

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

НЕДОМОЛКИНА СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ
В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Золоедов Владимир Иванович

Воронеж - 2018

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВАШ – Визуальная аналоговая шкала
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГГЦ – гипергомоцистеинемия
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДН – дыхательная недостаточность
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДПК – двенадцатиперстная кишка
- ДЭ – дисфункция эндотелия
- ЖЕЛ – жизненная ёмкость лёгких
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ – интерлейкин
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – инсулинорезистентность
- Ккал - килокалории
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
- МОС – мгновенная объёмная скорость
- НУПС – натрийуретический пептид типа С
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОПЖ - ожидаемая продолжительность жизни
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
- ОФВ₁ – объём форсированного выдоха за 1 секунду
- ОХ – общий холестерин
- ПА – плечевая артерия
- ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест.
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД – сахарный диабет
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С - реактивный белок
ССО - сердечно-сосудистые осложнения
ТГ - триглицериды
ТФР - β – трансформирующий фактор роста бета
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких
ФК – функциональный класс
ФНО – фактор некроза опухоли альфа
ХДЭП – хроническая дисциркуляторная энцефалопатия
ХЛС – хроническое лёгочное сердце
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
Э-1 – эндотелин - 1
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭОС – электрическая ось сердца
ЭПК – эндотелиальные прогениторные клетки
ЭТ – эндотелин
 β – ЛП – β -липопротеиды
САТ – (COPD Assessment Test) оценочный тест по ХОБЛ
FMD – (flow-mediated vasodilation) поток - зависимая вазодилатация
GOLD – Глобальная инициатива по ХОБЛ
HbA1c- гликированный гемоглобин
mEPHX1 – митохондриальная пероксидаза 1
mMRC – Modified British Medical Research Council Scale
NO – оксид азота
SaO₂ – сатурация кислорода
TGF- β – трансформирующий фактор роста бета

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. ХОБЛ. Сахарный диабет 2 типа. Определение и классификация.....	13
1.2. Коморбидность ХОБЛ и сахарного диабета 2 типа: факторы риска и механизмы развития.....	16
1.3. Эндотелиальная дисфункция у больных ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа.....	25
1.4. Цитокиновый статус больных хронической обструктивной болезнью лёгких и СД 2 типа.....	29
1.5 Применение статинов в комплексном лечении у больных ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Дизайн исследования и характеристика исследуемых больных.....	41
2.2. Общая характеристика проводимых методов исследований.....	56
2.3. Методы статистического анализа.....	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	61
3.1 Особенности клинико - лабораторных проявлений у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа с различными целевыми показателями углеводного обмена.....	61
3.2. Цитокиновый статус у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.....	71
3.3. Эндотелиальная дисфункция у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.....	73
3.4. Прогнозирование степени тяжести обострения ХОБЛ у больных сахарным диабетом 2 типа.....	81
3.5. Проспективное наблюдение больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.....	86

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107
ВЫВОДЫ.....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких продолжает оставаться одной из главных проблем медицины во всём мире из-за высокой летальности и нетрудоспособности пациентов. Смертность при ХОБЛ стоит на четвертом месте среди факторов летальности у взрослого населения [64]. Патология дыхательной системы у больных сахарным диабетом является актуальным вопросом, привлекающим внимание многих исследователей, так как лёгкие представляют собой орган с выраженной микроциркуляторной сетью, участвующий в углеводном, липидном и других видах обмена [33]. По данным аутопсий, у 25,8% умерших больных ХОБЛ сочетается с сахарным диабетом 2 типа [55].

В конце XX – начале XXI века прогрессивно увеличивается количество пациентов СД во всех странах мира. По прогнозам ВОЗ, в 2030 году число больных СД достигнет 552 млн. человек [17, 73]. Из общего количества пациентов с диабетом около 85% приходится на больных, страдающих сахарным диабетом типа 2 [3, 20].

Основным звеном, связывающим ХОБЛ и сахарный диабет 2 типа, является развитие системного воспаления [32, 197]. Интенсивный и продолжительный воспалительный ответ сопровождается участием иммунной системы и приводит к насыщению крови гормонами и нейромедиаторами активации дисбаланса цитокинового механизма [62]. В формировании воспаления и иммунных механизмов, контроле сосудистого тонуса, гомеостаза, адгезии и пролиферации клеток сосудов активное участие принимает сосудистый эндотелий [6]. Известно, что при ХОБЛ, сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете наблюдаются эндотелиальные нарушения [40].

Хроническое персистирующее воспаление, присутствующее при ХОБЛ и СД 2 типа, играет большую роль в развитии атеросклероза и сердечно - сосудистых заболеваний, являющиеся главным фактором летальности больных с ко-

морбидной патологией [12, 171]. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких риск развития острых заболеваний сердечно-сосудистой системы увеличен в два-три раза. Это составляет примерно половину от всех случаев [1]. Пациенты с ХОБЛ и СД 2 типа подвержены риску сердечно-сосудистых осложнений в большей степени. Патологическое взаимовлияние утяжеляет системные проявления заболеваний [46].

У больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа достоверно чаще встречаются гиперхолестеринемия, гипербетталипидемия и гипертриглицеридемия. В результате взаимного отягощения ХОБЛ и сахарного диабета 2 типа частота сосудистых катастроф у таких больных в 1,5-2 раза больше [12].

В новую противовоспалительную стратегию лечения ХОБЛ вошли препараты, назначаемые по показаниям, но обладающие антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [43, 83, 216]. При наличии высокого кардиоваскулярного риска в лечение СД 2 типа входят статины, обладающие не только гиполипидемическими свойствами, но и другими плеiotропными эффектами [22]. У больных ХОБЛ описаны эффекты статинов, включая противовоспалительный, антиоксидантный, эндотелийпротективный, антиадгезивный, что способствует снижению числа и тяжести обострений, летальности, замедлению прогрессирования заболевания [87, 235].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время активно изучаются цитокиновый статус и эндотелиальная дисфункция у больных ХОБЛ и коморбидной эндокринной патологией. По данным современной литературы, взаимное влияние ХОБЛ и сахарного диабета с различными целевыми показателями углеводного обмена изучено недостаточно [69]. Продолжает изучаться возможность применения препаратов, обладающих противовоспалительным эффектом, и безопасность назначения статинов у больных ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа.

Цель работы: выявить и оценить особенности цитокинового статуса и функционального состояния эндотелия у больных ХОБЛ на фоне сахарного диабета 2 типа с различными целевыми показателями углеводного обмена.

Для реализации поставленной цели были поставлены **задачи исследования:**

1. Выявить клинические особенности течения ХОБЛ у больных сахарным диабетом 2 типа с различными целевыми показателями углеводного обмена.

2. Исследовать цитокиновый профиль у больных ХОБЛ и сахарным диабетом типа 2 с различными целевыми показателями углеводного обмена.

3. Исследовать функциональное состояние эндотелия у больных ХОБЛ и сахарным диабетом типа 2 с различными целевыми показателями углеводного обмена.

4. Сравнить особенности течения ХОБЛ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, непрерывно получавших в комплексном лечении статины (1 год) и у пациентов, самостоятельно отменивших гиполипидемическую терапию.

5. На основании анализа клинических показателей, маркеров воспаления, данных исследования функционального состояния эндотелия и цитокинового статуса предложить способ прогнозирования степени тяжести обострения ХОБЛ при сахарном диабете типа 2.

Научная новизна:

1. Впервые были изучены особенности клинико-лабораторных показателей у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и показана их связь с целевыми значениями гликированного гемоглобина.

2. Проведены сравнительные исследования активности системы про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-8), функционального состояния эндотелия у пациентов с ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа при различных целевых показателях углеводного обмена и по отношению к цитокиновому статусу и функциональному состоянию эндотелия у больных с монопатологией.

3. Установлена клиническая эффективность применения статинов (розувастатина 10 мг в сутки) у больных хронической обструктивной болезнью

лёгких в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, выразившаяся в уменьшении числа госпитализаций в стационар по поводу обострений ХОБЛ или декомпенсации сахарного диабета 2 типа в 2 раза.

4. Разработана балльная оценка определения степени тяжести обострения ХОБЛ у больных сахарным диабетом 2 типа по клинико-лабораторным показателям.

Теоретическая и практическая значимость

Показана роль цитокинового статуса и функционального состояния эндотелия в диагностике и коррекции лечения ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, отмечена их динамика при непрерывном лечении статинами в течение 1 года.

Показано влияние непрерывного применения статина (розувастатина в дозе 10 мг в сутки) на функцию внешнего дыхания, переносимость физических нагрузок, показатели липидного спектра, контроль над сахарным диабетом 2 типа и снижение частоты госпитализации в стационар в течение 1 года.

Разработана и внедрена в клиническую практику балльная оценка определения степени тяжести обострения ХОБЛ у больных сахарным диабетом 2 типа по клинико-лабораторным показателям. Применение данного метода позволило сократить сроки госпитализации больных с коморбидной патологией.

Методология и методы исследования

Исследование являлось открытым, проспективным и рандомизированным наблюдением. Всем пациентам проводилось стандартное обследование, которое включало клинические, лабораторные, рентгенологические и инструментальные методы исследования при поступлении в стационар и через 12 месяцев наблюдения. Клинические методы: для определения выносливости использовался тест с 6-минутной ходьбой, кашель и отхождение мокроты по ВАШ, степень одышки по шкале mMRC, индекс коморбидности по Чарлсону. Лабораторные методы: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, гликемический профиль, гликированный гемоглобин, липидный спектр (холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП, ТГ, β - ЛП), С-

реактивный белок, цитокиновый профиль (ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО - α), эндотелин-1. Инструментальные методы исследования: спирометрия с бронходилатационным тестом, пульсоксиметрия, исследование эндотелиальной дисфункции по методу D.S. Celermajer et al. (1992 г.).

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе изучались цитокиновый статус, функциональное состояние эндотелия и особенности клинического течения ХОБЛ у больных сахарным диабетом 2 типа. На втором этапе исследования оценивали эффективность комплексного лечения с применением статинов (розувастатина в дозе 10 мг в сутки).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Хроническая обструктивная болезнь лёгких, протекающая на фоне сахарного диабета 2 типа, имеет особенности клинического течения: достоверно более выражены дыхательная недостаточность, высокая частота встречаемости нарушений липидного спектра и коморбидных заболеваний (ИБС, гипертонической болезни, ХСН, ожирения, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта), затяжное течение обострений с увеличением срока пребывания в стационаре. Степень частоты встречаемости и тяжести проявлений полученных нарушений увеличивалась по мере нарастания значений целевого уровня гликированного гемоглобина.

2. Значимое влияние на клинико-лабораторные проявления коморбидной патологии ХОБЛ и СД 2 типа оказывает дисбаланс цитокинового статуса в виде роста провоспалительных и дефицита противовоспалительных агентов, а также эндотелиальная дисфункция, выраженная в увеличении концентрации эндотелина-1 и уменьшении величины эндотелийзависимой вазодилатации. Наиболее выраженные изменения отмечены у пациентов с целевым уровнем HbA_{1c} менее 8,0 %.

3. Непрерывное применение розувастатина в течение 1 года у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа не выявило нежелательных эффектов препарата, способствовало уменьшению выраженности клинико-

лабораторных симптомов, повышению толерантности к физическим нагрузкам и уменьшению числа госпитализаций в стационар.

4. Определение степени тяжести обострения хронической обструктивной болезни лёгких по балльной системе способствует пациенториентированному (индивидуальному) выбору лечения, своевременной госпитализации, уменьшению длительности пребывания в стационаре.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в разработке и реализации диссертационного исследования. Автором лично проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме работы, самостоятельно разработан дизайн исследования, осуществлен набор пациентов и деление их на группы, динамическое клиническое наблюдение за ними. Лично проведена обработка исследовательских данных с помощью статистических методов. Самостоятельно сформулированы выводы и практические рекомендации, опубликованы научные статьи. Доля личного участия автора в печатных работах, выполненных в соавторстве, в которых представлены результаты исследований, составляет не менее 90%.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена убедительной выборкой больных, достаточным количественным и качественным анализом первичного материала, порядком применения методов исследования и наличием современных методов математической обработки данных и статистики.

Основные положения и материалы диссертации были представлены на:

- XXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 22-25 октября 2013 года),
- 79-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвященной 79- летию КГМУ (Курск, 16-17 апреля 2014 года),

- 3-ей Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии» (Курск, 17-19 мая 2016 года),

- VII Всероссийском эндокринологическом конгрессе «Достижения персонализированной медицины сегодня-результат практического здравоохранения завтра» (Москва, 2-5 марта 2016 года),

- XI Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 23-25 ноября 2016 года),

- Международной научно-практической конференции «Новая наука как результат инновационного развития общества» (Сургут, 22 апреля 2017 года).

Внедрение основных положений работы в практику

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко и в клиническую практику эндокринологического/терапевтического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД».

Публикации

По теме диссертационного исследования в печати опубликовано 10 научных работ (научные статьи и тезисы). Из них - 5 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: клиничко-иммунологические особенности» № 2018620144 от 23.01.2018.

Объем и структура работы

Диссертационное исследование представлено на 136 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 14 рисунками. Структура ее включает введение, обзор литературы, характеристику материалов и методов исследования, главы с описанием собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Библиографический список состоит из 73 отечественных и 163 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ХОБЛ и сахарный диабет 2 типа: определение и классификация

ХОБЛ является одним из ведущих факторов инвалидизации и смертности населения во всех странах, что приводит к экономическим и социальным потерям, уровень которых возрастает с каждым годом. В структуре смертности ХОБЛ занимает четвертое место в мире в возрастной группе старше 45 лет. К 2020 году ожидается, что смертность при ХОБЛ будет находиться на третьем месте [15, 64, 131]. Основная категория больных — это лица трудоспособного возраста (от 40 до 67 лет).

В настоящее время ХОБЛ рассматривается «как заболевание, которое можно предупредить и лечить. Хроническая обструктивная болезнь лёгких — предотвратимая и поддающаяся лечению болезнь со значительными внелегочными проявлениями, которые могут определять тяжесть болезни у пациентов. Оно характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока. Обычно заболевание прогрессирует и связано с патогенным действием частиц или газов, вызывающих хроническое воспаление в легких... У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ» [15, 34, 131, 132].

Современная классификация ХОБЛ строится не на показателях функционального состояния легких, как это было до 2011 года, а на интегральной оценке тяжести больных ХОБЛ. Исчез термин «стадии», основанный на значениях ОФВ₁. Однако, ОФВ₁ отражает степень тяжести ограничения скорости воздушного потока, поэтому остается актуальным в комплексной оценке больных ХОБЛ [129, 131].

Новая трехмерная классификация ABCD учитывает не только «бронхиальную обструкцию по результатам спирометрического исследования, но и клинические данные о пациенте: количество обострений ХОБЛ за год и выраженность клинических симптомов по результатам mMRC и теста САТ» [131].

Современная классификация ХОБЛ выделяет группы больных А, В, С и D. Для группы А характерно: низкий риск обострений; 0-1 обострений в год; меньше симптомов; опросники mMRC 0-1 или CAT <10; спирометрический класс I - II. Для группы В - низкий риск обострений; 0-1 обострений в год; больше симптомов; опросники mMRC ≥ 1 или CAT ≥ 10 ; спирометрический класс I-II. Группа С характеризуется высоким риском обострений; ≥ 2 обострений в год; меньше симптомов; опросники mMRC 0-1 или CAT <10; спирометрический класс III - IV. Группа D - высокий риск обострений; ≥ 2 обострений в год; больше симптомов; опросники mMRC ≥ 1 или CAT ≥ 10 ; спирометрический класс III - IV. При оценке спирометрических показателей учитывается наличие ограничения воздушного потока $\text{ОФВ1} / \text{ФЖЕЛ} < 0,7$ и % ОФВ1 от должной величины: I (лёгкая степень ограничения воздушного потока) - ≥ 80 %; II (средняя) - $50 \% \leq \text{ОФВ1} < 80$ %; III (тяжёлая) - $30 \% \leq \text{ОФВ1} < 50$ %; IV (крайне тяжёлая) - $< 30\%$ или < 50 % при наличии дыхательной недостаточности. Данная классификация была предложена для выделения индивидуальных особенностей, фенотипов больных ХОБЛ [60, 131].

