

На правах рукописи



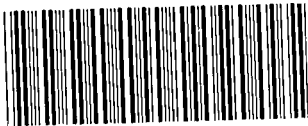
САГИРОВА РЕНАТА ИЛЬЯСОВНА

**ВЗАИМОСВЯЗЬ АДИПОКИНОВ
И ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
В СОЧЕТАНИИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

14.01.02 – Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

22 МАР 2017



006654259

Самара
2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Вербовой Андрей Феликсович

Официальные оппоненты:

Петунина Нина Александровна – доктор медицинских наук, профессор института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эндокринологии.

Морухова Татьяна Вячеславовна – доктор медицинских наук, профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эндокринологии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «19» апреля 2017 г. в 10.00 на заседании диссертационного совета Д 208.085.05 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор



Осадчук Алексей Михайлович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Сахарный диабет (СД) 2 типа является одной из глобальных проблем медицины. Его распространенность составляет 5–7% в промышленно развитых странах мира [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2013]. Сохраняется тенденция к росту числа больных этим заболеванием, риска высокой инвалидизации, снижению качества жизни, повышению уровня смертности населения [Аметов А.С., 2014; Башнина Е.Б., Ворохобина Н.В., 2006; Древаль А.В. 2009; Мазуров В.И. и соавт., 2009]. Как правило, сахарному диабету 2 типа сопутствует ожирение. Данное заболевание можно определить, как избыточное накопление жира в организме, представляющее опасность для здоровья. Оно возникает, когда поступление энергии в организм с пищей превышает энергетические расходы [Лупанов В.П., 2003]. Избыточное накопление жировой ткани приводит к различным гормонально-метаболическим нарушениям, в том числе к инсулинорезистентности, которая и приводит к развитию нарушений углеводного обмена.

Сахарный диабет 2 типа является не только прямым фактором риска болезней сердечно-сосудистой системы [Аметов А.С., 2013], развития патологии нервной системы, нарушения функций опорно-двигательного аппарата, но и ассоциирован с появлением и усугублением тяжести хронических заболеваний бронхолегочной системы, в том числе и бронхиальной астмы (БА). Возникающие при СД 2 типа нарушения микроциркуляции, нервной регуляции приводят к изменениям биомеханики дыхания, легочной гемодинамики, иммунного ответа и реактивности бронхов [Титова Е.А., 2003]. Это приводит к частым обострениям БА, к более тяжелому ее течению. В свою очередь обострение бронхиальной астмы может усугублять метаболические нарушения, приводить к декомпенсации углеводного обмена [Шишкова В., 2013].

Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы [Тумаренко А.В., Скворцов В.В., 2012]. Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, кашля [GINA, 2014]. Наличие хронического воспаления в свою очередь является фактором риска развития СД 2 типа [Любавина Н.А., 2011].

Таким образом, сочетание таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет 2 типа и бронхиальная астма относится к актуальным вопросам современной медицины.

Степень разработанности темы

В последнее время активно изучается участие гормонов жировой ткани (лептина, адипонектина, резистина и других), а также витамина D3 в метаболических процессах. Но исследований, в которых проводилась бы клинико-патофизиологическая оценка этих показателей у женщин с СД 2 типа и БА, в современной литературе нет.

Имеются противоречия в результатах исследований различных авторов о влиянии нарушения секреции гормонов жировой ткани на метаболические процессы и на риск развития сахарного диабета 2 типа, бронхиальной астмы. Взаимотношение этих заболеваний показано в ряде исследований [Любавина Н.А., 2011; Gick], Rogala B., 1999; Andrea], 2010]. Но другими авторами наличие данных связей подвергается сомнению [Groenewegen K.H., Postma D.S., Hop W.C. et al, 2008]. Разноречивые данные о возможной взаимной зависимости СД 2 типа и БА диктуют необходимость дальнейших исследований.

Цель исследования:

Оценить взаимосвязь адипокинов и гормонально-метаболических показателей у больных сахарным диабетом 2 типа и бронхиальной астмой для уточнения особенностей течения сочетания этих заболеваний.

Задачи исследования:

1. Исследовать выраженность инсулинорезистентности путем определения базального уровня инсулина и глюкозы, индекса инсулинорезистентностиНОМА-IR у больных с СД 2 типа, БА и их сочетанием.

2. Изучить показатели жирового обмена: общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), коэффициентаатерогенности (КА) у больных с СД 2 типа, бронхиальной астмой и их сочетанием.

3. Исследовать содержание гормонов жировой ткани (адипонектина, лептина, резистина) при СД 2 типа, БА и их сочетании.

4. Определить содержание провоспалительного интерлейкина 6 и противовоспалительного интерлейкина 10, концентрацию витамина D3 в сыворотке крови у пациенток с СД 2 типа, бронхиальной астмой и при сочетании этих заболеваний.

5. Изучить показатели функции внешнего дыхания и эхокардиографии у пациентов с СД 2 типа, БА и их сочетанием, определить их взаимосвязь с адипокинами и метаболическими показателями.

Научная новизна работы

У больных СД 2 типа, БА и их сочетанием установлена гиперлептинемия, гиперрезистинемия и гипоадипонектинемия. Доля пациенток с резко повышенным уровнем лептина была наибольшей у больных с СД 2 типа и БА. Самая низкая концентрация адипонектина обнаружена при сочетании СД 2 типа и БА.

Установлено наличие воспалительного процесса у больных СД 2 типа и БА. Сочетание этих заболеваний приводит к более выраженным воспалительным нарушениям.

Дефицит 25-ОН-D3 выявлен у всех обследованных. Наиболее значительным он был у лиц с сочетанием СД 2 типа и БА. Показано, что снижение концентрации этого витамина является одним из патогенетических звеньев развития резистентности к инсулину при СД 2 типа.

Диастолическая дисфункция левого желудочка преобладает у пациенток с СД 2 типа и сочетанной патологией. Доказано, что в формировании нарушений функции внешнего дыхания у больных СД 2 типа, БА и их сочетанием имеет значение ожирение и связанные с ним гиперлептинемия и гипоадипонектинемия.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования могут использоваться в практической работе врачами общей практики, терапевтами и эндокринологами, как в первичном звене здравоохранения, так и в стационарах. Изучение уровня провоспалительного интерлейкина-6 и противовоспалительного интерлейкина-10 позволяет установить наличие воспаления, которое усугубляет течение СД 2 типа и БА.

Своевременное выявление недостатка витамина D3 у женщин с СД 2 типа, БА и сочетанием этих заболеваний позволит в более ранние сроки начать медикаментозную коррекцию данного состояния.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных о взаимосвязи адипокинов, витамина D3 и гормонально-метаболических показателей у больных сахарным диабетом 2 типа и бронхиальной астмой. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования.

Объектами исследования стали женщины с сахарным диабетом 2 типа, бронхиальной астмой и с сочетанием этих заболеваний. В процессе исследования использованы методы: клинико-статистический, лабораторный (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), инструментальные (исследование показателей ЭхоКГ, ФВД). Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных программ, создана электронная база данных, полученные результаты систематизированы и статистически обработаны

Положения, выносимые на защиту:

1. Сочетание СД 2 типа и БА сопровождается более выраженной гиперлептеинемией, гипoadипонектинемией, увеличением содержания ИЛ-6 и ИЛ-10, снижением концентрации витамина D3, а также ухудшением показателей функции внешнего дыхания.

2. Ожирение и связанные с ним гиперлептеинемия и гипoadипонектинемия вызывают нарушения функции внешнего дыхания при СД 2 типа и БА.

Дефицит витамина D3 характерен для всех обследованных. Обратная корреляция витамина D3 с индексомНОМА-IR позволяет считать, что в развитии инсулинорезистентности имеет значение недостаток витамина D3.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы позволят оценить тяжесть течения сочетания сахарного диабета 2 типа и бронхиальной астмы и наметить пути патогенетической терапии у этих больных.

На основании полученных данных дополнена схема обследования пациентов с СД 2 типа и бронхиальной астмой, которая используется в работе терапевтического и эндокринологических отделений I и II ГБУЗ СО «Самарская городская больница №6».

Результаты исследования используются в курсе лекций и практических занятий по эндокринологии для студентов, клинических интернов и ординаторов, слушателей института последипломного образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Степень достоверности

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов определяется использованием достаточного объема выборки, современных методов исследований. Комиссия по проверке первичной документации (председатель комиссии: д.м.н., профессор Шпигель А.С. и члены комиссии: д.м.н., профессор Осадчук А.М.; д.м.н., профессор Труханова И.Г.; к.м.н., доцент Дьячков В.А.) пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены лично автором, который принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного исследования. Текст диссертации также написан лично соискателем.

Достоверность полученных данных обусловлена однородностью выборки участников исследования и использованием современных методов, полностью

соответствующих поставленным целям и задачам. В работе применялись методы описательной статистики, корреляционный анализ, методы доказательной медицины с оценкой клинически значимого результата и регрессионный анализ.

