

из практики

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

В. Иванов,

Е. Рубеко,

Л. Сорокина, доктор медицинских наук, профессор,

В. Минеев, доктор медицинских наук, профессор,

А. Быстрова, кандидат медицинских наук,

В. Трофимов, доктор медицинских наук, профессор

Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

E-mail: dr.horen@yandex.ru

Приводятся результаты исследования, посвященного особенностям клинического течения, результатам лабораторного и инструментального обследования при бронхиальной астме, сочетающейся с сахарным диабетом типа 2.

Ключевые слова: пульмонология, эндокринология, бронхиальная астма, сахарный диабет типа 2, спирометрия, негативный регулятор транскрипции генов *SOCS1*, транскрипционные факторы STAT4, GATA3, T-bet.

Распространенность бронхиальной астмы (БА) за последние 50 лет возросла. Некоторые эндокринные нарушения, включая сахарный диабет (СД) и ожирение, были идентифицированы как важные факторы, влияющие на распространенность БА.

Имеются данные об особенностях патогенетических механизмов при сочетании БА и СД типа 2 (СД2). Приводятся сведения об увеличении частоты госпитализаций у таких больных вне зависимости от наличия у них другой сопутствующей патологии [1]. Обнаружено, что СД2 ассоциирован с увеличением распространенности БА преимущественно у мужчин. Показано, что у пациентов с дыхательной недостаточностью чаще нарушается толерантность к глюкозе. Установлено, что у беременных женщин, страдающих БА, риск развития гестационного СД выше, чем у беременных без БА [2]. Однако в проспективных исследованиях с участием молодых женщин не найдено какой-либо связи между БА и СД2.

Нашими задачами были выявить особенности: клинического течения БА, сочетающейся с СД2, и данных лабораторного и инструментального обследования у таких больных; изучить и сопоставить характер респираторных нарушений в группах пациентов с БА без СД2 и с БА и СД2; оценить экспрессию транскрипционных факторов в группах этих пациентов.

Обследованы 26 больных БА и 21 больной БА, сочетающейся с СД2. Все обследованные находились на лечении в Клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Все они прошли комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Применялись общеклинические методы, проводились цитологический и бактериологический анализы мокроты или промывных вод бронхов, а также по

показаниям – бронхоскопическое, аллергологическое и микологическое, гормональные исследования. У всех больных определяли функцию внешнего дыхания.

Диагноз БА ставили в соответствии с классификацией и критериями Международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (Global Initiative of Asthma – GINA, 2015).

Для оценки функционального состояния бронхолегочной системы выполняли спирометрическое исследование с регистрацией объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и жизненной емкости легких (ЖЕЛ), определением максимальной скорости выдоха в разных точках форсированной ЖЕЛ – ФЖЕЛ (пиковая объемная скорость выдоха, максимальная объемная скорость 50% выдоха – МОС₅₀, максимальная объемная скорость 75% выдоха); оценивали сопротивление бронхов (R_{ав}) и их удельную проводимость (SG_{ав}).

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

Методом иммуноблоттинга по стандартной методике определяли уровни экспрессии транскрипционных факторов STAT6, STAT4, GATA3, T-bet, негативного регулятора транскрипции генов *SOCS1* в мононуклеарах периферической крови [21].

Для обработки полученных данных пользовались программой SPSS for Windows.

Выявлено, что пациенты с сочетанием БА и СД2 характеризуются значительно более высоким уровнем глюкозы в крови (натощак до и после начала терапии системными глюкокортикостероидами – ГКС); табл. 1.

У пациентов с сочетанием БА и СД2 показатели ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, МОС₅₀ были достоверно ниже, чем у пациентов с БА без СД2 (табл. 2).

Уровни экспрессии белка GATA3 и коэффициент STAT6/STAT4 были ниже у пациентов с БА и СД2, чем у больных только БА (p=0,03; U-критерий), а уровни экспрессии негативного регулятора транскрипции генов *SOCS1* и транскрипционного фактора T-bet – значимо выше (p соответственно 0,02 и 0,049; U-критерий); табл. 3.

При СД2 снижается вентиляционная способность легких из-за потери эластического сопротивления мелких бронхов, снижения мышечной силы аппарата дыхания. В литературе приводятся сведения о снижении ФЖЕЛ и ОФВ₁ у пациен-

тов с СД2 вследствие плохого контроля гликемии [3]. Этот факт может быть объяснен тем, что, с одной стороны, прогрессирующая микроангиопатия приводит к истощению резервов микроциркуляторной сети в легких, увеличивая риск развития гипоксии, а с другой – неферментативное гликозилирование белков при наличии длительной гипергликемии, их накопление в легочной ткани способствует потере эластического сопротивления и развитию динамического коллапса бронхиол при выдохе. Вследствие полинейропатии снижается мышечная сила грудных мышц и диафрагмы, ухудшается вентиляционная способность легких [4, 5].

