отдельности, а также, охарактеризован спектр изменений уровней противовоспалительных (IL-4, IL-10) и провоспалительных (IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-17) цитокинов, участвующих в патогенезе заболеваний у больных с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа и показана их связь с клинико-патогенетическими особенностями заболевания и функциональными показателями легких.

Перейдем к обсуждению полученных нами результатов исследований.

Как нами отмечено ранее, в обследованной популяции больных с сочетанием БА и СД2Т, бронхиальная астма была представлена неаллергическим вариантом, что, по-видимому, согласуется с высказанным ранее предположением об особенностях инсулин-рецепторных взаимодействий при бронхиальной астме [8, 10].

Для обобщения полученных нами результатов анализа цитокинового спектра нами составлена обобщающая таблица, позволяющая систематизировать сформированные представления (таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Динамика уровней цитокинов в обследованных группах.

	Контроль	АБА	НАБА	СД2	НАБА СД2	НАБА НТГ
IL-4	N	↑*	↑*	↓↓*	↓*	N (↓)
IL-6	N	↑*	↑*	↑*	↑↑*	↑*
IL-17	N	↑↑*	↑↑*	↑*	↑	↑↑*
IL-10	N	↑*	↓↓*	N (↓)	N (↑)	↑*
IFN-γ	N	N	↑*	↓↓*	↑↑*	↑↑*

Примечание: ↓ и ↓↓ - снижение экспрессии по сравнению с контрольной группой; ↑ и ↑↑ - повышение экспрессии по сравнению с контрольной группой; N – нормальные значения экспрессии, соответствующие контрольной группе; * - значимое изменение экспрессии.

Как видно из таблицы 4.1, больные НАБА в сочетании с СД2 характеризуются в целом цитокиновым спектром, отличающимся от других обследованных групп, преимущественно по уровням цитокинов IL-4, IL-6 и IFN-γ.

При анализе отдельно по группам уровней экспрессии цитокина IL-4 наиболее высокие концентрации IL-4 отмечаются у больных БА, как у больных АБА, так и у больных НАБА. Это вполне закономерно, учитывая тот факт, что при БА имеет место сдвиг дифференцировки наивных Т-хелперов в сторону Т-хелперов 2 типа [24, 74]. Th2-лимфоциты играют важную роль в патогенезе аллергической БА и в индукции воспаления в тканях дыхательных путей. Цитокины, синтезируемые Th2-лимфоцитами, такие как IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, выполняют основную работу в регуляции атопических явлений, иммунном ответе, опосредованном IgE, и других процессах взаимодействия элементов воспалительного процесса [24, 29]. Отметим, что при АБА, НАБА, НАБА в сочетании с СД2, а также НАБА в сочетании с НТГ значимых различий в уровнях IL-4 по степеням тяжести течения и в зависимости от фазы бронхиальной астмы не отмечается.

Больные, страдающие НАБА в сочетании с СД2, а также НАБА в сочетании с НТГ, напротив, характеризовались существенным снижением уровня IL-4, как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с

группами больных БА (АБА и НАБА). А у больных с изолированным СД2 уровни IL-4 оказались наименьшими.

Представляется крайне важным выявленное нами значимое прогрессирующее снижение концентрации IL-4 на этапах формирования СД2 от НАБА → НАБА+НТГ → НАБА+СД2 (2,44 → 1,0 → 0,55), что может свидетельствовать о снижении роли сигнализации IL-4 у больных БА в процессе развития СД2.

Учитывая, что при СД2 концентрация IL-4 минимальна, можно предполагать, что при СД2, как изолированном, так и в сочетании с БА роль IL-4 снижается. Это согласуется с данными литературы. Так, в частности Freund G. et al. при исследовании модели сахарного диабета 2-го типа в культуре человеческих моноцитов было показано нарушение сигнализации IL-4 [107].

В этой связи представляет интерес наличие выявленной нами отрицательной корреляционной связи между уровнем IL-4 и уровнем инсулина в группе больных сахарным диабетом 2 типа ($r=-0,473$; $p=0,048$; $n=18$), что, по-видимому, может указывать на связь нарушений IL-4-сигнализации с развитием механизмов инсулинрезистентности.

Как хорошо известно, одним из решающих патогенетических аспектов является развитие внутри клетки механизмов резистентности к инсулину. А, поскольку, IL-4 относится к тем цитокинам, сигнализация которых обеспечивается теми же общими сигнальными путями, что и инсулиновый рецептор, то развитие резистентности к инсулину, как показали исследования, может приводить и к цитокиновой резистентности [25]. Они показали, что при СД2 нарушается сигнализация IL-4 через IRS-2.

Потеря функционирования IL-4 в эксперименте на модели диабета у мышей в последующем приводит к хронической избыточной экспрессии SOCS3 – регулятора цитокиновой сигнализации из семейства SOCS-белков, участвующего, как предполагается, и в патогенезе бронхиальной астмы [9]. Данный супрессор цитокиновой сигнализации в итоге при СД2 приводит к

блокированию указанного выше сигнального каскада, что ведет к нарушению обмена инсулина и/или цитокиновой сигнализации при сбалансированном в норме иммунно-воспалительном ответе (Рис.4.2).

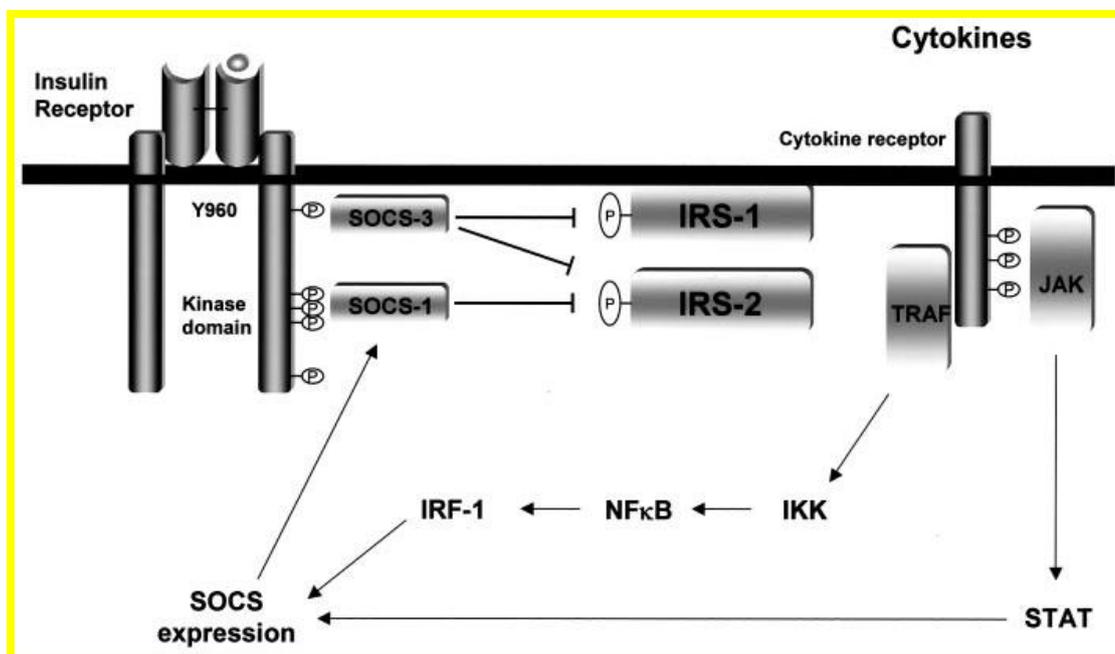


Рис.4.2. Модель отдельных механизмов ингибирования сигнального пути инсулина SOCS1 и SOCS3 под действием провоспалительных цитокинов. [141].

При этом ранее было показано, что SOCS1 с помощью IFN- γ может ингибировать IL-4 путь сигнализации. Этим предотвращается активация двух альтернативных сигнальных путей IL-4 и IFN- γ [55, 103].

В этой связи нами был проведен анализ транскрипционных факторов и выявлено, что уровни экспрессии белка GATA3 были ниже у пациентов с НАБА в сочетании с СД2, по сравнению с группой больных НАБА ($p=0,03$). Уровни экспрессии негативного регулятора транскрипции генов SOCS1 и транскрипционного фактора Т-бет были значимо выше у пациентов с НАБА и СД2 в сравнении с группой больных БА ($p=0,02$ и $p=0,049$). (Таблица 4.2)

Таблица 4.2 - Уровни экспрессии транскрипционных факторов в исследуемых группах.

Показатель	НАБА	НАБА+ СД2	Достоверность различий*
Уровень экспрессии T-bet	0,31 (0,08; 0,46)	0,74 (0,49; 1,15)	p=0,03
Уровень экспрессии SOCS1	0,41 (0,12; 0,61)	0,94 (0,67; 1,35)	p=0,02
Уровень экспрессии GATA3	0,68 (0,32; 1,14)	0,196 (0,04; 0,59)	p=0,01

Примечание: * - для выборок, не подчиняющихся нормальному распределению (по критерию Колмогорова-Смирнова $p < 0,05$), используется непараметрическая статистика: Медиана (25-75 процентиля)

** - уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни);

Данный негативный регулятор участвует, также, в регуляции других сигнальных путей, в частности, в ингибировании сигнальной трансдукции через toll-like и инсулиновый рецептор [50, 101].

