

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ. ВАРИАНТЫ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ NO СИНТЕТАЗ

¹Стафеев А.Н., ¹Логвиненко Н.И., ²Мельник А.В., ²Астраков С.В.

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России), Новосибирск, e-mail: Alek-stafeev@yandex.ru;

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 25», Новосибирск, e-mail: a.v.melnik@list.ru

Распространенность коморбидных состояний среди пациентов с бронхиальной астмой в развитых странах с каждым годом увеличивается. Целью настоящего исследования явилась оценка структуры коморбидного фона среди пациентов с бронхиальной астмой, госпитализированных в стационар по поводу обострения. Проведен ретроспективный анализ 187 историй болезни пациентов с диагностированной бронхиальной астмой. Сопутствующие заболевания у госпитализированных пациентов с бронхиальной астмой регистрировались в 80,75% случаев. При этом одно коморбидное состояния встречалось у 33,16% пациентов, два – у 24,6%, три – у 14,44% и четыре коморбидных состояния – у 8,56%. Артериальная гипертензия являлась самой частой коморбидной патологией у пациентов с бронхиальной астмой. Частота выявления АГ при бронхиальной астме составила 65,7%, ишемической болезни сердца – 29,95%, сахарного диабета 2-го типа – 13,37%, хронической обструктивной болезни легких – 4,28%, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов – по 2,14%. Курение также оказалось достоверно связано с более высоким распространением коморбидной патологии – 50% против 75,5%. Среди пациентов с бронхиальной астмой 80% имели одно и более коморбидных состояний, при этом полиморбидный фон увеличивался с возрастом, а также достоверно был связан с курением. Лидирующую позицию среди сопутствующих заболеваний у пациентов с бронхиальной астмой занимает артериальная гипертензия. Вариант полиморфизма гена NOS3 786 C/T TT достоверно реже встречается в группе сочетания бронхиальной астмы и артериальной гипертензии, в то время как полиморфизм гена eNOS G894T не ассоциирован ни с одним из коморбидных состояний.

Ключевые слова: бронхиальная астма, артериальная гипертензия, ИБС, ожирение, коморбидность, ОНП.

BRONCHIAL ASTHMA AND COMORBID DISEASES. VARIANTS OF NO SYNTHETASES GENETIC POLYMORPHISMS

¹Stafeev A.N., ¹Logvinenko N.I., ²Melnik A.V., ²Astrakov S.V.

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, e-mail: Alek-stafeev@yandex.ru;

²City clinical hospital № 25, Novosibirsk, e-mail: a.v.melnik@list.ru

The prevalence of different comorbidities among patients with bronchial asthma in developed countries is increasing every year. The aim of this study is to assess the structure of comorbid background among patients with BA who were hospitalized for acute exacerbation. A retrospective analysis of 187 case histories of patients with diagnosed bronchial asthma was conducted. Concomitant diseases in patients with bronchial asthma were found in 80.75% of hospitalized patients. One comorbidity was observed in 33.16% of patients, two comorbidities – in 24.6%, three – in 14.44% and four comorbidities – in 8.56%. Arterial hypertension in our study was the most common comorbid pathology in patients with BA, and its prevalence was 65.7%, the prevalence of coronary heart disease was 29.95%, diabetes – 13.37%, chronic obstructive pulmonary disease – 4.28%, HIV and viral hepatitis – 2.14%. Smoking also turned out to be significantly associated with a higher prevalence of comorbid pathology – 50% versus 75.5%. Among patients with bronchial asthma, 80% of patients had one or more comorbid conditions, while the polymorbid background increased with age and was also significantly associated with smoking. The leading position among concomitant diseases in patients with asthma is arterial hypertension. The variant NOS3 786 C / T TT gene polymorphism was significantly less common in the combination group of bronchial asthma and arterial hypertension, while the eNOS G894T gene polymorphism was not associated with any of the comorbid conditions.

Keywords: bronchial asthma, arterial hypertension, IHD, obesity, comorbidity, SNP.

Бронхиальная астма представляет собой гетерогенное заболевание, которое характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. От астмы страдают

около 235 млн человек по всему миру. Частота астмы варьирует в диапазоне 1–18% населения в зависимости от региона проживания [1, 2, 3]. Усложняет проблему то, что у существенной части пациентов БА (20–30%) плохо поддается лечению, в том числе вследствие коморбидных состояний [1, 2, 4].