Определение фенотипа ХОБЛ было предложено недавно. Фенотипы ХОБЛ показывают «различия пациентов, которые могут быть важными с точки зрения диагностики, лечения и прогноза заболевания».

Первая группировка больных ХОБЛ на фенотипы принадлежит A.Dornhorst. Более 50 лет назад он описал два разных подтипа больных с дыхательной недостаточностью: больных с эмфиземой, одышкой, без цианоза, со сниженной массой тела («розовые пыхтельщики») и больных с хроническим бронхитом, цианозом и отеками, признаками правожелудочковой сердечной недостаточности («синие отечники»). В 1966 г. В.Wirgows и соавт. назвали эти подгруппы эмфизематозным и бронхитическим фенотипами хронической обструкции дыхательных путей» [65]. Соответственно ввели термины «тип А ХОБЛ» и «тип В ХОБЛ». В настоящее время выделяют фенотипы ХОБЛ: дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина, сочетание астмы и ХОБЛ, ХОБЛ у женщин и др. [64].

Тяжелое течение ХОБЛ, частота госпитализаций, инвалидизация и смертность пациентов связаны с наличием сопутствующих заболеваний, одним из которых является сахарный диабет [125, 127, 161].

Высокая распространенность, хроническое течение, высокая инвалидизация больных, высокая летальность из-за осложнений СД также представляет собой важную медико-социальную проблему. Количество больных сахарным диабетом в России, по данным Международной диабетической федерации (2014), в настоящее время составляет не менее 12,1 млн. человек [214]. По прогнозам к 2040 году количество больных с диабетом в мире увеличится с 415 млн. в настоящее время до 642 млн. человек [147,148]. В развитых странах сахарный диабет 2 типа составляет 87 - 91% всех случаев диабета [17]. Среди больных сахарным диабетом смертность от болезней сердца и инсульта наблюдается в 2 - 3 раза, слепота - в 10 раз, нефропатия - в 10 - 15 раз, гангрена конечностей - в 20 раз чаще, чем среди населения в целом [3, 19].

Всемирная организация здравоохранения в 1999 г. дала следующую дефиницию СД – это группа метаболических (обменных) заболеваний. Патогенез заключается в хронической гипергликемии, возникающая в результате «нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов» [18, 66].

Современная классификация СД 2 типа выделяет:

- «СД с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью;
- СД с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее» [20, 224].

Повреждение, дисфункция или недостаточность многочисленных органов, главным образом глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов являются результатом хронической гипергликемии при СД [18, 46]. Наряду с хорошо известными и изученными органами - мишенями сахарного диабета появляется легочная система [134, 139, 145, 212]. Диабетическое поражение легких является фактором риска развития острых и хронических заболеваний дыха-

тельной системы, которые усложняют компенсацию сахарного диабета [168, 169]. Возникает «замкнутый круг».

1.2. Коморбидность ХОБЛ и сахарного диабета 2 типа: факторы риска, механизмы развития и особенности течения

В последние годы отмечается увеличение распространенности сочетания ХОБЛ и сахарного диабета вследствие увеличения продолжительности жизни населения и возрастания частоты этих заболеваний с возрастом. По данным различных авторов, коморбидность СД и ХОБЛ встречается от 2 до 35,8% [51, 108]. Коморбидность при ХОБЛ - актуальная проблема современной медицины. В тактике ведения и лечения больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом необходимо учитывать факторы риска и механизмы развития и прогрессирования обоих заболеваний [118, 130, 174].

Этиология ХОБЛ тесно связана с факторами риска: генетической предрасположенностью, ингаляционными воздействиями, ростом и развитием легких, окислительным стрессом, полом, возрастом, респираторными инфекциями, туберкулезом в анамнезе, социально-экономическим статусом, сопутствующими заболеваниями [176,183]. В 80 – 90 % случаев ХОБЛ основным фактором риска является курение [170, 217]. Установлена зависимость темпа ежегодного уменьшения ОФВ₁ от курения. У здоровых некурящих лиц старше 35 лет темп снижения равен в среднем 30 мл/год, и в течение жизни почти никогда не развивается клинически значимая легочная обструкция. У курильщиков, даже пассивных, развивается обструкция дыхательных путей различной степени, которая, в конце концов, становится инвалидизирующей или фатальной. Прекращение курения у этих пациентов никогда не влечет восстановления ОФВ₁, но последующая скорость его снижения может вернуться к нормальной. Уменьшение ОФВ₁ на каждые 10 %,повышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 28 % и риск не фатальных коронарных событий на 20 % у пациентов с легкой и среднетяжелой ХОБЛ [11,12,14,15].

ХОБЛ представляет собой полигенное заболевание и является примером взаимодействия генов и факторов окружающей среды [128, 186]. Дефицит альфа-1-антитрипсина - редкий наследственный дефект, который является рецессивным признаком и наиболее часто встречается у лиц родом из Северной Европы. «Дефицит альфа-1-антитрипсина приводит к раннему развитию панлобулярной эмфиземы и ХОБЛ» [131]. Начало болезни ускоряется курением. В патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких могут участвовать различные гены: TGF- β_1 , mEPHX1 и ФНО- α [15, 85].

Особая роль в прогрессировании хронической обструктивной болезни легких отводится хроническому воспалению, которое является основой развития заболевания [209]. Механизм хронического воспаления состоит из протеолитической деструкции ткани и оксидативного стресса, колонизации микроорганизмов и иммунной недостаточности. В дебюте заболевания ХОБЛ действие этих компонентов патогенеза осуществляется благодаря факторам риска. При сформировавшейся болезни реализация этих компонентов принимает характер самоподдерживающего процесса. «Воспалительный процесс распространяется на все слои бронхиальной стенки, легочные сосуды и паренхиму легких. Все это приводит к формированию основных проявлений ХОБЛ:повышению воздушности легких, ремоделированию воздушных путей и перибронхиальному фиброзу» [11, 59, 220].

Под влиянием этиологических факторов в респираторной системе активизируются практически все клеточные элементы. «Главная роль принадлежит нейтрофилам, макрофагам и лимфоцитам, которые выбрасывают медиаторы, усиливающие воспаление - провоспалительные цитокины (ФНО- α , интерлейкины) и вызывающие изменение структуры легких (TGF- β)» [5, 85, 172]. Выделение медиаторов приводит к взаимовлиянию клеток воспаления со структурными клетками дыхательных путей и паренхимы респираторного тракта. Вдыхание табачного дыма способствует 10-кратному повышению количества нейтрофилов в легких [179]. Нейтрофилы участвуют в патогенезе гиперсекреции слизи и дисбалансе протеинозно-ингибиторной системы. «Регистрируется

не только повышение количества CD-4 и CD-8 Т-лимфоцитов, но и соотношение CD-8/CD-4 в респираторном тракте. Клетки CD-8 обладают цитотоксическим действием на альвеолярные клетки, что способствует их разрушению» [81, 107].

Активированные клетки воспаления, такие как макрофаги и нейтрофилы, выбрасывают значительное число свободных радикалов, которые имеют сильный повреждающий эффект. Экзогенным источником оксидантов (кислород, озон, перекиси и гидроперекиси) является курение. Они напрямую пагубно влияют на многочисленные элементы легких, прежде всего на соединительную ткань. Повреждается мукоцилиарный транспорт путем повышения синтеза гликоконъюгатов слизи эпителиальными клетками. Стимулируется формирование тромбоксанов. Снижается активность и синтез сурфактанта. Развивается дисфункция сосудистого эндотелия. Оксидантная система уменьшает активность протеиназно-ингибиторной системы, что способствует разрушению соединительной ткани. Эластаза разрушает соединительно-тканые структуры легких и способствует увеличению синтеза провоспалительных интерлейкинов [215]. Антиоксидантная система легких включает в себя супероксиддисмутазу, глутатион, витамины E, C, β - каротин и мочевую кислоту, и флавоноиды [8, 15, 54, 204]. Таким образом, дисбаланс в системе оксиданты-антиоксиданты играет важную роль в развитии и прогрессировании ХОБЛ.

Хронический воспалительный процесс при ХОБЛ способствует развитию системных проявлений, что обуславливает продолжительность жизни пациентов и развитие сопутствующих заболеваний. Внелегочные проявления ХОБЛ – это развитие кахексии, потеря скелетной мускулатуры, увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, анемия, остеопороз и депрессия. Увеличение риска сердечно-сосудистой патологии тесно связано с повышением уровня C - реактивного белка и лептина. Пусковым моментом некоторых системных проявлений ХОБЛ является увеличение количества провоспалительных цитокинов и свободных кислородных радикалов. Цитокиновый статус ды-

хательной системы взаимосвязан с оксидантами и антиоксидантами [25, 36, 68, 204].

В настоящее время широко изучается состояние эндотелия при хронической обструктивной болезни лёгких. При ХОБЛ воспаление является персистирующим процессом и приводит к постоянному неблагоприятному воздействию на эндотелий. Причинами повреждения эндотелия являются: повышенное содержание холестерина крови и цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8) [120, 143, 162]. При воздействии на эндотелий сосудов различных агрессивных факторов происходит его активация, первоначальный эффект которой носит защитный характер. При продолжительном действии негативных факторов выделяют 3 стадии активации эндотелия: 1) первоначальная активация синтетических внутриклеточных процессов в эндотелии; 2) вторичное нарушение последовательности и баланса этих процессов; 3) истощение клеток и их деструкция. В современной литературе последние 2 стадии характеризуются как дисфункция сосудистого эндотелия [40, 30, 81].

Повреждение эндотелия, сопровождающееся развитием дисфункции (уменьшение вазодилататорных и увеличение вазоконстрикторных механизмов), способствует повышению агрегации и адгезии тромбоцитов, дисбалансу оксидантной-антиоксидантной и цитокиновой систем, увеличению пролиферативных эффектов и нарушению тромборезистентности стенки сосудов [121, 232]. Центральными компонентами функции эндотелия являются: оксид азота, ангиотензин II и эндотелин-1.

Один из наиболее сильных вазоконстрикторов - ангиотензин II, образуется в результате активации ренин-ангиотензиновой системы. В настоящее время доказана роль РААС в патогенезе ХОБЛ и формировании легочной гипертензии и ХЛС. «Высокие уровни ангиотензина II и альдостерона приводят к стимуляции роста гладкомышечных клеток сосудистой стенки, вазоконстрикции и увеличению объема циркулирующей крови, что запускает и поддерживает механизм, неуклонно приводящий к формированию ХЛС» [178, 189]. «У ангио-

тензина II выявлено также профибротическое и провоспалительное действия, приводящие к ремоделированию сосудов малого круга кровообращения» [67].

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких уже на I и II стадиях заболевания выявляется эндотелиальная дисфункция. Уже в начале заболевания регистрируется повышение уровня С-реактивного белка и фактора Виллебранда, которые являются маркерами повреждения эндотелия сосудистой стенки [140, 144]. С развитием хронического воспаления и дисфункции эндотелия тесно связаны изменения показателей липидного спектра и жесткости сосудистой стенки, которые отмечаются уже на I стадии ХОБЛ у ряда пациентов и свидетельствует о раннем развитии процессов атерогенеза [50, 136, 218].

В последние годы установлена роль сопутствующих болезней в возникновении и течение ХОБЛ [10, 75, 84, 100]. В клинической практике коморбидные заболевания могут быть найдены у пациентов с ХОБЛ независимо от текущей степени ограничения воздушного потока. Наличие и количество таких заболеваний, как сахарный диабет, ГБ, стенокардия, инфаркт миокарда, ХСН у пациентов с ХОБЛ более достоверно способствует смертности и госпитализации на любых ее стадиях, чем увеличение тяжести и ограничение скорости воздушного потока [105, 122, 142, 181, 203]. Факторы риска развития ХОБЛ не являются строго специфичными, они могут приводить к формированию патологии, как в респираторном тракте, так и в других системах [212].

Факторы риска развития сахарного диабета 2 типа делят условно на две группы. Первую группу составляют модифицируемые факторы. Вторую - не модифицируемые. К первой группе относятся избыточная масса тела и ожирение, особенно абдоминальный тип; низкая физическая активность и высококалорийное питание. Не модифицированными факторами риска являются пожилой возраст; нарушенное внутриутробное развитие; наследственная предрасположенность [18, 20, 39, 59].

Основные патогенетические механизмы развития сахарного диабета 2-го типа – инсулинорезистентность, дефект секреции инсулина, сниженный инкре-

тиновый эффект, дефект секреции глюкагона, гиперпродукция глюкозы печенью, глюкозотоксичность [18].

Инсулинорезистентность – нарушенный биологический ответ периферических тканей организма на воздействие экзогенного или эндогенного инсулина. Так, распространённость ИР у лиц в возрасте от 40 до 79 лет в Италии составляет: 10 % - у лиц без метаболических нарушений, 58 % - у лиц с артериальной гипертензией, 63 % - у лиц с гиперурикемией, 84 % - у лиц с гипертриглицеридемией, 88 % - у лиц с низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности и 84 % - у лиц с СД 2 [135, 149].

Известно, что фактор некроза опухоли α снижает чувствительность к инсулину на уровне жировой и мышечной тканей, однако, до настоящего времени продолжают исследования в уточнении механизма развития ИР в этом случае [3, 16]. Развиваясь независимо друг от друга, инсулинорезистентность и дисфункция β - клеток поджелудочной железы на каком - то этапе объединяются и способствуют развитию гипергликемии и связанной с ней глюкозотоксичности.

ИР может присутствовать в различных органах и тканях, как вызывая глюкозотоксичность, так и повышая опосредованно риск развития болезней сердечно-сосудистой системы [153, 193, 213]. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа летальность от сердечно-сосудистой катастроф в 3-4 раза выше, чем у лиц, не имеющих метаболических нарушений [225, 236]. Существует прямая зависимость между степенью ИР и выраженностью абдоминального ожирения, активацией системы коагуляции, атерогенностью липидного спектра крови и толщиной стенки сонной артерии как при СД 2, так и без него [18, 20, 27].

Исследования последних лет позволили обнаружить локальные компоненты РААС в жировой ткани и поджелудочной железе. Доказана роль этой системы в развитии висцерального ожирения и сахарного диабета. Диабетогенная роль РААС определяется воздействием ангиотензина II на основные пути развития сахарного диабета – инсулинорезистентность и снижение секреции инсу-

лина. Увеличение активности составляющих РААС в тканях способствует развитию осложнений сахарного диабета [67]. Так, активация РААС приводит к снижению тромборезистентности сосудов и, соответственно, повышению развития тромбообразования [207].

В настоящее время окислительный стресс лежит в основе прогрессирования сахарного диабета [20]. Окислительный стресс индуцируется гипергликемией (гликирование белков; связь конечных продуктов гликирования с белками базальной мембраны сосудов) [52, 53]. При воздействии свободных радикалов запускаются пути разрушения β -клеток, снижается продукция оксида азота. Супероксидные и гидроксильные радикалы инициируют окисление ЛПНП. Пероксидно-модифицированные ЛПНП имеют более высокий атерогенный потенциал, способны повреждать эндотелий сосудов и накапливаться в субэндотелиальном пространстве [219].

Большой интерес ученых вызывает митохондриальная дисфункция. При сахарном диабете дисфункциональные митохондрии имеют свойство гиперпродукции активных форм кислорода, что приводит к повышению окислительного стресса и активации протеинкиназы C. Таким образом, имеется взаимосвязь дисфункции митохондрий и дисфункции эндотелия сосудистой стенки [95, 185, 227].

Одним из основных механизмов в развитии сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа является дисфункция эндотелия [221,230]. К ее развитию и к развитию прогрессирования атеросклероза приводят стойкое повышение глюкозы крови, инсулинорезистентность, повышение количества свободных жирных кислот, наличие окислительного стресса и других изменений. [138, 151, 232]. Так как эндотелий сосудов влияет на тонус и проницаемость сосудов, на баланс в системах гемостаза и фибринолиза, на развитие воспалительных очагов и на механизмы их рассасывания и репарации посредством синтеза множества медиаторов, то он может считаться самостоятельным эндокринным органом. Многие исследователи отмечают взаимосвязь между состоянием эндотелия сосудистой стенки и течением различных заболеваний [56, 70]. По

мнению различных авторов, эндотелиальная дисфункция при сочетании заболеваний респираторного тракта, в том числе инфекционных, и сахарного диабета имеет свои особенности [36, 203].