В свою очередь, негативные регуляторы транскрипции генов SOCS1 и SOCS3 могут ингибировать сигнализацию лептина, обуславливая, как предполагают, ключевые механизмы лептинрезистентности [99] и инсулинрезистентности (за счет ингибирования фосфорилирования по тирозину IRS-белка) [38, 141].

Таким образом, повышение активности SOCS1 и SOCS3 может приводить нарушению деятельности транспортера глюкозы, повышению уровня глюкозы плазмы с последующим нарастанием процесса гликирования.

Так, выявленные нами значимые отрицательные корреляционные связи между IL-4 и характеристиками углеводного обмена (корреляции с уровнем инсулина, концентрацией глюкозы натощак после терапии парентеральными ГКС, максимальным уровнем глюкозы в стационаре), могут указывать на взаимосвязь между прогрессирующим нарушением углеводного обмена с одной стороны (сопровождающимся нарастанием процессов

гликозилирования белков и развитием механизмов инсулинрезистентности) и снижением цитокиновой IL-4 сигнализации с другой.

Закономерным является и выявленное нами различие в уровнях IL-4 в зависимости от концентрации глюкозы: у больных с повышенной концентрацией глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л уровни IL-4 были значимо ниже, чем у пациентов с нормальной концентрацией глюкозы плазмы натощак.

Данный факт представляется крайне интересным, учитывая наличие закономерной прямой связи между уровнем глюкозы крови и выраженностью процессов гликирования в организме [104]. Так, при нарастании степени гликирования у больных СД2, НАБА в сочетании с СД2 и НТГ нами выявлено прогрессирующее снижение уровней IL-4.

Повышение процессов гликирования (гликозилирования) белков имеет, как предполагают, ключевое значение в нарушении регуляции иммунной системы и развитии осложнений при СД2. Так, в частности, конечные продукты повышенного гликозилирования белков (AGEs – advanced glycation end products) – неферментной модификации белков – могут со временем накапливаться в тканях, нарастая в зависимости от концентрации глюкозы. Эти AGEs постоянно индуцируют функциональные нарушения компонентов экстрацеллюлярного матрикса, нарушают цитокиновый баланс, стимулируют продукцию активных форм кислорода, действуя через AGEs-специфичные рецепторы (R-AGEs) и модифицируют внутриклеточные белки [34].

В этой связи нас интересовало наличие связей функциональных показателей легких с изменениями углеводного обмена (уровни глюкозы плазмы натощак и максимальные) и интенсивностью гликирования (уровень HbA1C – гликированного гемоглобина). Важно отметить, что нами установлена связь различных вентиляционных показателей функции легких, как скоростных, так и объемных, с изменениями углеводного обмена и выраженностью процессов гликирования (HbA1C). При этом значимые отрицательные корреляционные связи со скоростными показателями спирометрии (ОФВ1, ПОС выд., ПОС вд, СОС 25-75 %, МОС 50 выд., МОС

50 вд.), объемными показателями (ЖЕЛ, ФЖЕЛ), индексом Тиффно, удельной проводимостью и положительные корреляционные связи с сопротивлением дыхательных путей, а также, нарастание силы корреляционных связей у больных с СД2 и больных НАБА в сочетании с СД2, по сравнению с больными АБА и НАБА, могут свидетельствовать об ухудшении вентиляционных показателей при прогрессировании нарушений углеводного обмена и нарастании процессов гликирования [81, 144]. Кроме того, представляет интерес, что в группе с сочетанием НАБА с СД2 связи П-4 с объемными функциональными показателями являются отрицательными. Это, по-видимому, может свидетельствовать о прогрессировании нарушений легочной функции на фоне нарушения цитокиновой сигнализации П-4, что наблюдается при СД2, как было указано выше [107].

Развитие нарушений функции легких при СД2 не до конца изучено. Тем не менее, существует представление, что неферментативное гликирование белков в бронхолегочной системе и грудной стенке снижает чувствительность коллагена к протеолизу и приводит к его накоплению в соединительной ткани [36, 108]. Эти процессы в большей степени запускаются при гипергликемии и, как считают, более выражены у больных с плохим гликемическим контролем [36]. В результате накопления коллагена возрастает жесткость как легочной паренхимы, так и грудной стенки, что может приводить к рестриктивным изменениям, а снижение эластического сопротивления легких может приводить к динамическому коллапсу мелких бронхов на выдохе.

Кроме того, необходимо учитывать и возникающее вследствие развивающейся при СД2 микроангиопатии повреждение легочных капилляров, что может приводить к снижению диффузионной способности легких [108, 122]. В дополнение к нарушениям в легочном сосудистом русле и альвеолокапиллярной мембране, обсуждается также возможность повреждения при СД2 собственно легочной паренхимы с развитием

легочного фиброза со специфическим паттерном узлового фиброза [49, 76, 108].

Еще один потенциально возможный механизм – это снижение мышечной силы, феномен, который связан с развитием инсулинорезистентности. Так, миопатия и нейропатия, развивающиеся при СД2, могут влиять на респираторные мышцы, и приводить к снижению эффективности вентиляционной помпы и к нарушению легочной функции [84]. Тем не менее, до настоящего времени остается не совсем понятным и продолжает обсуждаться вопрос относительно влияния СД2 на легочную механику и изменение легочных объемов [30, 99].

И, наконец, существует гипотеза о том, что системное воспаление, может быть связующим звеном между СД2 и изменениями в бронхолегочной системе. У пациентов с СД2 системное воспаление (которое, как известно, ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией) может приводить к первоначальной чрезмерной воспалительной реакции именно в легких, и способствовать развитию заболеваний с нарушением бронхиальной проходимости [52]. Напротив, предполагают, что хронические заболевания бронхолегочной системы могут способствовать развитию коморбидной патологии, такой как СД2 с формированием механизмов инсулинорезистентности [85].

Показательно, что пациенты с плохим гликемическим контролем в сравнении с пациентами с адекватным гликемическим контролем характеризовались более низкими значениями ОФВ1 и ФЖЕЛ, а также повышением таких маркеров воспаления, как TNF- α , С-реактивный протеин, ферритин и фибриноген [45].

В этой связи представляют интерес выявленные нами корреляции между показателями ФВД и уровнями и TNF- α , С-реактивным протеином (таблица 4.3).

Как видно из таблицы 4.3, во всех обследованных группах прослеживаются отрицательные корреляционные связи функциональных

показателей с TNF- α и СРБ, что, по-видимому, вполне закономерно, учитывая роль данных маркеров воспаления в патогенезе СД2.

Функционирование провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-1 β , координирует, как предполагается, IL-6, показана его роль в развитии СД2 [127, 139].

Таблица 4.3 - Корреляционные связи ФВД с уровнем TNF- α и СРБ в обследованных группах.

Показатель	Коэффициент корреляции*			
	n=	TNF- α	СРБ	Достоверность связи
СД2				
ЖЕЛ факт. до бронхолитика	21	-0,459		p=0,037
ЖЕЛ % к должному после бронхолитика	21	-0,441		p=0,045
ФЖЕЛ факт. до бронхолитика	21	-0,508		p=0,019
ФЖЕЛ % к должному до бронхолитика	21	-0,445		p=0,043
ФЖЕЛ факт. после бронхолитика	21	-0,48		p=0,028
ФЖЕЛ % к должному после бронхолитика	21	-0,467		p=0,033
ОФВ1 факт. до бронхолитика	21	-0,449		p=0,041
СОС 25-75 % к должному после ингаляции бронхолитика	19		-0,509	p=0,026
МОС 50 выд. % к должн. после ингаляции бронхолитика	19		-0,594	p=0,007
НАБА в сочетании с СД2				
ПОС выд. прирост к исходному % (Пирсон)	18		0,523	p=0,026
SGaw прирост к исходному % (Пирсон)	16		0,718	p=0,002
ЖЕЛ прирост к исх % (Пирсон)	18	0,510		p=0,031
ФЖЕЛ % к должному до бронхолитика	18		-0,485	p=0,041
НАБА в сочетании с НТГ				
ФЖЕЛ % к должному после бронхолитика	11		-0,683	p=0,020

Примечание: * - при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции Спирмена.

Также показано, что уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 (секретируемого как Th2-клетками и макрофагами, так и эпителиальными клетками бронхолегочной системы) повышается у больных бронхиальной астмой по сравнению с практически здоровыми лицами [71, 105].

Кроме того, ранее установлено нарастание уровня ИЛ-6 как в жидкости БАЛ и сыворотке крови, так и в эпителиальных клетках легких от больных БА [75, 94, 132, 136].