Термин «коморбидность» был предложен в 1970 г. американским врачом Алваном Фэйнштейном и определяется как возникновение дополнительного патологического состояния, которое существует или возникает на фоне текущей болезни [5]. Проблема коморбидности занимает все более значимое место в современной медицине и привлекает внимание исследователей всего мира [3, 6].

Бронхиальная астма патогенетически связана с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, метаболическими расстройствами, сахарным диабетом, заболеваниями, сопровождающимися реакцией гиперчувствительности первого типа, а также другими неаллергическими заболеваниями бронхолегочной системы. При бронхиальной астме наблюдается нарушение кислородного режима организма, уменьшаются скорость транспорта кислорода артериальной кровью и его потребление, что приводит к тканевой гипоксии и как следствие – к эндотелиальной дисфункции [7, 8]. Наличие дисфункции эндотелия, в свою очередь, является значимым фактором риска заболеваний сердечно-сосудистой системы, в особенности атеросклероза и артериальной гипертензии. Ожирение также чаще встречается среди пациентов с бронхиальной астмой и достоверно связано с худшим контролем заболевания. Кроме того, одышка, сопровождающая бронхиальную астму, часто значительно ограничивает физическую активность, способствует гиподинамии и прогрессированию ожирения, нарушению углеводного обмена, что является предиктором инсулинорезистентности с развитием сахарного диабета 2-го типа [1, 9].

Распространенность коморбидных состояний среди пациентов с бронхиальной астмой в развитых странах с каждым годом увеличивается. В Австралии более 60% пациентов пожилого возраста с астмой сообщали об артрите как о сопутствующей патологии, за которой следовали заболевания сердечно-сосудистой системы (20,1%) и сахарный диабет (16%). Среди пациентов всех возрастных групп гипертонией страдали почти 20% пациентов [10].

Согласно анализу регистра (РАСЕНР, Швеция), включающего 33 468 пациентов, страдающих бронхиальной астмой, наиболее распространенными коморбидными патологиями являлись вазомоторный ринит (25%), артериальная гипертензия (21%), тревожность и депрессия (20%), метаболические расстройства (12%), хроническая обструктивная болезнь легких (8%), сахарный диабет 2-го типа (6%), ишемическая болезнь сердца (6%), сердечная недостаточность (4%) [11].

В России согласно данным, полученным Э.С. Бельских с соавторами, в ретроспективном анализе среди пациентов, госпитализированных по поводу обострения бронхиальной астмы, наличие коморбидного фона в виде сопутствующих ИБС, ГБ, СД наблюдалось в 93,3% случаев. При этом распространенной сопутствующей патологией являлась гипертоническая болезнь (53,33%), почти треть госпитализированных также страдали от ишемической болезни сердца (30,59%), а в 9,4% случаев наблюдался сахарный диабет 2-го типа [12].

В настоящее время стремительно развивается персонифицированная медицина, основанная на генетической предрасположенности к мультифокальным заболеваниям, успехи которой связывают прежде всего с поиском однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с патологическими состояниями [5]. При поиске однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с повышенным риском развития бронхиальной астмы, было установлено, что одними из генов-кандидатов являются гены, кодирующие синтазы оксида азота. Оксид азота (NO) – один из основных эндотелиальных факторов, участвующих в поддержании эндотелиальной функции. NO задействован в целом ряде физиологических процессов, основным из которых является вазодилатация; кроме того, оксид азота регулирует ряд других важных функций: модулирует высвобождение вазоактивных медиаторов, ингибирует лейкоцитарную адгезию, участвует в репарации сосудистой стенки путем увеличения количества циркулирующих эндотелиоцитов, подавляет экспрессию провоспалительных генов, снижает адгезию и агрегацию тромбоцитов, ингибирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, ингибирует окисление липопротеинов низкой плотности [13].

