

DOI: 10.26693/JMBS02.03.048

УДК 616.248:616.379-008.64-056.257:612.017.1

Єрмоменко Г. В.

## МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ІМУННОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, СПОЛУЧЕНІЙ З МЕТАБОЛІЧНО ЗНАЧУЩИМИ СТАНАМИ: ОЖИРІННЯМ АБО ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ II ТИПУ

ГУ «Харківський національний медичний університет»

galyna0512@ukr.net

Проведено дослідження механізмів формування імунного запалення у пацієнтів з бронхіальною астмою (БА), БА, поєднаної з ожирінням, і БА в асоціації з цукровим діабетом II типу.

Було обстежено 155 пацієнтів, які були розділені на 3 групи – з БА – I група (32), з БА і ожирінням – II група (52), з БА і СД II типу – III група (71). У всіх пацієнтів були досліджені показники клітинного та гуморального імунітету, фагоцитарна активність нейтрофілів.

В результаті дослідження встановлено, що у хворих на бронхіальну астму, БА, поєднаної з ожирінням, і БА в асоціації з СД II типу відзначається формування недостатності клітинної ланки імунотета, вираженість якої була найзначнішою у хворих на бронхіальну астму, асоційовану з СД II типу. У всіх хворих була відзначена дисфункція фагоцитуючих клітин, яка найбільш істотною спостерігалася при БА, асоційованими-ванною з СД II типу.

У хворих на бронхіальну астму та БА, поєднаної з ожирінням, відзначалася активація неспецифічної і специфічної складових гуморального імунної відповіді. У пацієнтів з БА, асоційованої з СД II типу, при напрузі неспецифічного імунітету спостерігається недостатність специфічного зі зниженням IgE. Зростання рівня лімфоцитарних антитіл в крові хворих на бронхіальну астму, поєднаної з ожирінням, і БА, асоційованої з СД II типу, поряд зі зменшенням загальної кількості ЦВК, свідчить про формування аутоімунного компонента запалення при коморбідності БА та ожиріння, і може негативно впливати на трансформаційні зміни в клітинній ланці імунітету.

Зменшення рівня IgE у хворих на бронхіальну астму, поєднаної з СД II типу, поряд з ростом числа лімфоцитарних аутоантитіл свідчить про патогенетичні зміни при поєднанні БА з найбільш метаболічно значущим захворюванням зменшення вираженості алергічного компонента запалення і його зміна на аутоімунний, який є більш агресивним

**Ключові слова:** бронхіальна астма, ожиріння, цукровий діабет II типу, клітинний та гуморальний імунітет.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження виконувалося відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ГУ «Харківський національний медичний університет» і є фрагментом теми НДР «Чинники формування, прогресування різних клінічних фенотипів бронхіальної астми, ХОЗЛ та негоспітальної пневмонії особливості перебігу, коморбідні стани, їх прогнозування та профілактика», № держ. реєстрації 0113U002280.

**Вступ.** Характерною рисою сучасної медицини, з якою стикається практичний лікар, є коморбідність. Серед найчастіших хвороб органів дихання у клінічній практиці на сьогодні є бронхіальна астма (БА), яка уражує до 10 % населення у світі, та має тенденцію до зростання поширеності [17]. Сучасний малорухомий спосіб життя, особливості харчування сприяють поширенню ожиріння [19]. До того ж був відзначений зв'язок із підвищенням ризику бронхіальної астми у осіб із ожирінням [9, 20, 21]. Незважаючи на те, що прямого патогенетичного зв'язку БА із цукровим діабетом (СД) II типу виявлено не було [7], таке поєднання зустрічається достатньо часто, особливо за умови підвищеної ваги тіла у осіб із БА [18, 22].

При вирішенні проблеми коморбідності актуальним є визначення патогенетичних механізмів, що супроводжують коморбідні стани, з метою активного впливу на них та пошуку шляхів раціональної фармакокорекції [2, 5].

Одним із важливих механізмів існування БА є дисбаланс Т-лімфоцитів-хелперів (Th) II типу, який приводить до хронічного запалення в трахеобронхіальному дереві і супроводжується системним запальним процесом [10, 16]. Жирову тканину на сьогодні розглядають не просто як баласт для

надлишкової ваги, але як потужне джерело прозапальних медіаторів [21]. Супутній ЦД II типу сприяє обтяженню клінічного перебігу багатьох захворювань [3, 4, 7, 14, 15]. У пацієнтів із частими загостреннями БА поєднання із ЦД II типу може сприяти погіршенню клінічного перебігу БА. Стану імунної системи приділяється значна роль у формуванні місцевого та системного запального процесу при БА [10-12, 16] та багатьох захворюваннях. Важливим є визначення ролі кожного із коморбідних захворювань при впливі на імунну систему хворих для розуміння процесів формування та попередження ускладнень.

**Мета роботи** – визначити стан клітинної та гуморальної ланки імунітету у хворих на БА, БА, поєднану з ожирінням, та БА у сполученні з цукровим діабетом II типу.

