

На правах рукописи



**Пашкевич Александр Владимирович**

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ  
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА, РЕЦЕПТОРА  
ГЛЮКАГОНА, ЛЕПТИНА И ЕГО РЕЦЕПТОРА  
У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Чита-2024**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель**

доктор медицинских наук, профессор

**Серебрякова Ольга Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

**Друк Инна Викторовна** – доктор медицинских наук, доцент.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования

**Невзорова Вера Афанасьевна** – доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор института терапии и инструментальной диагностики

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск

Защита диссертации состоится «11» марта 2025 года в   <sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, <https://chitgma.ru>

Автореферат разослан «  » \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

д.м.н., доцент

Мироманова Наталья Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Бронхиальная астма (БА) и сахарный диабет 2 типа (СД 2) на текущий момент занимают лидирующее место среди важнейших проблем всемирного здравоохранения [Roglic G. 2016; GINA Main Report, 2023]. Рост заболеваемости БА и СД 2 продолжается как в России, так и во всем мире [И.И. Дедов, 2022; GINA Main Report, 2023]. Высокий уровень инвалидизации населения и смертности от этих заболеваний остается весьма актуальной проблемой. Закономерно, что количество больных с сочетанием данных заболеваний также увеличивается. Комбинация сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы встречается у 8,5% в популяции [O. Papaioannou et al., 2014]. У пациентов с бронхиальной астмой коморбидность изменяет ее течение, утяжеляет состояние пациентов и ухудшает прогноз [А.Н. Стафеев, 2020]. Понимание вклада генетического полиморфизма оксида азота, глюкогона, лептина в течение БА и СД 2 представляет научный интерес в аспекте изучения мультиморбидности и может иметь клиническое значение для персонализированной фармакотерапии. Исследование генетических предикторов, связанных с увеличенной вероятностью возникновения заболевания, может позволить предложить меры профилактического воздействия по предотвращению тяжелых последствий заболеваний.

**Степень разработанности темы исследования.** Существенный вклад в изучение коморбидности СД 2 и БА внесли ряд отечественных и зарубежных ученых. В работах В.А. Иванова (2014) описаны нарушения функционирования системы интерлейкинов при сочетании сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы. СД 2 типа может оказывать влияние на клинико-патогенетические особенности БА, как было выявлено В.А. Ивановым вместе с соавторами. А.Н. Стафеев и соавторы (2020) изучали варианты генетических полиморфизмов NO синтазы у пациентов с бронхиальной астмой и другими коморбидными состояниями, в том числе при сахарном диабете. О.М. Урясьев и соавторы (2015) изучали генетические факторы в развитии БА, а именно значение синтазы оксида азота. Ю.А. Сорокина (2014) изучала полиморфизмы гена эндотелиальной синтазы оксида азота и СД 2 типа. Л.М. Огородова (2011) исследовала роль полиморфизма генов NO-синтазы в формировании бронхиальной астмы. Г.Н. Варварина и соавторы (2019) изучали обструктивные заболевания легких и нарушения углеводного обмена. R.M. Torres (2021) описывает особенности взаимосвязей между БА и СД 2 типа и их влияние на контроль астмы. N.T. Mueller (2013) исследовал риск возникновения сахарного диабета 2 типа при бронхиальной астме. Работа T.D. Wu (2019) посвящена аспектам взаимосвязи обострений БА у больных сахарным диабетом 2 типа. При этом крайне мало работ отражают особенности клинического течения заболеваний в зависимости от наличия генетических факторов в случае коморбидности СД и БА.

**Цель исследования:** изучить клинические, лабораторно-инструментальные и генетические особенности у пациентов с коморбидным сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа, а также разработать модель прогнозирования вероятности неконтролируемого течения бронхиальной астмы при наличии сахарного диабета 2 типа.

### **Задачи исследования**

1. Оценить клинико-лабораторные и инструментальные особенности сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа.
2. Провести анализ полиморфизмов G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота, Asn363Ser в гене рецептора глюкагона, Arg223Gln в гене рецептора лептина, G2548A в гене лептина у пациентов с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа.
3. Изучить ассоциацию полиморфизмов гена эндотелиальной синтазы оксида азота, гена к рецептору глюкагона, гена лептина и рецептора к нему с клинико-лабораторными и инструментальными данными сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа.
4. С учетом клинических, лабораторных, инструментальных и генетических параметров пациентов разработать прогностическую модель риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы при наличии сахарного диабета 2 типа.

### **Научная новизна**

Впервые установлена распространённость полиморфизма гена синтазы оксида азота NOS3 (G894T) и полиморфизмов Asn363Ser гена к рецептору глюкагона GCGR, G2548A в гене лептина LEP, Arg223Gln в гене рецептора к лептину LEPR, а также клинико-лабораторные и инструментальные особенности у пациентов с сочетанным течением бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа.

Впервые установлена ассоциация полиморфизмов G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота, Asn363Ser в гене рецептора глюкагона, Arg223Gln в гене рецептора лептина, G2548A в гене лептина с недостижением целевого уровня глюкозы в крови натощак, сниженными параметрами функции внешнего дыхания и плохим контролем бронхиальной астмы у пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы.

Изучен вклад полиморфизмов G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота, Asn363Ser в гене рецептора глюкагона, Arg223Gln в гене рецептора лептина, G2548A в гене лептина в увеличении встречаемости сахарного диабета 2 типа у пациентов с бронхиальной астмой.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выявленные результаты исследования позволяют расширить понимание о влиянии генетических факторов на сочетанное течение сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы, а также на их клинические проявления, ответственные за обострение бронхиальной астмы и декомпенсацию сахарного диабета.

Определение полиморфизмов G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота, Asn363Ser в гене рецептора глюкагона, Arg223Gln в гене рецептора лептина, G2548A в гене лептина позволит выявить лиц из группы высокого риска развития данной мультиморбидности.

Разработана математическая модель, позволяющая на основании учета таких предикторов, как возраст, индекс массы тела, показатель функции внешнего дыхания ОФВ1, уровень глюкозы крови натощак и генотипов полиморфизма G894T гена NOS3, прогнозировать вероятность неконтролируемого течения бронхиальной астмы при наличии сахарного диабета 2 типа.

## **Методология и методы исследования**

Проведено комплексное продольное исследование 240 пациентов с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа. В работе использовались клинико-лабораторные, генетические, инструментальные и статистические методы исследования.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Коморбидность бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа характеризуется тяжелым течением и плохим контролем бронхиальной астмы, пониженными параметрами при исследовании функции внешнего дыхания и недостижением целевого значения глюкозы крови натощак.

2. G-аллель полиморфизмов G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота, Asn363Ser гена рецептора глюкагона, Arg223Gln гена рецептора лептина, G2548A гена лептина связан с увеличенной частотой встречаемости коморбидности сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы. G-аллель полиморфизмов гена NOS3 (G894T), гена лептина (G2548A), гена рецептора лептина (Arg223Gln) ассоциирован с недостижением целевого уровня глюкозы крови натощак, с пониженным параметром функции внешнего дыхания ОФВ1 и плохим контролем бронхиальной астмы.