Кроме того, бронхолегочная система может быть одним из основных очагов активации иммунного воспаления при развитии метаболического синдрома (МС) с прогрессированием механизмов инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии, дислипидемии и процессов ремоделирования в разных органах и последующим развитием СД2. Этим можно объяснить снижение показателей функции дыхания за несколько лет до установления диагноза СД2 [6–9].

В целом такие распространенные в популяции заболевания, как БА и СД2, по-видимому, утяжеляют друг друга (это, несомненно, подлежит дальнейшему изучению). Коэффициент STAT6/STAT4, транскрипционные факторы T-bet, GATA3, негативный регулятор транскрипции генов *SOCS1*, очевидно, играют важную роль в патогенезе сосуществования БА и СД2, и, вероятнее всего, могут использоваться в качестве маркеров их прогрессирования.

Таблица 1

Уровни глюкозы в крови пациентов с БА без СД2 и с БА и СД2

Уровень глюкозы в крови, ммоль/л	БА	БА + СД2	p
Натощак до начала терапии системными ГКС	5,225	7,285	0,087
Натощак после начала терапии системными ГКС	5,5	7,493	0,01
Максимальный за время стационарного лечения	5,54	10,823	<0,01

Таблица 2

Показатели спирометрии в исследуемых группах

Показатель	БА	БА + СД2	p
ЖЕЛ _{факт} до пробы с бронхолитиком, л	3,862	3,113	0,015
ЖЕЛ _{факт} после пробы с бронхолитиком, л	4,066	3,382	<0,01
ФЖЕЛ _{факт} до пробы с бронхолитиком, л	3,532	2,813	<0,05
ФЖЕЛ _{факт} после пробы с бронхолитиком, л	3,843	3,175	<0,05
ОФВ _{1 факт} до пробы с бронхолитиком, л	74,764	66,961	<0,01
ОФВ _{1 факт} до пробы с бронхолитиком, л	87,651	81,3	<0,01

Таблица 3

Уровни экспрессии транскрипционных факторов в исследуемых группах

Показатель	БА	БА + СД2	p
Уровень экспрессии:			
T-bet	0,31	0,74	0,03
<i>SOCS1</i>	0,407	0,938	0,02
GATA3	0,68	0,196	<0,01
Коэффициент STAT6/STAT4	3,52	1,395	<0,01

Как известно, МС дебютирует развитием ожирения (индекс массы тела >30 кг/м²) или абдоминального ожирения (окружность талии >90 см — у мужчин и >84 см — у женщин). Хорошо известно, что БА и ожирение патогенетически связаны [10–13]. Подобная связь установлена также между БА и другими маркерами МС — ИР и артериальной гипертензией, что не может быть объяснено только увеличением массы тела [13–16].

Как отмечалось ранее, БА и ожирение связаны с наличием системного воспаления [17] и, что интересно, у пациентов с сочетанием БА и ожирения (особенно — у женщин) существует диссоциация между клеточным воспалением и выраженностью симптомов [18, 19]. Возможно, системное воспаление, обусловленное ожирением, является одним из механизмов повышения риска развития БА. По-видимому, целесообразно изучить не зависящие от клеточного воспаления механизмы, которые могут играть роль в патогенезе БА и ремоделировании бронхиального аппарата при таких условиях, как ожирение и МС. Ряд клеточных сигнальных и метаболических механизмов могут способствовать увеличению риска развития БА у пациентов с ожирением и (или) МС. Поскольку нарушение метаболизма глюкозы происходит в обоих случаях, гиперинсулинемия и ИР являются факторами, непосредственно влияющими на функцию легких. Инсулин, в частности, оказывает прямое влияние на структурные, а также иммунные клетки респираторного тракта. ИР более тесно связана с риском развития БА, чем антропометрические параметры [20]. Другие маркеры МС, такие как гипергликемия, СД, артериальная гипертензия, а также уровень С-реактивного белка как маркер системного воспаления, связаны со снижением функциональных показателей бронхолегочной системы при БА и хронической обструктивной болезни легких. Тем не менее прямое воздействие гиперинсулинемии и ИР на функционирование бронхолегочного аппарата изучены недостаточно.

В последнее время появляется все больше данных о непосредственном влиянии избытка инсулина на физиологический гомеостаз в разных органах и тканях, что позволяет предположить наличие общности фундаментальных аспектов мультирецепторной резистентности на молекулярно-генетическом уровне, а также механизмов развития и прогрессирования БА в сочетании с МС.

Прогрессирование СД2 может приводить к развитию его хронических осложнений; выявленные нами изменения функционального состояния дыхательной системы свидетельствуют, вероятно, о возможном наличии дополнительных механизмов повреждения легких при сочетании СД2 и БА, в связи с чем следует еще раз подчеркнуть важность строжайшего гликемического контроля у таких пациентов.