Целями настоящего исследования являются оценка структуры коморбидного фона среди пациентов, госпитализированных в стационар по поводу обострения бронхиальной астмы, а также оценка распределения полиморфизмов генов NOS3 786 T>C, NOS3 894 G>T, кодирующих эндотелиальную NO синтазу, в зависимости от коморбидного фона бронхиальной астмы.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 25» в городе Новосибирске, в отделении терапии. Был проведен ретроспективный анализ, в который вошли 374 пациента с диагностированной бронхиальной астмой. Пациенты поступали в стационар в период с января 2017 г. по январь 2020 г. По гендерному типу имело место следующее соотношение: 66,8% женщин и 33,2% мужчин. Средний возраст по медиане составил 56 лет (48;60). В качестве оцениваемых показателей коморбидного фона были выбраны следующие

нозологические формы: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких.

Бронхиальная астма верифицировалась согласно рекомендациям Global Strategy for Asthma Management and Prevention в пересмотре 2018 г. при наличии клиники экспираторной одышки, снижения объема форсированного выдоха за первую секунду менее 70% и положительной пробы с бронхолитиком. Артериальная гипертензия устанавливалась при наличии стойкого повышения артериального давления, выше или равного пороговому значению 140/90 мм рт. ст., требующего назначения антигипертензивной терапии. Диагноз «сахарный диабет 2-го типа» устанавливался при указании на сахарный диабет в анамнезе и повышении уровня глюкозы натощак более 7,0 ммоль/л или при случайном определении выше 11,1 ммоль/л минимум в двух определениях. Диагноз «ишемическая болезнь сердца» устанавливался при наличии инфаркта миокарда в анамнезе или признаков ишемии миокарда при проведении нагрузочных проб. ВИЧ-инфекция верифицировалась методом иммуноблоттинга, вирусные гепатиты – методом иммуноферментного анализа с определением анти HCV и HbsAg. Перекрест бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких верифицировался согласно критериям Global Strategy for Asthma Management and Prevention Revised в пересмотре 2018 г.

У всех пациентов в возрасте 40–65 лет, подписавших добровольное информированное согласие (n=192), был произведен забор венозной крови в пробирки с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты, образцы крови были отцентрифугированы при 2000 оборотах в минуту, произведен забор материала на границе супернатанта и осадка, полученные пробы замораживались и хранились при температуре –20°C. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции, с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». Определение однонуклеотидных полиморфизмов генов осуществлялось с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), использовались реактивы фирмы «ООО ЛИТЕХ». На аналитическом этапе производилось разделение продуктов аппликации методом горизонтального электрофореза с оценкой электрофореграм.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 12.5 (StatSoft) и с помощью табличного процессора Excel Microsoft Office 2016. Статистический анализ включал в себя определение ошибки для относительных показателей. Анализ корреляционных связей рассчитан с помощью рангового метода Спирмена. Описательная статистика представлена непараметрическими критериями: медианой и межквартильными интервалами. Для сравнения количественных показателей независимых групп использовался критерий Манна–Уитни. Применялся анализ таблиц

сопряженности точный двухсторонний тест Фишера. Рассчитывались отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ 95%). Достоверность различий оценивалась как статистически значимая при вероятности ошибки менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Сопутствующие заболевания у пациентов с бронхиальной астмой регистрировались с высокой частотой – у 80,8% госпитализированных. При этом по одному коморбидному состоянию имели 33,1% пациентов, по два сопутствующих заболевания выявлялись у 24,6%, три – у 14,4% и четыре и более коморбидных состояния – у 8,6%. Таким образом, более одного коморбидного состояния имели 47,6% от общего количества больных.

При этом медиана возраста больных без сопутствующей патологии составила 36,5 [26,5;47,5] лет, а среди пациентов, имеющих два и более заболевания, – 57 лет [51;62] $p=0,0001$. Среди пациентов старше 50 лет достоверно чаще встречалась коморбидная патология: 76,2% против 13,8% ($p=0,0001$). Медиана для мужчин составила 51 год [42;60], женщины были старше (медиана возраста – 57 лет [49;61], ($p=0,02$)). Зависимость сроков госпитализации от возраста характеризовалась слабой положительной корреляционной связью +0,13 ($p=0,04$).

Артериальная гипертензия в нашем исследовании являлась самой частой коморбидной патологией у пациентов с бронхиальной астмой, частота ее выявления составила 65,7%, вторая по частоте патология – ишемическая болезнь сердца – выявлена у 30,0%, сахарный диабет 2-го типа – у 13,4%, хроническая обструктивная болезнь легких – у 4,3%, ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты – по 2,1%.