Нами при исследовании уровней ИЛ-6 было обнаружено повышение уровня данного цитокина по сравнению с контрольной группой во всех обследованных группах больных, при этом наиболее высокие концентрации ИЛ-6 выявлены у больных НАБА в сочетании с СД2. Полученные результаты представляются логичными, учитывая, как регулирующую, так и индуцирующую роль данного цитокина в процессах иммунного воспаления. Следует отметить, что при АБА, НАБА, НАБА в сочетании с СД2, а также НАБА в сочетании с НТГ значимых различий в уровнях ИЛ-6 в зависимости от фазы бронхиальной астмы не отмечается. При НАБА выявлено существенное отличие уровня ИЛ-6 при тяжелой НАБА, в сравнении с легким и течением средней тяжести.

Как известно, ИЛ-6 и TNF- α могут приводить к развитию инсулинорезистентности, повышая уровень инсулина [114, 115], который как «ростовой фактор» может оказывать прямое воздействие на бронхолегочную систему, повышая массу ГМК и их сократительную способность, с последующим развитием ремоделирования за счет стимуляции ГМК бронхов к продукции коллагена. Это может приводить к ухудшению функциональных показателей легких [127], особенно при сочетании БА и СД2. Также предполагается, что инсулин может активировать сигнальный путь β -катенина, играющего существенную роль в развитии процессов ремоделирования бронхов [126]. В то же время, гиперреактивность при БА ассоциирована с повышением массы гладкомышечных клеток (ГМК), дисфункцией бронхиального эпителия и нарушениями в экстрацеллюлярном

матриксе стенки бронха, что, в итоге, определяет механизмы ремоделирования.

Ранее было высказано предположение, что IL-6 может оказывать влияние на показатели ФВД при бронхиальной астме; данный цитокин может продуцироваться не только мононуклеарами, но и эпителиальными клетками легких, фибробластами, эндотелиальными клетками сосудов в ответ на специфические стимулы [71].

Также было высказано предположение, что у больных аллергической бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения в дыхательных путях нет отчетливой ассоциации между данным цитокином и IL-17, и что IL-6 может быть маркером наличия заболевания, наличия патологического процесса вообще, а не маркером степени выраженности воспаления, поскольку он присутствовал в мокроте этих больных при отсутствии активного воспаления на момент обследования [105]. При этом у больных ХОБЛ была описана отрицательные корреляции между IL-6 с ОФВ₁% к должному и с ОФВ₁/ЖЕЛ [145]. Отрицательная корреляция у больных с сочетанием БА и ожирения была также выявлена между данным цитокином и ОФВ₁% к должному [47, 48]. Neveu W.A. с соавторами, основываясь на результатах регрессионного анализа, предположили, что IL-6 может способствовать нарастанию обструкции при БА [105].

В этой связи представляет интерес анализ выявленных нами корреляционных связей между уровнем IL-6 и скоростными показателями исследования функции внешнего дыхания (ОФВ₁ прирост к исходному %, МОС₅₀, МОС₇₅ выдоха в % от должного до и после введения бронхолитика, индекс Тиффно после ингаляции бронхолитика) и объемными (ФОЕ% к должному до бронхолитика, РО выдоха до бронхолитика, ООЛ/ОЕЛ прирост) у больных, страдающих СД₂ (как изолированным, так и в сочетании с НАБА), который позволяет предполагать роль IL-6 в нарастании обструктивных изменений бронхов при присоединении сахарного диабета 2 типа.

Хотя ИЛ-6 считается биомаркером хронического активного воспаления, в последние годы показана его роль в адаптивном иммунном ответе. В частности, было показано, что ИЛ-6 способствует дифференцировке Th2 из CD4+клеток, в то же время, подавляя дифференцировку Th1 через независимые сигнальные пути [46]. Он также может модулировать интенсивность иммунного ответа за счет торможения развития Т-регуляторных клеток (Treg) [113] и стимуляции образования популяции Th17 у мышей [32, 93, 143]. У человека же роль ИЛ-6 в дифференцировке Th17 представляется несколько спорной и дискуссионной: некоторые авторы считают, что ИЛ-6 не требуется для дифференцировки Th17 [29, 149]; другие считают, что он в синергизме с ИЛ-1 β может стимулировать дифференцировку Th17 [20]. Таким образом, ИЛ-6 может играть ключевую роль в определении баланса CD4+клеток в формировании Treg или Th17. В этой связи, требует особого внимания анализ корреляционных связей ИЛ-6 с ИЛ-17 (таблица 3.39) в обследованных группах: у больных с СД2 и больных НАБА с СД2 они отрицательные, в то время как при отсутствии СД2 – у больных АБА и НАБА в сочетании с НТГ – они положительные.

Учитывая вышеизложенное, представляется важным анализ уровней ИЛ-17 в обследованных группах. Нами установлено значимое увеличение концентрации ИЛ-17 во всех обследованных группах больных по сравнению с контрольной группой. При этом наиболее высокие уровни ИЛ-17 отмечались у больных АБА и НАБА, что вполне закономерно, учитывая роль данного цитокина в развитии бронхиальной астмы [41]. Уровни ИЛ-17 значимо выше у больных НАБА по сравнению с больными НАБА в сочетании с СД2.

Системное воспаление, ассоциированное с бронхиальной астмой и его связь с тяжестью бронхиальной астмы достаточно хорошо продемонстрировано и изучено ранее [73, 116, 154]. Однако имеется мало данных относительно уровня ИЛ-17 в плазме крови при бронхиальной астме. Так, было показано, что уровень данного цитокина повышен у больных с тяжелой БА по сравнению с легкой и БА средней тяжести [21].

В этой связи нами проанализированы уровни IL-17 в зависимости от тяжести течения БА, и выявлено существенное увеличение, как при АБА, так и при НАБА, уровней IL-17 в зависимости от тяжести течения заболевания: при тяжелом течении они были выше, чем при легком течении и течении средней тяжести.

Тем не менее, роль IL-17/Th17 клеток при бронхиальной астме остается до сих пор не совсем ясной. В модели БА на мышах было показано, что Th17 и IL-23 не только могут индуцировать в Th17-опосредованное нейтрофильное воспаление в дыхательных путях, но также контролируют Th2-опосредованное эозинофильное воспаление в бронхах [26, 146]. Учитывая данный факт, нас интересовал анализ связей между уровнями IL-17 и функциональными показателями легких. У больных бронхиальной астмой, как АБА, так и НАБА отмечался негативный характер влияний, охватывающий как скоростные показатели, так и объемные. При НАБА в сочетании с НТГ и СД2, напротив, отмечался положительный аспект связей IL-17 с функциональными показателями.

Результаты проведенного корреляционного анализа IL-10 с функциональными показателями легких в целом указывают на оптимизирующую роль данного цитокина в динамике как скоростных (в большей степени), так и объемных показателей во всех обследованных группах (кроме НАБА), характеризующую снижение обструктивных изменений при увеличении IL-10. В то же время, у больных с СД2 отмечается смешанный характер связей, который может свидетельствовать как о положительных, так и об отрицательных эффектах данного цитокина. С другой стороны, при анализе связей уровней IFN- γ с функциональными показателями легких также выявлена связь различных скоростных и объемных вентиляционных показателей легочной функции, отражающая преимущественно негативный вклад данного цитокина в изменение функциональных показателей легких во всех обследованных группах. При

этом в группе изолированного СД2 роль IFN- γ в нарастании обструкции и увеличении объемных показателей носила смешанный характер.

У больных НАБА при сочетании с СД2 и НТГ отмечается значимое повышение уровня IFN- γ в плазме крови по сравнению с контрольной группой, с изолированной НАБА и изолированным СД2, что может быть связано с потенцированием роли данного цитокина как провоспалительного при сочетании этих двух заболеваний. У больных СД2 выявлен минимальный уровень IFN- γ в плазме крови, значимо отличающийся от такового в контрольной группе и в группах больных изолированной НАБА, НАБА в сочетании как с СД2, так и с НТГ, что согласуется с данными литературы [25].

В заключение, следует отметить, что выявленные нами клинко-патогенетические особенности у больных бронхиальной астмой в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, вероятно, могут указывать на существование дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов у этих больных, который может приводить к прогрессированию нарушения углеводного обмена, с повышением гликирования и нарастанием изменений в бронхолегочной системе, что создает платформу для выяснения особенностей экспрессии транскрипционных факторов и негативных регуляторов транскрипции генов в будущем.

Полученные данные позволяют рассматривать сложность нарушений цитокиновой сигнализации, возникающих при сочетании этих двух заболеваний (БА и СД2) в неразрывной связи с прогрессирующими метаболическими изменениями на различных уровнях (на клиническом, организменном, органном и уровне иммунно-клеточной регуляции), с позиций плейотропности и полифункциональности молекул исследованных цитокинов в рамках иммунно-метаболического континуума.