В настоящее время активно изучается коморбидная патология ХОБЛ и сахарного диабета. Так, при сочетании этих заболеваний наблюдаются структурные и функциональные изменения эндотелиальных клеток капилляров альвеол [51, 203, 231]. Эндотелиальная дисфункция развивается быстрее из-за взаимного негативного влияния. Стойкое повышение глюкозы сохраняет патологические сдвиги в эндотелии и способствует развитию ранних и тяжелых осложнений СД, ускоряющих развитие ХОБЛ [177,191, 206]. Также персистирующее системное воспаление вносит ряд отягощающих эндотелиальных изменений. Коморбидное патологическое влияние способствует более быстрому развитию и прогрессированию дисфункции эндотелия [185,203]. Многочисленные факторы отрицательно влияют на клинические проявления у пациентов с ХОБЛ, протекающей на фоне сахарного диабета, способствуя ранней инвалидизации таких больных и высокой смертности [197, 199,201, 211].

Многие исследователи отмечают, что от 2 до 35,8 % случаев сахарный диабет встречается с ХОБЛ [51, 108]. Сахарный диабет с одной стороны можно считать системным проявлением ХОБЛ, с другой – одним из значительных факторов риска развития ХОБЛ [32]. ХОБЛ, протекающий на фоне сахарного диабета, описывается, как более тяжелое заболевание. У данных пациентов ХОБЛ проявляется тяжелой дыхательной недостаточностью и наличием хронического лёгочного сердца. Для них характерно развитие гиперреактивности бронхов и частых обострений заболевания. ХОБЛ протекает на фоне коморбидной патологии – ИБС, ХСН и артериальная гипертензия [46]. В 53,8% случаев ХОБЛ на фоне сахарного диабета отмечались более 3 обострений в год, в то время как без сахарного диабета - в 13,3% [70]. При этом обострения ХОБЛ у больных сахарным диабетом описываются с затяжным течением, нарастанием симптомов воспаления слизистой бронхов и интоксикации [46]. Некоторые исследователи отмечают в особенностях сочетанной патологии, в отличие от па-

циентов с изолированным ХОБЛ, выход на первый план в клинической картине декомпенсацию сахарного диабета и нивелирование легочных симптомов [61].

В последнее время ученые выявили основную причину смертности больных ХОБЛ лёгкого и среднетяжёлого течения. На первое место выходят сердечно-сосудистые заболевания. У пациентов с ХОБЛ риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний вырастает в два- три раза. Это составляет около 50% от общего количества летальных исходов [1]. При плохом гликемическом контроле летальность при ХОБЛ у больных, госпитализированных с обострением заболевания, значительно больше [32, 84]. У больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа достоверно чаще встречается гиперхолестеринемия, гипербетталипидемия и гипертриглицеридемия. Исследования артерий нижних конечностей регистрируют склеротические изменения и кальциноз сосудов в 5 раз чаще. В результате взаимного отягощения ХОБЛ и сахарного диабета 2 типа частота сосудистых катастроф у этих больных в 1,5-2 раза выше [63]. Возрастание сердечно-сосудистого риска у женщин с диабетом выше, чем у мужчин: кардиопротективное действие эстрогенов у женщин с СД 2 типа нивелируется [57].

Таким образом, хронический воспалительный процесс при ХОБЛ определяет развитие метаболического дисбаланса и резистентности к инсулину. Это говорит о значительной роли ХОБЛ в механизмах развития сахарного диабета 2 типа [195, 212]. При СД 2 также отмечается активация синтеза провоспалительных цитокинов, развивае дисбаланса в оксидантно-антиоксидантной системе и дисфункции эндотелиальная. Все они поддерживают системное воспаление в дыхательных путях, что способствует прогрессированию ХОБЛ и сахарного диабета, развитию осложнений [173, 180, 194]. Создается «замкнутый круг» коморбидного влияния ХОБЛ и сахарного диабета 2 типа. Уточнение этиологии, патогенеза и клинических проявлений сочетанной патологии позволит индивидуально подходить к лечению пациентов ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа.

1.3. Эндотелиальная дисфункция у больных ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа

Результаты многочисленных исследований последних десятилетий подтверждают важную роль эндотелия сосудов. Этот защитный слой клеток обладает избирательной проницаемостью между кровотоком и сосудистыми клетками. Одновременно является регулятором гомеостаза сосудистого тонуса и его структуры. Эндотелиальная дисфункция характеризуется нарушением состояния и работы внутренней выстилки сосудов, снижением вазодилататорных и нарастанием вазоконстрикторных факторов [21].

Оксид азота - основной сосудорасширяющий фактор, вырабатываемый эндотелиальными клетками. Высвобождается как в покое, так и при стимуляции различными веществами. NO обеспечивает сосудистый тонус и реактивность, оппонирует таким сосудосуживающим веществам, как ангиотензин II и эндотелин-1 [24, 44]. То есть играет важную роль в регуляции артериального давления.

Основными вазоконстрикторами сосудистой стенки являются эндотелин-1 и ангиотензин II. На сегодняшний день помимо основной формы эндотелина - эндотелина-1 - изучено еще две изоформы (ЭТ-2 и ЭТ-3), отличающиеся последовательностью аминокислот. Однако роль последних помимо влияния на эмбриогенез изучена недостаточно. ЭТ-1 вносит наибольший вклад в активность эндотелиновой системы [123, 150, 158]. Основное количество ЭТ-1 вырабатывается в эндотелии сосудов, но может синтезироваться и гладкомышечными клетками аорты, и клетками бронхиальных желез. Так же ЭТ-1 может вырабатываться альвеолярными макрофагами и нейтрофилами [45, 71, 72]. Такие гормоны как адреналин, инсулин, кортизол, вазопрессин, а также ангиотензин II, цитокины, интерлейкин-1, трансформирующий фактор роста- β могут влиять на синтез эндотелина, увеличивая его активность. Оказывают влияние на концентрацию ЭТ-1, увеличивая ее, такие компоненты крови, как тромбин, глюкоза, ЛПНП) и ЛПОНП [88, 111]. У здоровых людей плазменная концентрация ЭТ-1 в венозной крови составляет от 1 до 10 пмоль/л [41].

Еще один из наиболее сильных вазоконстрикторов - ангиотензин II. Под его влиянием ускоряется апоптоз эндотелиоцитов, и происходит миграция и пролиферация гладких миоцитов, что приводит к ремоделированию сосудов [184]. Активация РААС сопровождается снижением тромборезистентности сосудов и приводит к развитию тромбозов.

Лабораторными анализами эндотелиальной дисфункции являются - определение концентрации ЭТ-1, ангиотензина II, нитритов, нитратов, простаглицлинов, селектинов, фактора Виллебранда. Другими методами изучения являются функциональные - окклюзионная проба, капилляроскопия ногтевого ложа и бульбарной конъюнктивы, лазерная доплеровская флоуметрия. Косвенно на повреждение эндотелия могут указывать С-реактивный белок, фибриноген, ФНО- α , концентрация ЛПВП и ЛПНП [78, 104, 109].

В настоящее время «золотым стандартом» оценки функционального состояния эндотелия является определение поток - зависимой вазодилатации. FMD - неинвазивный метод, описанный D.S.Celermayer и соавт. еще в 1992 году и заключающийся в УЗИ плечевой или лучевой артерии. Метод изучения состоит в том, что скорость кровотока увеличивается и увеличивается воздействие на эндотелий в результате прекращения давления в манжете. Возникает местная вазодилатация при увеличении синтеза NO эндотелиоцитами. Поток-зависимую вазодилатацию, прямо пропорциональную количеству NO, можно наблюдать при ультразвуковом исследовании сосудов. Этот метод широко используется в исследованиях и клинической практике [9].

Так как эндотелий сосудов влияет на тонус и проницаемость сосудов, баланс в системах гемостаза и фибринолиза, на развитие воспалительных процессов, на их рассасывание посредством синтеза множества медиаторов, то его можно назвать самостоятельным эндокринным органом. Многие исследователи отмечают взаимосвязь между состоянием эндотелия сосудистой стенки и течением различных заболеваний [42, 49, 63, 76].

В настоящее время интерес ученых сосредоточен на состоянии эндотелия при хронической обструктивной болезни лёгких. Особое внимание привлекают

не бронхолегочные, а экстрапульмональные проявления заболевания. ХОБЛ начинают рассматривать всё чаще как системное заболевание, характеризующееся системным воспалением, дисфункцией скелетной мускулатуры, сердечно-сосудистыми нарушениями, снижением массы тела, остеопорозом, анемией [131]. Курение, бронхообструктивные нарушения, приводящие к хронической гипоксии, являются важными факторами риска развития системного воспаления низкой градации. Эндотелиальная дисфункция выявляется на ранних стадиях заболевания ХОБЛ: отмечается повышение эндотелина-1, С-реактивного белка, фактора Виллебранда и др. маркеров [165, 182, 190]. Системный воспалительный процесс и дисфункция эндотелия приводят к раннему развитию процессов атерогенеза [175].

По мнению различных авторов, сочетание ХОБЛ с другими патологиями имеет ряд особенностей, которые необходимо изучить и учитывать при лечении пациентов с коморбидными заболеваниями [60, 74, 77, 80, 82, 101, 202].

При сочетанной патологии ХОБЛ и ГБ; ХОБЛ и ИБС ряд авторов так же отмечают ДЭ, проявляющуюся гиперпродукцией ЭТ-1 и НУПС. Сочетание ХОБЛ и ГБ более неблагоприятно в отношении развития ДЭ, выраженной статистически значимым повышением НУПС по отношению к монопатологии. Что может говорить о большей чувствительности к дефициту NO такого косвенного маркера эндотелиальной дисфункции, как натрийуретический пептид типа С [115].

Эндотелиальная дисфункция при сочетании ХОБЛ и ИБС характеризуется более выраженной гиперпродукцией ЭТ-1 и НУПС по сравнению с монопатологией и сочетанием ХОБЛ и ГБ. Коморбидное патологическое влияние приводит к более быстрому развитию дисфункции эндотелия [4].

Эндотелиальная дисфункция при сочетании заболеваний респираторного тракта, в том числе инфекционных, и сахарного диабета имеет свои особенности. Туберкулез легких и сахарный диабет оказывают двойное негативное влияние на состояние эндотелия сосудов, проявляющееся морфологической де-

струкцией эндотелиальной выстилки, снижением оксида азота, гиперпродукцией ЭТ-1 и антигена фактора Виллебранда [28, 29].

При ХОБЛ и метаболическом синдроме основными патогенетическими механизмами выступают хроническая гипоксия, инсулинорезистентность, нарушения липидного и микроэлементного статуса больных [226]. Эти факторы приводят к дисфункции эндотелия, патологическим изменениям сосудодвигательной и гемостатической функции, а также гемореологическим нарушениям [31, 38, 141].

Активно изучается сочетанная патология ХОБЛ и сахарного диабета [6]. Эндотелиальная дисфункция развивается быстрее из-за взаимного негативного влияния [79, 93, 103]. Хроническая гипергликемия запускает каскад нарушений сосудистой стенки и приводит к ранним и тяжелым осложнениям СД, к прогрессированию ХОБЛ. По последним данным, в процессе восстановления поврежденного эндотелия принимают участие циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки - клетки-предшественницы, выделяющиеся из костного мозга. Функция этих клеток заключается в восстановлении эндотелия и образовании новых кровеносных сосудов. При сахарном диабете снижается количество ЭПК и нарушается их функция. Это приводит к нарушению стабильности и целостности эндотелия сосудов [23, 26, 30]. Так же персистирующее системное воспаление при ХОБЛ вносит ряд отягчающих эндотелиальных изменений.

Прогностическая значимость гипергликемии у этих больных оценивали в нескольких исследованиях, особенно в период обострений. Плохой контроль гликемии увеличивает пребывание в стационаре, повышает содержание грамотрицательных бактерий в мокроте и давление в легочной артерии, а тем самым и риск смерти [66, 198, 205]. Устойчивая гипергликемия может иметь и другие эффекты, которые ухудшают прогноз ХОБЛ. Сосудистые повреждения должны быть выделены в первую очередь. Микрососудистые диабетические осложнения могут повлиять на альвеолокапиллярный барьер. Микрососудистое поражение легких может ухудшить функцию внешнего дыхания у больных с

ХОБЛ и СД. Эндотелиальная дисфункция у больных ХОБЛ и СД 2 типа приводит к учащению коронарных событий и внезапной смерти.

Несмотря на важность этой проблемы, в современной литературе недостаточно данных о маркерах эндотелиальной дисфункции, их динамических изменениях при сочетании ХОБЛ и сахарного диабета 2 типа. Это обуславливает необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

1.4. Цитокиновый статус у больных хронической обструктивной болезнью лёгких и СД 2 типа

Хроническое системное воспаление составляет основу патогенеза ХОБЛ. Воспалительный процесс является сложной системой и представляет собой взаимодействие клеток воспаления с продуцируемыми ими элементами и активацию рецепторного ответа всех клеток. Определена взаимосвязь воспалительной реакции и нейтрофильной инфильтрации. Она наблюдается при увеличении активности воспалительных медиаторов - интерлейкинов -6, -8 и фактора некроза опухоли – альфа [192, 229]. Так же повышается активность миелопероксидазы, нейтрофильной эластазы, металлопротеиназного процессе.

Известно, что воспалительный процесс при ХОБЛ начинается в дистальных отделах респираторного тракта. Наличие хронического воспалительного процесса приводит к утолщению стенок и гипертрофии гладких мышц слизистого и подслизистого слоев мелких бронхов. Далее вовлекается микроокружение бронхиол, что способствует гибели межальвеолярных структур. Все это поддерживает развитие «порочного» круга.

Хроническому воспалению в респираторном тракте способствует медиаторы воспаления. Их основными источниками являются нейтрофилы, макрофаги, иммунокомпетентные клетки. Дисбаланс системы про- противовоспалительных цитокинов влияет на переход обратимой обструкции респираторного тракта в необратимую. На степень перехода так же влияют факторы роста и иммунокомпетентные клетки, вовлеченные в очаг воспаления.

Цитокины являются белками, подобные гормонам, которые вырабатываются клетками - медиаторами - лимфоцитами, моноцитами, гранулоцитами, эндотелиоцитами и др. клетками. Они имеют значительный спектр биологической активности и осуществляют межклеточные взаимодействия при иммунном и воспалительном ответах [112].

В настоящее время известны достаточное количество цитокинов. Такие, как интерлейкины (ИЛ-1- ИЛ-11); факторы некроза опухоли (ФНО - α и - β); фактор, ингибирующий миграцию; интерфероны; хемотаксические факторы; ростовые факторы (эпителиальные и эндотелиальные факторы роста, фактор роста фибробластов, ТФР - β и т.д.) [90].

Без патологического процесса цитокины не циркулируют в кровотоке. При вялотекущих процессах и иммунологических состояний. Высокая активность в системе цитокинов, в основном ФНО - α , связана с высокой активностью симпатoadреналовой системы, РААС и состоянием хронической гипоксии [61, 220].

В настоящее время цитокиновый статус больных ХОБЛ привлекает все больше ученых, накоплен определенный научный материал по вопросам системного воспаления [86, 96, 152, 171]. Известно, что повышение маркеров его активности, а именно провоспалительных цитокинов, определяется не только в период обострения, но и в ремиссию ХОБЛ [2, 81].

Ряд авторов выделяют ранние маркеры системного воспалительного ответа у курящих лиц без нарушений функции внешнего дыхания: избыточная продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- α) в крови и слюне, характеризующих гиперэргический иммунный ответ [112, 166].

Уровень ИЛ-6 значительно выше у больных ХОБЛ во время обострения, чем у здоровых лиц. В обеих группах значение ИЛ- 8 в сыворотке крови были идентичными [81].

Дисбаланс цитокинового статуса (увеличение количества провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) при одновременном снижении Т-хелпер-1 зависимых (ИЛ-2) цитокинов) у пациентов с хронич-

ческим необструктивным бронхитом и ХОБЛ ведет к индукции активационного апоптоза. Установлена тесная связь между тяжестью клинических проявлений, степенью вентиляционных нарушений с одной стороны и дисбалансом цитокинов с другой [47].