3. Комплексная оценка клинических, лабораторных, инструментальных показателей и генетических предикторов позволяет повысить точность прогнозирования вероятности неконтролируемого течения бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности полученных результатов обеспечивается достаточным количеством исследуемых, оптимальным количеством диагностических исследований и применением современных методов статистического анализа.

Автором лично разработан дизайн исследования, определены цель и задачи. Выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме. Проведена стратификация пациентов согласно выбранным критериям включения и исключения, проведено полное клиническое, генетическое, лабораторно-инструментальное обследование больных. Самостоятельно проведен статистический анализ данных, написание глав диссертации, формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

Основные результаты работы доложены на 9-й Межрегиональной научно-практической конференции «Современные достижения эндокринологии врачу терапевту», посвященной 70-летию Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2022), XXII научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2023), XII съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2024).

Полученные результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс отделения пульмонологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Чита, Забайкальский край), в учебный процесс кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 4 статьи в изданиях, входящих в перечень, определенный Высшей аттестационной комиссией

при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 148 страницах машинописного текста, иллюстрирована 42 таблицами и 5 рисунками. Состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 240 источников, в том числе 42 отечественных и 198 зарубежных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол №117 от 10.11.2021 г.). Исследование включало отбор пациентов на основе критериев включения и исключения, после чего проводилась оценка клинических данных, лабораторных показателей, инструментальное и генетическое исследование.

*Критерии включения в исследование:* подписанное добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании, возраст пациентов в диапазоне от 40 до 60 лет со стажем заболевания БА и СД 2 типа более 5 лет, диагноз «Бронхиальная астма», установленный пульмонологом согласно глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA, 2021 г.), диагноз «Сахарный диабет 2 типа», установленный эндокринологом в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД (2021 г.), пациенты европеоидной расы.

*Критерии исключения из исследования:* критические ошибки в технике ингаляционной терапии БА, период обострения БА, хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе, тяжелая эозинофильная БА, прием системных глюкокортикостероидов, декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний, острые соматические и инфекционные заболевания, тяжёлые нарушения функции почек и печени в анамнезе, курение, острые осложнения СД 2 типа в течение трёх месяцев до исследования, беременность.

В исследование включено 240 пациентов с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа. Для сравнительного анализа пациентов, включенных в исследование больные распределены в три группы, в каждой по 80 человек. Первая группа — пациенты с сочетанием БА и СД 2. Вторая группа пациенты с изолированной БА, третья группа — больные с изолированным СД 2. Группы сопоставимы по полу и возрасту.

Исследование включало: определение индекса массы тела (ИМТ); лабораторное исследование (общий анализ крови, глюкоза крови, HbA1C); оценку контроля БА, которую проводили с помощью вопросника по контролю над астмой (ACQ-5) и теста по контролю над астмой (ACT).

*Инструментальное исследование.* Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) осуществлялась с помощью спирометра с измерением исходных ОФВ1, ФЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ, МОС75, МОС50 и МОС25.

*Генетическое исследование* включало определение генетического полиморфизма (SNP) G894T гена NOS3, Asn363Ser гена GCGR, G2548A в гене LEP, Arg223Gln в гене LEPR методом ПЦР.

**Статистическая обработка полученных результатов** осуществлена с использованием программы SPSS Statistics 21.0. Описание выборки проводилось с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха. При попарном сравнении групп использовался критерий Манна–Уитни. Для сравнения относительных показателей качественных признаков (частот и долей) между двумя независимыми группами использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера. Для количественной оценки зависимости вероятности исхода от наличия фактора применялся показатель ОШ с 95% ДИ. Сравнение трёх и более несвязанных между собой групп по количественному признаку выполнялось с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и критерия Краскела–Уоллиса. Для сравнения частот генотипов и аллелей в группах использовали критерий  $\chi^2$ . Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Модель прогнозирования развития вероятности неконтролируемого течения БА у коморбидных пациентов с СД 2 типа составлена с использованием метода бинарной логистической регрессии и корреляционного анализа.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика исследуемых групп**

При анализе тяжести течения БА в группах выявлено более тяжелое течение БА у пациентов с СД 2 типа, исходя из нужного для контролирования симптомов и обострений объема терапии БА, что характеризуется выявленным различием между степенями базисной терапии БА. 3 степень базисной терапии превалирует в группе больных с изолированной БА 31 (39%), 4 степень преобладает у больных с сочетанием СД 2 типа и БА (60%,  $p=0,028$ ). При изучении характеристик углеводного обмена определено различие между уровнями глюкозы венозной крови натощак. Высокий уровень глюкозы выявлен у пациентов с сочетанием БА и СД 2 типа – 11,1 ммоль/л,  $p=0,021$ . Не выявлены различия в группах при определении уровня гликированного гемоглобина.

При анализе контроля БА в группах с помощью вопросника ACQ-5 и теста АСТ определено, что у пациентов с сочетанием БА и СД 2 контроль БА хуже, чем в группе у пациентов с изолированной БА. Результаты ACQ-5 в 1 группе 4,2 баллов, во 2 группе 0,9 баллов,  $p=0,034$ ; Результаты АСТ – 14 баллов в 1 группе и 23 балла во 2 группе,  $p=0,009$ . В дальнейшем через 6 месяцев у части пациентов ( $n=120$ ) проведена повторная оценка контроля БА в группах, где определено, что у пациентов с сочетанием БА и СД 2 по-прежнему контроль бронхиальной астмы был хуже, чем в группе у пациентов с изолированной БА. Результаты ACQ-5 в 1 группе 3,6 баллов, во 2 группе 0,8 баллов,  $p=0,002$ ; Результаты АСТ – 17 баллов в 1 группе и 23 балла во 2 группе,  $p=0,001$ .

При исследовании функции внешнего дыхания во 2 группе пациентов с бронхиальной астмой исходный параметр ОФВ1 – 79%, а у больных с сочетанием БА и СД 2 отмечается пониженный параметр показателя ОФВ1 – 52% ( $p=0,047$ ), что

свидетельствует о более выраженной бронхообструкции у данных пациентов. У пациентов с сочетанием БА и СД 2 также выявлены пониженные значения МОС75 – 63% ( $p=0,014$ ), МОС50 – 47% ( $p=0,022$ ), чем в группе с изолированной бронхиальной астмой МОС75 – 87%, МОС50 – 72%, что отображает нарушение проходимости на уровне средних и крупных бронхов.

**Ассоциация полиморфизмов G894T гена NOS3, Asn363Ser гена GCGR, G2548A в гене LEP, Arg223Gln в гене LEPR с клинико-лабораторными и инструментальными данными сочетанного течения БА и СД 2**

У пациентов всех групп обнаружено соответствие ожидаемому распределению частот генотипов изученных полиморфных вариантов гена NOS3 894G/T, Asn363Ser гена GCGR, G2548A в гене LEP, Arg223Gln в гене LEPR с учетом равновесия Харди – Вайнберга. Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов гена NOS3 894G/T, Asn363Ser гена GCGR, G2548A в гене LEP, Arg223Gln в гене LEPR представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распространённость генотипов и аллелей полиморфизмов NOS3 894G/T, Asn363Ser гена GCGR, G2548A в гене LEP, Arg223Gln в гене LEPR в исследуемых группах.