**Матеріал та методи дослідження.** В дослідженні взяли участь 155 хворих із середньоважким та важким персистуючим перебігом БА у віці ( $45 \pm 4,5$ ) років, в т.ч. чоловіків – 62(40%), жінок – 93(60%). Серед обстежених хворих на БА із нормальною масою тіла було 32 (I група), осіб із БА, поєднаною з ожирінням – 52 (II група), хворих на БА, сполучену із ЦД II типу – 71 (III група). Діагноз БА встановлювали відповідно до Наказу МОЗ України № 127 від 19.03.2007, наявність ожиріння – за допомогою розрахунку ІМТ, ЦД діагностували згідно із Наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012.

Контрольну групу склали 21 здоровий донор таких же віку та статі.

У всіх хворих, поряд з вимірюванням показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою спірографічного комплексу «Спіроком» (ХАІ-Медіка, Харків, Україна) та дослідженням клінічного аналізу крові, показники клітинного імунітету CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, а також співвідношення CD4/CD8. Вміст імуноглобуліну (Ig) E у сироватці крові оцінювали методом імуноферментного аналізу (ІФА) із тест-системою Гранум (Україна). Визначення кількості субпопуляцій Т-і В-лімфоцитів проводилося за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3 (Т-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери), CD8 (Т-супресори і цитотоксичні лімфоцити), CD16 (НК-натуральні кілери), CD22 (В-лімфоцити). Імуноглобулін (Ig) E досліджень-ли імуноферментним методом з ІФА тест-системою Гранум (Україна). Для вироблення нормативних показників були обстежені 21 практичних здорових донора того ж віку і статі.

Дослідження гуморального ланки імунітету включало визначення кількості імуноглобулінів А, М, G, активності комплекменту, рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦВК). Для кількісного визна-

чення імуноглобулінів в сироватці крові був використаний метод імуноферментного аналізу (ІФА), описаний Н. Fricrnel, G. Holzheiert в 1984 р – за допомогою стандартним комерційним набором ІФА Гранум (Україна); загальний вміст (ЦВК) – із використанням набору Гранум (Україна). Фагоцитарну активність нейтрофілів досліджували за відсотком (%) фагоцитуючих клітин та фагоцитарним числом чашковим методом із застосуванням у якості об'єкту фагоцитозу живої добової культури *St. aureus*, а також за допомогою НСТ-тесту. Для імуноферментного визначення імуноглобулінів використовували непрямий неконкурентний спосіб імуноферментного аналізу. Для визначення сироваткового комплекменту використовували оцінку його активності по 50% гемолізу спектрофотометричним методом Резнікова (1967).

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Статистична обробка даних проводилася із залученням сучасної комп'ютерної програми для розрахунку даних в медицині із обчисленням медіани (Me) показників та процентилей 25-75; для порівняння даних у незалежних вибірках використовували U-критерій Манна-Уїтні.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

При визначенні показників ФЗД у пацієнтів із БА (I групи) було визначено, що життєва ємність легень у них (Me=65,5%, процентиля 25-75=60-82%) є нижчою за аналогічну у контрольній групі (Me=98%, 25-75= 97-99%) у 1,5 рази ( $p < 0,001$ ). Ме значень об'єму форсованого видиху за 1 сек. (ОФВ1) у хворих на БА дорівнювала 52,3% (процентиля 25-75=47,3-64,4%), що було також достовірно нижчим за показник в контрольній групі (Me=95%, 25-75=94-95%) у 1,8 рази ( $p < 0,001$ ), що відповідає даним, наведеним у інших дослідженнях стосовно показників ФЗД при БА середньоважким та важким персистуючим перебігом БА [10].

У хворих II групи (БА, сполучена з ожирінням), показник ЖЄЛ (Me=82%, 25-75=58,9-92,6%) був нижчим за аналогічний у практично здорових осіб, у 1,2 рази ( $p < 0,001$ ), проте, більшим за аналогічний у осіб із БА у 1,3 рази ( $p < 0,05$ ). В той же час порівняння показника ЖЄЛ у пацієнтів II групи з аналогічним III групи (БА, сполучена із ЦД, Me=61,3%, 25-75=54,3-73,8%) виявило, що ЖЄЛ у II групі перевищувала ЖЄЛ у III групі у 1,3 рази ( $p < 0,001$ ). Значення ОФВ1 у хворих II групи – (Me=65%, 25-75=44,5-87%) були у 1,2 рази

( $p < 0,001$  нижчими, ніж у практично здорових осіб, 1,5 рази ( $p < 0,001$ ), але перебільшували аналогічні у пацієнтів I групи, у 1,2 рази ( $p < 0,001$ ) та такі пацієнтів III групи (Me=51,5%, 25-75=43,5-61,8%) у 1,3 рази ( $p < 0,001$ ).

Всі показники ФЗД у хворих III групи були найнижчими серед усіх досліджених хворих. Значення ЖЕЛ у осіб III групи були меншими, ніж в контрольній групі, у 1,6 рази ( $p < 0,001$ ), а ОФВ1 – у 1,8 рази ( $p < 0,001$ ).