ХОБЛ сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , Ил-6, Ил-8, ФНО- α) и снижением противовоспалительных цитокинов (Ил-4 и Ил-1). Такое состояние цитокинового баланса способствует формированию хронического воспалительного процесса и является отрицательным прогностическим фактором [61, 94, 179].

Цитокины у больных ХОБЛ являются маркерами прогрессирования заболевания. Прогрессирование ХОБЛ необходимо оценивать исходя из клинического состояния пациента, показателей функции внешнего дыхания и цитокинового статуса, так как прогрессирование заболевания обусловлено процессом ремоделирования стенок бронхов [65, 132, 146].

Цитокины обладают полифункциональным действием, формируя регуляторную сеть. Образуюсь в процессе естественного иммунитета, обеспечивают согласованность действия иммунной и эндокринной систем.

Сейчас публикуются данные о значении цитокинов в прогрессировании сахарного диабета 2 типа и развитии таких его осложнений, как ретинопатия и нефропатия [137, 203]. Цитокины непосредственно принимают участие в процессах фиброгенеза и определяют выраженность склероза [90]. Они самостоятельно могут разрушать строение базальной и клеточной мембран. Регенерация этих мембран при СД 2 типа угнетена из-за нарушений мембрано-межклеточных взаимодействий в микрососудах [9, 61, 222, 228]. Нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов может способствовать развитию воспалительных и аутоиммунных заболеваний в поджелудочной железе. Поражение островков Лангенгарса приводит к развитию СД 2 типа [89, 119, 124].

Имеются данные, что ФНО - α может способствовать инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом, которая в будущем могут приводить

к развитию осложнений и ухудшению качества жизни таких больных [98]. Некоторые авторы выявили повышенные значения ФНО - α только у мужчин, страдающих сахарным диабетом 2 типа [133].

Установлено, что макрофаги при СД начинают вырабатывать ФНО - α , ИЛ-1 β , повреждая эндотелий сосудов [61]. ИЛ-1 β участвует в патогенезе развития диабетической нефропатии [164].

Выявлено достоверное повышение концентрации ИЛ-6 в плазме крови больных сахарным диабетом 2 типа по сравнению с таковым у пациентов без диабета [137]. Многие исследователи утверждают, что значение ИЛ-6 зависит от длительности от длительности течения СД 2 типа [156, 160]. Но ряд авторов утверждает, что значение ИЛ-6 у больных с диабетом не отличается от таковых у здоровых [154].

Концентрация провоспалительных цитокинов, в частности ФНО - α , ИЛ-1, ИЛ-6, объективно отражает сосудистые поражения при сахарном диабете 2 типа и зависит от длительности заболевания, качества гликемического контроля, а так же характера хронических сосудистых осложнений [155, 160].

Цитокиновый статус у больных сахарным диабетом 2 типа имеет важное прогностическое значение. Изменение цитокинового баланса ведет к прогрессированию инсулинорезистентности, раннему появлению таких осложнений, как нефропатия и ретинопатия [91, 116, 157]. Необходимо учитывать цитокиновый статус больных СД 2 типа, для предупреждения «сосудистых катастроф» [97, 146, 196].

Актуальным направлением современной медицины является изучение коморбидной патологии сахарного диабета и ХОБЛ. Известно, что в 53,8% случаев ХОБЛ, протекающего на фоне СД, обострения развиваются более 3 раз в год. У больных с изолированной ХОБЛ – только в 13,3% случаев [32, 110]. Значительно выше смертность больных ХОБЛ при плохом гликемическом контроле [102]. Все это заставляет ученых всего мира исследовать патогенез сочетания ХОБЛ и сахарного диабета 2 типа. Одним из основных механизмов развития

данных патологий является нарушение иммунного статуса, в частности - цитокинового статуса этих больных.

Aibek E. Mirrakhimov дал современное представление о цитокинах при хронической обструктивной болезни лёгких и сахарном диабете 2 типа. СРБ, вырабатываемый гепатоцитами обладает провоспалительным эффектом. Повышение СРБ может указывать на будущее обострение ХОБЛ, а также увеличение его концентрации может заранее говорить о развитии СД 2 типа. ФНО- α продуцируется в основном макрофагами, лейкоцитами и адипоцитами; обладает провоспалительным и проапоптотическим эффектом, возможен антогонистический эффект к инсулину. ХОБЛ непосредственно связана с повышением ФНО- α . Увеличение его концентрации в крови может быть риском развития новых случаев СД 2 типа. ИЛ-1 продуцируют макрофаги, лейкоциты, дендритные клетки и др., он является активатором лимфоцитов и обладает провоспалительным эффектом, участвует в патогенезе ХОБЛ и может прогнозировать развитие новых случаев СД 2 типа. ИЛ-6, продуцируется гепатоцитами, макрофагами, лейкоцитами, адипоцитами и др., способствует синтезу СРБ и других провоспалительных цитокинов в печени. Увеличивается риск развития СД 2 типа с повышением ИЛ-6. При ХОБЛ отмечается так же повышение его концентрации [180].

К настоящему моменту известно, что при сочетании хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета 2 типа регистрируется значительное повышение давления в системе легочных сосудов и структурные и функциональные изменения сердца [92, 99, 106, 126]. Дисбаланс цитокинового статуса характеризуется преобладанием активности провоспалительных цитокинов и более высоким соотношением провоспалительных цитокинов (ФНО - α , ИЛ-1) к противовоспалительным (ИЛ-4) [32,155].

По данным других авторов, взаимное неблагоприятное влияние ХОБЛ и СД может быть связано с повышением воспалительных медиаторов (ФНО- α , ИЛ-6, С-реактивного белка) при ХОБЛ, которые считаются причиной инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [47, 51].

Не смотря на попытки изучения цитокинового статуса у больных ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа, остаются открытыми вопросы лечения сочетанной патологии (глюкокортикостероиды повышают глюкозу крови); недостаточное количество информации о провоспалительных и противовоспалительных цитокинах, их роли в патогенезе и клинике. Безусловно, необходимо продолжить изучение цитокинового статуса больных ХОБЛ и сахарным диабетом, чтобы ответить на эти вопросы.

1.5. Применение статинов в комплексной терапии у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

В клинической практике ежегодно увеличивается число случаев сочетанного течения ХОБЛ и СД 2 типа, лечение коморбидной патологии является весьма сложной задачей [12]. В настоящее время выделяют два направления в терапии ХОБЛ. Первое - симптом-модифицирующее (снижение респираторных симптомов, увеличение физической нагрузке, улучшение качества жизни). Второе – влияющее на болезнь (снижение прогрессирования, предупреждение обострений, снижение летальности) [17, 23, 25]. Применение бронхолитиков короткого и пролонгированного действия, глюкокортикостероидов влияет только на выраженность и количество симптомов ХОБЛ. Наблюдается улучшение качества жизни пациентов и переносимость физических нагрузок. В тоже время эти препараты не уменьшают прогрессирование снижения лёгочной функции и смертности [17, 25]. Сейчас идет поиск новых препаратов в лечении больных ХОБЛ, влияющих на лёгочное и внелегочное проявление заболевания [16, 17].

Новая противовоспалительная стратегия лечения ХОБЛ включает препараты, рекомендуемые при других показаниях. Эти препараты обладают антиоксидантными и противовоспалительными действием [14, 23, 31].

Прогноз жизни больных СД определяется наличием макрососудистых осложнений [10]. Тяжесть сосудистых нарушений, ранняя инвалидизация и преждевременная летальность больных СД требует безотлагательного назначе-

ния гиполипидемической терапии, при этом препаратами выбора являются статины [5]. Эти препараты входят в стандарты лечения больных сахарным диабетом 2 типа. Исследования 4S, HPS, CARDS показали, что применение статинов при сахарном диабете снижает общую смертность на 43%, частоту первого крупного сердечно-сосудистого происшествия на 22% и частоту крупного сердечно-сосудистого события на 37% соответственно.

Первоначально статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) были созданы для снижения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), и долгое время они применялись только для лечения больных с наследственной гиперхолестеринемией 2а-типа [19]. К середине 90-х годов прошлого века в рандомизированных клинических исследованиях (AFCAPS/TexCAPS, WOSCOPS, CARE, LIPID, 4S, HPS) было показано, что природные или естественные статины, полученные путём ферментации грибковых производных (ловастатин, правастатин и симвастатин) достоверно снижают сердечно-сосудистую и общую смертность. Для синтетических статинов (аторвастатин, флувастатин, розувастатин) доказательная база была получена позже. Существует в настоящее время большое число исследований (Comets, Lunar, Mercury-I, Solar, ARIANE, ARIES, POLARIS, ANDROMEDA, CORALL, PULSAR, URANUS, STELLAR), доказавших высокую гиполипидемическую эффективность розувастатина, по сравнению с другими препаратами этой группы [14].

Помимо гиполипидемических свойств статины обладают плеiotропными эффектами:

Влияние на эндотелий:

- Сохранение (восстановление) барьерной функции эндотелия
- Вазодилатация (увеличение выработки NO)
- Подавление выработки эндотелинов
- снижение агрегации тромбоцитов и тромбогенности крови

Влияние на атерогенез:

- подавление пролиферации и миграции гладкомышечных клеток

- противовоспалительный эффект
- предотвращение разрушения покрышки "уязвимой" бляшки
- стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек
- стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек

Влияние на другие органы и системы:

- улучшение прогноза у больных сахарным диабетом
- снижение риска инсульта и смертности от острого нарушения мозгового кровообращения
- снижение риска сосудистых деменций
- иммунодепрессивный
- снижение риска остеопороза и переломов костей
- уменьшение риска развития рака молочной железы
- снижение насыщения желчи холестерином, растворение холестериновых камней.

Системное действие статинов связано с ингибированием синтеза предшественника холестерина (мевалоната). Эта группа препаратов обрывает каскад синтеза холестерина, в частности фарнезилпирофосфата и геранилгеранилпирофосфата, которые активируют сигнальные регуляторные молекулы, способствующие выработке цитокинов, хемокинов, ферментов молекулы адгезии [21, 28, 34, 38].

У больных ХОБЛ описаны эффекты статинов, включая противовоспалительный, антиоксидантный, иммуномодулирующий, эндотелийпротективный, антиадгезивный. Для статинов установлено влияние на процессы ремоделирования, они способны тормозить процесс злокачественной трансформации клеток в лёгких [21, 36].

В ретроспективном когортном исследовании Soyseth с соавт. (2007 г.) было показано, что у больных ХОБЛ на фоне приёма статинов отмечено снижение летальности. Так общая летальность больных на 1000 человек-лет составила 110 среди больных, получавших статины, и 191 – среди пациентов, их не получавших [31].

Исследование Younis с соавт. (2006 г.) выявило, что у больных ХОБЛ, использовавших статины, по сравнению с группой контроля, наблюдалось более медленное снижение показателей ОФВ1 (0,01 vs 0,09 л/год) и форсированной жизненной ёмкости лёгких (0,02 vs 0,13 л/год). Применение статинов у пациентов с бронхиальной обструкцией приводило к снижению госпитализации и обращению в отделение неотложной помощи на 35% [32].

Неоднократно в исследованиях было показано, что статины снижают у больных ХОБЛ уровень С-реактивного белка, который является маркером системного воспаления, независимо от уровня холестерина крови [29].

Характерное для ХОБЛ постоянно прогрессирующее снижение показателей вентиляционной способности легких является независимым прогностическим неблагоприятным фактором общей и сердечной смертности. Прием статинов способен ингибировать процессы фиброобразования в легких, ведущих к фиброзу мелких бронхов и необратимому ограничению воздушного потока. Саморукова Е.И. и соавт. (2017 г.) показали, что на фоне терапии розувастатином больные ХОБЛ через 3 месяца достигли целевых показателей ХС ЛПНП. Прием препарата в течение года приводил к достоверному снижению числа обострений заболевания (в среднем на 25%) по сравнению с пациентами, не принимавшими статины. Обнаружено статистически значимое уменьшение количества баллов по опроснику САТ (уменьшение интенсивности симптомов), снижение степени тяжести одышки по шкале mMRC, статистически значимое повышение толерантности к физической нагрузке по результатам теста с 6-минутной ходьбой и увеличение пройденной дистанции в среднем на 50 м. Положительные клинические эффекты применения розувастатина коррелировали с его противовоспалительным, антиоксидантным и эндотелийпротективным действием. У больных ХОБЛ, принимавших розувастатин, отмечено снижение уровня С-реактивного белка на 21,5% и сосудистой молекулы адгезии-1 на 28,9%. В процессе терапии розувастатином снизился уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных ХОБЛ (FNA α на 26,7% и интерлейкина-8 на 32,6%), снижение противовоспалительных цитокинов (интерлей-

кина-4 на 15,4%, интерлейкина-10 на 16,5%). Исследование оксидантной-антиоксидантной системы выявило снижение уровня ацилгидроперекисей на 24% и увеличение количества ферментов супероксиддисмутазы на 23,8% и глутатионпероксидазы на 17,2% [17].

В ряде исследований показано, что розувастатин достоверно снижает 90-дневную смертность при обострении ХОБЛ, а также уровень системного воспаления и улучшает эндотелиальную функцию у пациентов с ХОБЛ [26, 27].

Статины включены в стандарты оказания медицинской помощи у больных сахарным диабетом 2 типа, так как эти пациенты составляют группу высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Результаты исследования UKPDS показали, что повышение уровня холестерина, а именно липопротеидов низкой плотности, ведет к увеличению риска развития ИБС у больных сахарным диабетом.

В последнее время актуальное значение имеют вопросы о безопасности назначения статинов у больных сахарным диабетом 2 типа, а также о возможном увеличении риска развития сахарного диабета на фоне приема статинов. Исследование JUPITER показало увеличение риска развития впервые выявленного сахарного диабета на фоне приема розувастатина. Исследование PROVE-IT TIMI продемонстрировали, что лечение аторвастатином в дозе 80 мг/сутки, а также правостатином в дозе 40 мг/сутки, незначительно увеличивает гликированный гемоглобин (0,37% и 0,18% соответственно).

Системными эффектами статинов являются влияние на показатели адипонектина, лептина и воспалительных медиаторов. Это оказывает воздействие на толерантность к глюкозе [11]. При использовании больших доз и длительном приеме статинов может повышаться риск развития сахарного диабета. Данный эффект является общим класс-эффектом и не зависит от гидро- или липофильности препарата [14]. По данным статистики, необходимо пролечить 255 пациентов в течение 4 лет статинами, чтобы у одного развился сахарный диабет [11].

Напротив, есть данные, что у пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, прием статинов сопровождается выраженным уменьшением частоты тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов, не зависимо от сахарного диабета. Соответственно снижение этих показателей намного важнее, нежели риск развития СД [19].

В настоящее время значительное количество исследований и практическое здравоохранение определяют СД 2 типа болезнью ранних кардиоваскулярных рисков, связанных с повышенным уровнем глюкозы крови. Последние эпидемиологические данные доказывают, что маркеры воспаления прогнозируют развитие сахарного диабета [6].

Изучение механизмов воспаления при прогрессировании атеросклероза и сахарного диабета способствовало тому, что в последние годы идет поиск лекарственных средств, которые могли бы снижать активность хронического персистирующего воспаления. Статины как ингибиторы ГМГ-коА-редуктазы, способны снижать содержание холестерина и его атерогенных фракций. Влияние на показатели смертности и частоты сердечно-сосудистых осложнений объясняется не только липидснижающей способностью статинов, но и многочисленными плеiotропными эффектами. В настоящее время наибольший интерес среди эффектов статинов вызывает их противовоспалительное действие.

В свою очередь, растущая распространенность СД 2 типа и ХОБЛ делает актуальным исследование патогенеза и механизмов развития, на выявление влияния хронического воспаления на прогрессирование макрососудистых осложнений.

С учётом доказательной медицины, статины включены в ряд препаратов, которые могут улучшить как качество жизни, так и прогноз сахарного диабета. В настоящее время имеются убедительные доказательства и клинические данные, подтверждающие необходимость обязательного приёма статинов для активной первичной и вторичной профилактики атеросклероза у больных СД 2 типа [19].

