

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ИММУНОПАТОГЕНЕЗ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1

Д. Овсянников^{1, 2}, доктор медицинских наук,
Е. Петрайкина², доктор медицинских наук,
М. Халед¹, М. Застрожин¹, А. Карасев¹, Н. Бузина²

¹Российский университет дружбы народов

²Морозовская детская городская

клиническая больница, Москва

E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

В статье представлены сведения об иммунных и эпидемиологических аспектах взаимоотношений бронхиальной астмы (БА) и сахарного диабета типа 1 (СД1) у детей. Приведена частота диагностики БА и других атопических заболеваний у детей, страдающих СД1.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сахарный диабет типа 1, дети, эпидемиология.

Исследование связи между респираторными и внелегочными заболеваниями — одно из наиболее актуальных направлений современной медицины. В большой степени это относится к взаимоотношению таких распространенных хронических заболеваний у детей, как бронхиальная астма (БА) и сахарный диабет типа 1 (СД1). Эпидемиологические исследования продемонстрировали, что заболеваемость СД1 возросла одновременно с заболеваемостью БА [1].

С позиций иммунопатогенеза сочетание данных заболеваний представляется необычным, так как за развитие БА и СД1 ответственны разные субпопуляции CD4⁺-клеток — Т-хелперов 1-го и 2-го типов (Th1 и Th2), опосредующие соответственно реакции клеточного иммунного ответа (Th1), протекающего по механизму хронического воспаления, либо реакции гуморального иммунного ответа, связанного с выработкой антител (Th2). Между собой Th1 и Th2 различаются по набору секретируемых цитокинов. Главными цитокинами Th1 являются провоспалительные цитокины — интерферон-γ (ИФНγ), фактор некроза опухоли-α (ФНОα), интерлейкин-2 (ИЛ2). Главными цитокинами Th2 являются ИЛ2, 5, 6, 10, а также трансформирующий фактор роста-β (ТФРβ), действие которого характеризуется противовоспалительной направленностью. В настоящее время к заболеваниям, ассоциированным с Th1-девиацией, относятся СД1, ревматоидный артрит и целиакия, в то время как БА и другие атопические заболевания связаны с превалированием Th2 [2]. Th2-лимфоциты защищают организм от СД1.

Исследование, выполненное у 44 взрослых пациентов, разделенных на 4 группы (1-я — СД1 в сочетании с БА; 2-я — только БА; 3-я — только СД1; 4-я — контрольная) продемонстрировало повышение продукции ИФНγ у пациентов 1-й и 3-й групп, более выраженное у пациентов, страдавших

только СД1. Th2-ответ был усилен у пациентов с обоими заболеваниями по сравнению с таковым в контрольной группе. Продукция ИЛ10 была более высокой у пациентов с двумя, чем с одним заболеванием [3].

Лабораторные исследования убедительно продемонстрировали наличие антагонизма в функционировании CD4⁺-лимфоцитов: ИЛ4 и ИЛ13 угнетают дифференцировку лимфоцитов в направлении Th1-субпопуляции, и наоборот, ИФНγ — ингибирует активность Th2 [4, 5]. Вместе с тем взаимодействие иммунокомпетентных клеток *in vivo* представляется намного сложнее и не всегда укладывается в представленную концепцию антагонизма. Так, результаты ряда исследований, проведенных с использованием лабораторных животных, показали, что у мышей с нокаутом гена, кодирующего молекулу ИЛ4, могут нарушаться и цитотоксические реакции, опосредуемые Th1-лимфоцитами, а нокаут гена ИФНγ у мышей линии NOD (с генетически предопределенным развитием СД1) не предотвращает возникновения диабета [6, 7]. На экспериментальной модели (мышь с диабетом) L. Aгаю и соавт. (2004) путем интраназальной провокации аллергеном впервые были получены типичные признаки атопической астмы (повышение уровня ИЛ4, 5, 13 и продукции эотоксина в легких и жидкости бронхоальвеолярного лаважа). В результате экспериментов было доказано, что CD1d-зависимые NKT-клетки способствовали повышению эозинофилии, т.е. аутоиммунный диабет может усилить Th2-опосредованный ответ [8].