Апробация работы

Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом 16.09.2015 г. (протокол № 163)

Основные положения диссертации доложены на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке-время объединения усилий» (Москва, 2015); IV международном форуме кардиологов и терапевтов «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» (Москва, 2015).

Апробация диссертации проведена на совместном научном заседании кафедр эндокринологии, общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 20.09.2016 г.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в планировании программы диссертационного исследования, самостоятельно отбирал больных сахарным диабетом 2 типа, бронхиальной астмой и сочетанием этих заболеваний, проводил клиническое обследование пациентов и лиц контрольной группы, активно принимал участие в клинко-лабораторном и инструментальном обследовании пациентов, формировал массив необходимых для исследования данных для проведения дальнейшей статистической обработки собранного материала, способствовал внедрению полученных результатов в процесс обучения студентов лечебного факультета на кафедре эндокринологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, а также в лечебно-профилактическую работу эндокринологических отделений №1 и №2 ГБУЗ СО «Самарская городская больница №6».

Публикация результатов исследования

По материалам проведенных исследований опубликовано 7 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 12 таблицами и 6 рисунками. Работа написана в классическом стиле и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов и списка литературы. В диссертации использовано 243 источника, из них – 92 отечественных, 151 зарубежных авторов.

Соответствие заявленной специальности и связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.02 – Эндокринология. Материалы научной работы соответствуют следующим областям исследований согласно паспорту специальности: «Этиология и патогенез

эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции» и «Профилактика, выявление и эпидемиология эндокринных заболеваний, диспансерное наблюдение за больными, страдающими эндокринными заболеваниями, статистическая отчетность и обработка статистических данных».

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работа, входит в комплексную тему «Гормонально-метаболические показатели при различных эндокринных заболеваниях» (номер государственной регистрации комплексной темы № 01201377119).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных в работе задач нами было обследовано 80 женщин в возрасте от 41 до 60 лет. Контролем служили 52 женщины, которых разделили на 2 группы. Две группы разного возраста нами были определены для оценки гормонально-метаболических показателей с минимизацией влияния ожирения, частота которого увеличивается с возрастом [Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H., 2002]. Сравнение с контрольными группами 21–40 лет и 41–60 лет позволило оценить изменения гормонально-метаболических показателей в возрастном аспекте. В младшую группу контроля вошло 29 человек в возрасте 21–40 лет (средний возраст $21,66 \pm 0,34$ год), в старшую группу контроля – 23 женщины в возрасте 41–60 лет (средний возраст $51,26 \pm 1,73$ год). Более молодой возраст женщин старшей контрольной группы объясняется тем, что мы не включали в нее людей с хроническими заболеваниями. Больных разделили на группы: 1-ю группу составили 27 женщин с СД 2 типа (средний возраст – $60,15 \pm 0,92$ лет), во 2-ю группу вошли 27 пациенток с БА (средний возраст – $58,56 \pm 0,79$ лет), 3-я группа включала в себя 26 больных с сочетанием СД 2 типа и БА (средний возраст – $61,23 \pm 0,95$ год). Практически здоровыми считали лиц, которые не предъявляли жалоб, в анамнезе не было заболеваний внутренних органов, при осмотре и физикальном обследовании патологии не обнаружено.

Больные проходили обследование и лечение в терапевтическом отделении и эндокринологических отделениях №1 и №2 БУЗ СО «СГБ №6» г. Самары с 2013 по 2014 гг. Все пациенты были ознакомлены с планом обследования и дали добровольное согласие на участие в исследовании.

В обследование не включались больные с заболеваниями щитовидной железы, выраженными нарушениями функции печени и почек, при наличии сердечной недостаточности, артериальной гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний. Критериями исключения являлись также: инсулинотерапия и лечение пероральными или ингаляционными глюкокортикостероидами.

Диагноз сахарный диабет 2 типа ставился на основании критериев ВОЗ [Дедов И. И., Шестакова М.В., 2013]. Все больные сахарным диабетом 2 типа на момент исследования

находились на таблетированной сахароснижающей терапии. Диагноз бронхиальная астма ставился пульмонологом на основании рекомендаций GINA [Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, пересмотр 2014 г.].

Первую группу составили 27 пациентов с сахарным диабетом 2 типа со средней продолжительностью заболевания $6,07 \pm 0,4$ лет. В данной группе больных избыточный вес был зафиксирован у 7 (25,9%) человек. Ожирение I степени диагностировано у 6 (22,2%) человек, II степени – у 11 (40,7%) и III степени – у 3 (11,1%). В среднем ИМТ в этой группе составил $33,70 \pm 0,96$. Висцеральное (абдоминальное) распределение жировой ткани выявлено у 27 человек (100%).

У больных данной группы на момент обследования имелись следующие осложнения сахарного диабета: диабетический гепатоз – у 13 (48,1%) человек, диабетическая полинейропатия – у 19 (70,3%) пациентов, диабетическая ангиопатия сетчатки – у 11 (40,7%) женщин.

85,1% женщин с сахарным диабетом 2 типа получали бигуаниды (метформин), 92,5% производные сульфанилмочевины (гликлазид МВ, глимепирид, глибенкламид, гликвидон).

Во вторую группу вошло 27 больных бронхиальной астмой со средней продолжительностью заболевания $5,4 \pm 0,3$ лет. Ожирение I степени определено у 8 (29,6%) человек, II степени – у 2 (7,4%) пациентов, III степени у 1 (3,7%) женщины. 13 (48,1%) человек имели избыточную массу тела и у 3 (11,1%) ИМТ был нормальным. В среднем ИМТ в этой группе составил $29,81 \pm 0,92$. У больных этой группы висцеральное распределение жира диагностировано у 27 (100%) человек.

25,9% больных бронхиальной астмой получали бета-2-агонисты короткого действия (беротек, салбутамол); 22,2% – М-холинолитики короткого действия (ипратропия бромид); 58,2% – комбинации препаратов этих двух групп – беродуал (20 мкг ипратропиума бромида + 50 мкг фенотерола).

У всех пациентов была персистирующая бронхиальная астма легкого течения, которая характеризовалась симптомами чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день, количество ночных симптомов было чаще 2 раз в месяц.

3 группу составили 26 больных с сахарным диабетом 2 типа, ассоциированного с бронхиальной астмой, у которых продолжительность сахарного диабета 2 типа составляла $7,1 \pm 0,2$ лет, бронхиальной астмы – $6,4 \pm 0,3$ лет.

В данной группе больных избыточный вес был зафиксирован у 3 (11,5%) человек. Ожирение I степени определено у 16 (61,5%) женщин, II степени – у 1 (3,8%) больной, III степени – у 5 (19,2%) пациентов. У 1 (3,8%) обследованной ИМТ был нормальным. В среднем ИМТ в этой группе составил $33,73 \pm 1,29$. Висцеральное распределение жировой ткани выявлено у 26 (100%) человек.

У пациентов данной группы на момент обследования имелись следующие осложнения сахарного диабета: диабетический гепатоз – у 16 (61,5%) человек, диабетическая полинейропатия – у 23 (85,1%), диабетическая ангиопатия сетчатки – у 14 (51,8%) больных.

85% больных этой группы получали производные сульфанилмочевины (гликлазид МВ, глимепирид, глибенкламид, гликвидон), 15% ингибиторы ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин).

26,9% пациентов принимали бета-2-агонисты короткого действия (беротек, салбутамол); 30,7% – М-холинолитики короткого действия (ипратропия бромид); 42,3% комбинацию препаратов этих двух групп – беродуал (20 мкг ипратропиума бромида + 50 мкг фенотерола).

Персистирующая бронхиальная астма легкого течения диагностирована у всех больных, которая характеризовалась симптомами чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день, количество ночных симптомов было чаще 2 раз в месяц.

Обследованным женщинам проводились антропометрические исследования: определялись рост, вес, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ) с последующим расчетом индекса массы тела и соотношения ОТ/ОБ.

Рост пациентов измеряли на вертикальном ростомере, массу тела – на медицинских весах, после чего рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле [ВОЗ1997]: ИМТ=масса тела (кг)/(рост (м²)).

Степень ожирения оценивалась по классификации ВОЗ (1997): при значении ИМТ 25–29,9 кг/м² диагностировали избыточную массу тела, 30–34,9 кг/м² – I степень ожирения, 35–39,9 кг/м² – II степень ожирения, 40 кг/м² и более – III степень ожирения.

Окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ) определяли сантиметровой лентой в положении пациента, ноги вместе, живот расслаблен. ОТ измеряли на середине расстояния между подреберьем и cristailiаса тазовой кости, ОБ – на уровне максимального выступа ягодиц, исходя из этих данных вычислялось отношение ОТ/ОБ. Тип ожирения определяли по отношению ОТ/ОБ: глутеофemorальный тип у женщин диагностировали при ОТ/ОБ менее 0,85, абдоминальный – при ОТ/ОБ 0,85 и более.

Для лабораторных исследований проводился забор венозной крови из локтевой вены в пробирки типа «Vacutainer» утром натощак после 12-часового голодания.