Выводы

1. При сочетании бронхиальной астмы (НАБА) с СД2 отмечалось выраженное снижение IL-4 по сравнению с контрольной группой, а у больных с изолированным СД2 наблюдались наименьшие уровни IL-4. Значимое прогрессирующее снижение концентрации IL-4 на этапах формирования СД2 от НАБА → НАБА+НТГ → НАБА+СД2 (2,44 → 1,0 → 0,55) может указывать на снижение возможной роли IL-4 у больных БА в процессе развития СД2.

2. При бронхиальной астме (НАБА) в сочетании с СД2 и при СД2 при нарастании уровня глюкозы плазмы и степени гликирования (по уровню HbA1C) отмечается значимое прогрессирующее снижение уровней IL-4, что может отражать повышение гликирования белков и иметь ключевое значение в нарушении регуляции иммунной системы и развитии возможных осложнений при НАБА и СД2.

3. Показана связь скоростных и объемных вентиляционных показателей легочной функции с изменениями углеводного обмена и выраженностью гликирования (HbA1C), что может характеризовать ухудшение вентиляционных показателей при прогрессировании нарушений углеводного обмена и нарастании гликирования.

4. Уровни IL-6 повышены во всех обследованных группах больных (от БА до НАБА в сочетании с НТГ) по сравнению с контролем. У больных НАБА, больных с изолированным СД2 и НАБА в сочетании с НТГ отмечается значимое повышение уровня IL-6 по сравнению с контрольной группой. При этом у больных НАБА в сочетании с СД2 определяются наиболее высокие концентрации IL-6, что может отражать наличие различных патогенетических механизмов активации IL-6 при сочетании этих двух заболеваний.

5. Выявлены корреляционные связи между уровнем IL-4, IL-10, IL-6, TNF- α и IFN- γ и функциональными показателями легких (скоростными и объемными), что позволяет предполагать роль IL-6, TNF- α и IFN- γ в

нарастании, а IL-4 и IL-10 в уменьшении обструктивных изменений при присоединении СД2.

6. При АБА и НАБА уровни IL-17 изменяются в зависимости от степени тяжести заболевания и значимо нарастают при тяжелом течении бронхиальной астмы. При исследовании уровней IL-17 по группам АБА и НАБА, а также НАБА в сочетании с СД2Т различий между фазой обострения и ремиссии не обнаружено. Уровни IL-17 значимо выше у больных НАБА по сравнению с больными НАБА в сочетании с СД2Т. Данная закономерность сохраняется и при тяжелом течении бронхиальной астмы.

7. У больных НАБА при сочетании с СД2 и НТГ отмечается значимое повышение уровня IFN- γ в плазме крови по сравнению с контрольной группой, с изолированной НАБА и изолированным СД2, что может быть связано с активной ролью данного цитокина как провоспалительного при сочетании этих двух заболеваний.

Практические рекомендации

1. У больных БА в сочетании с СД2 рекомендуется регулярный строгий гликемический контроль для предотвращения нарастания процесса гликирования, способствующего нарастанию нарушений вентиляционных показателей легочной функции, поскольку прогрессирование СД2 может приводить к развитию его хронических осложнений и усугублению течения НАБА.

2. У больных НАБА при обострении заболевания, на фоне терапии системными ГКС возможно развитие транзиторных гипергликемических состояний, в связи с чем важно в план обследования включать обязательный гликемический контроль.

3. У пациента с БА необходимы не только контроль уровня гликированного гемоглобина и гликемического профиля на фоне терапии системными ГКС, но и снижение калорийности рациона, строгая коррекция диеты с обязательным последующим наблюдением у эндокринолога и решением вопроса о целесообразности сахароснижающей терапии в соответствии с существующими рекомендациями по лечению СД2.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБА	- аллергическая бронхиальная астма
БА	- бронхиальная астма
ГКС	- глюкокортикостероиды
ЖЕЛ	- жизненная емкость легких
ИГКС	- ингаляционные глюкокортикостероиды
НАБА	- неаллергическая бронхиальная астма
НТГ	- нарушение толерантности к глюкозе
ОФВ1	- объем форсированного выдоха за первую секунду
ПГТТ	- пероральный глюкозотолерантный тест
СД	- сахарный диабет
СД1	- сахарный диабет 1 типа
СД2	- сахарный диабет 2 типа
СРБ	- С-реактивный белок
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
AGEs	- конечные продукты повышенного гликирования
CIS	- белок-супрессор цитокиновой сигнализации
DLCO	- диффузионная способность легких
GATA-3	- GATA связывающий протеин 3
IFN- γ	- интерферон гамма
IL-1 α	- интерлейкин 1 альфа
IL-1 β	- интерлейкин 1 бета
IL-4	- интерлейкин 4
IL-5	- интерлейкин 5
IL-6	- интерлейкин 6
IL-10	- интерлейкин 10
IL-13	- интерлейкин 13
IL-17	- интерлейкин 17
IL-18	- интерлейкин 18
HbA1c	- гликированный гемоглобин
JAK	- янус-киназа
LADA	- латентный аутоиммунный диабет взрослых
PIAS	- протеиновые ингибиторы активированных STAT
PTP	- протеиновые тирозин фосфатазы
SOCS	- супрессор цитокиновой сигнализации
STAT	- сигнальный белок-трансдуктор и активатор транскрипции
T-bet	- T-box экспрессированный на Т клетках
Th0	- Т-хелперы
Th1	- Т-хелперы 1 типа
Th2	- Т-хелперы 2 типа
Th17	- Т-хелперы 3 типа
TNF α	- фактор некроза опухоли альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисова Т.В. Цитокины: участие в патогенезе и перспективы лечебного применения при бронхиальной астме. / Т.В. Борисова, А.В. Караулов, С.И. Сокуренок // ФГУЗ «Клиническая больница № 83 ФМБА России», 2 Московская медицинская академия им. И. М.Сеченова. – Москва, 2010. – 25 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. / С. Гланц // Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
3. Дедов И. И. Генетические факторы в развитии сахарного диабета в России. / И. И. Дедов, Т. Л. Кураева, В. А. Петеркова // Молекулярная медицина. – 2003. – № 1. – С. 31–37.
4. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации (7-й выпуск) / И. И. Дедов, М.В. Шестакова // Пробл. эндокринолог. – 2015. – 18. – С. 1–112.
5. Иванов В. Бронхиальная астма в сочетании с сахарным диабетом типа 2: клинико-патогенетические особенности. / В. Иванов, Е. Рубеко, Л. Сорокина, В. Минеев, А. Быстрова, В.Трофимов // Врач. – 2016. - № 7 - С.36-38.
6. Иванов В. А. Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета: синергизм или антагонизм? / В. А. Иванов, Л. Н. Сорокина, В. Н. Минеев, Н. Э. Шестакова, А. А. Быстрова, В. И. Трофимов // Пульмонология. – 2014. - № 6. – С.103-107.
7. Кетлинский С.А. Цитокины. / С.А. Кетлинский., А.С. Симбирцев // СПб.: ФОЛИАНТ. – 2008 г. – С. 288-296.
8. Колычев А.П. Особенности инсулин-рецепторных взаимодействий при бронхиальной астме. / А.П. Колычев, В.Н. Минеев, Н.Ю. Булатова, Г.Б. Федосеев // Пульмонология. - 1994. - № 2. - С48-51

9. Лим В.В. Экспрессия негативных регуляторов транскрипции генов SOCS3 и SOCS5 в мононуклеарных клетках периферической крови больных бронхиальной астмой. / В.В. Лим, Л.Н. Сорокина, В.Н. Минеев, М.А. Нёма, В.И. Трофимов // Медицинская иммунология. – 2014. – Том 16. – №2. – С.149-154
10. Минеев В.Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии. / В.Н. Минеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2005. – №3. – С.68-85.
11. Минеев В.Н. Континуумы в клинической медицине. / В.Н. Минеев // Медицинский академический журнал. – 2016. – Т. 16. - №3. – С.19-28.
12. Минеев В.Н. Экспрессия STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных аллергической бронхиальной астмой. / В.Н. Минеев, Л.Н. Сорокина // Медицинская иммунология. – 2007. – Т.9. – №4-5. – С.405-411.
13. Минеев В.Н. Влияние IL-4 на активность транскрипционного фактора STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой. / В.Н. Минеев, Л.Н. Сорокина, М.А. Нёма // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11. – №2-3. – С. 177-184.
14. Минеев В.Н. Фундаментальные и клинические аспекты JAK-STAT-сигнализации. / В.Н. Минеев, Л.Н. Сорокина, В.И. Трофимов // СПб.: ВВМ, 2010. – 120 с.
15. Перцева Т.А. Астма и ожирение: какова взаимосвязь? / Т.А. Перцева, Н.П. Нудьга // Украинский пульмонологический журнал. – 2011. - № 4. – С. 26-31.
16. Саприна Т.В. Роль Th1/Th2 дисбаланса иммунного ответа в детерминации клинических особенностей аутоиммунного сахарного диабета взрослых. / Т.В. Саприна, Ф.Э. Лазаренко, Т.С. Прохоренко, Н.В. Рязанцева, И.Н. Ворожцова // Сахарный диабет. – 2011. - №2. – С. 12-17.