Генотип / Аллель	1 группа - БА + СД2 (n=80)	2 группа - БА (n=80)	3 группа - СД2 (n=80)	$\chi^2$ ; p
<b>894G/T гена NOS3</b>				
GG	52 (65%)	31 (39%)	28 (35%)	3,05 0,016
GT	23 (29%)	30 (37%)	34 (43%)	
TT	5 (6%)	19 (24%)	18 (22%)	
G	127 (80%)	92 (58%)	70 (44%)	4,12 0,23
T	33 (20%)	68 (42%)	90 (56%)	
Соответствие равновесию Харди- Вайнберга	$\chi^2 = 2,13$ $p = 0,01$	$\chi^2 = 1,21$ $p = 0,03$	$\chi^2 = 3,014$ $p = 0,13$	
<b>Asn363Ser гена GCGR</b>				
AA	52 (65%)	40 (50%)	42 (52%)	3,76 0,002
AS	22 (28%)	38 (48%)	36 (46%)	
SS	6 (7%)	2 (2%)	2 (2%)	
A	126 (79%)	118 (74%)	120 (75%)	2,88 0,019
S	34 (21%)	42 (26%)	40 (25%)	
Соответствие равновесию Харди- Вайнберга	$\chi^2 = 2,12$ $p = 0,001$	$\chi^2 = 2,877$ $p = 0,02$	$\chi^2 = 3,02$ $p = 0,8$	
<b>G2548A гена LEP</b>				
GG	58 (73%)	34 (42%)	29 (36%)	4,12 0,037
GA	13 (16%)	32 (40%)	36 (45%)	
AA	9 (11%)	14 (18%)	15 (19%)	
G	129 (80%)	100 (62%)	94 (58%)	3,16 0,011
A	31 (20%)	60 (38%)	66 (42%)	
Соответствие равновесию Харди- Вайнберга	$\chi^2 = 1,78$ $p = 0,01$	$\chi^2 = 1,11$ $p = 0,32$	$\chi^2 = 1,01$ $p = 0,63$	
<b>Arg223Gln гена LEPR</b>				
GG	52 (65%)	31 (39%)	34 (42%)	3,12 0,03
GA	20 (25%)	26 (33%)	31 (39%)	
AA	8 (10%)	23 (28%)	15 (19%)	
G	124 (77%)	88 (55%)	99 (62%)	3,15 0,01
A	36 (23%)	72 (45%)	61 (38%)	
Соответствие равновесию Харди- Вайнберга	$\chi^2 = 1,72$ $p = 0,01$	$\chi^2 = 1,09$ $p = 0,3$	$\chi^2 = 1,01$ $p = 0,6$	

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, тест  $\chi^2$ .



Группы пациентов имеют различия по распределению аллелей и генотипов. При исследовании полиморфизма 894 G/T гена NOS3 увеличение частоты встречаемости G-аллеля обнаружено при сравнении 1 группы (БА и СД 2), с группами, где присутствуют только БА или только СД 2. Анализ частот распределения показал, что наличие G-аллеля полиморфизма NOS3 894G/T увеличивает частоту встречаемости коморбидности БА и СД 2 типа в 1,3 раза по сравнению со случаями, когда присутствует только БА или только СД 2 (OR = 1,38, 95% CI: 0,98 – 3,55). При анализе полиморфизма Asn363Ser гена GCGR, сравнивая 1 коморбидную группу со 2 и 3 группами, выявлено увеличение частоты встречаемости A-аллеля в 1 группе. Согласно данным о распределении частот, A-аллель полиморфизма Asn363Ser увеличивает вероятность сочетания БА и СД 2 типа в 0,4 раза по сравнению с случаями изолированной БА и СД 2 типа (OR = 0,37, 95% CI: 0,23 – 1,24). Анализируя полиморфизм G2548A в гене LEPR при сравнении между 1 группой (БА+ СД2) с группами с изолированными заболеваниями, выявлено увеличение частоты G-аллеля в 1 группе. Эти результаты указывают на то, что встречаемость сочетания БА и СД 2 типа увеличивается в 1,9 раза при наличии G-аллеля полиморфизма G2548A по сравнению с случаями изолированной БА и изолированным СД 2 типа (OR = 1,89, 95% CI: 0,86 – 2,11). В результате исследования полиморфизма Arg223Gln в гене LEPR выявлено увеличение частоты G-аллеля при сравнении 1 коморбидной группы с группами с изолированными заболеваниями. Данные о распределении частот свидетельствуют о том, что G-аллель полиморфизма Arg223Gln увеличивает вероятность сочетания БА и СД 2 типа в 1,8 раза по сравнению с изолированной БА и изолированным СД2 (OR = 1,79, 95% CI: 0,82 – 2,16).

В группах 1 и 2 проведен анализ влияния полиморфизма 894G/T на ФВД у пациентов с БА, причем пациенты были разделены в зависимости от генотипа (рисунок 1).

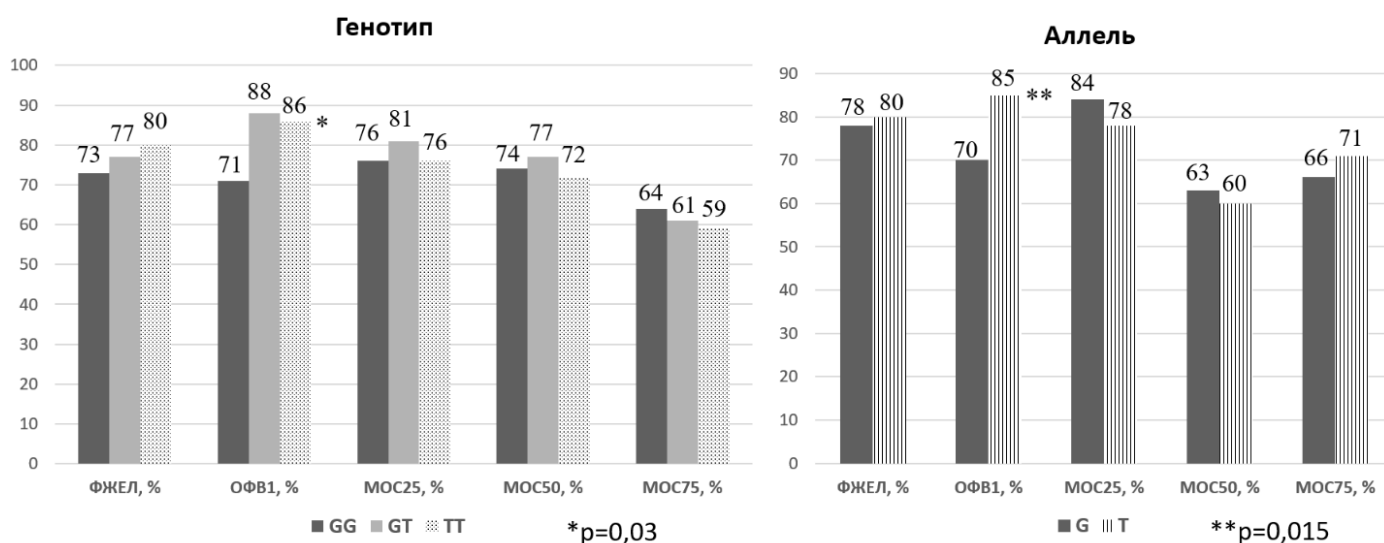


Рисунок 1. Исходные показатели ФВД (Me), % от должных значений у пациентов с БА в зависимости от генотипа 894G/T гена NOS3