Концентрация глюкозы в крови определялась в плазме венозной крови глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе «ErbaXL 200» (Чехия). Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) исследовался методом иммуноферментного анализа на аппарате «Architect I 1000 SR» (США). Вычислялся индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis model assessment – малая модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности) по формуле:

$$\frac{\text{Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} \times \text{ИРИ плазмы натощак (мкЕД/мл)}}{22,5}$$

Превышение индекса HOMA-IR более 2,77 балла свидетельствовало о наличии инсулинорезистентности.

Измерение показателей липидного спектра крови: общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводилось спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе «ErbaXL 200» (Чехия). В последующем рассчитывался коэффициент атерогенности (КА) по формуле: $KA = (OX - XС ЛПВП) / XС ЛПВП$ [Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1999].

Определение концентрации лептина, резистина, адипонектина, интерлейкина 6 (ИЛ 6), интерлейкина 10 (ИЛ 10) производилось методом иммуноферментного анализа на микропланшетном анализаторе «ExprertPlusAsus» (Австрия).

Уровень 25-ОН витамина D3 изучался на анализаторе «Architect I 1000 SR» (США). При оценке концентрации 25-ОН витамина D3 использовались клинические рекомендации «Дефицит витамина D: диагностика, лечение и профилактика» [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2014]. Дефицит витамина D определялся как содержание 25(ОН)D < 50 нмоль/л, недостаточность – 51–75 нмоль/л, адекватные уровни – более 75 нмоль/л.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось на аппарате ЭТОН-6 (Россия).

Определяли показатели форсированной жизненной емкости легких (FVC), объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV1), объем форсированного выдоха (FEV1/FVC), пиковую объемную скорость потока воздуха во время форсированного выдоха (PEF), мгновенную объемную скорость при выдохе 25% FVC (FEF 25%), 50% (FEF 50%), 75 % (FEF 75%).

ЭХО-КГ исследование проводилось на аппарате SonoaseX8 (Medison, Корея) в М-, В-, D-режимах в стандартных позициях. Количественная оценка структуры и функции камер сердца проводилась согласно совместным рекомендациям Американского эхокардиографического общества, Европейской ассоциации [Roberto M., Lang, Bierig M., Richard B. Devereux, et al., 2012]. Морфометрические показатели ЛЖ оценивались по толщине межжелудочковой перегородки в диастолу и систолу (МЖПд, МЖПс), толщине задней стенки ЛЖ в диастолу и систолу (ЗСЛЖд, ЗСЛЖс), конечному систолическому и диастолическому размерам ЛЖ (КСР, КДР), предсердно-желудочковому соотношению (ЛП/КДР). Индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТС) определяли по формуле: $ИОТС = (МЖП\ ЗСЛЖ) / КДР$.

Он отражает соответствие толщины стенок миокарда ЛЖ размеру его полости [Васюк Ю.А., 2007]. За повышение ИОТС принимали значение 0,45 и более. Его увеличение при ремоделировании ЛЖ свидетельствует о преобладании процессов дилатации полости ЛЖ.

Объемно-функциональные показатели ЛЖ оценивались по массе миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индексу ММЛЖ (ИММЛЖ), конечному систолическому и диастолическому объемам (КСО, КДО), отношению КДО/ММЛЖ, степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ – % DS. Критерием гипертрофии ЛЖ являлось увеличение ИММЛЖ > 95 г/м². На основании ИММЛЖ и ИОТС определяли геометрическую модель ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия – ИММЛЖ ≤ нормы, ИОТС < 0,45; концентрическое ремоделирование – ИММЛЖ ≤ нормы, ИОТС ≥ 0,45; концентрическая гипертрофия – ИММЛЖ > нормы, ИОТС ≥ 0,45; эксцентрическая гипертрофия – ИММЛЖ > нормы, ИОТС < 0,45.

По фракции выброса (ФВ) судили о сократительной способности миокарда ЛЖ, в норме ФВ > 55%. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по совокупности изменений соотношения величин максимальных скоростей раннего (VE) и позднего (VA) наполнения. Отношение скоростей VE/VA менее 1,0 принимали за признак диастолической дисфункции ЛЖ.

Нами использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Сначала мы проверяли, подчиняется ли выборка нормальному закону распределения. Для этого использовался одновыборочный тест нормальности W Шапиро-Уилка. Если полученные нами данные подчинялись нормальному закону распределения, то мы применяли параметрические методы статистического анализа: t-критерий Стьюдента для сравнения количественных характеристик двух групп, метод Пирсона для корреляционного анализа. Если закон распределения выборочных данных не соответствовал условиям нормальности, то нами использовались непараметрические методы математической статистики – однофакторный непараметрический дисперсионный анализ Краскула-Уоллиса, критерий Манна-Уитни и ранговый корреляционный метод Спирмена. Для оценки коэффициента корреляции применялись следующие критерии: $r \leq 0,5$ – слабая корреляция; $0,5 < r < 0,7$ – средняя корреляция; $r \geq 0,7$ –

сильная корреляция. Статистическая обработка данных проводилась на компьютере с помощью пакета программ SPSS 11.(SPSS Inc., США) и Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования и их обсуждение

У женщин с БА ИМТ соответствовал избыточной массе тела, а у больных с СД 2 типа и при сочетанной патологии значения ИМТ свидетельствовали о I степени ожирения. У пациенток всех 3 групп ОТ превышал 80 см, а отношение ОТ/ОБ было больше 0,85, что позволяет диагностировать у них висцеральный тип ожирения.

При анализе показателей углеводного обмена значимое повышение гликемии по сравнению с контрольными группами старшего и младшего возраста было обнаружено у пациенток с СД 2 типа и сочетанием СД 2 типа с БА ($10,12 \pm 0,63$ ммоль/л и $9,19 \pm 0,67$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$). У больных с БА данный показатель имел лишь тенденцию к повышению и не выходил за пределы нормальных значений ($5,23 \pm 0,36$ ммоль/л, $p > 0,05$).

Увеличение концентрации глюкозы крови происходило на фоне достоверного усиления инсулинорезистентности. У пациенток с СД 2 типа и при его сочетании с БА показатель НОМА-IR значимо выше контрольных величин и свидетельствует о наличии инсулинорезистентности ($6,64 \pm 0,64$ и $5,85 \pm 0,72$ соответственно, $p < 0,001$). В группе больных с БА индекс НОМА-IR также достоверно превышал контроль 21–40 лет и 41–60 лет и величину 2,77, что также позволяет говорить о наличии резистентности к инсулину у этих обследованных ($3,40 \pm 0,26$, $p < 0,05$). Вместе с тем, степень инсулинорезистентности у больных БА в два раза ниже, чем при СД 2 типа и при его сочетании с БА. Снижение чувствительности к инсулину при БА было также продемонстрировано И.В. Ливерко, А.М. Убейдуллаевым (2005), которые в своем исследовании выявили резистентность к инсулину у 58,7% больных с астмой.

Инсулинорезистентность сопровождалась компенсаторной гиперинсулинемией. У обследованных женщин с СД 2 типа, БА и их сочетанием был достоверно повышен уровень инсулина в крови относительно контрольных групп старшего и младшего возраста ($14,97 \pm 1,24$ мкЕД/л, $11,08 \pm 0,77$ мкЕД/л и $13,82 \pm 0,98$ мкЕД/л соответственно, $p < 0,05$).

Корреляционный анализ выявил у больных с СД 2 типа положительную взаимосвязь индекса НОМА-IR с массой тела ($r = 0,410$; $p = 0,033$), ИМТ ($r = 0,392$; $p = 0,043$), с показателем гликемии ($r = 0,520$; $p = 0,005$) и уровнем инсулина ($r = 0,748$; $p = 0,000$). У женщин с БА индекс НОМА – IR положительно коррелировал с ИМТ ($r = 0,485$; $p = 0,010$), ОТ/ОБ ($r = 0,394$; $p = 0,042$), концентрацией глюкозы ($r = 0,470$; $p = 0,013$) и содержанием инсулина ($r = 0,791$; $p = 0,000$). Исходя из этого, можно сделать вывод, что в развитии инсулинорезистентности и гиперинсулинемии у этих больных определенную роль играет висцеральное ожирение. У пациенток с СД 2 типа ассоциированного с БА установлена положительная корреляция индекса НОМА – IR с показателем гликемии ($r = 0,786$; $p = 0,000$), уровнем инсулина ($r = 0,797$; $p = 0,000$) и слабая – с концентрацией резистина ($r = 0,428$; $p = 0,029$).

На фоне гиперинсулинемии и инсулинорезистентности часто выявляются нарушения липидного обмена (табл. 1). По результатам нашего исследования у всех обследованных больных была выявлена атерогенная дислипидемия, в основном за счет гипертриглицеридемии.