17. Смирнова О. М. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых. / О. М. Смирнова, И. В. Кононенко, И. И. Дедов // Проблемы эндокринологии. – 2008. – Т. 54. – № 2. – С. 1–7.
18. Федосеев Г.Б. Многоликая бронхиальная астма. Диагностика, лечение и профилактика. / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов, М.Г. Петрова // С-Пб Нордмедиздат. - 2011. - 344 с.
19. Чучалин А.Г. Справочник по пульмонологии. / А.Г. Чучалин, М.М. Илькович // ГЭОТАР-Медиа. – 2009. - 932 с.
20. Acosta-Rodriguez E.V. Interleukins1-beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. / E.V. Acosta-Rodriguez, G. Napolitani, A. Lanzavecchia, F. Sallusto // Nature immunology. – 2007. – Vol. 8. – № 9. – P. 942-949.
21. Agache I. Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma. / I. Agache, C. Ciobanu, C. Agache, M. Anghel // Respiratory Medicine. – 2010. – Vol. 104. – P. 1131-1137.
22. Agusti A. Neff lecture: chronic obstructive pulmonary disease – a systemic disease. / A. Agusti, A. Thomas // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2006. – Vol. 3. – P.478-481.
23. Albanesi C. IL-4 and IL-13 negatively regulate TNF- α - and IFN- γ -induced β -defensin expression through STAT6, suppressor of cytokine signaling SOCS1 and SOCS3. / C. Albanesi, H. Fairchild, S. Madonna, C. Scarponi, O. De Pità, D.Y. Leung, M.D. Howell // J. Immunol. - 2007. - Vol. 179. - № 2. - P. 984-992.
24. Andrews A.L. IL-4 receptor alpha is an important modulator of IL-4 and IL-13 receptor binding: implications for the development of therapeutic targets. / A.L. Andrews, J.W. Holloway, S.T. Holgate, D.E. Davies // J. Immunol. – 2006. – Vol. 176. – P. 7456–7461.
25. Azenabor A. Interplay of T helper 1 and 2 cytokines in type 2 diabetes mellitus with and without microvascular complications. / A. Azenabor, A.O.

Ogbera, Ch.J. Okafor, D.F.N. Ozoruoque // *Int J. Biol. Med. Res.* – 2011. - 2(4).
P. 917 – 921.

26. Barczyk A. Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine. / A. Barczyk, W. Pierzchala, E. Sozanska // *Respir. Med.* – 2003. – Vol. 97. – № 6. – P. 726-733.

27. Barnes P.J. Asthma feature: Mechanisms in COPD compared with asthma. / P. J. Barnes // *Breathe.* – 2008. – V.5., No. 2. - P.134-144.

28. Barnes P.J. Cytokine modulators as novel therapies for airway disease. / P. J. Barnes // *Eur. Respir. J.* – 2001. - V.18. - suppl.34 - P.67s-77s.

29. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. / P. J. Barnes // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118. - № 11. – P. 3546–3556.

30. Benbassat C.A. Pulmonary function in patients with diabetes mellitus. / C.A. Benbassat, E. Stern, M. Kramer, J. Lebzelter, I. Blum, G. Fink // *Am. J. Med. Sci.* – 2001. – Vol. 322. – № 3. – P. 127-132.

31. Besnard A.G. Dual role of IL-22 in allergic airway inflammation and its cross-talk with IL-17A. / A.G. Besnard, R. Sabat, L. Dumoutier, J.C. Renaud, M. Willart, B. Lambrecht, B. Lambrecht, M.M. Teixeira, S. Charron, L. Fick, F. Erard, K. Warszawska, K. Wolk, V. Quesniaux, B. Ryffel, D. Togbe // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183. – № 9. – P. 1153-1163.

32. Bettelli E. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. / E. Bettelli, Y. Carrier, W. Gao, T. Korn, T.B. Strom, M. Oukka, H.L. Weiner, V.K. Kuchroo // *Nature.* – 2006. – Vol. 441. - № 7090. – P. 235-238.

33. Borish L. Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. / L. Borish, A. Aarons, J. Rumbirt, P. Cvietusa, J. Negri, S. Wenzel // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1996. - 97(6). – P. 1288-96.

34. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. / M. Brownlee // *Annu. Rev. Med.* – 1995. – Vol. 46. – P. 223-234.

35. Brownlee. M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. / M. Brownlee // *Diabetes*. – 2005. – Vol.54. - № 6. – P. 1615–1625.
36. Cavan D.A. Lung function and diabetes. / D.A. Cavan, A. Parkes, M.J. O'Donnell, W. Freeman, R.M. Cayton // *Respir. Med.* – 1991. – Vol. 85. - № 3. – P. 257-258.
37. Chen Z. Distinct regulation of interleukin-17 in human T helper lymphocytes. / Z. Chen, C.M. Tato, L. Muul, A. Laurence, J.J. O'Shea // *Arthritis and rheumatism*. – 2007. – Vol. 56. – № 9. – P. 2936-2946.
38. Cheng A. Attenuation of leptin action and regulation of obesity by protein tyrosine phosphatase-1B. / A. Cheng et al. // *Dev. Cell*. – 2002. – Vol.2. – P.497-503.
39. Chung F. Anti-inflammatory cytokines in asthma and allergy: interleukin-10, interleukin-12, interferon- γ . *Mediators of inflammation*. / F. Chung // 2001. – № 10. – P. 9-51.
40. Chung, K.F. Cytokines in asthma. / K.F. Chung, P.J. Barnes // *Thorax*. – 1999. - 54. - 825-57.
41. Couillin I. Inflammasome: IL-1/IL-17 response in lung inflammation. / I. Couillin, D. Togbe, M. Sedhom, M. Le Bert, H.Č. Paljetak, F. Erard et al. // *Springer: Progress in Inflammation Research*. – 2013. – P. 157-164.
42. Davis T.M. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. / T.M. Davis, M. Knuiman, P. Kendall, H. Vu, W.A. Davis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2000. - 50(2). – P. 153-159.
43. Davis W.A. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. / W.A. Davis, M. Knuiman, P. Kendall, V. Grange, T.M. Davis // *Diabetes Care*. - 2004. - 27(3). –P. 752-757.
44. Donia S.S. The association between interleukin-10 gene promoter polymorphism and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. / S.S. Donia,

E.M. Abd El Gayed, S.M. El-Hefnawy, A. Ragheb // American Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2016.- Vol. 4. - No. 3. - P. 81-87.

45. Dennis R.J. Inadequate glucose control in type 2 diabetes is associated with impaired lung function and systemic inflammation: a cross-sectional study. / R.J. Dennis, D. Maldonado, M.X. Rojas, P. Aschner, M. Rondon, L. Charry, A. Casas // BMC Pulm. Med. – 2010. – Vol. 10. – P. 38.

46. Dienz O. The effects of IL-6 on CD4 T cell responses. / O. Dienz M. Rincon // Clinical immunology (Orlando). – 2009. – Vol. 130 – N.1. – P. 27-33.

47. Dixon A.E. Effect of obesity on clinical presentation and response to treatment in asthma. / A.E. Dixon, D.M. Shade, R.I. Cohen, G.S. Skloot, J.T. Holbrook, L.J. Smith, J.J. Lima, H. Allayee, C.G. Irvin, R.A. Wise // J. Asthma. – 2006. – Vol. 43. – № 7. – P. 553-558.

48. Dixon A.E. Lower Airway Disease in Asthmatics with and without rhinitis. / A.E. Dixon, D.M. Raymond, B.T. Suratt, L.M. Bourassa, C.G. Irvin // Lung. – 2008. – Vol. 186. – № 6. – P. 361-368.

49. Farina J. Nodular fibrosis of the lung in diabetes mellitus. / J. Farina, V. Furio, M.J. Fernandez-Acenero, M.A. Muzas // Virchows Arch. – 1995. – Vol. 427. – №. 1. – P. 61-63.

50. Fazeli M. SOCS proteins inhibit leptin signalling in MCF-7 cells. / M. Fazeli, M. Maamra, R.J.M. Ross // Endocrine Abstracts. – 2005. – Vol.9. – P. 36.

51. Flores M.B. Statement of Retraction. Exercise Improves Insulin and Leptin Sensitivity in Hypothalamus of WistarRats. / M.B. Flores, M.F. Fernandes, E.R. Ropelle, M.C. Faria, M. Ueno, L.A. Velloso, M.J. Saad, J.B. Carvalheira // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – P. 2554-2561.

52. Ford E.S. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. / E.S. Ford // Diabetes Care. – 1999. – Vol. 22. – №.12. – P. 1971-1977.