С другой стороны, у больных БА при обострении заболевания на фоне терапии системными ГКС возможно развитие транзиторных гипергликемических состояний, которые могут остаться не выявленными, если уровни глюкозы в крови не исследуются. Безусловно, это увеличивает риск развития СД (в том числе — стероидного), в связи с чем важны постоянный контроль над заболеванием, профилактика его обострений и регулярное наблюдение больных с такой коморбидной патологией (БА и СД). При наличии у пациента с БА избыточной массы тела или ожирения необходимы не только изучение 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 [22].

Литература

1. Hashemzadeh M., Movahed M. The occurrence of asthma in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus // *Intern. Med. J.* — 2009; 39 (10): 699–701.
2. Sheiner E., Mazor M., Levy A. et al. Pregnancy outcome of asthmatic patients: a population-based study // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2005; 18: 237–40.
3. Pitocco D. et al. The Diabetic Lung — A New Target Organ? // *Rev. Diabet. Studies.* — 2012; 9 (1): 23–35.
4. Cavan D., Parkes A., O'Donnell M. et al. Lung function and diabetes // *Respir. Med.* — 1991; 85 (3): 257–8.
5. Ofulue A., Thurlbeck W. Experimental diabetes and the lung. II. In vivo connective tissue metabolism // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1988; 138 (2): 284–9.
6. Litonjua A., Lazarus R., Sparrow D. et al. Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study // *Respir. Med.* — 2005; 99 (12): 1583–90.
7. Engstrom G., Janzon L. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study // *Diabet. Med.* — 2002; 19 (2): 167–70.
8. Yeh H., Punjabi N., Wang N. et al. Vital capacity as a predictor of incident type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study // *Diabetes Care.* — 2005; 28 (6): 1472–9.
9. Ford E., Mannino D. Prospective association between lung function and the incidence of diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study // *Diabetes Care.* — 2004; 27 (12): 2966–70.
10. Demoly P., Gueron B., Annunziata K., et al. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey // *Eur. Respir. Rev.* — 2010; 19 (116): 150–7.
11. Gershon A., Wang C., Guan J. et al. Burden of comorbidity in individuals with asthma // *Thorax.* — 2010; 65 (7): 612–8.
12. Beuther D., Sutherland E. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* — 2007; 175 (7): 661–6.
13. Thuesen B., Husemoen L., Hersoug L.-G. et al. Insulin resistance as a predictor of incident asthma-like symptoms in adults // *Clin. Exp. Allergy.* — 2009; 39 (5): 700–7.
14. Adeyeye O., Ogbere A., Ogunleye O. et al. Understanding asthma and the metabolic syndrome — a Nigerian report // *Intern. Arch. Med.* — 2012; 5 (1): article 20.
15. Brumpton B., Camargo C. Jr., Romundstad P. A. et al. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: the HUNT study // *Eur. Respir. J.* — 2013; 42 (6): 1495–502.
16. Park J., Kim T., Joo H., et al., Diseases concomitant with asthma in middle-aged and elderly subjects In Korea: a population-based study // *Allergy, Asthma & Immunology Research.* — 2013; 5 (1): 16–25.
17. Canoz M., Erdenen F., Uzun H. et al. The relationship of inflammatory cytokines with asthma and obesity // *Clin. Invest. Med.* — 2008; 31 (6): 373–9.
18. Beuther D., Weiss S., Sutherland E. Obesity and asthma // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* — 2006; 174 (2): 112–9.
19. Haldar P., Pavord I., Shaw D. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* — 2008; 178 (3): 218–24.
20. Husemoen L., Glumer C., Lau C. et al. Association of obesity and insulin resistance with asthma and aeroallergens sensitization // *Allergy.* — 2008; 63 (5): 575–82.
21. Лим В.В. Роль негативных регуляторов транскрипции генов SOCS1, SOCS3 и SOCS5 в системе негативной регуляции клеточной сигнализации при бронхиальной астме. Дис. ... канд. мед. наук. СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова, 2014; с. 58–66.
22. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации (7-й выпуск) // *Пробл. эндокринолог.* — 2015; 18 (1S): 1–112.

BRONCHIAL ASTHMA CONCURRENT WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES

V. Ivanov; E. Rubeko; Professor L. Sorokina, MD; Professor V. Mineev, MD; A. Bystrova, Candidate of Medical Sciences; Professor V. Trofimov, MD Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

The paper gives the results of an investigation of the clinical features of asthma concurrent with type 2 diabetes mellitus and the results of laboratory and instrumental studies in this condition.

Key words: pulmonology, endocrinology, asthma; type 2 diabetes mellitus; spirometry; negative regulator of SOCS1 gene transcription; transcription factors STAT4, GATA3, T-bet.