При визначенні показників клінічного аналізу крові у пацієнтів, було виявлено, що при БА, БА, асоційованій з ожирінням і БА, сполученій із ЦД, істотних відмінностей не спостерігалось. При цьому, значення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) у хворих на БА було достовірно ( $p < 0,001$ ) нижче, ніж у контрольній групі, (відповідно Me=8 мм/год і Me=11 мм/год) і у хворих на БА, сполучену з ЦД (Me 8 мм/год і 13 мм/год) при відсутності відмінностей у хворих на БА та БА в асоціації з ожирінням, відповідно, Me 8мм/год і 6 мм/год ( $p > 0,05$ ). У хворих I групи значення еритроцитів і еозинофілів діагностували вищими, а рівень базофілів – нижчим, ніж в контролі ( $p < 0,001$ ). У хворих II та III груп суттєвої різниці зазначених показників формули крові з хворими на БА не було.

Визначення показників клітинного імунітету продемонструвало, що при відсутності різниці в кількості лімфоцитів в різних групах хворих (табл. 1), у хворих I групи загальна популяція імункомпетентних клітин не відрізнялася від контрольних цифр ( $p > 0,05$ ). Проте, у осіб II групи пул CD3+ лімфоцитів (Me=56%, 25-75=54-59%) був вірогідно ( $p < 0,05$ ) за аналогічний у контрольній групі ( $p < 0,001$ ) та за такий у I групі. Популяція CD3+ клітин у хворих III групи виявилася найнижчою серед всіх обстежених осіб, при цьому їх Me в

1,7 рази ( $p < 0,001$ ) була нижче, ніж у пацієнтів I групи, і в 1,5 рази ( $p < 0,01$ ) менша, ніж у осіб II групи.

Рівень натуральних кілерів CD16+ у пацієнтів I групи був нижчим, ніж у контрольній групі, в 1,2 рази ( $p < 0,001$ ). У той же час, у хворих II групи кількість CD16+ клітин відзначалася підвищеною, порівняно з особами I групи, в 1,3 рази ( $p < 0,001$ ). У осіб III групи значення CD16+ лімфоцитів були достовірно в 1,5 рази нижчими за контрольні, у 1,3 рази ( $p < 0,001$ ) нижче, ніж в I групі та у 1,6 рази ( $p < 0,001$ ) нижче, ніж в II групі.

Показник Т-хелперів у хворих I групи виявився нижчим, ніж у здорових осіб, в 1,1 рази ( $p < 0,001$ ). Рівень CD4+ клітин у осіб II групи був нижчим за контрольні значення, у 1,2 рази ( $p < 0,001$ ) та нижчим при порівнянні з аналогічним I групи ( $p < 0,001$ ). Значення CD4+ лімфоцитів у пацієнтів III групи, були найнижчими серед всіх досліджених: Me – 30% (25-75=) у порівнянні з хворими I групи (Me=36%), пацієнтами II групи (Me=33%), або відповідно достовірно нижче в 1,2 і 1,1 рази ( $p < 0,001$ ).

Слід відзначити, що найнижчий рівень цитотоксичних Т-лімфоцитів був виявлений у хворих на БА: він був достовірно нижче порівняно не тільки з контрольним, але і з аналогічними у хворих II та III групи. При цьому вміст CD8+ клітин у хворих на БА в сполученні з ЦД II типу був достовірно ( $p < 0,01$ ) нижче, ніж при поєднанні БА та ожиріння.

Односпрямоване зниження кількості CD4+ і CD8+ лімфоцитів у пацієнтів із БА призвело до відсутності змін у імунорегуляторних індексах порівняно з контрольною групою. У пацієнтів II і III груп співвідношення CD4/CD8 виявилось достовірно зниженим в порівнянні з особами I групи, найбільш істотно, у осіб III групи: в 1,3 рази ( $p < 0,001$ ).

Кількість CD22+ лімфоцитів у крові хворих I групи та II груп не відрізнялася від аналогічної в

Таблиця 1 – Стан показників клітинного імунітету у пацієнтів із БА

Показник, %	Контрольна група (n=21)		I група (n=32)		II група (n=52)		III група (n=71)	
	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75
CD3+	60	59/61	60	50 65	56*°	54/59	36° Δ	33/39
CD4+	40	39/41	36*	35 37	33*°	32/34	30* °Δ	26/34
CD8+	22	21/23	20*	18 21	22°	21/23	21 Δ	20/23\
CD4/CD8	1,81	1,77/1,88	1,83	1,66/1,95	1,47*°	1,41/1,52	1,37* Δ	1,21/1,55
CD16+	21	21/22	18*	16/19	23*°	22/24	14* Δ	12/16
CD22+	20	19/21	22	18/27	19°	15/22	15 Δ	11/18

**Примітки:** \* – ( $p < 0,001$ ) при порівнянні показників осіб із БА та контрольної групи; ° – ( $p < 0,001$ ) – при порівнянні показників осіб I групи та II групи; Δ ( $p < 0,001$ ) – при порівнянні показників осіб I групи та III групи; \ (\mathp < 0,05) – при порівнянні показників осіб II та III групи.