Новые перспективы в противовоспалительной терапии больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа требуют дальнейшего изучения для эффективной и безопасной терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и характеристика исследуемых больных

Диссертационное исследование выполнено на базе эндокринологического (до 2016 г. общетерапевтического) и пульмонологического отделений НУЗ «ДКБ на станции Воронеж-1 ОАО «РЖД», пульмонологического отделения БУЗ ВО «ВГК БСМП №8» и кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Настоящее исследование соответствовало дизайну открытого, проспективного и рандомизированного наблюдения. Пациенты, вошедшие в исследование, ознакомились со структурой проводимой работы, ее целями и задачами. Они были проинформированы о проведении необходимых диагностических и лечебных процедур и дали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование состояло из двух этапов: отбора и лечения. На первом этапе изучались цитокиновый статус, функциональное состояние эндотелия и особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких у больных сахарным диабетом 2 типа.

Из исследования были исключены пациенты:

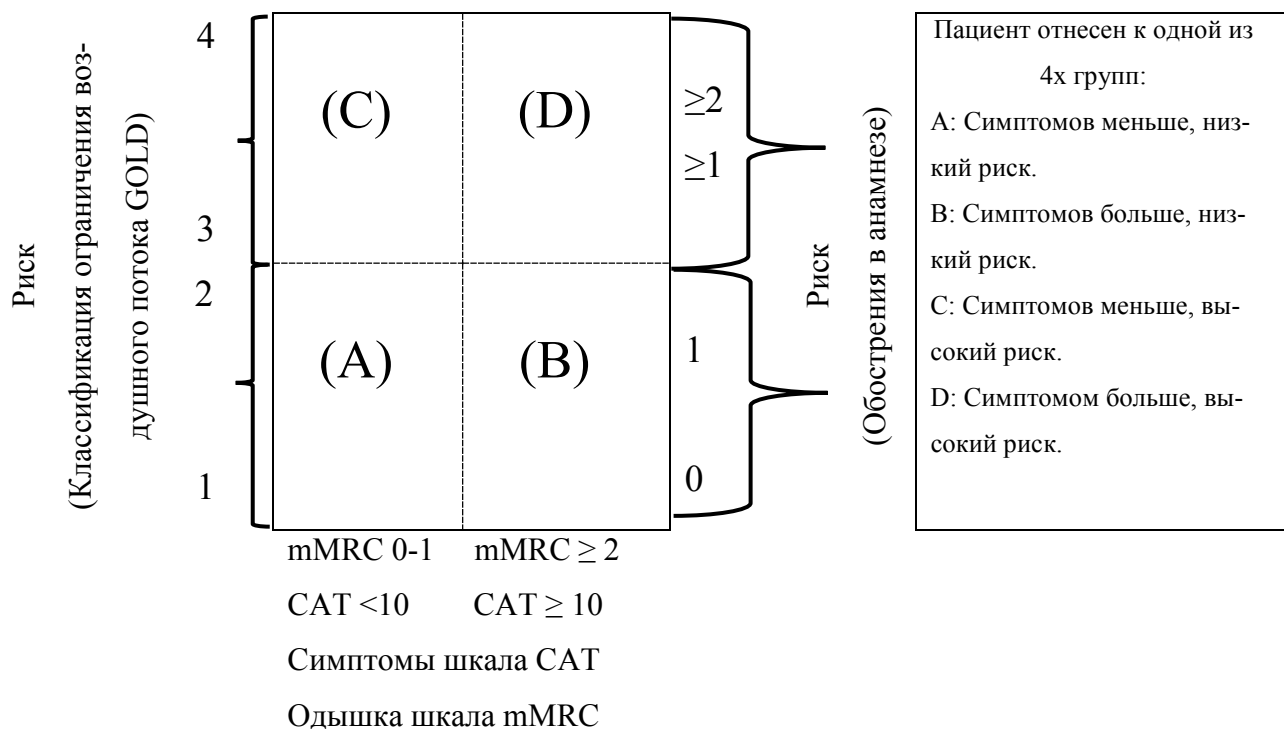
- с острыми воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей;
- сахарным диабетом 1 типа и другими специфическими типами сахарного диабета;
- со специфическими заболеваниями: туберкулез и онкопатология;
- с другими заболеваниями респираторного тракта: бронхиальная астма, саркоидоз и др.;
- с тяжёлой патологией сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия, стабильная стенокардия III-IV ФК и ХСН III и IV ФК),
- принимающие системные глюкокортикостероиды;

- беременные и женщины в послеродовом периоде;

Диагноз ХОБЛ устанавливался согласно рекомендация GOLD – 2016. В основу установки диагноза были положены данные клинического и спирометрического исследования (снижение соотношения объема форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости легких менее 70%). Для уточнения степени тяжести ХОБЛ использовался постбронходилатационный показатель $ОФВ_1$. Группа ХОБЛ определялась так же с учетом частоты обострений, результатов опросников mMRC и CAT (табл. 1).

Таблица 1.

Деление больных ХОБЛ на категории ABCD



Диагноз сахарного диабета 2 типа устанавливался согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: на основании данных клиническо-лабораторных исследований (табл. 2).

Диагностические критерии сахарного диабета
(ВОЗ, 1999- 2006)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
НОРМА		
Натошак и Через 2 часа после ПГТТ	< 5,6	<6,1
	< 7,8	<7,8
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ		
Натошак или Через 2 часа после ПГТТ или Случайное определение	≥ 6,1	≥ 7,0
	≥ 11,1	≥ 11,1
	≥ 11,1	≥ 11,1

Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии (табл. 3).

Таблица 3.

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ <5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5 %	<7,0 %	<7,5 %
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0 %	<7,5 %	<8,0 %

На первом этапе было проведено исследование 124 больных в возрасте от 31 до 80 лет, которые находились на стационарном лечении в эндокринологическом или пульмонологическом отделениях. Основную группу исследования составили 64 пациента с хронической обструктивной болезнью легких II стадии в период обострения в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. В группу сравнения 1 вошли 29 больных ХОБЛ II стадии в период обострения без СД 2 типа. Группу сравнения 2 составили 31 пациент с сахарным диабетом 2 типа без ХОБЛ.

Основная группа больных была разделена на 3 подгруппы в зависимости от целевого уровня гликированного гемоглобина. Первая подгруппа (22 пациента) имела целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7% (6,50 – 6,99%). Вторая подгруппа (20 больных) - целевой уровень HbA1c

менее 7,5% (7,00 – 7,49%). Третья подгруппа (22 пациента) - целевой уровень HbA1c менее 8% (7,50 - 7,99%).

На первом этапе было проведено исследование по прогнозированию степени тяжести обострения ХОБЛ у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа. Для этого была сформирована группа сравнения 3, которую составили 21 пациент с ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа. Всем пациентам этой группы было рекомендовано стационарное лечение, но они от него отказались и продолжили лечиться амбулаторно.

Все пациенты с ХОБЛ II ст. в фазе обострения в стационаре получали базисную терапию ХОБЛ согласно принятым стандартам: небулайзерная терапия с бронхолитиком (ипрамом 2 мл 1-2 раз/сутки или беродуал 1 мл 1-2 раза в сутки через небулайзер) в комбинации с ингаляционными ГКС (буденитом 25-50% -2 мл 1-2 раз/сутки через небулайзер); М-холинолитик длительного действия (Спирива 18 мкг через ХандиХалер 1 раз/сутки); муколитическая терапия (лазолван 30 мг 2 раза/сутки, флуимуцил 600 мг/сутки), которая назначалась по потребности при ухудшении отхождения мокроты или увеличении ее вязкости; кислородотерапия; по потребности - антибиотикотерапия (цефалоспорины III поколения или защищенные аминопенициллины).

Всем пациентам с СД 2 типа назначалось лечение, согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи: диетотерапия (умеренно гипокалорийное питание с дефицитом калорий 500-1000 ккал в сутки, но не менее 1500 ккал в сутки (мужчины) и 1200 ккал в сутки (женщины)); физическая активность (рекомендация аэробных физических упражнений продолжительностью 30-60 минут не менее 3-х раз в неделю); сахароснижающие препараты (бигуаниды (метформин 500-3000 мг/сутки) или препараты сульфанилмочевины (глибенкламид 2,5- 20 мг/сутки или глимепирид 1-8 мг/сутки или гликлазид 80- 320 мг/сутки); обучение и самоконтроль.

Все пациенты, которые участвовали в исследовании, осматривались врачом и проходили клинико-лабораторные и инструментальные исследования при

поступлении в стационар, в ходе лечения (при необходимости) и через 12 месяцев:

- клинические симптомы ХОБЛ и СД: кашель и отхождение мокроты по ВАШ, степень одышки по шкале mMRC, оценка толерантности к физической нагрузке по тесту с 6- минутной ходьбой, индекс коморбидности Чарлсона;
- данные лабораторных методов исследования: цитокиновый профиль (ИЛ- 4, ИЛ-8, ФНО – α); эндотелиальная дисфункция (эндотелин-1); С- реактивный белок, гликемический профиль, гликированный гемоглобин, липидный спектр (холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП, ТГ, β – ЛП);
- данные инструментальных методов исследования: динамика показателей спирометрии с измерением бронходилатационного ответа на β_2 – агонист короткого действия сальбутамол, пульсоксиметрия, исследование эндотелиальной дисфункции по методу D.S.Celermajer et al. (1992 г.).

За условно-нормальные показатели исследований цитокинового статуса и функционального состояния эндотелия принимали результаты, полученные при исследовании здоровых лиц. Эту группу составили 25 человек: 16 мужчин и 9 женщин в возрасте от 22 до 60 лет.

В стационаре больные основной группы соответствовали пациентам групп сравнения по полу, возрасту, характеру и тяжести заболевания. В основной группе количество мужчин было 30 (1-ая подгруппа - 11, 2-ая - 9, 3-я – 10), женщин – 34 (1-ая подгруппа- 11, 2-ая - 11, 3-я - 12); в 1-ой группе сравнения – 21 и 8; во 2-ой группе сравнения – 15 и 16 соответственно.

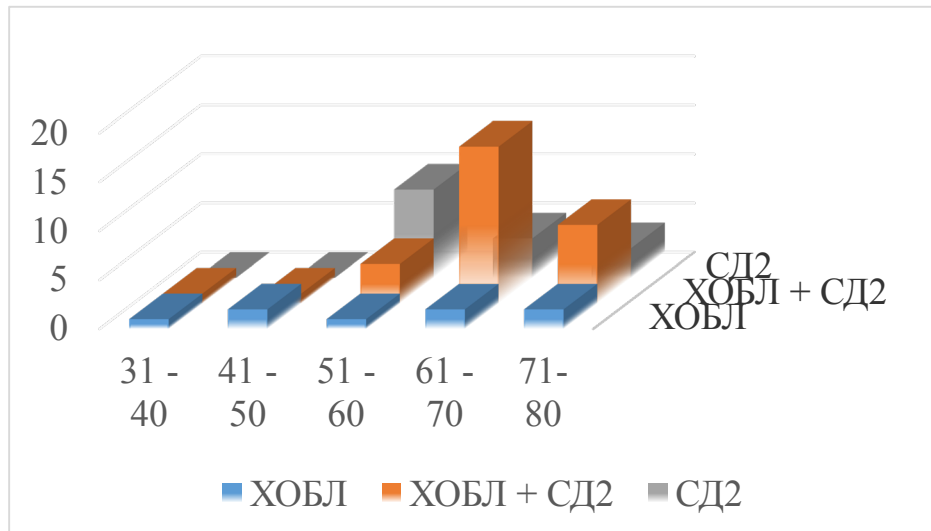


рис.1. Распределение исследуемых больных женского пола по возрасту.

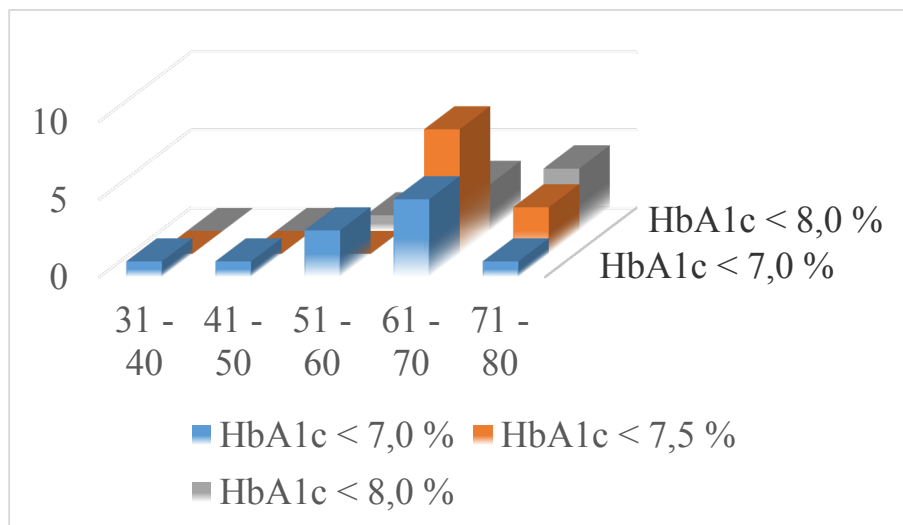


рис.2. Распределение больных ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа женского пола по возрасту.

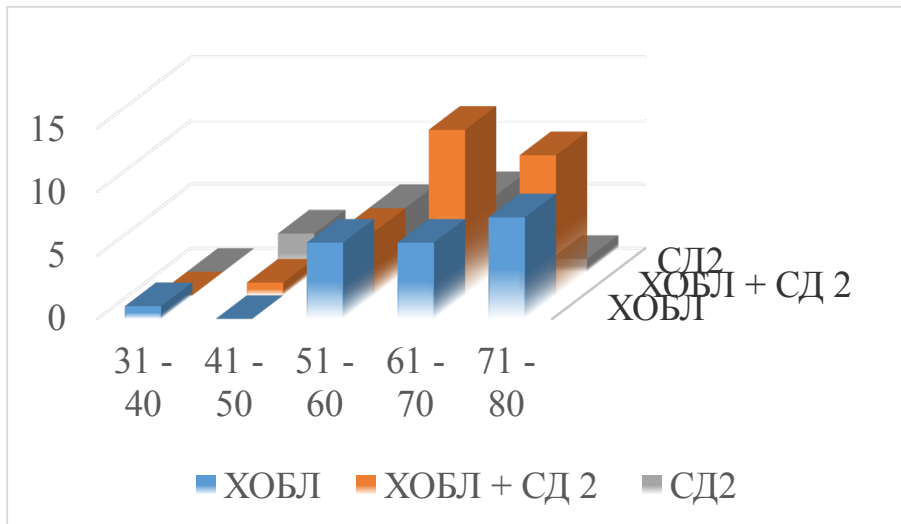


рис. 3. Распределение исследуемых больных мужского пола по возрасту.

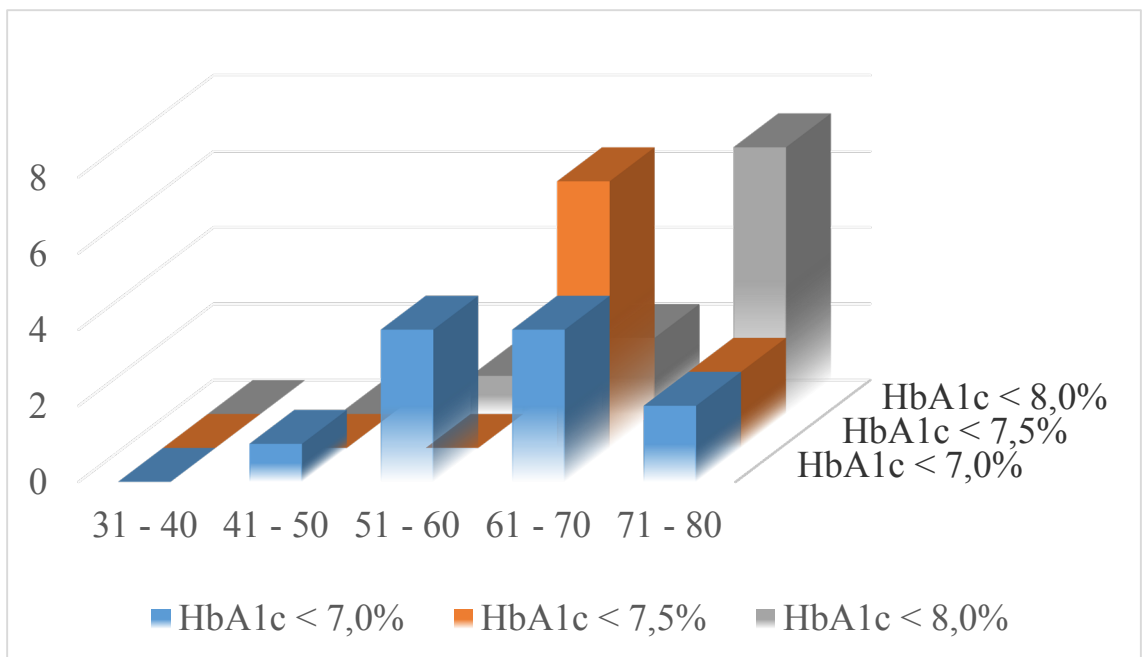


рис.4. Распределение больных ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа мужского пола по возрасту.