У больных с СД 2 типа, БА и их сочетанием мы обнаружили тенденцию к повышению концентрации общего холестерина и ХС ЛПНП ($p > 0,05$). Уровень триглицеридов при этом был достоверно повышен, а ХС ЛПВП – достоверно снижен ($p < 0,05$) относительно групп

контроля 21–40 лет и 41–60 лет. Данные изменения жирового обмена сопровождались тенденцией к повышению коэффициента атерогенности ($p > 0,05$). Достоверного увеличения этот показатель достигал только в группе больных с БА.

Таблица 1

Показатели липидного обмена у пациенток с сахарным диабетом 2 типа, бронхиальной астмой и их сочетанием

Группы	Контрольная группа 21–40 лет (n=29) мк	Контрольная группа 41–60 лет (n=23) ск	Пациентки с СД 2 типа (n=27) 1	Пациентки с БА (n=27) 2	Сочетание СД 2 типа и БА (n=26) 3
Общий холестерин, ммоль/л	5,22±0,18	5,21±0,29	5,35±0,22 $P_{мк-1}=0,701$ $P_{ск-1}=0,881$	5,53±0,20 $P_{мк-2}=0,534$ $P_{ск-2}=0,469$ $P_{1-2}=0,539$	5,42±0,20 $P_{мк-3}=0,925$ $P_{ск-3}=0,792$ $P_{1-3}=0,722$ $P_{2-3}=0,682$
Триглицериды, ммоль/л	1,26±0,04	1,24±0,04	2,81±0,24 $P_{мк-1}<0,001$ $P_{ск-1}<0,001$	2,27±0,18 $P_{мк-2}=0,003$ $P_{ск-2}=0,006$ $P_{1-2}=0,140$	2,29±0,16 $P_{мк-3}<0,001$ $P_{ск-3}<0,001$ $P_{1-3}=0,199$ $P_{2-3}=0,920$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,15±0,02	1,20±0,03	0,94±0,04 $P_{мк-1}=0,026$ $P_{ск-1}=0,008$	0,96±0,04 $P_{мк-2}=0,045$ $P_{ск-2}=0,010$ $P_{1-2}=0,840$	0,98±0,04 $P_{мк-3}=0,074$ $P_{ск-3}=0,022$ $P_{1-3}=0,472$ $P_{2-3}=0,594$
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,49±0,19	3,44±0,30	3,17±0,18 $P_{мк-1}=0,086$ $P_{ск-1}=0,317$	3,57±0,17 $P_{мк-2}=0,956$ $P_{ск-2}=0,749$ $P_{1-2}=0,082$	3,49±0,19 $P_{мк-3}=0,678$ $P_{ск-3}=0,930$ $P_{1-3}=0,176$ $P_{2-3}=0,756$
КА	3,56±0,24	3,40±0,35	5,26±0,57 $P_{мк-1}=0,221$ $P_{ск-1}=0,081$	5,35±0,47 $P_{мк-2}=0,065$ $P_{ск-2}=0,028$ $P_{1-2}=0,647$	5,07±0,52 $P_{мк-3}=0,213$ $P_{ск-3}=0,113$ $P_{1-3}=0,880$ $P_{2-3}=0,551$

Примечание:

- $P_{мк-1}$ – достоверность различий между контролем 21–40 лет и пациентками с СД;
- $P_{мк-2}$ – достоверность различий между контролем 21–40 лет и пациентками с БА;
- $P_{мк-3}$ – достоверность различий между контролем 21–40 лет и пациентками с сочетанием СД и БА;
- $P_{ск-1}$ – достоверность различий между контролем 41–60 лет и пациентками с СД;
- $P_{ск-2}$ – достоверность различий между контролем 41–60 лет и пациентками с БА;
- $P_{ск-3}$ – достоверность различий между контролем 41–60 лет и пациентками с сочетанием СД и БА;
- P_{1-2} – достоверность различий между пациентками с СД и БА;
- P_{1-3} – достоверность различий между пациентками с СД и сочетанием СД и БА;
- P_{2-3} – достоверность различий между пациентками с БА и сочетанием СД и БА.

В группе пациенток с СД 2 типа была обнаружена положительная взаимосвязь глюкозы с ЛПНП ($r=0,413$; $p=0,032$). У обследованных с БА выявлена взаимосвязь ОБ с показателями липидного спектра: положительные – с уровнем ЛПНП ($r=0,382$; $p=0,049$), коэффициентом атерогенности ($r=0,454$; $p=0,017$); отрицательная – с ЛПВП ($r=-0,402$; $p=0,038$).

В настоящее время в литературе все чаще встречаются данные о наличии воспаления жировой ткани при ожирении, а также о продукции адипоцитами иммунных комплексов и цитокинов, которые могут запускать процесс воспаления [Свеклина Т.С., 2013; Шварц В., 2013].

Достоверное повышение содержания ИЛ 6 и ИЛ 10 (рис. 1) относительно показателей старшей и младшей контрольных групп ($p<0,001$) свидетельствует о субклиническом течении воспалительной реакции у всех обследованных больных. У больных с СД 2 типа, ассоциированного с БА концентрация этих цитокинов была достоверно выше в сравнении с группой с СД 2 типа ($p=0,025$ и $p=0,038$ соответственно). По-видимому, это можно объяснить наличием у обследованных пациенток ожирения, которое сопровождается гипертрофией адипоцитов с последующим развитием гипоксии в жировых клетках, что приводит к повреждению и клеточным реакциям с активацией макрофагов [Симбирцев А.С., 2004]. Рядом зарубежных авторов также было установлено повышение концентрации ИЛ-6 при ожирении, метаболическом синдроме, СД 2 типа и БА [Vozarova B., 2001; Carrey A.L., 2004; Pedersen B.K., 2008; Rickup J.C., 1997; Shore S.A. et al., 2002].

У женщин с СД 2 типа обнаружена положительная корреляция уровня ИЛ-6 с содержанием ИЛ-10 ($r=0,884$; $p=0,000$). У пациенток с БА установлена прямая взаимосвязь концентрации ИЛ-6 с уровнем ИЛ-10 ($r=0,655$; $p=0,002$). У больных с сочетанием БА и СД 2 типа также выявлена положительная корреляция концентрации ИЛ-6 с содержанием ИЛ-10 ($r=0,733$; $p=0,000$).

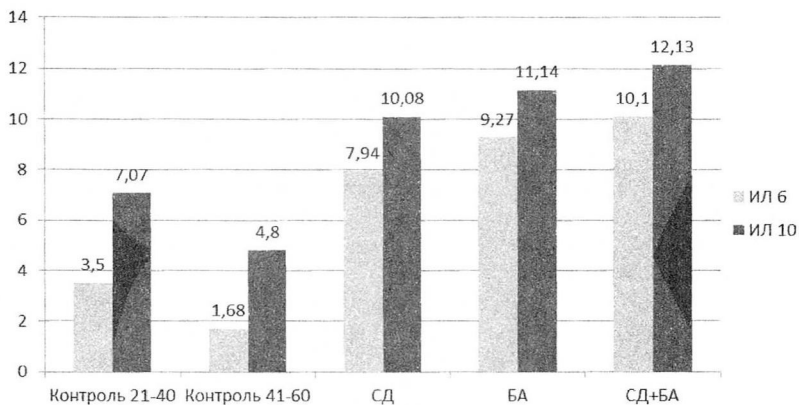


Рисунок 1. Содержание ИЛ 6 и ИЛ 10 у пациенток с СД 2 типа, БА и их сочетанием

Содержание адипокинов у обследованных пациенток представлено в табл. 2. Концентрация лептина была достоверно выше при наличии СД 2 типа, БА и их

сочетании по сравнению с контрольными величинами ($p < 0,001$). Полученные результаты согласуются с данными литературы, которые указывают на увеличение концентрации лептина при ожирении и СД 2 типа [Барабанова Н.А., 2016; Ворожцова Е.И., 2013; Пашенцева А.В., 2012; Magni P., Liuzzi A., Ruscica M. et al., 2005; Yadav A., Kataria M.A., Saini V. et al., 2013], а также при БА [Минеев В.Н. и соавт., 2009; Радченко Е.М., Слаба О.Р., 2013; Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю. и соавт., 2015; Kimata H. et al., 2005].

Кроме того, содержание лептина было изучено в двух качественных градациях:

- в норме или повышен не больше чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы;
- резко повышенный, т.е. в 2,5 раза выше верхней границы нормы.

При анализе частоты случаев резко повышенного содержания лептина выявлено, что доля пациенток с резко повышенным уровнем лептина имеет тенденцию к увеличению в группе БА по сравнению с группой с СД 2 типа (14,8% против 0%, $p = 0,055$). Доля пациенток с резко повышенным уровнем лептина возрастала в группе с сочетанием СД 2 типа и БА, по сравнению с группой женщин только с СД (19,2% против 0%, $p = 0,023$). Это может свидетельствовать о том, что СД 2 типа и БА взаимно отягощают течение друг друга и сочетание этих заболеваний приводит к более выраженным метаболическим нарушениям.