Примечание: p – уровень значимости различий между группами

Влияние генотипа 894G/T на функцию внешнего дыхания оказалось статистически значимым для ОФВ1: генотип GG чаще встречался у пациентов с более низкими параметрами показателя ОФВ1. Пациенты 1 и 2 группы были отдельно разделены в зависимости от выявленного генотипа и показателя ОФВ1 функции внешнего дыхания (таблица 2).

Таблица 2

Показатели ОФВ1 в зависимости от генотипа 894G/T гена NOS3 (Me (Q1-Q3))

Генотип/Аллель	1 группа БА + СД2	2 группа БА	p
GG	65 [61; 76]	83 [77; 89]	0,018
GT	75 [61; 80]	78 [67; 88]	0,206
TT	74 [67; 84]	72 [69; 82]	0,109
G	66 [61; 76]	78 [70; 87]	0,021
T	70 [62; 81]	74 [68; 82]	0,654

Примечание: p – уровень значимости различий между группами

G аллель чаще встречался у пациентов с сочетанием БА и СД 2 типа с низкими параметрами показателя ОФВ1. Проведен анализ влияния генотипа 894G/T гена синтазы оксида азота NOS3 на значения показателя глюкозы венозной крови натощак. Пациенты разделены на группы в зависимости от выявленного генотипа (рисунок 2).

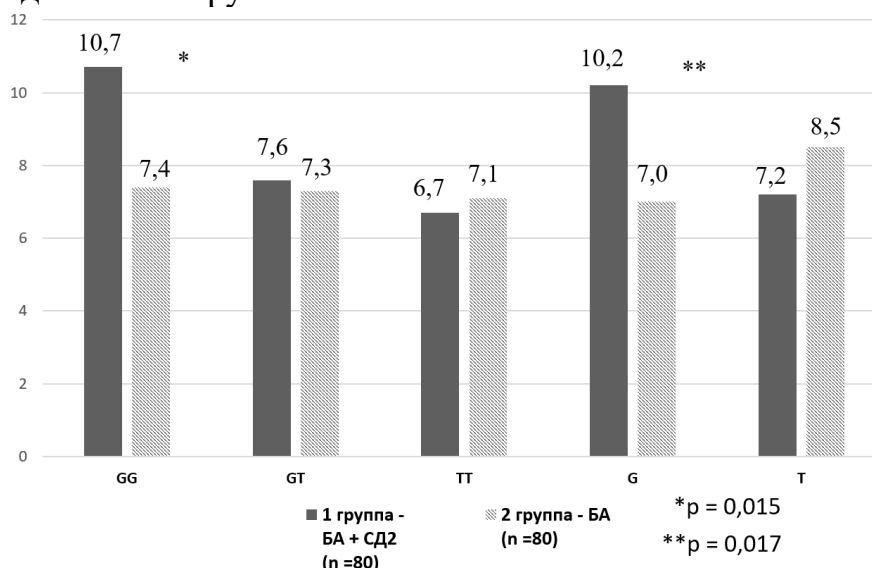


Рисунок 2. Значения показателей глюкозы венозной крови натощак (Me), ммоль/л в зависимости от генотипа 894G/T гена NOS3 в исследуемых группах

Примечание: p – уровень значимости различий между группами

При исследовании ассоциации генотипа 894G/T гена NOS3 и показателей углеводного обмена найдена ассоциация генотипа GG с высокими показателями глюкозы венозной крови натощак в 1 группе. Произведен анализ влияния генотипа 894G/T гена NOS3 на показатели оценки контроля БА в баллах по вопроснику ACQ-

5 и тесту АСТ. Для этого пациенты разделены на группы в зависимости от выявленного генотипа (таблица 3).

Таблица 3

Показатели оценки контроля БА в баллах по вопроснику АСQ-5 и по тесту АСТ в зависимости от генотипа 894G/T гена NOS3 (Me (Q1-Q3))

Генотип/ Аллель	Вопросник АСQ-5			тест АСТ		
	1 группа- БА+СД2	2 группа - БА	р	1 группа- БА+СД2	2 группа - БА	р
GG	4,3 [2,9; 5,2]	1,5 [0,4; 1,5]	0,02	12 [11; 18]	22 [16; 25]	0,04
GT	3,7 [2,9; 5,2]	4,2 [3,3; 2,6]	0,5	17 [12; 20]	20 [17; 25]	0,1
TT	5,3 [4,1; 6,0]	4,9 [3,6; 5,5]	0,67	16 [18; 19]	18 [15; 22]	0,09
G	4,1 [2,1; 5,4]	1,7 [1,3; 2,5]	0,01	13 [12; 17]	22 [18; 25]	0,01
T	4,7 [3,2; 5,7]	5,3 [4,1; 5,5]	0,9	16 [13; 18]	18 [12; 24]	0,5

Примечание: р - уровень значимости различий между группами, вопросник по контролю над астмой - АСQ-5, тест по контролю над астмой - АСТ.

В результате анализа генотипов 894G/T установлено, что у пациентов с сочетанным течением СД 2 и БА наблюдается повышенная частота генотипа GG, который связан с плохим контролем БА.

Влияние генотипа Asn363Ser на функцию внешнего дыхания и показатели углеводного обмена оказалось статистически не значимым. Выполнен анализ влияния генотипа Asn363Ser гена GCGR на показатели оценки контроля БА в баллах по вопроснику АСQ-5 и тесту АСТ. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Показатели оценки контроля БА в баллах по вопроснику АСQ-5 по тесту АСТ в зависимости от генотипа Asn363Ser гена GCGR (Me (Q1-Q3))

Генотип/ Аллель	Вопросник АСQ-5			тест АСТ		
	1 группа- БА+СД2	2 группа - БА	р	1 группа- БА+СД2	2 группа - БА	р
AA	4,1 [2,8; 5,2]	3,8 [2,4; 5,5]	0,04	19 [12; 22]	22 [19; 24]	0,8
AS	3,4 [2,7; 5,3]	3,9 [3,3; 4,6]	0,3	17 [14; 20]	20 [17; 24]	0,1
SS	5,1 [4,3; 5,9]	1,2 [0,5; 3,8]	0,02	11 [13; 24]	18 [14; 22]	0,015
A	4,2 [2,9; 5,7]	3,9 [3,4; 5,6]	0,1	18 [12; 18]	24 [17; 24]	0,1
S	3,1 [2,4; 4,7]	1,3 [0,7; 3,9]	0,034	12 [10; 19]	19 [13; 24]	0,03

Примечание: р - уровень значимости различий между группами, вопросник по контролю над астмой - АСQ-5, тест по контролю над астмой - АСТ.