контрольній групі. При цьому рівень CD22+клітин в II групі був менше, ніж в I групі, в 1,2 рази ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів III групи вміст у крові CD22+клітин був зниженим при порівнянні з контрольним, у 1,3 рази, таким в I групі в 1,5 рази ( $p < 0,001$ ), та з аналогічним в II групі – у 1,3 рази ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, незважаючи на відсутність змін у кількості лімфоцитів периферійної крові, у всіх пацієнтів відзначалися значні зрушення в кількості та складі імунокomпетентних клітин. Виявлені зміни показників клітинного імунітету у хворих на БА характеризують початкові прояви формування вторинного імунodefіциту: при нормальному значенні співвідношення CD4/CD8 і незміненому вмісті загальної популяції імунокomпетентних клітин в крові хворих, були відзначені зниження кількості натуральних кілерів, Т-хелперів і цитотоксичних Т-лімфоцитів. Ці дані, в основному, співпадають з характерними рисами імунного статусу при БА, отриманими в інших дослідженнях [8, 11]. Кількість В-лімфоцитів у осіб із БА зберігалася в межах референтної норми.

У пацієнтів II групи відзначалися більш глибокі зміни клітинного імунітету, які характеризуються не тільки зниженням пулу CD3+лімфоцитів, але і зменшенням кількості CD3+ CD4+ – і CD3+CD8+клітин, що стало причиною зниження імунорегуляторного індексу і спостерігалось в інших дослідженнях [3, 10]. Показник лімфоцитів з фенотипом CD16+ виявився у хворих II групи підвищеним, що, мабуть, має патогенетичне значення: ожиріння підсилює продукцію прозапальних медіаторів [12], і є фактором ризику виникнення БА [9, 14]. Значення CD22+лімфоцитів в II групі були зниженими. У пацієнтів з комбінацією БА та ЦД II виявлялися найглибші зміни клітинного імунітету із зниженням всіх досліджених показників і найбільш вираженим зменшенням імунорегуляторного індексу. Незважаючи на те, що патогенетичного зв'язку між БА і ЦД II типу немає [7], їх співіснування привело до формування індукованої вторинної недостатності клітинного імунітету [13], що, мабуть, є причиною для пошуку шляхів імунокорекції.

Показник фагоцитуючих клітин у пацієнтів I групи (Me=60%, 25-75=50-70%) не відрізнявся від контрольних значень: (Me=60%, 25-75=50-70%), фагоцитарне число дорівнювало Me=1,9 ОД, 25-75=1,8-2,0 ОД при вірогідно вищому, у 1,5 рази ( $p < 0,001$ ), ніж в контролі, значенні НСТ-тесту, відповідно: (Me=15%, 25-75=14-17%) та (Me=10%, 25-75=9-10,5%). В II групі Me показника фагоцитуючих клітин становила 46,5% (25-75=45-48%), що було достовірно нижче за референтну норму у 1,3 рази ( $p < 0,001$ ). У хворих III групи значення відсотку фагоцитуючих клітин були найнижчими серед

усіх досліджених (Me=36%, 25-75=32-40%), або у 1,7 рази нижче ( $p < 0,001$ ), ніж в I групі та у 1,3 рази ( $p < 0,001$ ) нижчими за аналогічні в II групі.

При цьому Me фагоцитарного числа у пацієнтів II групи дорівнювала 1,2 ОД (25-75=1,0-1,3 ОД) і була нижчою за таку в I групі, у 1,6 рази ( $p < 0,001$ ). Фагоцитарне число у осіб III групи з Me=1,2 ОД (25-75=1,07-1,30 ОД) відзначалося меншим за таке I групі у 1,6 рази ( $p < 0,001$ ) при відсутності різниці з аналогічним в II групі.

НСТ-тест у хворих II групи виявив достовірно вищі значення (Me=20 %, 25-75=18-21%), ніж у I групі. У пацієнтів III групи показник НСТ-тесту (Me=15%, 25-75=14-16%) перевищував контрольні значення у 1,5 рази ( $p < 0,001$ ), не відрізнявся від показника у I групі, але був нижчим за аналогічний в II групі, у 1,3 рази ( $p < 0,001$ ). Такі зміни активності фагоцитуючих клітин спостерігалися і при інших дослідженнях захворювань внутрішніх органів за умови їх поєднання з ЦД II типу [4].

Таким чином, у хворих із БА та БА і метаболічно значущими захворюваннями: ожирінням та ЦД II типу можна відзначити формування дисфункції фагоцитуючих клітин – при підвищенні їх фагоцитарної здатності у НСТ-тесті спостерігалось зниження фагоцитуючих властивостей. При цьому дисфункція зростала при наростанні порушення метаболізму – початкові прояви при БА та найзначніші – у осіб із поєднанням БА та ЦД II типу.