У обследованных с СД 2 типа выявлена положительная корреляция между концентрацией лептина и ОБ ($r = 0,423$; $p = 0,028$) и отрицательная – с уровнем адипонектина ($r = -0,707$; $p < 0,001$). У женщин с БА обнаружена положительная корреляция между концентрацией лептина и ОТ ($r = 0,383$; $p = 0,049$), лептина и ОБ ($r = 0,408$; $p = 0,035$) и отрицательная – с уровнем адипонектина ($r = -0,469$; $p = 0,014$). У пациенток с сочетанием этих заболеваний концентрация лептина положительно коррелировала с ИМТ ($r = 0,401$; $p = 0,042$) и отрицательно – с уровнем адипонектина ($r = -0,589$; $p = 0,002$). Выявленные результаты свидетельствуют о связи лептина и ожирения.

Уровень резистина был достоверно выше ($p < 0,05$) относительно контроля 41–60 лет в группе с БА, с сочетанием БА и СД 2 типа, а у женщин с СД 2 типа наблюдалась только тенденция к повышению этого гормона. По сравнению с контролем 21–40 лет во всех группах обследованных пациенток концентрация резистина достоверно не отличалась. У больных БА обнаружена положительная корреляция концентрации резистина и инсулина ($r = 0,444$; $p = 0,020$). У пациенток с СД 2 типа, ассоциированного с БА выявлена положительная корреляция уровней резистина и инсулина ($r = 0,461$; $p = 0,018$), резистина и НОМА-IR ($r = 0,428$; $p = 0,029$). По-видимому, определенную роль в развитии инсулинорезистентности при сочетании этих заболеваний играет резистин. К аналогичным выводам приходят О.И. Кадыкова (2012), M.F. Hivert et al. (2008), Ху Jian Yu. (2007), J.-L. Zhang (2003), которыми было установлено, что гиперрезистинемия связана с развитием ожирения и инсулинорезистентности.

Содержание адипонектина было достоверно снижено по сравнению с младшей контрольной группой у пациенток с СД 2 типа, БА и их сочетанием ($p < 0,05$). Снижение адипонектина относительно старшей контрольной группы было достоверно значимым только у обследованных женщин с СД 2 типа, ассоциированного с БА ($p < 0,05$), в то время, как у пациенток только с СД 2 типа и только с БА уровень этого адипокина имел лишь тенденцию к снижению ($p > 0,05$). Минимальная концентрация адипонектина выявлена у пациенток с СД 2 типа и БА, которая была значимо ниже ($p < 0,05$), чем при наличии только одного заболевания.

Содержание адипонектина, лептина, резистина в крови
у пациенток с СД 2 типа, БА и их сочетанием

Группы Показатели	Контрольная группа 21–40 лет (n=29) мк	Контрольная группа 41–60 лет (n=23) ск	Пациентки с СД 2 типа (n=27) 1	Пациентки с БА (n=27) 2	Сочетание СД 2 типа и БА (n=26) 3
Адипонектин, мкг/мл	18,84±0,79	11,80±0,64	9,41±0,87 $P_{мк-1} < 0,001$ $P_{ск-1} = 0,065$	10,14±0,54 $P_{мк-2} < 0,001$ $P_{ск-2} = 0,146$ $P_{1,2} = 0,268$	6,78±0,64 $P_{мк-3} < 0,001$ $P_{ск-3} = 0,035$ $P_{1,3} = 0,041$ $P_{2,3} < 0,000$
Лептин, нг/мл	9,44±0,66	9,01±1,32	36,26±2,55 $P_{мк-1} < 0,001$ $P_{ск-1} < 0,001$	45,25±3,60 $P_{мк-2} < 0,001$ $P_{ск-2} < 0,001$ $P_{1,2} = 0,088$	43,59±3,88 $P_{мк-3} < 0,001$ $P_{ск-3} < 0,001$ $P_{1,3} = 0,251$ $P_{2,3} = 0,676$
Резистин, нг/мл	9,60±0,59	5,48±0,38	7,31±0,49 $P_{мк-1} = 0,067$ $P_{ск-1} = 0,092$	7,78±0,52 $P_{мк-2} = 0,137$ $P_{ск-2} = 0,028$ $P_{1,2} = 0,355$	7,14±0,42 $P_{мк-3} = 0,053$ $P_{ск-3} = 0,045$ $P_{1,3} = 0,950$ $P_{2,3} = 0,444$

Примечание:

- $P_{мк-1}$ – достоверность различий между контролем 21–40 лет и пациентками с СД;
 $P_{мк-2}$ – достоверность различий между контролем 21–40 лет и пациентками с БА;
 $P_{мк-3}$ – достоверность различий между контролем 21–40 лет и пациентками с сочетанием СД и БА;
 $P_{ск-1}$ – достоверность различий между контролем 41–60 лет и пациентками с СД;
 $P_{ск-2}$ – достоверность различий между контролем 41–60 лет и пациентками с БА;
 $P_{ск-3}$ – достоверность различий между контролем 41–60 лет и пациентками с сочетанием СД и БА;
 $P_{1,2}$ – достоверность различий между пациентками с СД и БА;
 $P_{1,3}$ – достоверность различий между пациентками с СД и сочетанием СД и БА;
 $P_{2,3}$ – достоверность различий между пациентками с БА и сочетанием СД и БА.

Результаты нашего исследования согласуются с данными как отечественных, так зарубежных авторов [Е.А. Собко, И.В. Демко, А.Ю. Крапошина и соавт., 2015; A. Soodetal., 2009], которые обнаружили гипoadипонектинемию у лиц с БА. Отмечено также, что снижение адипонектина при БА наблюдалось не только при ожирении, но и у пациентов с нормальной массой тела, а сочетание БА и ожирения приводило к более выраженному снижению этого адипокина.

Возможно, причиной гипoadипонектинемии при БА является увеличение секреции воспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6, который угнетает секрецию адипонектина

[Bruun J.M., Lihn A.S., Verdich C., et al., 2003; Sopasakis V.R., Sandqvist M., Gustafson B., et al., 2004]. Низкое содержание адипонектина в свою очередь способствует поддержанию воспаления у пациентов с БА, так как данный гормон обладает противовоспалительными свойствами [Todd D.C., Armstrong S., D'Silva L. et al., 2007].

В группе пациенток с сочетанием СД 2 типа и БА выявлена отрицательная корреляция между уровнем адипонектина и ИМТ ($r=-0,625$; $p<0,001$), адипонектином и ОТ ($r=-0,635$; $p<0,001$), адипонектином и ОБ ($r=-0,558$; $p=0,003$). У женщин с СД 2 типа обнаружена отрицательная корреляция концентрации адипонектина и ОБ ($r=-0,400$; $p=0,039$), адипонектина и уровня инсулина ($r=-0,410$; $p=0,034$). Это свидетельствует о связи гипoadипонектинемии с ожирением.

При анализе содержания витамина D3 у обследованных женщин было выявлено его достоверное снижение ($p<0,05$) по сравнению с контролем 21–40 и 41–60 лет у пациенток с СД 2 типа ($44,77\pm 2,28$ нмоль/л), БА ($42,53\pm 2,59$ нмоль/л) и их сочетанием ($36,37\pm 2,35$ нмоль/л). Данный показатель был ниже 45 нмоль/л, что соответствует дефициту этого витамина [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2014]. У женщин с сочетанием СД 2 типа и БА уровень витамина D3 был достоверно ниже в сравнении с группой больных СД 2 типа ($p<0,05$). Полученные нами результаты согласуются с данными М.С. Горемыкиной, М.А. Космыниной, В.И. Купаева (2014), которые в своей работе обнаружили снижение уровня витамина D3 у пациенток с БА и сочетанием БА и метаболического синдрома. Возможно, влияние 25-ОН-D3 на развитие и течение БА происходит благодаря его способности воздействовать на клеточный и гуморальный иммунитет, уменьшая при этом воспаление [T.R. Neyestani, V. Nikooyeh, H. Alavi-Majd et al., 2012].

У больных СД 2 типа обнаружена отрицательная корреляция витамина D3 и индекса НОМА-IR ($r=-0,441$; $p=0,021$). Это позволяет предположить влияние сниженной концентрации витамина D3 на развитие инсулинорезистентности при сахарном диабете 2 типа. Это подтверждают результаты исследований ряда авторов. Так, в работе Е.А. Машенко (2010) и Bayani M.A., Akbari R., Banasaz B., Saeedi F. (2014) уровень витамина D3 у женщин с СД 2 типа также был достоверно ниже, чем у женщин аналогичного возраста без СД 2 типа. Т.Л. Каронова (2010) обнаружила отрицательные взаимосвязи витамина D3 с количеством жировой ткани, уровнем глюкозы плазмы натощак и индексом НОМА-IR, а также с абдоминальным типом ожирения.

В настоящее время установлена взаимосвязь между ожирением, гормонально-метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистой патологией. А наличие хронических заболеваний, таких как СД 2 типа и БА увеличивают риск поражения сердца.