Эти данные коррелируют с результатами исследований у людей. При анализе субпопуляций Т-клеток, количества CD4⁺LAG-3⁻ и CD8⁺LAG-3⁻ клеток не было обнаружено Th1- и Th2-доминирующего ответа у больных СД1 и БА. В исследовании, включавшем 150 детей с СД1 и 158 — с БА, также не выявлено различий в полиморфизме генов ИЛ-12R1 и ИЛ-12R2 по сравнению с таковыми у здоровых [9, 10].

Первая работа, посвященная взаимоотношению БА и СД, выполнена Е. Helander в Швеции в 1958 г. В данном эпидемиологическом исследовании за период с 1937 по 1957 г. проанализирована частота БА при СД (3236 больных) и частота при СД (3151 пациент), соответствующий показатель составил 1,1 и 1,14% [11]. В дальнейшем проведено большое количество сравнительных и несравнительных исследований частоты БА у больных СД1 (см. таблицу).

Из таблицы видно, что результаты большинства сравнительных исследований эпидемиологии БА и СД1 могут служить подтверждением Th1/Th2-концепции развития данных заболеваний — у пациентов с СД1 частота БА ниже, чем в контрольной группе (не страдающие СД1). Дополнительным объяснением отрицательной связи между данными заболеваниями и относительной рефрактерности пациентов с СД1 к БА может быть повышение у них уровня глюкокортикостероидов, оказывающих противовоспалительное действие [35].

В настоящее время развитие БА представляется частью атопического марша. Согласно этой концепции, в онтогенезе манифестации БА у многих пациентов детского возраста предшествует развитие атопического дерматита (АтД) и аллергического ринита (АР) [36]. В этой связи интересным представляется изучение связи АтД и АР с СД1. Метаанализ, включавший 81 519 пациентов, из которых 4261 страдал СД1, продемонстрировал снижение риска развития АтД у данных больных (ОШ=0,68; 95% ДИ — 0,61–0,77; p<0,0001). Авторами сделано заключение о протективном эффекте СД1 на риск развития АтД [37].