Me вмісту в крові IgE у пацієнтів I групи (140 МО/мл, 25-75=120-170 МО/мл) була вищою за контрольні значення (60 Мо/мл, 25-75 = = 50,0-65,0 МО/мл) у 2,3 рази ( $p < 0,001$ ).

Me рівня IgE хворих II групи (250 МО/мл, 25-75=170-290 МО/мл) була вищою, ніж у здорових осіб, у 4,2 рази ( $p < 0,001$ ) та за аналогічний в I групі, у 1,8 рази ( $p < 0,001$ ), що могло відобразити посилюючий вплив супутнього ожиріння на стан системного алергічного запалення при БА [12]. При цьому вміст IgE у крові пацієнтів III групи (Me=60 МО/мл, 25-75=46,8-82,5 МО/мл) не відрізнявся від контрольних значень ( $p > 0,05$ ), та був нижчим, ніж у II та I групах, у 2,3 та у 4,2 рази ( $p < 0,001$ ) відповідно (табл. 2).

Me вмісту IgA у крові хворих I групи дорівнювала 4,1 г/л (25-75=3,1-4,9 г/л) та була вищою за контрольні цифри (Me=2,9 г/л, 25-75=2,8-3,0 г/л) у 1,4 рази ( $p < 0,001$ ). Концентрація IgM у крові пацієнтів I групи (Me=1,9 г/л, 25-75=1,7-1,9 г/л) також перебільшувала контрольну (Me=1,5 г/л, 25-75 = = 1,45-1,6 г/л), але менш значуще, – у 1,3 рази ( $p < 0,001$ ).

У пацієнтів II групи вміст у крові IgA та IgM не відрізнявся від аналогічних у контрольній групі (Me=1,5 г/л, 25-75=1,45-1,6 г/л). Рівні IgA

Таблиця 2 – Вміст IgE у сироватці крові пацієнтів із БА

Показник, МО/мл	Контрольна група (n=21)		БА (n=32)		БА, сполучена з ожирінням (n=52)		БА, асоційована з ЦД II типу (n=71)	
	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75
IgE	60	50/65	140*	120/170	250* <sup>o</sup>	170/290	60 <sup>oΔ</sup>	46/82

**Примітки:** \* – (p<0,001) при порівнянні показників осіб із БА та контрольної групи; <sup>o</sup> – (p<0,001) – при порівнянні показників осіб із БА та БА з ожирінням; <sup>Δ</sup> (p<0,001) – при порівнянні показників осіб із БА та БА з ЦД II типу; — (p<0,001) – при порівнянні показників осіб із БА, сполученою з ожирінням та БА з ЦД II типу.

(Me=3,12 г/л, 25-75=2,34-3,56 г/л) та IgM (Me = 1,56 г/л, 25-75=1,45-1,76г/л) у хворих II групи були вірогідно нижчими за аналогічні в I групі IgA (Me=4,10 г/л) та IgM (Me=1,90 г/л) відповідно у 1,3 та 1,2 рази (p<0,001). У пацієнтів III групи показник IgA (Me=3,45 г/л, 25-75=3,1-3,7 г/л) був вищим за контрольний у 1,2 рази, вищим, ніж у осіб II групи, у 1,1 рази (p<0,001), але нижчим за такий в I групі – у 1,2 рази (p<0,001). Значення IgM у хворих III групи (Me=1,67 г/л, 25-75=1,45-1,8 г/л) були достовірно вищими, ніж в контрольній групі (p <0,05) і суттєво не відрізнялися від аналогічних в II групі.

Рівень IgG у хворих I групи (Me=19 г/л, 25-75 =18-20 г/л) був вищим, за аналогічний у практично здорових (Me=13 г/л, 25-75=12-14 г/л) у 1,5 рази (p<0,001) і суттєво не відрізнявся від аналогічного в II групі (Me=20 г/л, 25-75=18-22 г/л).

Показник IgG у пацієнтів із поєднанням БА та ожиріння (II) був вищим за аналогічний у контрольній групі у 1,5 рази (p<0,001). У хворих III групи концентрація IgG була найвищою (Me=23 г/л, 25-75=19-25) г/л, перевищувала референтну норму у 1,8 рази (p<0,001), показник в I групі у 1,2 та в II групі – у 1,15 рази (p<0,001).

Це свідчило, що при БА спостерігалася напруженість неспецифічного імунного захисту [6]. При поєднанні БА та ожиріння відзначалися різноспрямовані зміни основних імуноглобулінів: при зниженні рівня IgA та IgM значно підвищувалася концентрація IgG. Аналогічні зміни мали місце і у пацієнтів III групи.