При анализе морфометрических показателей левого желудочка (табл. 3) было выявлено, что наибольшим изменениям по сравнению с контролем был подвержен миокард левого желудочка у женщин с СД 2 типа. У них достоверно больше была толщина МЖПд, МЖПс, ЗСЛЖд, ЗСЛЖс, а также КСР и ИОТС ($p<0,05$). У пациенток с СД 2 типа корреляционный анализ выявил отрицательную взаимосвязь адипонектина с ЗСЛЖд ($r=-0,685$; $p=0,042$) и МЖПд ($r=-0,754$; $p=0,019$).

Таблица 3

Морфометрические показатели ЛЖ у пациенток с СД 2 типа,
БА и их сочетанием

Группы Показатели	Контрольная группа (n=15) к	Пациентки с СД 2 типа (n=9) 1	Пациентки с БА (n=9) 2	Сочетание СД 2 типа и БА (n=8) 3
МЖПд, см	0,94±0,04	1,19±0,05 $P_{к1}=0,003$	1,24±0,08 $P_{к2}=0,004$ $P_{12}=0,787$	1,15±0,07 $P_{к3}=0,021$ $P_{13}=0,428$ $P_{23}=0,465$
МЖПс, см	1,44±0,04	1,61±0,03 $P_{к1}=0,004$	1,68±0,08 $P_{к2}=0,016$ $P_{12}=0,361$	1,70±0,10 $P_{к3}=0,016$ $P_{13}=0,921$ $P_{23}=1,000$
ЗСЛЖд, см	0,93±0,08	1,17±0,04 $P_{к1}<0,002$	1,01±0,08 $P_{к2}=0,248$ $P_{12}=0,090$	1,0±0,06 $P_{к3}=0,114$ $P_{13}=0,023$ $P_{23}=0,660$
ЗСЛЖс, см	1,41±0,03	1,67±0,06 $P_{к1}<0,001$	1,49±0,06 $P_{к2}=0,255$ $P_{12}=0,059$	1,54±0,07 $P_{к3}=0,120$ $P_{13}=0,188$ $P_{23}=0,659$
КСР, см	2,67±0,06	2,92±0,09 $P_{к1}=0,044$	2,90±0,15 $P_{к2}=0,118$ $P_{12}=1,000$	3,09±0,15 $P_{к3}=0,012$ $P_{13}=0,466$ $P_{23}=0,438$
КДР, см	4,59±0,06	4,61±0,11 $P_{к1}=0,586$	4,81±0,15 $P_{к2}=0,150$ $P_{12}=0,211$	4,93±0,15 $P_{к3}=0,069$ $P_{13}=0,189$ $P_{23}=0,699$
ИОТС	0,41±0,02	0,51±0,02 $P_{к1}=0,009$	0,48±0,04 $P_{к2}=0,270$ $P_{12}=0,659$	0,44±0,03 $P_{к3}=0,165$ $P_{13}=0,043$ $P_{23}=0,700$

Примечание:

$P_{к1}$ – достоверность различий между контролем и пациентками с СД;

$P_{к2}$ – достоверность различий между контролем и пациентками с БА;

$P_{к3}$ – достоверность различий между контролем и пациентками с сочетанием СД и БА;

P_{12} – достоверность различий между пациентками с СД и БА;

P_{13} – достоверность различий между пациентками с СД и сочетанием СД и БА;

P_{23} – достоверность различий между пациентками с БА и сочетанием СД и БА.

У пациенток с СД 2 типа, ассоциированного с БА достоверно были увеличены по сравнению с контролем толщина МЖПд, МЖПс и КСР ($p<0,05$). Кроме того, было обнаружено, что толщина ЗСЛЖд и ИОТС у обследованных с СД 2 типа достоверно превышают таковую в группе с сочетанной патологией ($p<0,05$).

У женщин с БА наблюдалось достоверное повышение только показателей толщины межжелудочковой перегородки в диастолу и систолу ($p < 0,05$). В этой группе была выявлена положительная корреляция между толщиной МЖПд и уровнем ТГ ($r = 0,731$; $p = 0,025$), а также между толщиной МЖПс и показателем НОМА – IR ($r = 0,689$; $p = 0,040$), концентрацией ТГ ($r = 0,714$; $p = 0,031$).

Таким образом, у всех обследованных нами пациенток отмечается увеличение толщины миокарда ЛЖ, в основном за счет увеличения толщины МЖП, как в систолу, так и в диастолу, а у пациенток с СД 2 типа еще и за счет толщины ЗСЛЖ.

Таблица 4

Объемно-функциональные показатели ЛЖ у пациенток с СД 2 типа, БА и их сочетанием

Группы Показатели	Контрольная группа (n=15) к	Пациентки с СД 2 типа (n=9) 1	Пациентки с БА (n=9) 2	Сочетание СД 2 типа и БА (n=8) 3
ММЛЖ, г	168,67±12,49	204,84±11,70 $P_{к-1} = 0,060$	179,68±18,04 $P_{к-2} = 0,571$ $P_{1-2} = 0,171$	189,80±15,45 $P_{к-3} = 0,301$ $P_{1-3} = 0,441$ $P_{2-3} = 0,596$
ИММЛЖ	83,41±2,81	111,89±5,84 $P_{к-1} < 0,001$	95,09±8,23 $P_{к-2} = 0,373$ $P_{1-2} = 0,233$	99,40±6,47 $P_{к-3} = 0,041$ $P_{1-3} = 0,102$ $P_{2-3} = 0,847$
КСО, мл	27,09±1,74	33,27±2,52 $P_{к-1} = 0,039$	33,67±4,00 $P_{к-2} = 0,170$ $P_{1-2} = 0,894$	39,58±5,05 $P_{к-3} = 0,020$ $P_{1-3} = 0,562$ $P_{2-3} = 0,630$
КДО, мл	101,48±2,95	98,54±5,27 $P_{к-1} = 0,976$	110,00±7,75 $P_{к-2} = 0,221$ $P_{1-2} = 0,268$	116,69±9,33 $P_{к-3} = 0,301$ $P_{1-3} = 0,288$ $P_{2-3} = 0,773$
КДО/ММЛЖ, мл/г	0,64±0,04	0,49±0,03 $P_{к-1} = 0,016$	0,66±0,07 $P_{к-2} = 0,881$ $P_{1-2} = 0,102$	0,64±0,07 $P_{к-3} = 0,699$ $P_{1-3} = 0,068$ $P_{2-3} = 0,700$
% DS	41,76±1,41	36,63±1,32 $P_{к-1} = 0,027$	39,55±3,08 $P_{к-2} = 0,698$ $P_{1-2} = 0,309$	37,47±1,81 $P_{к-3} = 0,081$ $P_{1-3} = 1,000$ $P_{2-3} = 0,665$

Примечание:

- P_{1-2} – достоверность различий между контролем и пациентками с СД;
- P_{1-3} – достоверность различий между контролем и пациентками с БА;
- P_{1-4} – достоверность различий между контролем и пациентками с сочетанием СД и БА;
- P_{2-3} – достоверность различий между пациентками с СД и БА;
- P_{2-4} – достоверность различий между пациентками с СД и сочетанием СД и БА;
- P_{3-4} – достоверность различий между пациентками с БА и сочетанием СД и БА.

При анализе объемно-функциональных показателей ЛЖ (табл. 4) у всех пациенток было выявлено увеличение массы миокарда ЛЖ, однако наиболее значительно показатели ММЛЖ и ИММЛЖ изменялись при наличии СД 2 типа. ИММЛЖ у женщин с СД 2 типа и при сочетании СД 2 типа и БА были достоверно выше по сравнению с контролем.

Если КДО достоверно не отличался от контроля ни в одной из групп, то КСО у пациенток с СД 2 типа и при сочетании его с БА был значимо повышен в сравнении с контролем.

Соотношение КДО/ММЛЖ было достоверно ниже, чем в контроле только у женщин с СД 2 типа, т.е. наблюдалось увеличение массы левого желудочка при сохранении исходного объема полости в диастолу, что подтверждает наличие гипертрофии миокарда ЛЖ у пациенток с СД 2 типа без признаков его дилатации. Кроме того, только в группе с СД 2 типа было выявлено статистически значимое уменьшение степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ – % DS по отношению к контрольным показателям, из чего следует, что для женщин с СД 2 типа характерно нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ.

Статистически значимых отличий объемно-функциональных показателей миокарда левого желудочка у пациенток с БА относительно контроля мы не обнаружили ($p > 0,05$).

Таким образом, во всех группах обследованных выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка без явлений дилатации, наиболее выраженная при наличии СД 2 типа.

Анализ показателей объемов правого желудочка и левого предсердия показал, что у всех обследованных, несмотря на наличие гипертрофии миокарда левого желудочка, размер левого предсердия, предсердно-желудочковое соотношение (ЛП/КДР) и давление в легочной артерии не отличались от контрольных значений ($p > 0,05$).