Частота БА у пациентов с СД1

Год	Страна	Возраст пациентов, годы	Основная группа		Контрольная группа		ОШ (95% ДИ)	Источник
			больные СД1	больные БА, абс. (%)	больные без СД1	больные БА, абс. (%)		
1989	Канада	<15	161	18 (11)	321	25 (8)	1,49 (0,74–2,95)	[12]
1991	Швеция	<15	264	24 (9)	188	33 (9)	1,08 (0,59–1,93)	[13]
1995	Швеция	7–18	61	10 (16)	72	9 (13)	1,37 (0,64–4,13)	[14]
1999, 2000	Великобритания	12–14	157	27 (17)	2324	790 (34)	0,40 (0,25–0,62)	[15, 16]
1999	Пуэрто-Рико	13–22	102	34 (33)	80	13 (16)	2,58 (1,19–5,78)	[17]
2000	Норвегия	<15	85	8 (9)	1071	109 (10)	0,92 (0,37–1,97)	[18]
2000	Австрия	<15	99	3 (3)	363	22 (6)	0,48 (0,09–1,67)	[19]
2000	Болгария	<15	128	2 (2)	440	16 (4)	0,42 (0,05–1,83)	[19]
2000	Латвия	<15	141	3 (2)	324	8 (2)	0,86 (0,14–3,65)	[19]
2000	Литва	<15	116	7 (6)	263	10 (4)	1,62 (0,51–4,86)	[19]
2000	Люксембург	<15	56	0 (0)	159	0 (0)	–	[19]
2000	Румыния	<15	82	4 (5)	276	10 (4)	1,36 (0,30–4,89)	[19]
2000	Великобритания	<15	208	56 (24)	409	135 (33)	0,75 (0,51–1,10)	[19]
2000	Великобритания	<15	182	18 (10)	444	79 (18)	0,51 (0,28–0,89)	[19]
2001	США	–	403	18 (4)	10904	1025 (9)	0,45 (0,26–0,73)	[20]
2001	Дания	3–15	817	67 (8)	7683	699 (9)	0,89 (0,68–1,16)	[21]
2001	Финляндия	<8	181	9 (5)	59684	2040 (3)	1,48 (0,66–2,88)	[22]
2001	Италия	11	140	26 (19)	703	142 (20)	0,90 (0,54–1,45)	[23]
2002	Великобритания	<15	89	7 (8)	48 962	2932 (6)	1,26 (0,58–2,73)	[24]
2002	Голландия	7–12	188	11 (6)	781	58 (7)	0,77 (0,36–1,53)	[25]
2002	Финляндия	10–27	361	14 (4)	478	32 (7)	0,60 (0,30–1,17)	[26]
2003	Германия	<6	636	16 (3)	1403	28 (2)	1,27 (0,59–0,96)	[27]
2003	Великобритания	7–15	226	27 (12)	5472	530 (10)	1,27 (0,81–1,92)	[28]
2007	Тайвань	3–25	100	11 (20,4)	194	71 (36,6)	0,44 (0,32–0,91)	[29]
2008	Россия	<35	35	2 (5,7)	–	–	–	[30]
2008	Израиль	<24	65	15 (23,1)	74	22 (29,7)	–	[31]
2010	Ливан	6–39	291	98 (33,7)	186	87 (46,6)	0,48 (0,32–0,72)	[32]
2010	Россия	–	400	1 (0,33)	–	–	–	[33]
2011	США	3–21	1683	168 (10)	–	–	–	[34]

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Ранее проведенный метаанализ 25 исследований ассоциации между СД1 и атопическими заболеваниями продемонстрировал обратную связь как между БА и СД1 (ОШ=0,85; 95% ДИ – 0,68–0,99), так и между АР и СД1 (ОШ=0,97; 95% ДИ – 0,82–1,16), а также АтД и СД1 (ОШ=0,82; 95% ДИ – 0,62–1,1) [38].

Собственное ретроспективное когортное несравнительное исследование, посвященное изучению частоты атопических заболеваний (БА, АР и АтД) среди детей с СД1 (n=7230), госпитализированных в Морозовскую городскую детскую клиническую больницу в период с 2003 по 2012 г., позволило установить, что показатель составил соответственно 0,86; 0,11 и 0,98%. Полученные данные существенно ниже показателей популяционных исследований, что может быть косвенным подтверждением

Th1/Th2-концепции иммунопатогенеза СД1 и атопических заболеваний. Среди 62 детей, страдавших БА и СД1, преобладали мальчики (41 больной); средний возраст пациентов составил 10 (6,75–14,81) лет. У 23 (37%) больных СД1 был диагностирован впервые, у остальных 39 (63%) этот диагноз был установлен ранее, средняя длительность заболевания составила 4,75 года; 12 (23%) пациентов были госпитализированы с приступом БА, при этом у 8 из них одновременно отмечалась декомпенсация СД1. В целом у 3/4 детей при госпитализации установлена декомпенсация СД1.

Таким образом, на основании сопоставления данных об иммунопатогенезе и эпидемиологии атопических заболеваний у детей можно сделать вывод, что наличие СД1 снижает риск манифестации БА, АР и АтД.