Кількість лімфоцитарних аутоантитіл у хворих I групи (Me=11,0 ОД, 25-75=10-13 ОД) перевищувала норму у 3,7 рази (p<0,001), а у II групі було значно (у 5,2 рази, p<0,001) вищою за контрольну (відповідно Me=15,5 та Me=3,0) та вищою за аналогічну у I групі у 1,4 рази (p<0,001). У пацієнтів III групи кількість лімфоцитарних аутоантитіл була найвищою (Me=21 ОД?, 25-75=19-22 ОД?), перевищуючи норму у 7 разів (p<0,001) та таку в I і II групі відповідно у 1,9 та 1,4 рази (p<0,001).

Зростання кількості аутоантитіл проти лімфо-

цитів свідчить, з одного боку, про наявність аутоімунного компонента запалення [6] у хворих на БА та його подальшу стимуляцію супутнім ожирінням і, ще значніше, – коморбідним ЦД II типу [1], а з другого – сприяє поясненню природи формування вторинної імунної недостатності за рахунок клітинної ланки імунітету при БА [8, 10, 16], яка також виявлялася при іншій патології внутрішніх органів за умови її поєднання з ожирінням [12, 19, 21] та ЦД [3].

Концентрація загальної кількості ЦІК у крові пацієнтів із БА (Me=91 ОД, 25/76=89/93 ОД) була достовірно нижчою, ніж у практично здорових осіб (Me=93 ОД, 25/75=92-94 ОД). Вказані дані дещо розходяться з дослідженнями вмісту ЦІК при БА різних ступенів тяжкості [10] з урахуванням їх біологічної ролі [6]. Цей факт може бути пояснений різними методиками визначення ЦІК та відсутністю відомостей про їх молекулярний склад. При цьому, вміст ЦІК у пацієнтів I групи був вищим за аналогічний у II групі (Me=89 ОД, 25/75=87/91 ОД), на 2% (p<0,001). Рівень ЦІК в крові пацієнтів III групи (Me=79 ОД, 25-75=77-81 ОД) був нижчим за референтну норму, у 1,2 рази (p <0,001), за аналогічний в I групі у 1,15 рази (p <0,001) та достовірно нижчим за такий в II групі, у 1,13 рази (p<0,001).

Тенденція до зниження вмісту ЦІК у пацієнтів із БА, поєднаною з ожирінням, поряд із збільшенням кількості лімфоцитарних аутоантитіл може вказувати на патогенетичні зміни компонентів хронічного запалення у хворих із БА :з імунокомплексного на аутоімунний, як більш агресивний. Зменшення вмісту у сироватці крові хворих на БА, асоційовану із ЦД, IgE, поряд із зниженням концентрації ЦІК та значним зростанням рівня лімфоцитарних аутоантитіл можуть свідчити про більш глибокі зміни патогенезу хронічного запального процесу при такій коморбідності.

Такі зміни медіаторів хронічного запального процесу при поєднанні БА та ожиріння, або БА та ЦД II типу, порівняно з виявленими у пацієнті із БА, на наш погляд, супроводжують зміни механізмів імунного запалення при зростанні тяжкості метаболічно значущих станів при БА – зменшення активності

алергічного та імунокомплексного компонентів запалення при зростанні значущості аутоімунного компоненту. Крім того, ці зміни можуть свідчити, з одного боку, про обтяжливий вплив супутнього ожиріння та цукрового діабету на перебіг БА [4, 12, 14] і про потенціальний ризик розвитку ускладнень захворювання [1], а з другого – створити підстави для раціональної терапії досліджених коморбідних станів [2].

#### Висновки

1. У хворих на БА, БА, сполучену з ожирінням, і БА в асоціації з ЦД II типу відзначається формування недостатності клітинної ланки імунітету, виразність якої була найбільшою у пацієнтів із БА, асоційованою з ЦД II типу.
2. У всіх хворих наявною була дисфункція фагоцитуючих клітин, яка найбільш суттєвою спостерігалася при БА, сполученій з ЦД II типу.
3. У пацієнтів із БА, сполученою з ожирінням, порівняно з хворими на БА, відзначалися різноспрямовані зміни неспецифічної гуморальної імунної відповіді при активації специфічної. У пацієнтів із БА, асоційованою з ЦД, при різноспрямованому

характері неспецифічної гуморальної ланки імунітету спостерігається недостатність специфічної зі зниженням рівня IgE у сироватці крові.

4. Зростання рівня лімфоцитарних антитіл в крові хворих на БА, поєднану з ожирінням, та більш значніше – БА, сполученій із ЦД II типу, поряд із зменшенням загальної кількості ЦІК, свідчить про формування аутоімунного компоненту запалення при коморбідності БА та ожиріння, БА і ЦД II типу та може негативно впливати на зміни в клітинній ланці імунітету.
5. Зменшення рівня IgE у пацієнтів із БА, поєднаною з ЦД II типу, поряд із зростанням кількості ліфоцитарних аутоантитіл свідчить про патогенетичні зміни при сполученні БА із найбільш виразним метаболічно значущим захворюванням – зменшення виразності алергічного та імунокомплексного компонентів хронічного запального процесу на аутоімунний, який є більш агресивним.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження будуть присвячені визначенню клінічних особливостей БА, поєднаної з ожирінням та ЦД II типу.