Размер правого желудочка значимо не изменялся ни в одной из групп по сравнению с контролем ($p > 0,05$), однако было выявлено, что у женщин с БА размер правого желудочка ($31,00 \pm 1,29$ мм) статистически значимо превышал таковой при СД 2 типа ($26,33 \pm 0,33$ мм, $p < 0,005$) и при сочетанной патологии ($27,50 \pm 0,57$ мм, $p < 0,05$). Это свидетельствует о более выраженных изменениях правых отделов сердца при БА. Увеличение правого желудочка у лиц с БА может быть обусловлено увеличением сопротивления в малом круге кровообращения и гипоксией миокарда [Доровских И.Е., 2011].

В группе с СД 2 типа, ассоциированного с БА корреляционный анализ выявил существенную положительную взаимосвязь между размером левого предсердия и уровнем глюкозы крови ($r = 0,752$; $p = 0,032$).

У пациенток с СД 2 типа и при его сочетании с БА (табл. 5) было выявлено достоверное снижение ФВ по сравнению с контролем ($p < 0,01$), хотя этот показатель во всех трех группах обследуемых оставался в пределах нормальных значений. Показатель УО у всех пациенток не отличался от контроля ($p < 0,05$). Возможно, что увеличение массы миокарда ЛЖ у обследованных нами пациенток компенсирует снижение его сократительной способности.

Была обнаружена отрицательная корреляция между уровнем глюкозы и показателем ФВ ($r = -0,792$; $p < 0,05$) у пациенток с СД 2 типа, а также с показателем УО ($r = -0,738$; $p < 0,05$) у женщин с сочетанием СД 2 типа и БА. Вероятно, что гипергликемия при СД 2 типа влияет на снижение сократительной способности миокарда ЛЖ.

**Показатели систолической и диастолической функции миокарда
у пациенток с СД 2 типа, БА и их сочетанием**

Показатели \ Группы	Контрольная группа (n=15) к	Пациентки с СД 2 типа (n=9) 1	Пациентки с БА (n=9) 2	Сочетание СД 2 типа и БА (n=8) 3
ФВ, %	72,47±1,55	64,11±1,39 $P_{к-1}=0,003$	68,22±4,14 $P_{к-2}=0,570$ $P_{1-2}=0,352$	64,00±1,64 $P_{к-3}=0,005$ $P_{1-3}=0,883$ $P_{2-3}=0,334$
УО, %	74,39±2,89	65,27±3,74 $P_{к-1}=0,128$	76,33±7,29 $P_{к-2}=0,765$ $P_{1-2}=0,145$	77,11±5,44 $P_{к-3}=0,771$ $P_{1-3}=0,083$ $P_{2-3}=0,847$
Е, м/с	0,81±0,03	0,44±0,04 $P_{1-2}<0,001$	0,83±0,11 $P_{к-2}=0,591$ $P_{1-2}=0,004$	0,55±0,02 $P_{к-3}<0,001$ $P_{1-3}=0,048$ $P_{2-3}=0,020$
А, м/с	0,72±0,05	0,77±0,06 $P_{к-1}=0,257$	0,84±0,06 $P_{к-2}=0,179$ $P_{1-2}=0,531$	0,86±0,05 $P_{к-3}=0,028$ $P_{1-3}=0,353$ $P_{2-3}=0,806$
Е/А	1,18±0,07	0,57±0,02 $P_{к-1}<0,001$	0,98±0,10 $P_{к-2}=0,090$ $P_{1-2}=0,001$	0,66±0,05 $P_{к-3}<0,001$ $P_{1-3}=0,095$ $P_{2-3}=0,013$

Примечание:

- $P_{к-1}$ – достоверность различий между контролем и пациентками с СД;
- $P_{к-2}$ – достоверность различий между контролем и пациентками с БА;
- $P_{к-3}$ – достоверность различий между контролем и пациентками с сочетанием СД и БА;
- P_{1-2} – достоверность различий между пациентками с СД и БА;
- P_{1-3} – достоверность различий между пациентками с СД и сочетанием СД и БА;
- P_{2-3} – достоверность различий между пациентками с БА и сочетанием СД и БА.

Анализируя показатели трансмитрального кровотока, мы обнаружили значимое снижение показателя Е и соотношения Е/А у пациенток с СД 2 типа и при его сочетании с БА по сравнению с контролем ($p<0,001$). Несмотря на то, что показатели Е и А у женщин с БА не отличались от контроля, соотношение Е/А у них, хотя и недостоверно, было ниже и составило $0,98±0,10$ ($p>0,05$). Уменьшение соотношения Е/А ниже 1,0 свидетельствует о замедлении релаксации ЛЖ и говорит о нарушении диастолической функции у всех обследованных [Пристром М.С., 2008; Swedberg К., 2005]. Было выявлено достоверное увеличение показателя А по сравнению с контролем только у пациенток с сочетанной патологией ($p<0,05$). При сравнении показателей трансмитрального кровотока между группами обследованных мы отметили, что показатель Е и соотношение Е/А у женщин с СД 2 типа и сочетанной патологией были достоверно ниже, чем у пациенток с БА

($p < 0,05$). Таким образом, диастолическая дисфункция преобладала у пациенток с СД 2 типа и сочетанием СД 2 типа и БА и характеризовалась замедлением наполнения ЛЖ, а у женщин с сочетанной патологией еще и ускорением систолы предсердий. Нарушение диастолической функции у пациенток с СД 2 типа подтверждено также в работе Пашенцевой А.В. (2012).

Результаты исследования показателей ФВД у пациенток с СД 2 типа, БА и их сочетанием представлены в табл. 6.

Таблица 6

Показатели ФВД у пациенток с СД 2 типа, БА и их сочетанием

Показатели \ Группы	Контрольная группа (n=15) к	Пациентки с СД 2 типа (n=9) 1	Пациентки с БА (n=9) 2	Сочетание СД 2 типа и БА (n=8) 3
FVC, л	107,57±0,43	91,95±2,62 $P_{к-1} < 0,001$	89,96±3,38 $P_{к-2} < 0,001$ $P_{1-2} = 0,977$	74,96±5,14 $P_{к-3} < 0,001$ $P_{1-3} = 0,022$ $P_{2-3} = 0,039$
FEV1, л	106,83±0,48	90,03±3,30 $P_{к-1} < 0,001$	77,70±4,97 $P_{к-2} < 0,001$ $P_{1-2} = 0,101$	68,72±5,22 $P_{к-3} < 0,001$ $P_{1-3} = 0,005$ $P_{2-3} = 0,224$
FEV1/FVC, %	106,28±0,41	95,89±2,30 $P_{к-1} < 0,001$	86,43±4,30 $P_{к-2} < 0,001$ $P_{1-2} = 0,063$	91,97±2,51 $P_{к-3} < 0,001$ $P_{1-3} = 0,355$ $P_{2-3} = 0,295$
PEF, л/с	106,23±0,41	84,03±3,25 $P_{к-1} < 0,001$	83,24±7,09 $P_{к-2} < 0,001$ $P_{1-2} = 0,558$	76,64±6,19 $P_{к-3} < 0,001$ $P_{1-3} = 0,298$ $P_{2-3} = 0,324$
FEF 25% л/с	106,88±0,42	87,68±3,64 $P_{к-1} < 0,001$	72,01±9,20 $P_{к-2} < 0,001$ $P_{1-2} = 0,071$	66,89±7,33 $P_{к-3} < 0,001$ $P_{1-3} = 0,029$ $P_{2-3} = 0,718$
FEF 50% л/с	106,88±0,44	84,91±7,16 $P_{к-1} < 0,001$	53,79±8,34 $P_{к-2} < 0,001$ $P_{1-2} = 0,012$	46,47±4,62 $P_{к-3} < 0,001$ $P_{1-3} = 0,001$ $P_{2-3} = 0,533$
FEF 75% л/с	106,71±0,40	60,21±7,46 $P_{к-1} < 0,001$	44,88±7,42 $P_{к-2} < 0,001$ $P_{1-2} = 0,171$	39,09±5,57 $P_{к-3} < 0,001$ $P_{1-3} = 0,021$ $P_{2-3} = 0,577$

Примечание:

$P_{к-1}$ – достоверность различий между контролем и пациентками с СД;

$P_{к-2}$ – достоверность различий между контролем и пациентками с БА;

$P_{к-3}$ – достоверность различий между контролем и пациентками с сочетанием СД и БА;

P_{1-2} – достоверность различий между пациентками с СД и БА;

P_{1-3} – достоверность различий между пациентками с СД и сочетанием СД и БА;

P_{2-3} – достоверность различий между пациентками с БА и сочетанием СД и БА.

У всех обследованных больных выявлены однонаправленные изменения. Наблюдалось достоверное снижение показателей форсированной жизненной емкости легких (FVC), объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV1), объема форсированного выдоха (FEV1/FVC), пиковой объемной скорости потока воздуха во время форсированного выдоха (PEF), мгновенной объемной скорости при выдохе 25% ФЖЕЛ (FEF 25%), 50% (FEF 50%), 75 % (FEF 75%) относительно контроля ($p < 0,05$).