53. Forgiarini L.A. Jr. Experimental diabetes mellitus: oxidative stress and changes in lung structure. / L.A. Jr. Forgiarini, N.A. Kretzmann, M. Porawski, A.S. Dias, N.A. Marroni // *J. Bras. Pneumol.* - 2009. - 35(8):788-791.
54. Franchimont D. Tumor necrosis factor alpha decreases, and interleukin-10 increases, the sensitivity of human monocytes to dexamethasone: potential regulation of the glucocorticoids receptor. / D. Franchimont, H. Martens, M. Hagelstein, et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. - № 84. – P. 2834–2839.
55. Fujimoto M. Regulation of cytokine signaling by SOCS family molecules. / M. Fujimoto, T. Naka // *TRENDS in Immunology.* – 2003. – Vol.24. – №12. – P.659-666.
56. Fuso L. Postural variations of pulmonary diffusing capacity in insulin-dependent diabetes mellitus. / L. Fuso, P. Cotroneo, S. Basso, M. De Rosa, A. Manto, G. Ghirlanda, R. Pistelli // *Chest.* - 1996. - 110(4). – P. 1009-1013.
57. Green E.A. Tumor necrosis factor- α and the progression of diabetes in non-obese diabetic mice. / E.A. Green, R.A. Flavell // *Immunol. Rev.* – 1999. – Vol. 169. – P. 11–22.
58. Genovese M.C. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. / M.C. Genovese, J.D. McKay, E.L. Nasonov, E.F. Mysler, N.A. da Silva, E. Alecock, T. Woodworth, J.J. Gomez-Reino // *Arthritis and rheumatism.* – 2008. – Vol. 58. – № 10. – P. 2968-2980.
59. Georas S.N. T-helper cell type-2 regulation in allergic disease. / S.N. Georas, J. Guo, U. De Fanis, et al. // *Eur. Respir. J.* - 2005. – Vol. 26. - Iss. 6. - P.1119-1137.
60. Gingras S. Multiple signal transduction pathways mediate interleukin-4-induced 3β -hydroxysteroid dehydrogenase/Delta5-Delta4 isomerase in

normal and tumoral target tissues. / S. Gingras, S. Cote, J. Simard // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* - 2001. - 76:213–25

61. Goldman M.D. Lung dysfunction in diabetes. / M.D. Goldman // *Diabetes Care* 2003. - 26(6):1915-1918.

62. Gribbin J. Role of diabetes mellitus and gastro-oesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis. / J. Gribbin, R. Hubbard, C. Smith // *Respir. Med.* - 2009. - 103(6):927-931.

63. Hacievliyagil S.S. Association between cytokines in induced sputum and severity of chronic obstructive pulmonary disease. / S.S. Hacievliyagil, H. Gunen, L.C. Mutlu, A.B. Karabulut, I. Temel // *Respiratory medicine*. – 2006. – Vol. 100. – № 5. – P. 846-854

64. Haffner S.M. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. / S.M. Haffner // *Am. J. Cardiol.* - 2003. 92(4A):18J-26J

65. Hashemzadeh M. The occurrence of asthma in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. / M. Hashemzadeh, M.R. Movahed // *Internal medicine journal*. - 2009.- p.699-701

66. Hong E.G. Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle. / E.G. Hong, H.J. Ko, Y.R. Cho, H.J. Kim, Z. Ma, T.Y. Yu, R.H. Friedline, E. Kurt-Jones, R. Finberg, M.A. Fischer, et al. // *Diabetes*. - 2009. - Vol.58. - 2525–2535.

67. Hosszufalusi N. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. / N. Hosszufalusi, A. Vatay, K. Rajczyk // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 452–7.

68. Howard T.D. Gene-gene interaction in asthma: a Dutch population with asthma. / T.D. Howard, G.H. Koppelman, J. Xu et al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 70. – P. 230-236.

69. Ip W. K. Interleukin (IL)-4 and IL-13 up-regulate monocyte chemoattractant protein-1 expression in human bronchial epithelial cells:

involvement of p38 mitogen-activated protein kinase, extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Janus kinase-2 but not c-Jun NH2-terminal kinase 1/2 signalling pathways. / W. K. Ip, C. K. Wong, C. W. Lam // *Clinical and experimental immunology*. — 2006. — Vol. 145. - №1. — P. 162—172.

70. Jang A.S. Impact of circulating TGF-Beta and IL-10 on T cell cytokines in patients with asthma and tuberculosis. / A.S. Jang, S.W. Park, M.H. Ahn, J.S. Park, D.J. Kim, J.H. Lee, C.S. Park // *J. Korean Med. Sci.* - 2006. -21(1):30-4.

71. Kamimura D. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. / D. Kamimura, K. Ishihara, T. Hirano // *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*. – 2003. – Vol. 149. – P. 1-38.

72. Karjalainen J. Interleukin-10 gene promoter region polymorphism is associated with eosinophil count and circulating immunoglobulin E in adult asthma. / J. Karjalainen, J. Hulkkonen, M.M. Nieminen, H. Huhtala, A. Aromaa, T. Klaukka, M. Hurme // *Clin. Exp. Allergy*. - 2003. - 33(1). - P. 78-83.

73. Kasayama S. Asthma is an independent risk for elevation of plasma C-reactive protein levels. / S. Kasayama, M. Tanemura, M. Koga, K. Fujita, H. Yamamoto, A. Miyatake // *Clin. Chim. Acta*. – 2009. – Vol. 399. – № 1-2 – P. 79-82.

74. Kelly-Welch A.E. Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps. / A.E. Kelly-Welch, E.M. Hanson, M.R. Boothby, A.D. Keegan // *Science*. – 2003. – Vol. 300. – P. 1527–1528.

75. Kicic A. Intrinsic biochemical and functional differences in bronchial epithelial cells of children with asthma. / A. Kicic, E.N. Sutanto, P.T. Stevens, D.A. Knight, S.M. Stick // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2006. – Vol. 174. – № 10. – P. 1110-1118.

76. Kida K. Changes in lung morphologic features and elasticity caused by streptozotocin-induced diabetes mellitus in growing rats. / K. Kida, M.

Utsuyama, T. Takizawa, W.M. Thurlbeck // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1983. – Vol. 128. – №. – 1. – P. 125-131.

77. Klipp E. *Systems biology: properties of reconstructed networks*, 1st edn. / E. Klipp, W. Liebermeister, C. Wierling, A. Kowald, H. Lehrach // Cambridge University Press, New York. – 2006. - 117p.

78. Kraich M. A modular interface of IL-4 allows for scalable affinity without affecting specificity for the IL-4 receptor. / M. Kraich, M. Klein, E. Patiño et al. // *BMC Biol.* – 2006. – Vol. 26, № 4. – P. 13.

79. Kubo M. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) in Th2 cells evokes Th2 cytokines, IgE, and eosinophilia. / M. Kubo, H. Inoue // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2006. – Vol.6. – №1. – P.32-39.

80. Lange P. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. / P. Lange, S. Groth, J. Kastrup, J. Mortensen, M. Appleyard, J. Nyboe, G. Jensen, P. Schnohr // *Eur. Respir. J.* – 1989. – Vol. 2 – № 1. – P. 14-19.

81. Lange P. Diabetes mellitus and ventilatory capacity: a five year follow-up study. / P. Lange, S. Groth, J. Mortensen, M. Appleyard, J. Nyboe, P. Schnohr, G. Jensen // *Eur. Respir. J.* - 1990. - 3(3):288-292.

82. Lange P. Heart Study: longitudinal analysis of ventilatory capacity in diabetic and nondiabetic adults. / P. Lange, J. Parner, P. Schnohr, G. Jensen // *Eur. Respir. J.* - 2002. - 20(6):1406-1412.

83. Lawlor D.A. Associations of measures of lung function with insulin resistance and Type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study. / D.A. Lawlor, S. Ebrahim, G.D. Smith // *Diabetologia.* - 2004. - 47(2):195-203.

84. Lazarus R. Handgrip strength and insulin levels: cross-sectional and prospective associations in the Normative Aging Study. / R. Lazarus, D. Sparrow, S.T. Weiss // *Metabolism.* – 1997. – Vol. 46. – № 11. – P. 1266-1269.

85. Lazarus R. Baseline ventilator function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index: the

Normative Aging Study. / R. Lazarus, D. Sparrow, S.T. Weiss // *Eur. Respir. J.* - 1998. - Vol. 12. - № 3. - P. 641-645.

86. Lee J.H. The levels of CD4+CD25+ regulatory T cells in paediatric patients with allergic rhinitis and bronchial asthma. / J.H. Lee, H.H. Yu, L.C. Wang, Y.H. Yang, Y.T. Lin, B.L. Chiang // *Clin. Exp. Immunol.* - 2007. - 148(1):53-63

87. Lim S. Haplotype associated with low interleukin-10 production in patients with severe asthma. / S. Lim, E. Crawley, P. Woo, P.J. Barnes // *Lancet.* - 1998. - 11:352(9122):113.