Как видно, хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с сахарным диабетом 2 типа наиболее часто встречается у женщин, чем у мужчин. Чаще всего сочетанной патологией страдают мужчины и женщины в возрасте от 61 до 70 лет. В основной группе наиболее часто встречается хроническая

обструктивная болезнь легких и сахарный диабет 2 типа у женщин с целевым уровнем гликированного гемоглобина менее 7,5%, у мужчин – с целевым уровнем гликированного гемоглобина менее 7,5% и гликированного гемоглобина менее 8,0%.

Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких при поступлении в стационар предъявляли жалобы на:

- кашель, который чаще беспокоил днем и реже ночью;
- наличие мокроты (скудная или обильная, гнойная или слизистая);
- чувство заложенности в груди, дыхательный дискомфорт,
- наличие хрипов; одышку при обычной физической нагрузке;
- повышение температуры тела.

Основными жалобами больных хронической обструктивной болезни легких II ст. в фазе обострения были кашель и одышка.

У пациентов основной группы обострение хронической обструктивной болезни легких характеризовалось достоверно чаще наличием жалоб на повышение температуры тела, на кашель с мокротой, чаще - гнойной, на одышку в покое.

В группе сравнения 1 (изолированная хроническая обструктивная болезнь легких) пациенты чаще жаловались на сухой кашель и одышку при физической нагрузке.

Основные жалобы пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и больных с изолированной хронической обструктивной болезнью легких отражены в таблице 4.

Частота встречаемости основных жалоб у больных
ХОБЛ II ст. в фазе обострения

Жалобы	Количество больных (n = 93)			
	Основная группа (n=64)		Группа сравнения 1 (n=29)	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
Общая слабость	64	100,0	29	100,0
Кашель:				
- сухой	3	4,69*	5	17,24*
- влажный:				
со слизистой мокротой	32	50,0*	9	31,03*
с гнойной мокротой	29	45,31*	10	34,48*
Одышка:				
- в покое	23	35,93*	4	13,79*
- при физической нагрузке	41	64,06*	25	86,2*
«Заложенность» в груди	64	100,0	29	100,0
Повышение температуры тела	28	43,75*	11	37,93*

Примечание: *- статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения 1 ($p < 0,05$).

При поступлении больных в стационар обращали внимание на жалобы, связанные с наличием сахарного диабета 2 типа:

- сухость во рту;
- полидипсия;
- полиурия (в том числе в ночное время);
- снижение остроты зрения;
- повышенную подверженность инфекционным заболеваниям.

Пациентов также беспокоили общая слабость, сонливость.

Основные жалобы пациентов в основной группе и группе сравнения 2 отражены в таблице 5.

Таблица 5.

Частота встречаемости основных жалоб у больных сахарным диабетом 2 типа

Жалобы	Количество больных (n = 95)			
	Основная группа (n=64)		Группа сравнения 2 (n=31)	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
Общая слабость	64	100,0*	10	32,26*
Сухость во рту	64	100,0	31	100,0
Жажда	47	73,44*	14	45,16*
Повышенное мочеиспускание	46	71,88*	12	38,71*
Ухудшение зрения	48	75,0*	6	19,35*
Боль в ногах	28	43,75	15	48,39
Наличие трофических изменений нижних конечностей	18	28,13*	3	9,68*

Примечание: *- статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения 2 ($p < 0,05$).

У пациентов с ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа достоверно чаще встречались жалобы на общую слабость, полидипсию, полиурию, ухудшение зрения и трофические изменения нижних конечностей, чем у больных сахарным диабетом 2 типа без ХОБЛ ($p < 0,05$).

Стаж заболевания ХОБЛ у исследуемых больных в среднем составил $7,44 \pm 1,9$ лет с количеством обострений до 1 раза в год, стаж заболевания СД 2 типа – $7,93 \pm 2,0$ лет. Длительность заболевания ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа у исследованных больных представлена на рис. 5. Достоверных различий между

пациентами основной группы и групп сравнения по стажу заболевания СД и ХОБЛ не выявлено.

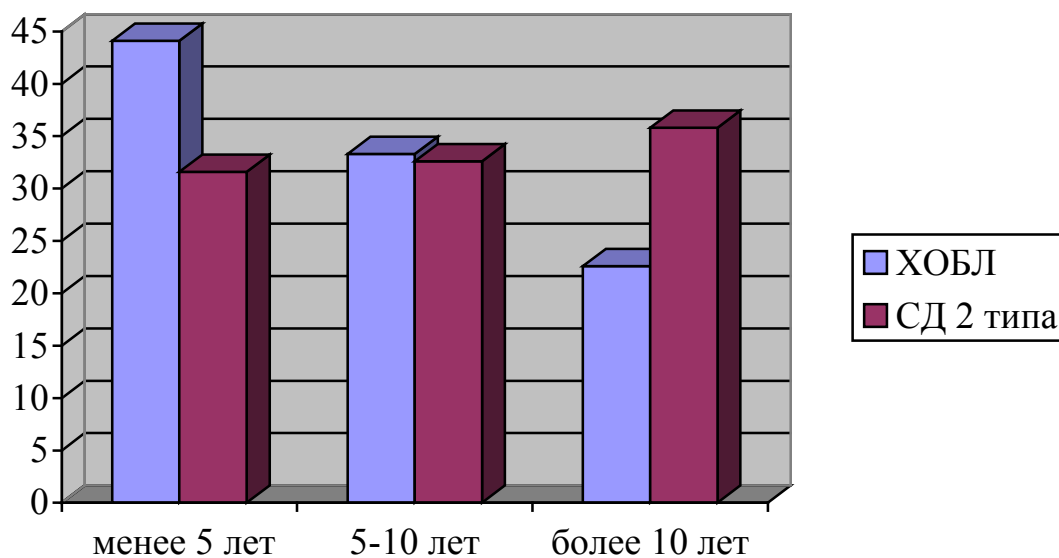


рис. 5. Длительность заболевания ХОБЛ и сахарным диабетом у исследуемых больных.

Из 124 обследованных больных курили 87 пациентов. Индекс курильщика в среднем составил 10 пачка/лет. Соотношение количества курящих в группах больных ХОБЛ статистически значимых отличий не имело.

При сборе анамнеза обращалось внимание на перенесенные ранее заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем (табл.6). Отягощённый преморбидный фон выявлялся у больных основной группы чаще, чем в 1-ой и 2-ой группах сравнения. В анамнезе больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа чаще отмечались хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, желчекаменная болезнь, хронический гастрит, хронический панкреатит), ишемическая болезнь сердца (стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда), гипертоническая болезнь, ХСН, ожирение и перенесенные ранее ОНМК, чем у больных ХОБЛ без СД ($p < 0,05$). У больных основной группы достоверно чаще в анамнезе встречались частые ОРВИ, хронический бронхит, ИБС (перенесенный инфаркт миокарда) и гипертоническая болезнь, чем у больных группы сравнения 2 ($p < 0,05$).

Ранее перенесенные заболевания у больных исследуемых групп

Перенесенные Заболевания	Группы пациентов.					
	Основная группа (n = 64)		Группа сравне- ния 1 (n = 29)		Группа сравнения 2 (n = 31)	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
Частые ОРВИ	22	34,38 [^]	9	31,03	3	9,68
Хронические забо- левания желудоч- но-кишечного тракта	46	71,88*	11	37,93	22	70,97
Хронические бронхиты	64	100,0 [^]	29	100,0	3	9,68
ИБС	24	37,5* [^]	8	27,57	10	32,26
- стенокардия	12	18,75*	4	13,8	6	19,35
- перенесенный инфаркт миокарда	5	7,81* [^]	1	3,45	0	0
- аритмический вариант	7	10,94	3	10,34	4	12,9
Гипертоническая болезнь	62	96,88* [^]	20	68,97	27	87,1
Острое нарушение мозгового крово- обращения	5	7,81*	1	3,45	2	6,45
Хроническая сер- дечная недоста- точность	50	78,13*	2	6,9	24	77,41
Ожирение	35	54,69* [^]	4	13,79	19	61,29

Примечание: * - статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения 1 ($p < 0,05$), [^] - статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения 2 ($p < 0,05$).

У больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом 2 типа достоверно реже встречалось ожирение (54,69 %), чем у пациентов с изолированным сахарным диабетом 2 типа.

При объективном исследовании акроцианоз выявлен у 90,63 % больных ХОБЛ II стадии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Основные клинические проявления, выявленные у больных при поступлении в стационар представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Сравнительная характеристика клинических симптомов исследуемых больных при поступлении в стационар

Данные осмотра	Количество больных (n = 124)					
	Основная группа (n = 64)		Группа сравнения 1 (n = 29)		Группа сравнения 2 (n = 31)	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
Кожные покровы:						
- обычные	40	62,5 [^]	18	62,07	25	80,65 [^]
- влажные	16	25,0 [^]	7	24,14	3	9,68 [^]
- сухие	8	12,5	3	10,34	3	9,68
- гиперемия лица	47	73,44 [^]	21	72,41	5	16,13 [^]
- цианоз губ	58	90,63 [^]	26	89,66	24	77,41 [^]
Форма грудной клетки:						
- правильная	6	9,37 [^]	3	10,34	31	100,0 [^]
- увеличен переднезадний размер («бочкообразная»)	58	90,63 [^]	26	89,66	0	0 [^]
Аускультация:						
- ослабленное везикулярное дыхание в нижних отделах	40	62,5 [^]	18	62,07	24	77,41 [^]
- жёсткое дыхание, выдох > вдоха	51	79,69 [^]	24	82,76	0	0 [^]
- жесткое, выдох = вдох	13	20,31 [^]	5	17,24	0	0 [^]
- сухие хрипы	64	100,0 [^]	29	100,0	0	0 [^]
Перкуссия:						
- коробочный звук	64	100,0 [^]	29	100,0	0	0 [^]

Примечание: [^]- статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения 2 (p < 0,05).

У больных основной группы достоверно чаще наблюдалось увеличение переднезаднего размера грудной клетки, перкуторно определялся коробочный звук и аускультативно выслушивалось жесткое дыхание и сухие хрипы, чем у пациентов из группы сравнения 2 ($p < 0,05$). У 24 (77,41 %) больных сахарным диабетом 2 типа отмечалось ослабленное везикулярное дыхание в нижних отделах лёгких, что достоверно чаще, чем у пациентов с ХОБЛ и СД ($p < 0,05$). У пациентов основной группы клинические проявления и частота их встречаемости были аналогичными данным показателям у больных 1-ой группы сравнения.

Для исключения пневмонии и другой патологии лёгких всем больным при поступлении в стационар проводили рентгенологическое исследование органов грудной клетки, включавшее рентгенографию в прямой и боковой проекции и, при необходимости, томографию. Только 10 (10,75 %) больным ХОБЛ была проведена диагностическая бронхоскопия, при которой был выявлен неспецифический эндобронхит 2 степени.

Больные основной группы соответствовали пациентам из группы сравнения 3 по полу и возрасту, характеру и тяжести заболеваний.

На втором этапе исследования оценивали эффективность проведенного курса медикаментозной терапии (применение статинов) у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа через 12 месяцев. Пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу составили 26 пациентов, которые регулярно в течение года принимали розувастатин в дозе 10 мг/сутки. В группу сравнения вошли 27 пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа, которые в течение года прерывали лечение статинами более чем на 1 месяц.

Больные основной группы соответствовали пациентам группы сравнения по полу, возрасту, тяжести, характеру и длительности заболевания.

Всем пациентам в динамике через 12 месяцев лечения проводили следующие исследования: общеклинические исследования; инструментальные исследования (спирография, пульсоксиметрия); исследование цитокинового статуса и функционального состояния эндотелия.

2.2 Общая характеристика проводимых методов исследования

Всем пациентам было проведено комплексное обследование при поступлении в стационар. Через 12 месяцев 53 больным ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа было проведено повторное обследование в динамике.

Исследования проводились на базе лабораторий МБУЗ ГО г. Воронеж ГКБСМП №8, НУЗ «ДКБ на станции Воронеж-1 ОАО «РЖД» и частно-коммерческих.

Исследование функции внешнего дыхания.

ФВД определяли на аппарате КМ-АР-01 (ЗАО «Диамант», Россия). Определяли следующие показатели: ЖЕЛ вдоха (IVC), ФЖЕЛ выдоха (FVC ex), ЖЕЛ макс (VC max), ОФВ₁, ФЖЕЛ выдоха (FEV₁), Отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ (FEV₁ / FVC), индекс Тиффно, МОС, ПОС.

Для проверки правильности проведения дыхательного манёвра ФЖЕЛ выдоха использовали следующую закономерность: $ПОС \geq МОС_{25} \geq МОС_{50} \geq МОС_{75}$. Во всех случаях, когда последующий параметр каскада был больше предыдущего, проводили повторное выполнение исследования.

В начале исследования ФВД выявляли нарушение бронхиальной обструкции, определяли степень её тяжести и преимущественные уровни поражения. Всем пациентам оценивали степень обратимости бронхиальной обструкции под воздействием бронхолитических препаратов. Для этого использовали пробы с ингаляционными бронходилататорами.

Исследование сатурации кислорода.

В клинике пользуются терминами «насыщение артериальной крови кислородом» или «оксигенация артериальной крови», а параметр St_aO_2 принято обозначать термином «сатурация». Термин SaO_2 применяется для обозначения сатурации, измеренной лабораторным методом. При обследовании больных, включенных в наше исследование, использовался пульсоксиметр MD 300 C1 фирмы Beijing Choice Electronic Technology Co., Ltd., China.

Два светодиода (один излучает красный, другой- инфракрасный свет) установлены в пульсоксиметре. Фотодетектор определяет интенсивность света, падающего на него. Устанавливается он на противоположной части датчика. Показатель артериальной пульсации определяется как разница количеством света, абсорбируемого во время систолы и диастолы.

Тест с 6-минутной ходьбой.

Тест с 6-минутной ходьбой проводился всем пациентам, которым предварительно давали информацию о целях теста. Его исследование соответствовало стандартам нормативов. Для определения расстояния, которое больные должны были преодолеть за 6 минут (6 MWD), использовались формулы:

для мужчин –

$$6 \text{ MWD (м)} = 1140 \text{ (м)} - (5,61 \cdot \text{ИМТ (кг/м}^2) - (6,44 \cdot \text{возраст (лет)},$$

Нижний лимит нормы: должный 6MWD – 153 м;

для женщин –

$$6 \text{ MWD (м)} = 1017 \text{ (м)} - (6,24 \cdot \text{ИМТ (кг/м}^2) - (5,83 \cdot \text{возраст (лет)},$$

Нижний лимит нормы: должный 6MWD – 139 м, где

6 MWD (6 minute walking distance) – должный показатель.

ИМТ – индекс массы тела, рассчитывается как отношение массы тела в кг к квадрату роста в м.

Визуальная аналоговая шкала.

ВАШ использовалась для оценки клинических симптомов. Для оценки использовалась прямая линия длиной 10 см. На концах этой линии были крайние степени интенсивности симптома. Нет симптома - на одном конце, и максимально выраженный симптом - на другом. Данные значения могут быть, как горизонтальными, так и вертикальными. Больной самостоятельно делает пометку. Эта метка соответствует интенсивности испытываемых им в данный момент симптомов. Далее измеряют расстояние между концом, где нет симптома, сделанной больным пометкой. Его измеряют в сантиметрах и округляют.