У больных с СД 2 типа, ассоциированного с БА показатель форсированной жизненной емкости легких (FVC) был достоверно ниже не только в сравнении с пациентами из группы с СД 2 типа ($p = 0,022$), но и у женщин из группы с БА ($p = 0,039$), что свидетельствует о более выраженном нарушении функции внешнего дыхания у людей с сочетанием этих заболеваний. Кроме того, наличие сочетанной патологии сопровождалось тенденцией к уменьшению остальных показателей ФВД относительно групп женщин с СД 2 типа или БА. В связи с этим можно предположить, что не только БА, но и СД 2 типа с сопутствующим ожирением вносит свой вклад в развитие нарушений ФВД. Это подтверждают и другие авторы, которыми также было обнаружено изменение показателей ФВД у больных СД 2 типа и метаболическим синдромом [Соловьева А.В., Бяловский Ю.Ю., Ракита Д.Р., 2009; Сысоева М.С., 2011].

У пациенток с сочетанием СД 2 типа и БА обнаружена отрицательная корреляция форсированной жизненной емкости легких (FVC) с отношением ОТ/ОБ ($r = -0,636$; $p = 0,035$). А у женщин с СД 2 типа была установлена отрицательная взаимосвязь объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV1) с ИМТ ($r = -0,632$; $p = 0,015$), ОТ ($r = -0,598$; $p = 0,024$), ОБ ($r = -0,684$; $p = 0,007$). Эти результаты свидетельствуют о роли степени и типа ожирения в формировании нарушений ФВД, что подтверждается данными Ю.А. Панфилова (2008), который установил, что показатели ФВД зависели от значения ОТ, по мере увеличения которого как у мужчин, так и у женщин наблюдалось снижение объемных (FVC) и скоростных (FEV1) показателей.

Также в группе женщин с СД 2 типа была установлена положительная взаимосвязь объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV1) с концентрацией адипонектина ($r = 0,613$; $p = 0,020$) и отрицательная с уровнем лептина ($r = -0,679$; $p = 0,008$). По-видимому, определенную роль в нарушении функции внешнего дыхания играет наличие ожирения и связанные с ним гиперлептинемия и гипoadипонектинемия.

У пациенток из группы СД 2 типа, ассоциированного с БА объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV1) и мгновенная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ (FEF 25%), 50% (FEF 50%), 75 % (FEF 75%) была достоверно ниже, чем в группе только с СД 2 типа ($p = 0,005$; $p = 0,029$; $p = 0,001$ и $p = 0,021$ соответственно).

При сочетании СД 2 типа и БА установлена отрицательная взаимосвязь пиковой объемной скорости потока воздуха во время форсированного выдоха (PEF) с ОТ ($r = -0,661$; $p = 0,027$), ОБ ($r = -0,736$; $p = 0,010$) и отрицательная корреляция мгновенной объемной скорости при выдохе 25% ФЖЕЛ (FEF 25%) с ИМТ ($r = -0,624$; $p = 0,040$), ОБ ($r = -0,727$; $p = 0,011$).

Таким образом, сахарный диабет 2 типа, ассоциированный с бронхиальной астмой характеризуется более тяжелым течением заболевания, сопровождается более выраженной гиперлептинемией, гипoadипонектинемией, наличием воспалительного процесса, дефицитом витамина D3, диастолической дисфункцией ЛЖ и нарушением функции внешнего дыхания.

Выводы:

1. У больных с СД 2 типа, БА и при их сочетании выявлены инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. При СД 2 типа, ассоциированного с БА инсулинорезистентность и гиперинсулинемия были сопоставимы с этими показателями при СД 2 типа. Определенную роль в развитии резистентности к инсулину у пациенток с СД 2 типа играет снижение концентрации витамина D3, а при сочетании СД 2 типа и БА – повышение уровня резистина.

2. У женщин с сахарным диабетом 2 типа, бронхиальной астмой и при сочетании этих заболеваний наблюдалась атерогенная дислипидемия. Это проявлялось повышением триглицеридов и снижением холестерина ЛПВП. Атерогенная дислипидемия была одинаково выражена во всех трех группах больных.

3. У пациенток с сахарным диабетом 2 типа, бронхиальной астмой и при их сочетании установлена гиперлептинемия, гипoadипонектинемия, гиперрезистинемия, а также повышенная концентрация провоспалительного интерлейкина 6 и противовоспалительного интерлейкина 10. Доля пациенток с резко повышенным уровнем лептина была наибольшей в группе с сочетанием БА и СД 2 типа. Снижение адипонектина у этих больных было самым значимым и достоверно отличалось от групп с БА и с СД 2 типа.

4. Содержание витамина D3 у всех обследованных женщин было достоверно ниже контроля и соответствовало его дефициту. Сочетание БА и СД 2 типа характеризовалось самым низким содержанием витамина D3.

5. У пациенток с СД 2 типа, БА и их сочетанием выявлены нарушения функции внешнего дыхания, максимальная выраженность которых установлена при сочетании СД 2 типа и БА. На развитие изменений функции внешнего дыхания влияют ожирение, гиперлептинемия и гипoadипонектинемия.

6. У больных с СД 2 типа, БА и их сочетанием выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка без явлений его дилатации. Диастолическая дисфункция наблюдалась только у женщин с СД 2 типа и сочетанной патологией. На развитие гипертрофии миокарда при СД 2 типа и ожирении оказывает влияние гипергликемия и гипoadипонектинемия, при БА и ожирении – гипертриглицеридемия и инсулинорезистентность, а при сочетанной патологии – гипергликемия.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования включают в себя следующие научно-исследовательские направления, имеющие важное научно-практическое значение: определение влияния недостатка витамина D3 на течение СД 2 типа, БА; изучение тяжести течения БА в сочетании с СД 2 типа.

Практические рекомендации

1. Для уменьшения инсулинорезистентности и предотвращения формирования нарушений функции внешнего дыхания у больных с СД 2 типа и БА рекомендовать изменение образа жизни с целью снижения массы тела.

2. Включить в план обследования больных с СД 2 типа, БА и их сочетанием определение содержания в крови витамина D3. При обнаружении его дефицита необходимо включать назначение 25-ОН-D3 в план лечения.

3. Наличие ожирения у больных с СД 2 типа, БА и их сочетанием делает необходимым определение показателей функции внешнего дыхания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ахмерова, Р.И. Адипокины и гормонально-метаболические показатели у больных СД 2 типа и БА [Текст] / А.Ф. Вербовой, Р.И. Ахмерова // Врач. – 2015. – №4. – С. 78–81.
2. Ахмерова, Р.И. Лептин и гормонально-метаболические показатели у больных бронхиальной астмой и при ее сочетании с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / А.Ф. Вербовой, Л.А. Шаронова, Р.И. Ахмерова // Фарматека. – 2014. – №16. – С. 54–57.
3. Ахмерова, Р.И. Лептин, резистин и гормонально-метаболические показатели у женщин с сахарным диабетом 2 типа и при его сочетании с бронхиальной астмой [Текст] / А.Ф. Вербовой, О. В. Косарева, Р.И. Ахмерова // Терапевтический архив. – 2015. – Том 87, № 10. – С. 37–41.
4. Ахмерова, Р.И. Взаимосвязь гормонально-метаболических показателей и функционального состояния миокарда у женщин с сахарным диабетом 2 типа и бронхиальной астмой [Текст] / Р.И. Ахмерова // Врач-аспирант. – 2014. – №6.2(67). – С. 209–217.
5. Ахмерова, Р.И. Уровень адипонектина у больных сахарным диабетом 2 типа и бронхиальной астмой [Текст] / Р.И. Ахмерова // На IV международном форуме кардиологов и терапевтов «Кардиоваскулярная терапия и профилактика»: сборник материалов. – М., 2015. – С. 44.
6. Ахмерова, Р.И. Содержание лептина у больных сахарным диабетом 2 типа и бронхиальной астмой [Текст] / А.Ф. Вербовой, Е.В. Митрошина, Р.И. Ахмерова // На VII Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий»: сборник материалов. – М., 2015. – С. 307.
7. Ахмерова, Р.И. Содержание резистина у больных сахарным диабетом 2 типа и бронхиальной астмой [Текст] / А.Ф. Вербовой, О.В. Косарева, Р.И. Ахмерова // На VII Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий»: сборник материалов. – М., 2015. – С. 308.

Сагирова Рената Ильясовна

**ВЗАИМОСВЯЗЬ АДИПОКИНОВ
И ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
В СОЧЕТАНИИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

14.01.02 – Эндокринология

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 16.02.2017.
Формат 60 × 84/16. Бумага офсетная.
Печать оперативная. Объем 1,0 авт. лист.
Тираж 100. Заказ 10.

ООО «Издательство АСГАРД»
Член Ассоциации книгоиздателей России
443023, г. Самара, ул. Промышленности, 278, корп. 47
Тел.: (846) 246-97-01, 205-31-31
e-mail: knigaasgard@yandex.ru, www.asgard-samara.ru