#### References

1. Frolov V.M., Pinskiy L.L., Peresadin N.A., Veksler Kh.M. Autoimmunnaya i immunokompleksnaya patologiya u bolnykh sakharnym diabetom. *Problemy endokrinologii*. 1991; 37 (5): 22-4. [Russian].
2. Belyalov Fl. *Lechenie vnutrennikh bolezney v usloviyakh komorbidnosti*. Irkutsk: RIO IGIUVa; 2011. 305 s. [Russian].
3. Bikova-Truedsson NI. Stan klitinnoyi lanki imunitetu u khvorikh z khronichnim nekalkuloznim kholetsistitom na tli tsukrovogo diabetu II tipu. *Ukr morfologichniy almanakh*. 2009; 7 (3): 15-7. [Ukrainian].
4. Bikova Truedsson NI. Stan sistemi fagotsituyuchikh makrofagiv u khvorikh na khronichniy nekalkuloznyy kholetsistit na tli tsukrovogo diabetu II tipu. *Problemi ekologichnoyi ta medichnoyi genetiki i klinichnoyi imunologiyi: zb nauk prats Kiyiv-Lugansk-Kharkiv*. 2009; 5-6 (86-87): 112-9. [Ukrainian].
5. Vertkin AL, Khovasova NO. Komorbidnost – novaya patologiya. Tekhnologiya eyo profilaktiki i lecheniya. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2013; 4: 68–72. [Russian].
6. Drannik GN. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya*. K: Izdatelstvo OOO «Poligraf Plyus»; 2006. 482 s. [Russian].
7. Kobylanskiy VI, Babadzhanova GYu, Suntsov Yul. Izuchenie svyazey mezhdru khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh, bronkhialnoy astmoy i sakharnym diabetom II tipa. *Klinicheskaya meditsina*. 2009; 12: 40–3. [Russian].
8. Lazutkina EL, Lazarenko LL, Bardov VS. Pokazateli gumornalnogo i kletochnogo immuniteta u bolnykh bronkhialnoy astmoy. *Sb trudov XXVI Nats Kongressa po boleznyam organov dykhaniya*. Moskva; 2016. s. 33–4. [Russian].
9. Ogorodova LM, Kulikov ES, Timoshina EL. Ozhirenie i bronkhialnaya astma: novyi vzglyad (obzor). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2007; 10: 32-5. [Russian].
10. Pobedonna GP. *Sistemni porushennya klitinnoho metabolizmu u khvorikh na bronkhialnu astmu: klinichne znachennya i suchasni metodi terapiyi*: avtoref. diss. ... doktora med. nauk. Abstr. Dr. Sci. (Med.). Kiyiv; 2007. 24 s. [Ukrainian].
11. Pobedonna GP, Revunova NV, Andreyeva ZB, ta in. Pokazniki stanu imunnoyi sistemi khvorikh na bronkhialnu astmu riznikh stupeniv tyazhkosti. *Materiali III Nats Astma-kongresu*. Kiyiv, 2009; 1-2: 67-70. [Ukrainian].
12. Pristupa LN. Vzayemne obyazhennya. Suchasne uyavleniya pro vzayemozv'yazok bronkhialnoyi astmi ta komponentiv metabolichnogo sindromu. *Liki Ukrayini*. 2005; 7/8 (96–97): 28–30. [Ukrainian].
13. Skorokhodkina OV, Luntsov AV. Kharakteristika sindroma vtorichnoy immunnoy nedostatochnosti i vozmozhnosti ego korrektsii u patsientov v mnogoprofilnom statsionare. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 4 (59): 132–6. [Russian].
14. Skripnik NV. Imunologichni osnovi metabolichnogo sindromu. *Arkhiv klinichnoyi meditsini*. 2009; 1 (15): 80-4. [Ukrainian].
15. Tkachenko PI. Stan imunologichnoyi rezistentnosti u khvorikh na tsukroviiy diabet 2 tipu, yaki potrebuyut khirurgichnoyi sanatsiyi porozhnini rota. *Ukrayinskiy stomatologichniy almanakh: naukovopraktichniy retsenzovaniy zhurnal*. 2009; 5: 19–23. [Ukrainian].
16. Chernushenko KF. Imunopatogenez bronkhialnoyi astmi. *Nova meditsina*. 2003; 1 (6): 18–21. [Ukrainian].