У коморбидных пациентов носителей генотипа SS по полиморфизму Asn363Ser гена GCGR бронхиальная астма контролировалась хуже.

Проведен анализ влияния полиморфизма G2548A гена лептина на функцию внешнего дыхания у пациентов с БА в 1 и 2 группе, где пациенты были разделены в зависимости от выявленного генотипа (рисунок 3).

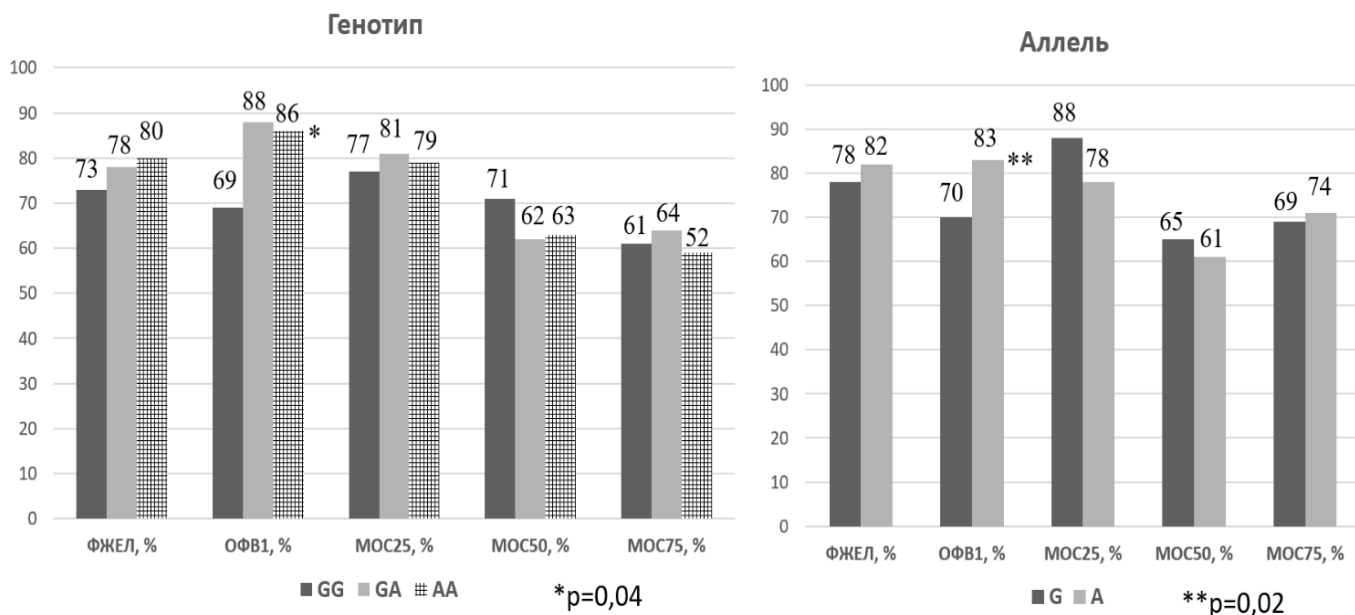


Рисунок 3. Исходные показатели ФВД (Me), % от должных значений у пациентов с БА в зависимости от генотипа G2548A гена LEP

Примечание: p – уровень значимости различий между группами

Влияние генотипа G2548A на ФВД оказалось статистически значимым для ОФВ1: генотип GG чаще встречался у пациентов с более низкими параметрами показателя ОФВ1, что свидетельствует о более выраженной бронхообструкции для данного генотипа. Также пациенты 1 и 2 группы были разделены в зависимости от выявленного генотипа и показателя ОФВ1 функции внешнего дыхания (таблица 5).

Таблица 5

Показатели ОФВ1, % от должных значений в зависимости от генотипа G2548A гена LEP (Me (Q1-Q3))

Генотип/Аллель	1 группа БА + СД 2	2 группа БА	p
GG	67 [61; 75]	86 [79; 91]	0,012
GA	75 [61; 82]	79 [82; 92]	0,3
AA	76 [63; 80]	73 [68; 81]	0,1
G	66 [62; 78]	79 [74; 91]	0,083
A	74 [61; 82]	75 [67; 82]	0,6

Примечание: p – уровень значимости различий между группами

Выявлено, что G аллель чаще встречался у пациентов с более низкими параметрами показателя ОФВ1 у пациентов с сочетанием БА и СД 2 типа. Проведен анализ влияния генотипа G2548A гена LEP на значения показателя глюкозы венозной крови натощак (рисунок 4).

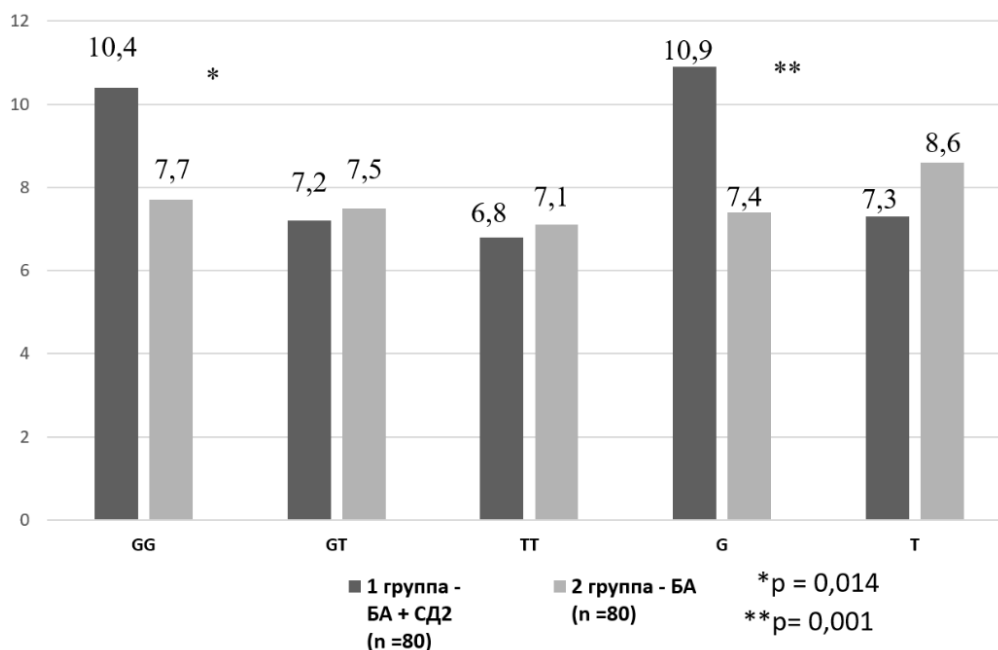


Рисунок 4. Значения показателей глюкозы венозной крови натощак (Me), ммоль/л в зависимости от генотипа G2548A гена LEP в исследуемых группах  
Примечание: p – уровень значимости различий между группами

При исследовании ассоциации генотипа G2548A гена лептина и показателей глюкозы венозной крови натощак найдена ассоциация генотипа GG с высокими показателями глюкозы венозной крови натощак ( $p = 0,014$ ), однако ассоциация с HbA1C статистически не выявлена. Произведен анализ влияния генотипа G2548A гена лептина на показатели оценки контроля БА в баллах по вопроснику ACQ-5 и тесту АСТ (таблица 6).