Медиана индекса массы тела составила 28,7 м²/кг (24,6;32,2), при этом нормальная масса тела была у 29,4% больных, предожирение – у 28,3%, ожирение I степени – у 27,8%, ожирение II степени – у 13,9%, ожирение III степени – у 0,5% обследованных.

Средняя продолжительность госпитализации – 8 койко-дней (8, 9). Наличие коморбидности увеличивало срок госпитализации в среднем на 1 день ($p=0,001$). Значимое влияние на срок госпитализации с 8 (8;9) до 12,5 дней [11,5;13,5] ($p=0,0001$) оказывало наличие в качестве коморбидного фона ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов. Следует отметить, что в нашем исследовании все пациенты с ВИЧ-инфекцией имели вирусные гепатиты в качестве сопутствующего диагноза, это представляет серьезную проблему, так как, по-видимому, количество таких больных в будущем будет только расти.

Среди пациентов с бронхиальной астмой, страдающих ожирением, сахарный диабет диагностировался у 30,4% против 0,9% пациентов с предожирением или нормальной массой тела ($p=0,00001$).

Курение также оказалось достоверно связано с более высоким распространением коморбидной патологии – 50% против 75,5% ($p=0,02$).

Однонуклеотидный полиморфизм гена NOS3 786 C/T сопровождается сниженной промоторной активностью гена и ведет к уменьшению продукции NO в эндотелии. Распределение частот аллелей в зависимости от наличия коморбидных состояний представлено в таблице 1.

Таблица 1

Частота аллелей гена NOS3 786 T>C среди больных БА с коморбидным фоном

	NOS3 786 TT	NOS3 786 TC	NOS3 786 CC
Пациенты с артериальной гипертензией	17,7%*	56,3%	26,0%
Пациенты без артериальной гипертензии	39,6%	41,7%	18,8%
Точный двухсторонний тест Фишера	$p=0,0013$	$p=0,0603$	$p=0,0604$
Пациенты с сахарный диабетом	26,8%	48,8%	24,4%
Пациенты без сахарного диабета	41,7%	50,5%	8,3%
Точный двухсторонний тест Фишера	$p=0,1501$	$p=0,9999$	$p=0,1138$
Пациенты с ИБС	26,9%	49,7%	23,4%
Пациенты без ИБС	47,1%	41,2%	11,8%
Точный двухсторонний тест Фишера	$p=0,0941$	$p=0,6141$	$p=0,2027$
Пациенты с ХОБЛ	27,3%	50,9%	21,8%
Пациенты без ХОБЛ	37,0%	37,0%	25,9%
Точный двухсторонний тест Фишера	$p=0,3585$	$p=0,2155$	$p=0,8078$

В нашем исследовании снижение доли протективных гомозигот TT достоверно ассоциировано с бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией, ОШ 0.33 ДИ 95% (0,17;0,64), $p=0,0013$.

По отношению к полиморфизму гена eNOS G894T в ряде работ было показано, что T-аллель приводит к снижению активности eNOS и уменьшению уровня NO. В позиции 894 гуанин заменяется на тимин, вследствие чего глутаминовая кислота в позиции 298 замещается на аспарагиновую кислоту. Распределение частот аллелей в зависимости от наличия коморбидных состояний представлено в таблице 2.

Таблица 2

Частота аллелей гена eNOS 894 G>T среди больных БА с коморбидным фоном

	NOS3 894 GG	NOS3 894 GT	NOS3 894 TT
Пациенты с артериальной гипертензией	47,9%	43,8%	8,3%

Пациенты без артериальной гипертензии	39,6%	52,1%	8,3%
Точный двухсторонний тест Фишера	p=0,3085	p=0,3119	p=0,9999
Пациенты с сахарный диабетом	41,7%	54,2%	4,2%
Пациенты без сахарного диабета	44,0%	47,0%	8,9%
Точный двухсторонний тест Фишера	p=0,6410	p=0,5224	p=0,6981
Пациенты с ИБС	58,8%	35,3%	5,9%
Пациенты без ИБС	42,3%	49,1%	8,6%
Точный двухсторонний тест Фишера	p=0,2093	p=0,9999	p=0,9999
Пациенты с ХОБЛ	55,6%	40,7%	3,7%
Пациенты без ХОБЛ	41,8%	49,1%	9,1%
Точный двухсторонний тест Фишера	p=0,2121	p=0,9999	p=0,7048

В нашем исследовании полиморфизм гена eNOS G894T не был достоверно ассоциирован ни с одним из коморбидных состояний. Прослеживается увеличение доли TT варианта аллели у пациентов с перекрестом бронхиальной астмы и ХОБЛ в 2,4 раза, тем не менее статистической достоверности не было получено (табл. 2). Возможно, увеличение объема выборки позволило бы выявить взаимосвязи с сопутствующими состояниями среди пациентов с бронхиальной астмой.