88. Litonjua A.A. Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study. / A.A. Litonjua, R. Lazarus, D. Sparrow, D. Demolles, S.T. Weiss // *Respir. Med.* - 2005. - 99(12). - P.1583-1590.

89. Liu Y. Expression cloning and characterization of a human IL-10 receptor. / Y. Liu, S.H. Wei, A.S. Ho, M.R. De Waal, K.W. Moore // *J. Immunol.* - 1994. - 152:1821.

90. Ljubic S. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. / S. Ljubic, Z. Metelko, N. Car, G. Roglic, Z. Drazic // *Chest.* - 1998. - 114(4). - P.1033-1035.

91. Lumeng C.N. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. / C.N. Lumeng, J.L. Bodzin, A.R. Saltie // *J. Clin. Invest.* - 2007. - №117. - P.175-184.

92. Majori M. Predominant T h1 cytokine pattern in peripheral blood from subjects with chronic obstructive pulmonary disease. / M. Majori, M. Corradi, A. Caminati, G. Cacciani, S. Bertacco, A. Pesci // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. - 103:458-62.

93. Mangan P.R. Transforming growth factorbeta induces development of the T(H)17 lineage. / P.R. Mangan, L.E. Harrington, D.B. O'Quinn, W.S. Helms, D.C. Bullard, C.O. Elson, R.D. Hatton, S.M. Wahl, T.R. Schoeb, C.T. Weaver // *Nature.* - 2006. - Vol. 441. - № 7090. - P. 231-234.

94. Marini M. Expression of the potent inflammatory cytokines, granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor and interleukin-6 and interleukin-8, in bronchial epithelial cells of patients with asthma. / M. Marini, E. Vittori, J. Hollemborg, S. Mattoli // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 1992. – Vol. 89. – № 5. – P. 1001-1009.
95. Matsumoto K. Different profile of interleukin-10 production in circulating T cells from atopic asthmatics compared with healthy subjects. / K. Matsumoto, S. Narita, T. Rerecich, D.P. Snider, P.M. O'Byrne // *Can. Respir. J.* - 2004. - 11(1):33-38.
96. Michael R.V. IL-10 reduces Th2 cytokine production and eosinophilia but augments airway reactivity in allergic mice. / R.V. Michael, J.P. Justice, J.F. Bradfield, E. Enright, A. Sigounas, S.A. Sanjiv // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2000. – Vol. 278. – P. L667- L674.
97. Moore K. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. / K. Moore, R. de Waal Malefyt, R. Coffman, A. O'Garra // *Annu. Rev. Immunol.* - 2001. - 19. - P.683-765.
98. Morales J.K. Mast cell homeostasis and the JAK-STAT pathway. / J.K. Morales, Y.T. Falanga, A. Depcrynki, J. Fernando, J.J. Ryan // *Genes Immun.* - 2010. – Vol.11. - №8. – P.599-608.
99. Mori H. Abnormalities of pulmonary function in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. / H. Mori, M. Okubo, M. Okamura, K. Yamane, S. Kado, G. Egusa, T. Hiramoto, H. Hara, M. Yamakido // *Intern. Med.* – 1992. – Vol. 31. – № 2. – P. 189-193.
100. Moriawaki M. The development of IDDM in the BB-rats. / M. Moriawaki, N. Iton, J. Miyagawa // *Diabetologia*. – 1999. – Vol. 42. – № 11. – P.1332–1340.
101. Motta M. Leptin and prolactin modulate the expression of SOCS-1 in association with interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in mammary cells: a role in differentiated secretory epithelium. / M. Motta, P. Accornero, M. Baratta // *Regul. Pept.* – 2004. – Vol.121. – Iss.1-3. – P.163-170.

102. Naka T. Structure and function of a new STAT-induced STAT inhibitor. / T. Naka, M. Nakazaki, M. Hirata et al. // Nature. - 1997. - V.387. - P. 924-929.

103. Naka T. SOCS-1/SSI-1-deficient NKT cells participate in severe hepatitis through dysregulated cross-talk inhibition of IFN- γ and IL-4 signaling in vivo. / T. Naka, H. Tsutsui, M. Fujimoto, Y. Kawazoe, H. Kohzaki, Y. Morita, R. Nakagawa, M. Narazaki, K. Adachi, T. Yoshimoto // Immunity. – 2001. – Vol.14. – P.535-545.

104. Nass N. Advanced glycation end products (AGEs) in diabetes. / N. Nass, A. Simm // AHMN Endokrinologie. – 2009. – Vol. 4. – P.63-74.

105. Neveu W.A. Elevation of IL-6 in the allergic asthmatic airway is independent of inflammation but associates with loss of central airway function. / W.A. Neveu, J.L. Allard, D.M. Raymond, L.M. Bourassa, S.M. Burns, J.Y. Bunn, C.G. Irvin, D.A. Kaminsky, M. Rincon // Respiratory Research. – 2010. - 11:28.

106. Niranjan V. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. / V. Niranjan, D.G. McBrayer, L.C. Ramirez, P. Raskin, C.C. Hsia // Am. J. Med. - 1997. - 103(6) – P.504-513.

107. O'Connor J.C. Type 2 diabetes impairs insulin receptor substrate-2-mediated phosphatidylinositol 3-kinase activity in primary macrophages to induce a state of cytokine resistance to IL-4 in association with over expression of suppressor of cytokine signaling-3. / J.C. O'Connor, C.L. Sherry, C.B. Guest, G.G. Freund // Journal of Immunology. – 2007. – Vol. 178. – №11. – P. 6886-93.

108. Ofulue A.F. Experimental diabetes and the lung. I. Changes in growth, morphometry, and biochemistry. / A.F. Ofulue, K. Kida, W.M. Thurlbeck // Am. Rev. Respir. Dis. – 1988. – Vol. 137. – № 1. – P. 162-166.

109. Ofulue A.F. Experimental diabetes and the lung. II. In vivo connective tissue metabolism. / A.F. Ofulue, W.M. Thurlbeck // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1988. – Vol. 138. - № 2. – P. 284-289.
110. Ohshima K. Roles of interleukin 17 in angiotensin II type 1 receptor-mediated insulin resistance. / K. Ohshima, M. Mogi, F. Jing, J. Iwanami, K. Tsukuda, L.J. Min et al. // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59. – № 2. – P. 493-499.
111. Ozsahin K. Evaluation of pulmonary alveolo-capillary permeability in Type 2 diabetes mellitus: using technetium 99mTc-DTPA aerosol scintigraphy and carbon monoxide diffusion capacity. / K. Ozsahin, A. Tugrul, S. Mert, M. Yüksel, G. Tugrul // *J. Diabetes Complications.* - 2006. - 20(4):205-209.
112. Palmer J. P. C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function : report of an ADA workshop. / J.P. Palmer, G.A. Fleming, C.J. Greenbaum // *Diabetes.* – 2004. – V. 53. – P. 250–264.
113. Pasare C. Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells. / C. Pasare, R. Medzhitov // *Science.* – 2003. – Vol. 299. – № 5609. – P. 1033-1036.
114. Pickup J.C. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. / J.C. Pickup, M.B. Mattock, G.D. Chusney, D. Burt // *Diabetologia.* - 1997. - 40(11):1286-1292.
115. Pradhan A.D. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. / A.D. Pradhan, J.E. Manson, N. Rifai, J.E. Buring, P.M. Ridker // *JAMA*ю - 2001. - 286. – P.327-334.
116. Qian F.H. High-sensitivity C-reactive protein: a predicative marker in severe asthma. / F.H. Qian, Q. Zhang, L.F. Zhou et al. // *Respirology.* – 2008. – Vol. 13. – № 5. – P. 664-669.

117. Rabin R.L. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. / R.L. Rabin, A.I. Levinson // *Clin. Exp. Immunol.* - 2008. - 153. – P.19-30.
118. Rana J.S. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. / J.S. Rana, M.A. Mittleman, J. Sheikh, F.B. Hu, J.E. Manson, G.A. Colditz et al. // *Diabetes Care.* - 2004; 27: 2478–84.
119. Rojas-Dotor S. Expression of resistin, CXCR3, IP-10, CCR5 and MIP-1 α in obese patients with different severity of asthma. / S. Rojas-Dotor, N.H. Segura-Méndez, K. Miyagui-Namikawa, R. Mondragón-González // *Biol. Res.* – 2013. – Vol. 46. – P. 13-20.
120. Rybka J. The links between chronic obstructive pulmonary disease and comorbid depressive symptoms: role of IL-2 and IFN- γ . / J. Rybka, S.M. Korte, M. Czajkowska-Malinowska, M. Wiese, K. Kedziora-Kornatowska, J. Kedziora // *Clin. Exp. Med.* - DOI 10.1007/s10238-015-0391-0.
121. Saltiel A.R. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. / A.R. Saltiel, C.R. Kahn // *Nature.* - 2014. - 414. - 799-806.
122. Sandler M. Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. / M. Sandler, A.E. Bunn, R.I. Stewart // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1987. – Vol. 135. – № 1. – P. 223-229.
123. Schottelius A.J. Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of kappa kinase activity and nuclear factor kappa DNA-binding. / A.J. Schottelius, M.W. Mayo, R.B. Sartor, As. Jr. Baldwin // *The Journal Of Biological Chemistry.* – 1999. – Vol. 274, No. 45, P. 31868–31874.
124. Schroder K. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. / K. Schroder, P.J. Hertzog, T. Ravasi, D.A. Hume // *J. Leukoc. Biol.* - 2004. - 75:163–89.
125. Schuyler M.R. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. / M.R. Schuyler, D.E. Niewoehner, S.R. Inkley, R. Kohn // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1976. - 113(1):37-41.