Таблица 6

Показатели оценки контроля БА в баллах по вопроснику ACQ-5 и по тесту АСТ в зависимости от генотипа G2548A гена LEP (Me (Q1-Q3))

Генотип/ Аллель	Вопросник ACQ-5			тест АСТ		
	1 группа- БА+СД2	2 группа - БА	p	1 группа- БА+СД2	2 группа - БА	p
GG	4,1 [2,8; 5,1]	0,8 [0,5; 1,5]	0,018	14 [12; 18]	22 [19; 25]	0,011
GA	3,4 [2,9; 5,2]	4,2 [3,3; 2,8]	0,3	18 [12; 20]	20 [17; 25]	0,1
AA	5,2 [4,1; 6,1]	4,9 [7,6; 5,5]	0,5	17 [15; 18]	18 [20; 22]	0,09
G	4,1 [2,8; 5,4]	1,7 [1,4; 2,6]	0,01	16 [11; 19]	24 [16; 25]	0,03
A	4,7 [3,2; 5,8]	5,1 [4,9; 5,9]	0,9	17 [13; 19]	18 [15; 24]	0,4

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, вопросник по контролю над астмой - Asthma Control Questionnaire (ACQ-5), тест по контролю над астмой - Asthma Control Test (ACT).

В группе пациентов с комбинацией БА и СД 2 обнаружено, что увеличенная частота генотипа GG связана с плохим контролем БА.

Исследован анализ влияния полиморфизма Arg223Gln гена LEPR на ФВД у пациентов с бронхиальной астмой в 1 и 2 группе (рисунок 5).

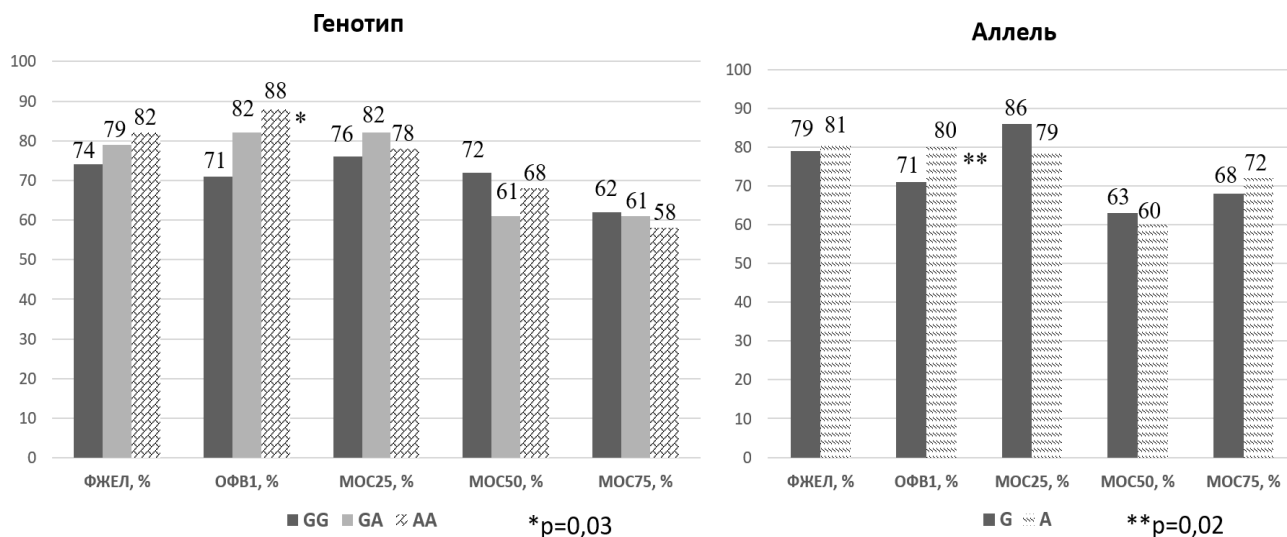


Рисунок 5. Исходные показатели ФВД (Me), % от должных значений у пациентов с БА в зависимости от генотипа Arg223Gln гена LEPR

Примечание: p – уровень значимости различий между группами

Влияние генотипа Arg223Gln на функцию внешнего дыхания оказалось статистически значимым для ОФВ1: генотип GG чаще встречался у пациентов с низкими параметрами показателя ОФВ1, что свидетельствует о более выраженной бронхообструкции для данного генотипа. Также пациенты 1 и 2 группы были разделены в зависимости от выявленного генотипа и показателя ОФВ1 функции внешнего дыхания (таблица 7).

Таблица 7

Показатели ОФВ1, % от должных значений в зависимости от генотипа Arg223Gln гена LEPR (Me (Q1-Q3))

Генотип/Аллель	1 группа - БА + СД2	2 группа - БА	p
GG	69 [62; 76]	84 [78; 92]	0,019
GA	77 [61; 82]	79 [67; 90]	0,206
AA	75 [65; 83]	73 [68; 81]	0,109
G	67 [62; 78]	79 [73; 92]	0,011
A	72 [66; 82]	74 [69; 83]	0,654

Примечание: p – уровень значимости различий между группами

Выявлено что G аллель чаще встречался у пациентов с более низкими параметрами показателя ОФВ1 у пациентов с сочетанием БА и СД 2 типа. Проведен анализ влияния генотипа Arg223Gln гена рецептора лептина на показатели глюкозы венозной крови натощак. Пациенты разделены на группы в зависимости от выявленного генотипа (рисунок 6).