Заключение

Таким образом, современного пациента с бронхиальной астмой невозможно рассматривать изолированно от его коморбидного фона, прежде всего в связи с широкой распространенностью коморбидности, а также многочисленными фармакологическими взаимодействиями лекарственных средств, используемых при лечении бронхиальной астмы и сопутствующих заболеваний. При этом сложность патогенетических взаимодействий является предметом изучения ученых всего мира и оставляет еще много пробелов. В нашем исследовании среди пациентов с бронхиальной астмой четыре из пяти больных имели одно и более коморбидных состояний, при этом полиморбидный фон увеличивался с возрастом, а также достоверно был связан с курением. Лидирующую позицию среди сопутствующих заболеваний у пациентов с бронхиальной астмой составляет артериальная гипертензия (65,7%), что связано, по-видимому, во-первых, с широкой распространенностью артериальной гипертензии в популяции и, во-вторых, с развитием у больных с бронхообструктивными заболеваниями тканевой гипоксии, эндотелиальной дисфункции и нарушением в системе «вазоконстрикторы – вазодилататоры». Вариант полиморфизма гена NOS3 786 C/T TT достоверно реже встречается в группе сочетания бронхиальной астмы и

артериальной гипертензии, в то время как полиморфизм гена eNOS G894T не ассоциирован ни с одним из исследуемых коморбидных состояний.

Список литературы

1. Global Initiative for Asthma. GINA 2019. [Электронный ресурс]. URL: <https://ginasthma.org> (дата обращения: 18.08.2020).
2. Бронхиальная астма. Федеральные рекомендации пересмотр 2019 года. М, 2019. 97 с.
3. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма современный взгляд на проблему. М.: ГЭОТАР-Медия, 2018. 304 с.
4. Пульмонология национальное руководство. Краткое издание / под ред. А.Г. Чугалина. М.: ГЭОТАР-Медия, 2018. С. 303-335.
5. Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека // Генетика. 2015. Т. 51. № 4. С. 491–502. DOI: 10.7868/S0016675815040098.
6. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность // Лечащий врач. 2013. № 8. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.lvrach.ru/2013/08/15435786> (дата обращения: 18.08.2020).
7. Ахминеева А.Х. Особенности микрососудистой реактивности у больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией // Медицинский вестник северного Кавказа. 2017. Т. 12. № 1. С. 13-17.
8. Millar EA, Angus RM, Hulks G, Morton JJ, Connell JM, Thomson NC. Activity of the renin-angiotensin system in acute severe asthma and the effect of angiotensin II on lung function. *Thorax*. 2014. Vol. 49. P. 492-495.
9. Global Health Estimates 2014 Summary Tables: DALY by Cause, Age and sex by WHO Regio. [Electronic resource]. URL: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en (дата обращения: 18.08.2020).
10. Caughey G.E., Vitry A.I., Gilbert A.L., Roughead E.E. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health*. 2008. Vol. 8(1). DOI:10.1186/1471-2458-8-221.
11. Karin Lisspersa, Christer Jansonb, Kjell Larssonc, Gunnar Johanssona, GunillaTelgd, Marcus Thuressone, Björn Ställberga. Comorbidity disease burden and mortality across age groups in a Swedish primary care asthma population: An epidemiological register study (PACENR). *Respiratory Medicine*. 2018. Vol. 136. P. 15-20.
12. Бельских Э.С., Урясьев О.М., Куликов С.А. Распространенность коморбидных состояний у пациентов с бронхиальной астмой // Материалы ежегодной научной

конференции рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. Рязань, 2016. С. 232-235.

13. Радайкина О.Г., Власов А.П., Мышкина Н.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы // Ульяновский медико-биологический журнал. 2018. № 4. С. 8-17.