126. Singh S. Insulin and the lung: connecting asthma and metabolic syndrome. / S. Singh, Y.S. Prakash, A. Linneberg, A. Agrawal // J. of Allergy. – Article ID 627384.

127. Singh S. Hyperinsulinemia adversely affects lung structure and function. / S. Singh, M. Bodas, N.K. Bhatraju et al. // Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. – 2016. – Vol. 310. – P. 837–845.

128. Smolen J.S. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. / J.S. Smolen, A. Beaulieu, A. Rubbert-Roth, C. Ramos-Remus J., Rovensky, E. Alecock, T. Woodworth, R. Alten // Lancet. – 2008. – Vol. 371. – № 9617. – P. 987-997.

129. Shi H.N. T helper cell subclasses and clinical disease states. / H.N. Shi, W.A. Walker // Curr. Opin. Gastroenterol. - 2002. - 18: 711-716.

130. Suarez-Pinzon W. Beta-cell destruction in NOD mice correlates with Fas (CD95) expression on beta-cells and proinflammatory cytokine expression in islets. / W. Suarez-Pinzon, O. Sorensen // Diabetes. – 1999. – Vol. 48. – № 1. – P.21–28.

131. Stalenhoef J.E. The role of interferon-gamma in the increased tuberculosis risk in type 2 diabetes mellitus. / J.E. Stalenhoef, B. Alisjahbana, E.J. Nelwan, J. van der Ven-Jongekrijg, T.H.M. Ottenhoff, J.W.M. van der Meer, R.H. Nelwan, M.G. Netea, R. van Crevel // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. - 2008. - Vol 27. - Iss. 2. - P. 97–103.

132. Stankiewicz W. Cellular and cytokine immunoregulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. / W. Stankiewicz, M.P. Dabrowski, A. Chcialowski, T. Plusa // Mediators of inflammation. – 2002. – Vol. 11. – № 5. – P. 307-.

133. Shoelson S.E. Inflammation and insulin resistance. / S.E. Shoelson, J. Lee, B. Allison // The Journal of Clinical Investigation. - 2006- Vol. - 116. - №7 P.312-330.

134. Strojek K. Pulmonary complications of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. / K. Strojek, D. Ziora, J.W. Sroczynski, K. Oklek // *Diabetologia*. - 1992. - 35(12):1173-1176.
135. Terzano C. Effect of insulin on airway responsiveness in patients with type 2 diabetes mellitus: a cohort study. / C. Terzano, S. Morano, D. Ceccarelli, V. Conti, G. Paone, A. Petroianni et al. // *J. Asthma*. - 2009. - №46. – P.703–707.
136. Tillie-Leblond I. Balance between proinflammatory cytokines and their inhibitors in bronchial lavage from patients with status asthmaticus. / I. Tillie-Leblond, J. Pugin, C.H. Marquette, C. Lamblin, F. Saulnier, A. Bricet, B. Wallaert, A.B. Tonnel, P. Gosset // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 1999. – Vol. 159. – № 2. – P. 487-494.
137. Toyoda H. Contribution of T cells to the development of autoimmune diabetes in the NOD mouse model. / H. Toyoda, B. Formby // *Bioessays*. – 1998. – Vol. 20, 39. – P. 750–757.
138. Trayhurn P. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. / P. Trayhurn, J.H. Beattie // *Proc. Nutr. Soc.* – 2001. – Vol.60. – P. 329-339.
139. Trayhurn P. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. / P. Trayhurn, I.S. Wood // *Br. J. Nutr.* – 2004. – Vol. 92. – P. 347-355.
140. Tsiavou A. Correlation between intracellular interferon- γ (IFN- γ) production by CD4+ and CD8+ lymphocytes and IFN- γ gene polymorphism in patients with type 2 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes of adults (LADA). / A. Tsiavou, E. Hatziagelaki, A. Chaidaroglou, K. Koniavitou, D. Degiannis, S.A. Raptis // *Cytokine*. - 2005. - Vol 31. - Iss. 2. - P. 135–141.
141. Ueki K. Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. / K. Ueki, T. Kondo, C.R. Kahn // *Mol. Cell. Biol.* - 2005. - 25(19) - 8762.

142. Ueyama M. Serum interleukin-6 levels correlate with resistance to treatment of chronic hepatitis C infection with pegylated-interferon- α 2b plus ribavirin. / M. Ueyama, M. Nakagawa, N. Sakamoto, L. Onozuka, Y. Funaoka et al. // *Antivir. Ther.* – 2011. – Vol.16. – №7. – P. 1081-1091.

143. Veldhoen M. TGF-beta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. / M. Veldhoen, R.J. Hocking, C.J. Atkins, R.M. Locksley, B. Stockinger // *Immunity.* – 2006. – Vol. 24. – № 2. – P. 179-189.

144. Walter R.E. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. / R.E. Walter, A. Beiser, R.J. Givelber, G.T. O'Connor, D.J. Gottlieb // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – № 6. – P. 911-916.

145. Walter R.E. Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study. / R.E. Walter, J.B. Wilk, M.G. Larson, R.S. Vasan, J.F. Jr. Keaney, I. Lipinska, G.T. O'Connor, E.J. Benjamin // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – № 1. – P. 19-25.

146. Wakashin H. IL-23 and Th17 cells enhance Th2-cell-mediated eosinophilic airway inflammation in mice. / H. Wakashin, K. Hirose, Y. Maezawa et al. // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – № 10. – P. 1023-1032.

147. Watanabe D. Suppressor of cytokine signalling-1 gene silencing in acute myeloid leukaemia and human haematopoietic cell lines. / D. Watanabe, S. Ezoe, M. Fujimoto, A. Kimura, Y. Saito, H. Nagai et al. // *Br J Haematol.* 2004;126(5), - P.726-35.

148. Wild S. Global Prevalence of Diabetes. / S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree, H. King // *Diabetes Care.* – 2004. – V 27. – № 5. – P. 1047–1053.

149. Wilson N.J. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. / N.J. Wilson, K. Boniface, J.R. Chan, B.S. McKenzie, W.M. Blumenschein, J.D. Mattson, B. Basham, K. Smith, T. Chen, F. Morel, J.C. Lecron, R.A. Kastelein, D.J. Cua, T.K. McClanahan, E.P.

Bowman, R. de Waal Malefyt // *Nature immunology*. – 2007. – Vol. 8. – № 9. – P. 950-957.

150. Wurster A.L. Stat6 and IRS-2 cooperate in interleukin 4 (IL-4)-induced proliferation and differentiation but are dispensable for IL-4-dependent rescue from apoptosis. / A.L. Wurster, D.J. Withers, T. Uchida, M.F. White, M.J. Grusby // *Mol. Cell. Biol.* - 2002. - 22. - P.117-126.

151. Yeh H.C. Crosssectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. / H.C. Yeh, N.M. Punjabi, N.Y. Wang, J.S. Pankow, B.B. Duncan, C.E. Cox, E. Selvin, F.L. Brancati // *Diabetes Care* - 2008. - 31(4). - P.741-746.

152. Yimina Z. A Regulatory Effect of the Balance between TNF- α and IL-6 in the Granulomatous and Inflammatory Response to *Rhodococcus aurantiacus* Infection in Mice. / Z. Yimina, M. Kohanawa // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – № 1 P. 642-650.

153. Yoshimura A. SOCS, Inflammation, and Autoimmunity. / A. Yoshimura, M. Suzuki, R. Sakaguchi, T. Hanada, H. Yasukawa // *Front Immunol.* - 2012. - Vol. 3. - P. 20.

154. Zietkowski Z. High-sensitivity C-reactive protein in the exhaled breath condensate and serum in stable and unstable asthma. / Z. Zietkowski, M.M. Tomasiak-Lozowska, R. Skiepmo, B. Mroczko, M. Szmitkowski, A. Bodzenta-Lukaszyk // *Respir. Med.* – 2009. – Vol. 103. – № 3. – P. 379-385.

155. Zanobetti A. Are diabetics more susceptible to the health effects of airborne particles? / A. Zanobetti, J. Schwartz // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* - 2001. - 164(5). – P.831-833.