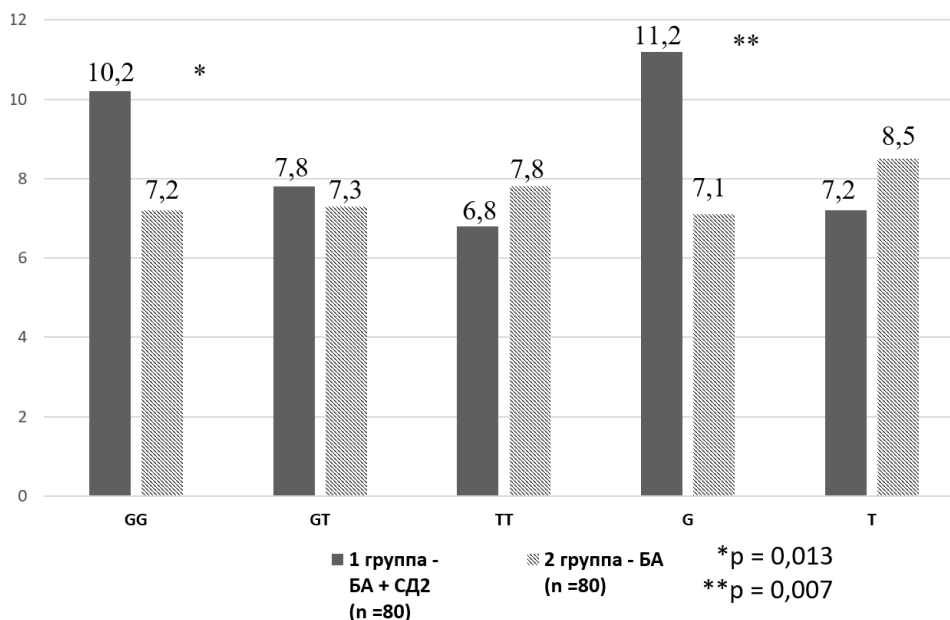


Рисунок 6. Значения показателей глюкозы венозной крови натощак (Me), ммоль/л в зависимости от генотипа Arg223Gln гена LEPR в исследуемых группах  
Примечание: p – уровень значимости различий между группами

При исследовании ассоциации генотипа Arg223Gln гена рецептора лептина и показателей углеводного обмена найдена ассоциация генотипа GG с высокими показателями глюкозы венозной крови натощак. Произведен анализ влияния генотипа Arg223Gln гена LEPR на показатели оценки контроля БА в баллах по вопроснику ACQ-5 и тесту АСТ (таблица 8).

Таблица 8

Показатели оценки контроля БА в баллах по вопроснику ACQ-5 и по тесту АСТ в зависимости от генотипа Arg223Gln гена LEPR (Me (Q1-Q3))

Генотип/Аллель	Вопросник ACQ-5			тест АСТ		
	1 группа- БА+СД2	2 группа - БА	p	1 группа- БА+СД2	2 группа - БА	p
GG	4,2 [2,9; 5,2]	0,9 [0,4; 1,5]	0,023	13 [12; 18]	22 [19; 25]	0,001
GA	3,6 [2,9; 5,2]	4,1 [3,3; 2,6]	0,343	18 [12; 20]	20 [16; 25]	0,1
AA	5,1 [4,1; 6,0]	4,9 [7,6; 5,5]	0,678	17 [18; 19]	19 [15; 22]	0,09
G	4,1 [2,8; 5,2]	1,8 [1,4; 2,5]	0,018	15 [12; 18]	23 [18; 25]	0,008
A	4,8 [3,2; 5,7]	5,2 [4,9; 5,6]	0,965	16 [13; 19]	19 [14; 24]	0,32

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, вопросник по контролю над астмой -ACQ-5, тест по контролю над астмой - АСТ.

В группе пациентов с сочетанием БА и СД 2 типа обнаружено, что генотип GG гена рецептора лептина Arg223Gln связан с плохим контролем БА.

**Прогнозирование риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа с учетом клинических, лабораторно-инструментальных и генетических параметров.**

Для прогнозирования риска развития неконтролируемого течения БА у пациентов с сахарным диабетом 2 типа была использована бинарная логистическая регрессия для создания прогностической модели. Рассмотрено 20 показателей в качестве предикторов неконтролируемого течения БА, и они были предварительно протестированы на корреляционные взаимосвязи. Переменные с высокой корреляцией ( $r > 0,9$ ) не включались в анализ. Факторы, влияющие на риск развития неконтролируемого течения БА, были определены методом пошагового исключения. Среди них – возраст, уровень глюкозы крови натощак, индекс массы тела и значение параметра ОФВ1. Также были выявлены генотип GG полиморфизма G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота и аллель G полиморфизма G894T, наличие генотипа GG полиморфизма гена лептина G2548A и аллеля G, а также генотип GG полиморфизма гена рецептора лептина Arg223Gln и аллель G этого полиморфизма.

В окончательную модель включены факторы ( $p$  Вальда  $< 0,05$ ): возраст, индекс массы тела, уровень глюкозы крови натощак, значение параметра ОФВ1, наличие генотипа GG полиморфизма G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота. Специфичность составляет 98,1%, чувствительность способа – 59,2%. Отрицательная предсказуемая ценность равна 92,0%, а положительная предсказуемая ценность – 78,0%. Данная математическая модель демонстрирует высокую достоверность, что подтверждается уровнем значимости  $p = 0,0018$  и итоговым уравнением бинарной логистической регрессии  $\chi^2 = 38,322$  для 14 степеней свободы. Итоговое уравнение риска развития ( $p$ ) неконтролируемого течения бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-67.528 + 0.624a + 0.231b - 0.121c + 3.51x + 5.121y)}}$$

где  $p$  – коэффициент риска развития неконтролируемого течения БА

$a$  – возраст в годах,

$b$  – ИМТ в  $\text{кг}/\text{м}^2$ ,

$c$  – показатель функции внешнего дыхания ОФВ1, % от должных значений,

$x$  – уровень глюкозы крови натощак в  $\text{ммоль}/\text{л}$ ,

$y$  – наличие генотипа GG полиморфизма G894T гена NOS3: 0 – при отсутствии, 1 – при наличии;

$e$  – математическая константа: численное значение  $e \approx 2,72$ .

У пациентов с СД 2 типа и БА имеется повышенный риск неконтролируемого течения бронхиальной астмы при показателе  $p > 0,5$ , а при значениях  $p < 0,5$  вероятность ниже. Оценка адекватности модели с помощью ROC-анализа: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,8 ( $p = 0,006$ ) (рисунок 7).



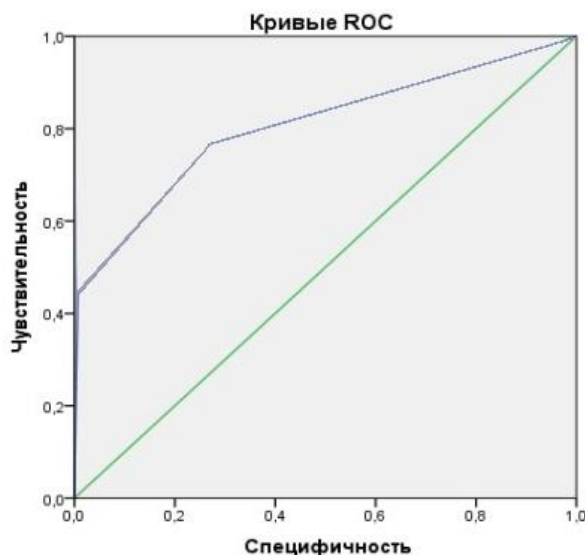


Рисунок 7. График ROC-кривой для модели бинарной логистической регрессии, прогнозирующей риск развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Данная модель позволяет прогнозировать риск развития неконтролируемого течения БА у коморбидных пациентов с СД 2 типа.