17. Feshchenko Yul. Bronkhoobstruktivni zakhvoryuvannya: suchasniy stan problemi. *Zdorov'ya Ukraini*. 2011; 4 (16): 8–10. [Ukrainian].
18. Yashina LA. Izbytochnaya massa tela, ozhirenie i patologiya legkikh: vzglyad pulmonologa. *Zdorov'ya Ukraini*. 2011 Kviten; 14–5. [Russian].
19. Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *J Physiol Biochem*. 2012 Dec; 68 (4): 701–11. PMID: 22351038. DOI: 10.1007/s13105-012-0154-2
20. Yeh KH, Skowronski ME, Coreno AJ, Seitz RE, Villalba KD, Dickey-White H, McFadden ER. Impact of Obesity on the Severity and Therapeutic Responsiveness of Acute Episodes of Asthma. *J Asthma*. 2011 Aug; 48 (6): 546–52. PMID: 21604921. DOI: 10.3109/02770903.2011.581733
21. Sood A, Camargo ES, Ford CA. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax*. 2006; 61: 300–5. PMID: PMC2104595. doi: 10.1136/thx.2004.031468
22. Vortmann M, Eisner MD. BMI and health status among adults with asthma. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Jan; 16 (1): 146–52. PMID: 18223627. DOI: 10.1038/oby.2007.7

УДК 616.248:616.379-008.64-056.257:612.017.1

**МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, СОЧЕТАННОЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМИ СОСТОЯНИЯМИ: ОЖИРЕНИЕМ ИЛИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА**

**Ерёменко Г. В.**

**Резюме.** Цель работы – провести исследование механизмов формирования иммунного воспаления у пациентов с бронхиальной астмой (БА), БА, сочетанной с ожирением, и БА в ассоциации с сахарным диабетом (II) типа.

Было проведено обследование 155 пациентов, которые были разделены на 3 группы – с БА – I группа (32), с БА и ожирением – II группа (52), с БАи СД II типа – III группа (71). У всех пациентов были исследованы показатели клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитарная активность нейтрофилов.

В результате исследования было установлено, что у больных БА, БА, сочетанной с ожирением, и БА в ассоциации с СД II типа отмечается формирование недостаточности клеточного звена иммунитета, выраженность которой была самой значимой у пациентов с БА, ассоциированной с СД II типа. У всех больных была отмечена дисфункция фагоцитирующих клеток, которая наиболее существенной наблюдалась при БА, ассоциированной с СД II типа.

У пациентов с БА и БА, сочетанной с ожирением, отмечалась активация неспецифической и специфической составляющих гуморального иммунного ответа. У пациентов с БА, ассоциированной с СД II типа, при напряжении неспецифического иммунитета наблюдается недостаточность специфического со снижением IgE. Возрастание уровня лимфоцитарных антител в крови больных БА, сочетанной с ожирением, и БА, ассоциированной с СД II типа, наряду с уменьшением общего количества ЦИК, свидетельствует о формировании аутоиммунного компонента воспаления при коморбидности БА и ожирения, и может негативно влиять на изменения в клеточном звене иммунитета.

Уменьшение уровня IgE у пациентов с БА, сочетанной с СД II типа, наряду с ростом числа лимфоцитарных аутоантител свидетельствует о патогенетических изменениях при сочетании БА с наиболее метаболически значимым заболеванием: уменьшение выраженности аллергического компонента воспаления и его замена на аутоиммунный, который является более агрессивным.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ожирение, сахарный диабет II типа, клеточный и гуморальный иммунитет.

UDC 616.248:616.379-008.64-056.257:612.017.1

**Mechanisms of Immune Inflammation Formation in Bronchial Asthma, Combined with Metabolically Important States: Obesity or Diabetes Mellitus Type II**  
**Yeryomenko G.**

**Abstract.** *The aim:* To conduct the study of the formation mechanisms of immune inflammation in patients with asthma, asthma-associated obesity, and asthma in association with type II diabetes mellitus (DM).

*Materials and methods:* 155 patients who were divided into 3 groups – with BA – I group (32), asthma and obesity – II group (52), asthma and DM type II – III group (71) were examined. In all patients the parameters of cellular and humoral immunity phagocytic activity of neutrophils were studied.

*Results.* In patients with asthma, asthma, asthma and obesity, asthma associated with type II DM indicates the formation of a deficiency in the cellular immunity, the severity of which was most significant in patients with

asthma associated with type 2 DM. All patients had dysfunction of phagocytic cells, which was most significant in asthma associated with type II DM.

In patients with asthma and asthma, combined with obesity, activation of nonspecific and specific components of the humoral immune response was noted. In patients with asthma associated with type 2 diabetes, the lack of specificity with a decrease in IgE is observed with the strain of nonspecific immunity. The increase in the level of lymphocytic antibodies in the blood of patients with asthma associated with obesity and asthma associated with type 2 diabetes, along with a decrease in the total number of circulated immune complexes (CIC), indicates the formation of an autoimmune component of inflammation in the comorbidity of asthma and obesity, and may adversely affect changes in cellular unit of immunity.

*Conclusions:* The decrease in IgE level in patients with asthma associated with type II diabetes, along with an increase in the number of lymphocyte autoantibodies, indicates pathogenic changes in the combination of asthma with the most metabolically significant disease: a decrease in the severity of the allergic component of inflammation and its replacement by an autoimmune, which is more aggressive.

**Keywords:** asthma, obesity, diabetes mellitus type II, cellular and humoral immunity.

Стаття надійшла 10.08.2017 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*