Литература

1. Stene L., Nafstad P. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma // *Lancet*. – 2001; 357: 607–8.
2. Kidd P. Th1/Th2 Balance: The Hypothesis, its Limitations, and Implications for Health and Disease // *Altern. Med. Rev.* – 2003; 8 (3): 223–46.
3. Rachmiel M., Bloch O., Bistrizter T. et al. TH1/TH2 cytokine balance in patients with both type 1 diabetes mellitus and asthma // *Cytokine*. – 2006; 34 (3–4, 21): 170–6.
4. Enelow R., Baramki D., Borish L. Inhibition of effector T lymphocytes mediated through antagonism of IL-4 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004; 113 (3): 560–2.
5. Kroemer G., Hirsch F. Differential involvement of Th1 and Th2 cytokines in autoimmune diseases // *Autoimmunity*. – 1996; 24 (1): 25–33.
6. Matsui S., Ahlers J., Vortmeyer A. A model for CD8+ CTL tumor immunosurveillance and regulation of tumor escape by CD4 T-cells through an effect on quality of CTL // *J. Immunol.* – 1999; 163 (1): 184–93.
7. Trembleau S., Penna G., Gregori S. IL-12 administration accelerates autoimmune diabetes in wild-type and IFN-gamma-deficient nonobese diabetic mice, revealing pathogenic and protective effects of IL-12-induced IFN-gamma // *J. Immunol.* – 2003; 170 (11): 5491–501.
8. Araujo L., Lefort J., Nahori M. et al. Exacerbated Th2-mediated airway inflammation and hyperresponsiveness in autoimmune diabetes-prone NOD mice: a critical role for CD1d-dependent NKT cells // *Eur. J. Immunol.* – 2004; 34 (2): 327–35.
9. Rogala B., Gluck J., Mazur B. Do the molecules CD26 and lymphocytes activation gene-3 differentiate between type 1 and 2 T cell responses // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2002; 12 (3): 198–203.
10. Bassuny W., Kenji I., Junko K. et al. Association study between interleukin-12 receptor 1/2 genes and type 1 diabetes or asthma in the Japanese population // *Immunogenetics*. – 2003; 55 (3): 189–92.
11. Helander E. Asthma and diabetes // *Acta Med. Scand.* – 1958; 162: 165–74.
12. Siemiatycki J., Colle E., Campbell S. et al. Case-control study of IDDM // *Diabetes Care*. – 1989; 12: 209–16.
13. Blom L., Nystrom L., Dahlquist G. The Swedish Childhood Diabetes study: vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood // *Diabetologia*. – 1991; 34: 176–81.
14. Stromberg L., Ludvigsson G., Bjorksten B. Atopic allergy and delayed-hypersensitivity in children with diabetes // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1995; 96: 188–92.
15. Douek I., Leech N., Gillmor H. et al. Children with type-1 diabetes and their unaffected siblings have fewer symptoms of asthma // *Lancet*. – 1999; 353: 1850.
16. Douek I., Leech N., Bingley P. et al. Eczema and type 1 diabetes // *Diabet. Med.* – 2000; 19: 174–5.
17. Vargas L., Roman W., Vega J. et al. Prevalence of asthma in IDDM // *Diabetes*. – 1999; 48 (1): A162.
18. Stene L., Ulriksen J., Joner G. Atopic eczema and the risk of childhood type 1 diabetes in Vest-Agder County, Norway // *Eur. J. Endocrinol.* – 2000; 142 (1): 160.
19. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Decreased prevalence of atopic diseases in children with diabetes // *J. Pediatr.* – 2000; 137: 470–4.
20. Huang S., Hitchcock J. Influence of TH1/TH2 paradigm: the prevalence of asthma and allergic diseases in patients with type 1 diabetes // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001; 107 (S): 991.
21. Olesen A., Juul S., Birkebaek N. et al. Association between atopic dermatitis and insulin-dependent diabetes mellitus: a case-control study // *Lancet*. – 2001; 357: 1749–52.
22. Kero J., Gissler M., Hemminki E. et al. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes or rheumatoid arthritis: a register study // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001; 108: 781–3.