При исследовании пациенту давались пояснения, которые записывались вдоль линии. Метод ВАШ является субъективным, но имеет и преимущества. С его помощью можно позволяет определить интенсивность проявления данного симптома. Данный метод так же можно использовать для изучения эффективности терапии.

Шкала тяжести одышки [Medical Research Council (MRC) Dyspnea Scale – модификация шкалы Флетчера]

Таблица 8.

Степень одышки по шкале mMRC

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет одышки.	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки.
1	Лёгкая.	Одышка при быстрой ходьбе или подъёме на небольшое возвышение.
2	Средняя	Одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с лицами того же возраста или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своём темпе по ровной поверхности.
3	Тяжёлая	Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности.
4.	Очень тяжёлая	Одышка делает невозможным выход за пределы дома или появляется при одевании и раздевании.

Исследование функционального состояния эндотелия.

Всем пациентам определяли уровень эндотелина-1, который является маркером эндотелиальной дисфункции, циркулирующим в плазме. Э-1 исследовался с помощью иммуноферментного анализа (набор Biochempack). У

больных забор крови проводился в положении лежа на спине перед назначением всех процедур. У здоровых лиц уровень эндотелина-1 в плазме составил 0,2-0,7 фмоль/мл.

У всех так же изучалась степень эндотелийзависимой вазодилатации сосудов с помощью функциональных проб по Celermajer и соавт. (1992) (Celermajer D.S. et al., 1992). При УЗИ использовался линейный датчик 10 МГц. Вазомоторная реакция плечевой артерии (ПА) изучалась при манжеточной пробе с реактивной гиперемией. Обследовали больных после 10-15 минутного отдыха в положении лежа на спине, и датчик располагали на фиксированном участке на 15 см выше локтевой ямки продольно. Измеряли линейную скорость кровотока (ЛСК ПА) и диаметр сосуда (D ПА, мм). По формулам рассчитывали объемные показатели кровотока. Площадь сечения артерии - $S=3D^2\pi/4$; объемной скорости кровотока - $ОСК= ЛСК \times 8$.

В дальнейшем манжету накладывали на верхнюю треть плеча. Увеличение давления происходило, превышающих на 50 мм рт. ст. систолическое давление, но не более 200 мм рт. ст., что приводило к блокированию кровотока в ПА. Компрессию сохраняли в течение 5 мин, затем вызывали быструю декомпрессию. Таким образом, формировали эндотелий-зависимый ответ.

Нормальная реакция – это дилатация артерии более 10% от исходного диаметра сосуда на фоне реактивной гиперемии. Патологической реакцией считается: меньшая дилатация артерии или вазоконстрикция. В качестве контрольных проб для измерения реакции сосудистого тонуса можно использовать нитраты.

Всем пациентам диаметр ПА измеряли 3 раза. Исследование проводилось в покое; через 3 мин после наложения манжеты в пробе с РГ; через 1 мин после снятия манжеты (декомпрессий). При этом постоянно рассчитывалась потокзависимая дилатация (характеристика эндотелийзависимого ответа) по формуле: отношение диаметра ПА в течение реактивной гиперемии к ее диаметру в покое. В исследовании эти данные представлены в виде процентов. За 100% принимался исходный диаметр сосудов.

Исследование цитокинового статуса.

При исследовании цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α) использовали сыворотку крови. Забор крови осуществлялся в утренние часы натощак. Исследование проводили в иммунологической лаборатории частно-коммерческого медицинского центра. Определение количества интерлейкинов проводилось методом ИФА с использованием набора реагентов «Вектор-Бест» (Новосибирск) по инструкции производителя.

Исследование уровня С-реактивного белка в плазме крови.

Определяли количественное содержание СРБ в плазме крови на автоматическом анализаторе "Array" (США). Забор крови осуществлялся натощак в утренние часы.

2.3. Методы статистического анализа

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с операционной системой Windows 10 с использованием программных пакетов Microsoft® (USA): Microsoft office 2010; Exel 2010; статистической многофункциональной программы Statistica V.6.0. при помощи основных методов параметрической и непараметрической статистики. Для оценки достоверности выявленных различий применялся t- критерий Стьюдента со статистически значимой границей $p < 0,05$. Степень взаимосвязей параметров анализировалась по критерию корреляционных связей Пирсона.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Особенности клинико-лабораторных проявлений у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа с различными целевыми показателями углеводного обмена

На первом этапе в исследование вошли 124 больных. Основную группу составили 64 пациента с хронической обструктивной болезнью легких II стадии в период обострения в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, которые были разделены на 3 подгруппы в зависимости от целевого уровня гликированного гемоглобина. Первая подгруппа из 22 пациентов имела целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7 % (6,50-6,99%), вторая подгруппа (20 больных) – менее 7,5 % (7,00-7,49%), третья подгруппа (22 пациента) – менее 8 % (7,50-7,99%). В группу сравнения 1 вошли 29 больных хронической обструктивной болезнью легких II стадии в период обострения без сахарного диабета 2 типа, группу сравнения 2 составили 31 пациент с сахарным диабетом 2 типа без ХОБЛ.

Опрос пациентов основной группы выявил различную частоту встречаемости и степени выраженности жалоб у больных с разными целевыми уровнями гликированного гемоглобина (табл. 9).

Основными жалобами у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа во всех подгруппах были кашель, наличие мокроты, одышка, чувство заложенности в грудной клетке. У пациентов третьей подгруппы ($HbA1c < 8,0$ %) по сравнению с больными 1 и 2 подгруппы достоверно чаще встречались сухой кашель: 9,09 %, 0 % и 5,0 %; слизисто - гнойный характер мокроты – 59,09 %, 31,82 % и 45,0 %; сердцебиение и перебои в работе сердца – 18,18 %, 9,09 % и 5,0 %; одышка в покое – 50,0 %, 25,0 % и 31,82 % соответственно ($p < 0,05$).

В первой подгруппе ($HbA1c < 7,0$ %) чаще встречались жалобы на продуктивный кашель (100 %), скудное (63,64 %) отхождение слизистой (63,64 %) мокроты, одышка при физической нагрузке (68,18%) – различия статистически

значимы по сравнению с больными второй (HbA1c <7,5 %) и третьей подгруппы (p <0,05).

Таблица 9.

Частота встречаемости жалоб у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от целевого уровня гликированного гемоглобина.

Наименование симптомов	Основная группа пациентов (n = 64)					
	1 подгруппа (n = 22)		2 подгруппа (n = 20)		3 подгруппа (n = 22)	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
Кашель						
- продуктивный	22	100,0*^	19	95,0*	20	90,91^
- сухой	0	0*^	1	5,0*	2	9,09^
Мокрота						
- слизистая	14	63,64*^	10	50,0*#	8	36,36^#
- слизисто-гнойная	7	31,82*^	9	45,0*#	13	59,09^#
Количество мокроты						
- скудной (до 50мл)	14	63,64*^	9	45,0*	9	40,9^
- обильное (55-100мл)	8	36,36*^	10	50,0*	11	50,0^
Одышка						
- при физической нагрузке	15	68,18*^	15	75,0*#	11	50,0^#
- в покое	7	31,82*^#	5	25,0*	11	50,0^#
Чувство заложенности в грудной клетке	22	100,0	20	100,0	22	100,0
Ощущение свистящих Хрипов	8	36,36^	7	35,0#	10	45,45^#
Боль за грудиной в области сердца	4	18,18	3	15,0#	5	22,73#
Сердцебиение, перебои в работе сердца	2	9,09^	1	5,0#	4	18,18^#
Головная боль	22	100,0*	19	95,0*	21	95,45
Повышенная потливость	5	22,73	5	25,0	6	27,27
Отеки на голенях и стопах	17	77,27	15	75,0#	18	81,82#

Примечание: * - статистически значимые различия между подгруппами 1 и 2, p <0,05; ^ - статистически значимые различия между подгруппами 1 и 3, p <0,05; # - статистически значимые различия между подгруппами 2 и 3, p <0,05.

Таблица 10.

Ранее перенесенные заболевания у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Перенесенные заболевания	Количество пациентов (n = 64)					
	1 подгруппа (n = 22)		2 подгруппа (n = 20)		3 подгруппа (n = 22)	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
Частые ОРВИ	6	22,27* [^]	6	30,0* [#]	10	45,45 ^{^#}
Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта	11	50,0* [^]	14	70,0* [#]	21	95,45 ^{^#}
Хронические бронхиты	22	100,0	20	100,0	22	100,0
ИБС	7	31,82 [^]	6	30,0 [#]	11	50,0 ^{^#}
- стенокардия	4	18,18	3	15,0 [#]	5	22,73 [#]
- перенесенный инфаркт миокарда	1	4,55* [^]	2	10,0* [^]	2	9,09
- аритмический вариант	2	9,09 [^]	1	5,0 [#]	4	18,18 ^{^#}
Гипертоническая болезнь	22	100,0* [^]	19	95,0* [^]	21	95,45
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	4,55 [^]	1	5,0 [#]	3	13,64 ^{^#}
Хроническая сердечная недостаточность	17	77,27	15	75,0 [#]	18	81,82 [#]
Избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9 кг/ м ²)	5	22,73* [^]	3	15,0* [#]	1	4,55 ^{^#}
Ожирение:	11	50,0* [^]	8	40,0* [#]	16	72,73 ^{^#}
- I степени (ИМТ 30-34,9 кг/ м ²)	3	3,64* [^]	4	20,0* [#]	8	36,36 ^{^#}
- II степени (ИМТ 35-39,9 кг/ м ²)	4	18,18* [^]	1	5,0* [#]	5	22,73 [#]
- III степени (ИМТ ≥40 кг/ м ²)	4	18,18	3	15,0	3	13,64

Примечание: * - статистически значимые различия между подгруппами 1 и 2, $p < 0,05$; ^ - статистически значимые различия между подгруппами 1 и 3, $p < 0,05$; # - статистически значимые различия между подгруппами 2 и 3, $p < 0,05$.

При сборе анамнеза обращали внимание на сопутствующие заболевания у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа и их частоту встречаемости в зависимости от целевых показателей гликированного гемоглобина (табл.10).

У пациентов 2 (целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5 %) и 3 подгруппы (целевой уровень гликированного гемоглобина менее 8,0 %) достоверно чаще встречались: перенесенные ранее заболевания: ОРВИ (30,0 % и 45,5 %), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (70,0 % и 95,45 %), чем у больных 1 подгруппы с целевым HbA1c $< 7,0$ % ($p < 0,05$).

Ишемическая болезнь сердца: стенокардия (22,73 %), перенесенный инфаркт миокарда (9,09 %), аритмический вариант (18,18 %); острое нарушение мозгового кровообращения (13,64 %); хроническая сердечная недостаточность (81,82 %); ожирение (72,73 %) достоверно чаще встречались у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом 2 типа с целевым уровнем гликированного гемоглобина $< 8,0$ %, чем у больных - с целевыми уровнями HbA1c менее 7,0 % и 7,5 % ($p < 0,05$).

Различия в жалобах больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа с разными целевыми значениями HbA1c подтвердились при объективном осмотре этих пациентов (табл. 11).

У пациентов третьей подгруппы (HbA1c $< 8,0$ %) при объективном осмотре чаще встречались клинические симптомы: бледность (31,82 %) и цианоз (100 %) кожных покровов, тахипное в покое (50,0 %), ослабленное везикулярное дыхание в нижних отделах (81,82 %), тахикардия (36,36 %), нарушение сердечного ритма (18,18 %), увеличение печени (100 %) и отеки нижних конечностей (81,82 %), чем у пациентов 1 и 2 подгрупп ($p < 0,05$).

Сравнительная характеристика клинических симптомов
у пациентов с ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа
при различных целевых уровнях HbA1c.

Объективные данные	Количество больных (n = 64)					
	1 подгруппа (n = 22)		2 подгруппа (n = 20)		3 подгруппа (n = 22)	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
Кожные покровы:						
- влажные	5	22,73	5	25,0	6	27,27
- сухие	3	3,64*^	3	15,0*#	2	9,09^#
- цианоз	18	81,82*^	18	90,0*#	22	100,0^#
- бледность	5	22,73^	5	25,0#	7	31,82^#
Тахипное						
- при физической нагрузке	15	68,18*^	15	75,0*#	11	50,0^#
- в покое	7	31,82*^	5	25,0*#	11	50,0^#
Коробочный оттенок пер- куторного звука	22	100,0	20	100,0	22	100,0
Аускультация:						
- ослабленное везикуляр- ное дыхание в нижних от- делах	12	54,55^	10	50,0#	18	81,82^#
- жесткое дыхание	22	100,0	20	100,0	22	100,0
Сухие разнотембровые хрипы	22	100,0	20	100,0	22	100,0
Тахикардия	6	27,27^	5	25,0#	8	36,36^#
Нарушение сердечного ритма	2	9,09^	1	5,0#	4	18,18^#
Увеличение печени	17	77,27*^	18	90,0*#	22	100,0^#
Отеки нижних конечностей	17	77,27	15	75,0#	18	81,82#

Примечание: * - статистически значимые различия между подгруппами 1 и 2, $p < 0,05$; ^ - статистически значимые различия между подгруппами 1 и 3, $p < 0,05$; # - статистически значимые различия между подгруппами 2 и 3, $p < 0,05$.

Клинические проявления СД 2 типа у пациентов основной группы различались в зависимости от целевого уровня HbA1c (табл.12).

Клинические проявления сахарного диабета 2 типа
у пациентов основной группы.

Наименование Проявлений	Основная группа пациентов (n = 64)					
	1 подгруппа (n = 22)		2 подгруппа (n = 20)		3 подгруппа (n = 22)	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
Диабетическая полинейропатия	15	68,18*^	19	95,0*	21	95,45^
Диабетическая ретинопатия:	12	54,55*^	15	75,0*#	21	95,45^#
- непролиферативная	12	54,55*^	15	75,0*#	20	90,91^#
- препролиферативная	0	0	0	0	1	4,55
Цереброваскулярная болезнь	6	27,27*^	15	75,0*#	18	81,82^#

Примечание: * - статистически значимые различия между подгруппами 1 и 2; ^ - статистически значимые различия между подгруппами 1 и 3; # - статистически значимые различия между подгруппами 2 и 3 ($p < 0,05$).

У пациентов 2 и 3 подгруппы достоверно чаще наблюдались клинические проявления диабетической полинейропатии (95,0 % и 95,45 %), диабетической ретинопатии (75,0 % и 95,45 %) и цереброваскулярной болезни (75,0 % и 81,82 %), чем у пациентов 1 подгруппы (68,18 %; 54,55 % и 27,27% соответственно, $p < 0,05$). У пациентов ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа с целевым HbA1c менее 8,0 % по сравнению с больными, у которых целевой уровень HbA1c был менее 7,5 %, чаще наблюдались диабетическая ретинопатия и цереброваскулярная болезнь ($p < 0,05$).

Кашель по ВАШ оценивался у всех больных при поступлении. В основной группе пациентов уровень кашля составил $8,0 \pm 0,5$ баллов, что достоверно

отличалось от уровня кашля у пациентов группы сравнения $1 - 6,0 \pm 0,5$ баллов ($p < 0,05$). Достоверных различий в балльной оценке кашля по ВАШ в зависимости от целевого уровня гликированного гемоглобина не было выявлено.

Средняя степень одышки по mMRC при поступлении у больных основной группы составила $2,91 \pm 0,12$, что достоверно было выше, чем у больных группы сравнения $1 - 2,22 \pm 0,13$ ($p < 0,05$). У больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа с целевым HbA1c менее 8,0 % степень одышки по mMRC – $3,02 \pm 0,05$ - была достоверно выше, чем у пациентов с целевыми значениями гликированного гемоглобина менее 7,0 % - $2,84 \pm 0,05$ ($p < 0,05$).

Результаты исследования функции внешнего дыхания в исследуемых группах представлены на рис. 6.