### ВЫВОДЫ

1. Пациенты с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа характеризуются более тяжёлым течением бронхиальной астмы ( $p=0,028$ ) и недостижением целевого уровня глюкозы в крови натощак (11,1 ммоль/л,  $p = 0,021$ ). Параметры функции внешнего дыхания у них снижены (ОФВ1-52%,  $p=0,047$ ; МОС50-47%,  $p=0,022$ ; МОС75-63%,  $p=0,014$ ), а контроль бронхиальной астмы хуже (АСQ 5–3,6 балла,  $p=0,002$ ; АСТ 17 баллов,  $p=0,001$ ).
2. У коморбидных пациентов G-аллель полиморфизма G894T гена NOS3 ассоциирован с увеличенной частотой сочетания сахарного диабета 2 типа с бронхиальной астмой (ОШ = 1,38, 95% ДИ: 0,98 – 3,55), недостижением целевого значения глюкозы крови натощак (10,2 ммоль/л,  $p = 0,01$ ), пониженным параметром функции внешнего дыхания ОФВ1 (66%,  $p=0,02$ ) и плохим контролем бронхиальной астмы (АСQ 5–4,1 балла,  $p = 0,01$ ; АСТ – 13 баллов,  $p = 0,01$ ).
3. Коморбидные пациенты с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа показывают высокую частоту обнаружения A-аллеля полиморфизма Asn363Ser гена GCGR ( $p = 0,001$ ). A-аллель ассоциируется с увеличенной частотой встречаемости сахарного диабета 2 типа у пациентов с бронхиальной астмой (ОШ = 0,37, 95% ДИ: 0,23–1,24) и плохим контролем БА (АСQ 5–5,1 балла,  $p = 0,02$ ; АСТ – 11 баллов,  $p = 0,01$ ).
4. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа и бронхиальной астмой имеют высокую частоту G-аллеля полиморфизма G2548A гена лептина ( $p = 0,001$ ). G-аллель связан с увеличенной частотой встречаемости сахарного диабета 2 типа у пациентов с бронхиальной астмой (ОШ = 1,89, 95% ДИ: 0,86–2,11), недостижением целевого значения глюкозы крови натощак (10,9 ммоль/л,  $p = 0,001$ ), пониженным параметром

функции внешнего дыхания ОФВ1 (66%,  $p = 0,04$ ) и плохим контролем бронхиальной астмы (АСQ 5–4,1 балла,  $p = 0,01$ ; АСТ – 16 баллов,  $p = 0,03$ ).

5. Коморбидные пациенты характеризуются высокой частотой встречаемости G-аллеля полиморфизма Arg223Gln гена рецептора лептина ( $p = 0,0019$ ). G-аллель ассоциирован с увеличенной частотой встречаемости сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы (ОШ = 1,79, 95% ДИ: 0,82–2,16), недостижением целевого значения глюкозы крови натощак (11,2 ммоль/л,  $p = 0,007$ ), пониженным параметром функции внешнего дыхания ОФВ1 (67%,  $p = 0,011$ ), а также плохим контролем бронхиальной астмы (АСQ 5-4,1 балла,  $p = 0,02$ ; АСТ – 15 баллов,  $p = 0,008$ ).

6. Предикторы, такие как возраст, ИМТ, показатель функции внешнего дыхания ОФВ1, уровень глюкозы крови натощак и генотип GG полиморфизма G894T гена NOS3, определяют риск неконтролируемого течения бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы при тяжелом течении бронхиальной астмы, недостижении целевого уровня глюкозы в крови натощак, сниженных показателях функции внешнего дыхания и плохом контроле бронхиальной астмы показано определение полиморфизма G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3).

2. При выявлении генотипа GG гена NOS3 полиморфизма G894T коморбидные пациенты нуждаются в консультации врачей пульмонолога и эндокринолога в виду высокого риска обострения бронхиальной астмы и декомпенсации сахарного диабета.

3. Для достижения лучшего контроля бронхиальной астмы у коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2 типа следует тщательнее обсудить вопрос эскалации базисной лекарственной ингаляционной терапии.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

#### **Публикации в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных**

#### **ВАК при Минобрнауки России:**

1. Пашкевич А.В. Анализ генетического полиморфизма лептина (G2548A) у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа / А.В. Пашкевич, О.В. Серебрякова. – DOI 10.17513/spno.33176 // Современные проблемы науки и образования : сетевое издание. – 2023. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33176> (дата обращения: 30.12.2023).
2. Пашкевич А.В. Клинико-лабораторные и инструментальные особенности сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа / А.В. Пашкевич, О.В. Серебрякова. – DOI 10.52485/19986173\_2023\_4\_49 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2023. – № 4. – С. 49-55. – URL: <https://www.zabmedvestnik.ru/jour/article/view/215> (дата обращения: 2.11.2024).
3. Пашкевич А.В. Полиморфизм гена NOS3 (G894T) у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа / А.В. Пашкевич, О.В. Серебрякова. – DOI 10.52485/19986173\_2024\_1\_75 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2024. – № 1. – С. 75-80. –

URL: <https://www.zabmedvestnik.ru/jour/article/view/11> (дата обращения: 2.11.2024).

4. Пашкевич А.В. Ассоциация полиморфизма Arg223Gln гена рецептора к лептину (LEPR) с клинико-лабораторными и инструментальными данными сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа / А.В. Пашкевич, О.В. Серебрякова. – DOI 10.34215/1609-1175-2024-2-42-46 // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2024. – № 2. – С. 42-46.

#### Публикации в прочих изданиях:

5. Pashkevich A.V. Clinical and instrumental characteristics of patients with asthma and diabetes type 2 / A.V. Pashkevich ; supervised by: O.V. Serebryakova, Yu.G. Solovieva // Медицина завтрашнего дня : материалы XXII научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, 18-21 апреля 2023 г., г. Чита / ответственный за выпуск Д.М. Серкин. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2023. – С. 446. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-54-5.
6. Пашкевич А.В. Ассоциация полиморфизма гена лептина (G2548A) с клинико-лабораторными и инструментальными данными сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2 типа / А.В. Пашкевич, О.В. Серебрякова // XII съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, 11-12 апреля 2024 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2024. – С. 82-86. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-60-6.

#### Список сокращений

БА	– Бронхиальная астма
БА + СД 2	– Сочетание БА и СД 2
ДИ, СИ	– Доверительный интервал
ИМТ	– Индекс массы тела
МОС25, МОС50 и МОС75	– Максимальные объемные скорости выдоха 25, 50 и 75% объема ФЖЕЛ
ОФВ1	– Объем форсированного выдоха за первую секунду
ОШ, ОР	– Отношения шансов
ПЦР	– Полимеразная цепная реакция
СД 2	– Сахарный диабет 2 типа
ФВД	– Функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	– Форсированная жизненная ёмкость лёгких
АСQ-5	– Вопросник по контролю над астмой Asthma Control Questionnaire 5
АСТ	– Тест по контролю над астмой - Asthma Control Test
GCCR	– Рецептор глюкагона
НbA1C	– Гликированный гемоглобин
LEP	– Лептин
LEPR	– Рецептор лептина
NOS3, eNOS	– Эндотелиальная синтаза оксида азота