23. Sebastiani L., Visalli N., Adorisio E. et al. Type 1 diabetes in Lazio: note 2-case control study of risk factors // *Ann. Ig.* – 2001; 13: 523–30.
24. Simpson C., Anderson W., Helms P. et al. Coincidence of immune-mediated diseases driven by Th1 and Th2 subsets suggests a common aetiology: a population-based study using computerized General Practice data // *Clin. Exp. Allergy*. – 2002; 32: 37–42.
25. Meerwaldt R., Odink R., Landaeta R. et al. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus // *Clin. Exp. Allergy*. – 2002; 32: 254–5.
26. Mattila P., Tarkkanen J., Saxen H. et al. Predisposition to atopic symptoms to inhaled antigens may protect from childhood type 1 diabetes // *Diabet Care*. – 2002; 25: 865–8.
27. Wright N., Wales J. The incidence of hypoglycaemia in children with type 1 diabetes and treated asthma // *Arc. Dis. Child*. – 2003; 88: 155–6.
28. Rosenbauer J., Herzig P., Giani G. Atopic eczema in early childhood could be protective against type 1 diabetes // *Diabetologia*. – 2003; 46: 784–8.
29. Shiou-Tzong Tzeng, San-Ging Hsu, Lin-Shien Fu et al. Prevalence of atopy in children with type 1 diabetes mellitus in central Taiwan // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2007; 40: 74–8.
30. Скорородкина О.В., Лунцов А.В. Влияют ли сопутствующие заболевания атопического генеза на клиническое течение сахарного диабета 1-го типа? // *Практ. медицина*. – 2008; 3 (27): 31–3.
31. Gazit V., Tasher D., Hanukoglu A. et al. Atopy in Children and Adolescents with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus // *Allergy Clin. Immunol.* – 2008; 10: 858–61.
32. Taleb N., Bou Khalil P., Zantout M. et al. Prevalence of asthmatic symptoms in Lebanese patients with type 1 diabetes and their unaffected siblings compared to age-matched controls // *Acta Diabetol.* – 2010; 47 (1): 13–8.
33. Кобылянский В.И., Бабаджанова Г.Ю., Сунцов Ю.И. Изучение связи между хронической обструктивной патологией легких и сахарным диабетом 1-го и 2-го типа // *Тер. арх.* – 2010; 82 (3): 13–8.
34. Black M., Anderson A., Ronny A. et al. Prevalence of Asthma and Its Association With Glycemic Control Among Youth With Diabetes // *Pediatrics*. – 2011; 128 (4): 839–47.
35. Carvalho V., Barreto E., Cordeiro R. et al. Mast cell changes in experimental diabetes: focus on attenuation of allergic events // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. – 2005; 100 (1): 121–5.
36. Овсянников Д.Ю. Аллергический ринит у детей: что нового для педиатра и детского аллерголога в документе ARIA? // *Аллергол. и иммунол. в педиатр.* – 2011; 2 (25): 24–9.
37. Panduru M., Panduru N., Ion D. Type 1 diabetes mellitus and atopic dermatitis - systematic review and meta-analysis // *Rom. J. Diabet. Nutr. Metab. Dis.* – 2012; 19 (2): 201–5.
38. Cardwell C., Mike D., Carson D. et al. A Meta-Analysis of the Association between Childhood Type 1 Diabetes and Atopic Disease // *Diabet Care*. – 2003; 26 (9): 2568–74.

THE EPIDEMIOLOGY AND IMMUNOPATHOGENESIS OF ASTHMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

D. Ovsyannikov^{1,2}, MD; E. Petryaikina², MD; M. Khaled¹; M. Zastrozhin¹; A. Karasev¹; N. Buzina²

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow
²Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow

The paper gives information on the immune and epidemiological aspects of relationships between asthma and type 1 diabetes mellitus (T1DM) in children. It also presents the diagnosis rates of asthma and other atopic diseases in children with T1DM.

Key words: asthma, type 1 diabetes mellitus, children, epidemiology.