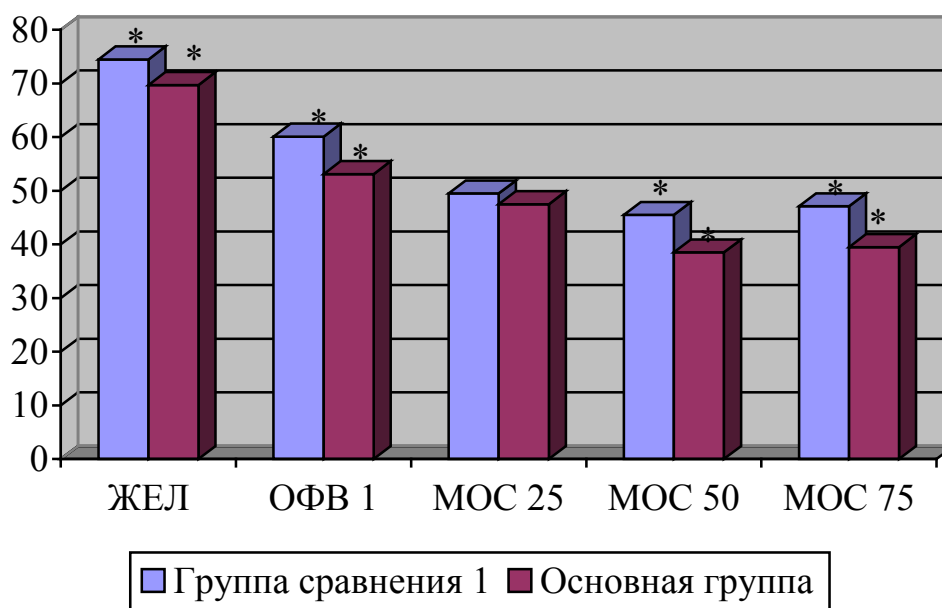


рис. 6. Исследование функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ исследуемых групп.

Примечание: * - статистически значимые различия между пациентами основной группой и группой сравнения 1 ($p < 0,05$).

У всех пациентов с ХОБЛ, включенных в исследование, анализ показателей спирограммы выявил наличие изменений со стороны функции лёгких по сравнению с таковыми у больных СД 2 типа без ХОБЛ. В исследуемых группах больных ХОБЛ направленность сдвигов ФВД была одинаковой. При проведе-

нии спирографии в основной группе были выявлены нарушения дыхания по смешанному типу. В группе сравнения 1 (ХОБЛ без СД 2 типа) были выявлены изменения только по обструктивному типу. Вероятно, это связано с наличием ожирения у больных сахарным диабетом. В основной группе были выявлены достоверно значимые нарушения бронхиальной проходимости на уровне бронхов различных калибров. У больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа не было выявлено достоверных различий ФВД в зависимости от целевых показателей гликированного гемоглобина.

При поступлении в стационар измерялись показатели сатурации кислорода с помощью пульсоксиметра, значения представлены на рис.7.

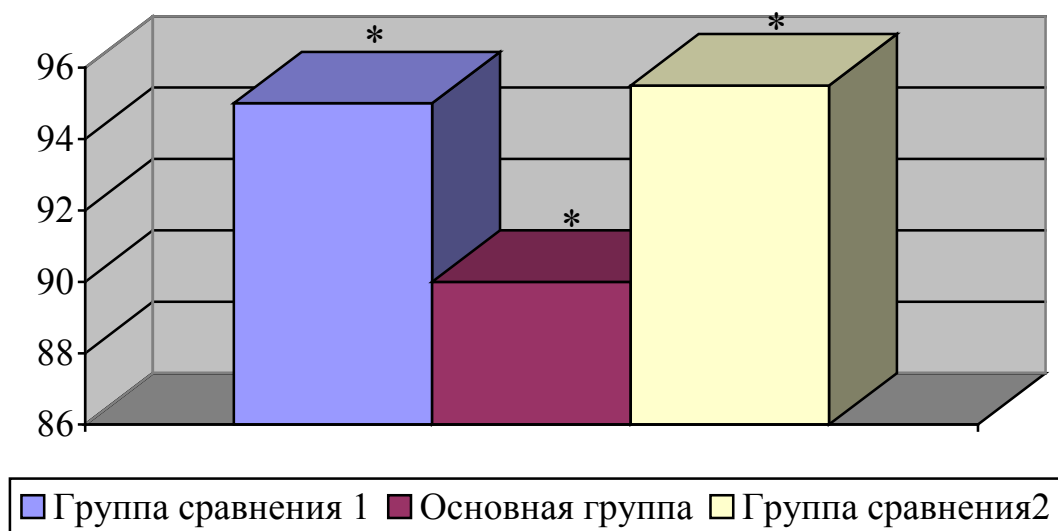


рис. 7. Показатели сатурации кислорода у пациентов исследуемых групп.

Примечание: * - статистически значимые различия между пациентами основной группы и групп сравнения.

Выявлены достоверные различия сатурации кислорода у больных основной группы (90,0%) по сравнению с группой сравнения 1 (95,0 %) и группой сравнения 2 (95,5 %), $p < 0,05$ %. У больных основной группы не было выявлено зависимости от целевых показателей HbA1c.

На ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка были выявлены у 62 (98,86 %) пациентов основной группы, у 27 (87,1 %) больных группы сравнения 2 и у 20 (68,97 %); ишемические изменения были выявлены у 24 (37,5 %), 10 (32,26 %) и 8 (27,57 %) пациентов соответственно ($p < 0,05$). Нарушения внут-

рижелудочковой проводимости, фибрилляция предсердий, экстрасистолии встречались с одинаковой частотой у исследуемых пациентов.

По результатам теста с 6 - минутной ходьбой у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа дистанция была достоверно меньше, чем у пациентов из групп сравнений 1 и 2 ($p < 0,05$). В основной группе дистанция составила $-177,07 \pm 11,21$ м; в группе сравнения 1 – $234,15 \pm 11,1$ м и в группе сравнения 2 – $246,08 \pm 12,2$ м. Пациенты ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа прошли расстояние за 6 минут из 1 подгруппы – $192,54 \pm 10,95$ м, из 2-ой – $176,82 \pm 12,16$ м и из 3-ей – $161,86 \pm 9,5$ м. Значения теста с 6 – минутной ходьбой достоверно различались между пациентами 3-ей и 1-ой подгруппами ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа по сравнению с больными из других исследуемых групп отмечалась худшая выполняемость теста с 6 - минутной ходьбой. При уровне целевого гликированного гемоглобина менее 8,0 % у пациентов отмечалась самая низкая толерантность к физической нагрузке.

Биохимическое исследование крови пациентов основной группы показал результаты: глюкоза = $9,47 \pm 0,22$ ммоль/л; HbA1c = $8,33 \pm 0,9$ %; C- пептид = $3,28 \pm 0,08$ нг/мл.

При лабораторном исследовании липидного спектра у пациентов ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа были выявлены следующие изменения: повышение общего холестерина ($5,88 \pm 0,09$ ммоль/л), ЛПНП ($2,75 \pm 0,05$ ммоль/л), ТГ ($1,87 \pm 0,06$ ммоль/л), β -ЛП ($5,59 \pm 0,15$ ммоль/л), что достоверно отличалось от липидного спектра у больных с ХОБЛ без СД ($5,4 \pm 0,05$ ммоль/л; $2,55 \pm 0,07$ ммоль/л; $1,65 \pm 0,03$ ммоль/л; $5,0 \pm 0,09$ ммоль/л соответственно), $p < 0,05$. У больных основной группы значение ЛПВП было на нижней границе нормы ($1,04 \pm 0,03$ ммоль/л) и так же достоверно отличалось от пациентов из группы сравнения 1- $1,4 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,05$). Достоверных различий между показателями липидного обмена у больных основной группы и группы сравнения 2 не выявлено. Частота встречаемости изменений липидного спектра у больных

ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от целевого уровня HbA1c представлена на рисунке 8.

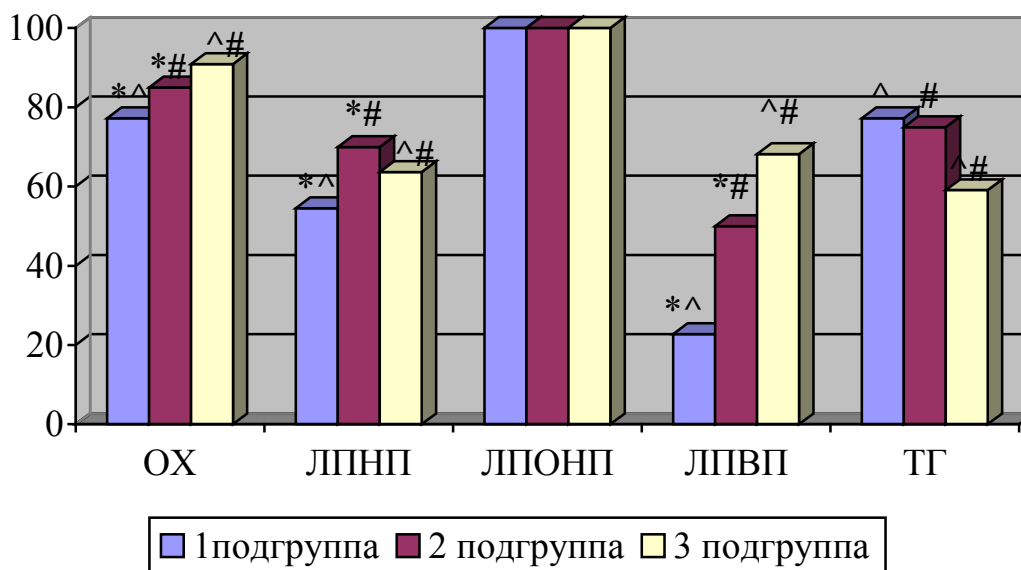


рис. 8. Частота встречаемости изменений липидного спектра у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от целевого уровня гликированного гемоглобина.

Примечание: * - статистически значимые различия между 1 и 2 подгруппами, ^ - статистически значимые различия между 1 и 3 подгруппами, # - статистически значимые различия между 2 и 3 подгруппами.

Наиболее выраженные изменения липидного спектра достоверно чаще встречались у пациентов 3 подгруппы (ОХ – 90,9%; ЛНП – 63,64%; ЛПВП – 68,18%; ТГ – 59,09%), чем у больных 1 подгруппы (77,27%; 54,55%; 22,53%; 77,27% соответственно), $p < 0,05$. β -гиперлипидемия встречалась у всех больных основной группы и группы сравнения 2, и у 37,93% больных - в группе сравнения 1 ($p < 0,05$).

Уровень С-реактивного белка у пациентов ХОБЛ II стадии в сочетании с СД 2 типа составил $5,23 \pm 0,1$ мг/л, что достоверно выше по сравнению с показателями данного маркера воспаления у больных с изолированным ХОБЛ ($2,31 \pm 0,09$ мг/л) и изолированным сахарным диабетом 2 типа ($2,54 \pm 0,08$ мг/л), $p < 0,05$. У 13,64% пациентов ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа с целевым уровнем гликированного гемоглобина менее 8% наблюдалось увеличение СРБ выше 5

мг/л, что достоверно чаще чем у пациентов – с целевыми уровнями HbA1c менее 7 и 7,5 % - 9,09 % и 10,0 % ($p < 0,05$).

Длительность госпитализации у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа составила $14,3 \pm 0,5$ дней, что достоверно больше, чем у пациентов без сахарного диабета – $12,0 \pm 0,5$ дней ($p < 0,05$). Максимальное количество дней стационарного лечения было у пациентов в 3 подгруппе - $16,0 \pm 0,5$ дней, $p < 0,05$.

Таким образом, у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа отмечались следующие особенности течения заболевания: чаще беспокоили кашель со слизисто - гнойным характером мокроты, одышка в покое, сердцебиение и перебои в работе сердца; при объективном осмотре отмечались цианоз и признаки ХСН; по шкале mMRC - более высокая степень одышки; по результатам теста с 6-минутной ходьбой – низкая толерантность к физической нагрузке; выраженные изменения липидного спектра; увеличение С – реактивного белка; чаще беспокоили проявления диабетической полинейропатии, ретинопатии, cerebro – васкулярной болезни. Достоверно чаще встречались хронические сопутствующие заболевания желудочно – кишечного тракта, ИБС, гипертоническая болезнь, ОНМК в анамнезе, ХСН и ожирение. Степень нарушений полученных данных увеличивалась по мере нарастания значений целевого уровня HbA1c.

3.2. Цитокиновый статус у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Системное воспаление при ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа связано с изменением активности провоспалительных (ИЛ–8, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов (табл.13). Результаты исследования цитокинового статуса были сравнены с аналогичными показателями в группе здоровых ($n = 25$).

Уровни цитокинов у исследуемых больных (пг/мл).

Цитокины	Основная группа (n = 64)	Группа сравнения 1 (n = 29)	Группа сравнения 2 (n = 31)	Группа здоровых (n= 25)
ИЛ-4, пг/мл	0,99 ± 0,05* [^] #	1,85 ± 0,07 [^]	1,77 ± 0,02 [#]	2,28 ± 0,54
ИЛ-8, пг/мл	15,88 ± 2,3* [^] #	5,5 ± 1,75 [^]	7,2 ± 0,5* [#]	2,3 ± 0,15
ФНО-α, пг/мл	1,4 ± 0,03* [^] #	1,1 ± 0,05* [^]	1,2 ± 0,08* [#]	0,45 ± 0,03

Примечание: * - статистически значимые различия с группой здоровых, [^]- статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения 1, # - статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения 2, p < 0,05.

У пациентов с ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа достоверно чаще наблюдалось повышение активности провоспалительных цитокинов сыворотки крови (ИЛ-8, ФНО-α) по сравнению с группой здоровых и с группами сравнения (p < 0,05). У больных основной группы одновременно отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ-4, обладающего противовоспалительной активностью, до 0,99 ± 0,05 пг/мл по отношению к пациентам группы сравнения 1 и 2, у которых снижение достоверно не отличалось от группы здоровых (1,85 ± 0,07 пг/мл и 1,77 ± 0,02 пг/мл соответственно). Таким образом, можно отметить дисбаланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов.

Цитокиновый статус у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от целевых показателей гликированного гемоглобина отражен в таблице 14.

У пациентов ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом при целевом уровне гликированного гемоглобина менее 8 % наблюдалось достоверное увеличение активности ФНО-α по сравнению с другими пациентами основной группы (p < 0,05). Достоверных различий уровня активности ИЛ-8 у пациентов из разных подгрупп выявлено не было. Наименьшие изменения значения противовоспа-

лительной активности по ИЛ- 4 были выявлены у пациентов 3 подгруппы (целевой HbA1c <8,0 %), наибольшие – у пациентов 1 подгруппы (целевой HbA1c < 7,0 %), $p < 0,05$.

Таблица 14.

Цитокиновый статус у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от целевых показателей HbA1c.

Цитокины	1 подгруппа (n = 22)	2 подгруппа (n = 20)	3 подгруппа (n = 22)	Группа здоровых (n= 25)
ИЛ-4, пг/мл	1,25 ± 0,02* [#]	0,9 ± 0,03*	0,83 ± 0,05 [#]	2,28 ± 0,54
ИЛ-8, пг/мл	15,15 ± 1,2	15,73 ± 2,1	16,75 ± 1,1	2,3 ± 0,15
ФНО-α, пг/мл	1,35 ± 0,01 [#]	1,39 ± 0,02 [^]	1,46 ± 0,01 ^{^#}	0,45 ± 0,03

Примечание: * - статистически значимые различие между 1 и 2 подгруппами, ^ - статистически значимые различия между 2 и 3 подгруппами, # - статистически значимые различия между подгруппами 1 и 3.

Таким образом, у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа выявлен дисбаланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов, который был достоверно более выражен у пациентов с целевым уровнем HbA1c менее 8,0 %.

3.3. Эндотелиальная дисфункция у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

В нашей работе проводилось исследование концентрации эндотелина-1 в плазме и сосудодвигательной функции плечевой артерии у 64 больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа в сравнении с группой здоровых (n = 25) и пациентами с изолированным ХОБЛ (n = 29) и изолированным сахарным диабетом 2 типа (n = 31). Значения эндотелина-1 у исследуемых пациентов представлены на рисунке 9.

Анализируя концентрацию эндотелина-1 в плазме исследуемых больных, можно констатировать достоверное превышение нормальных значений пептида у всех ($p < 0,05$). В основной группе больных концентрация Э-1 ($2,17 \pm 0,03$ фмоль/мл) достоверно была выше, чем у пациентов групп сравнений 1 и 2 ($1,75 \pm 0,02$ фмоль/мл и $1,92 \pm 0,01$ фмоль/мл соответственно), $p < 0,05$.

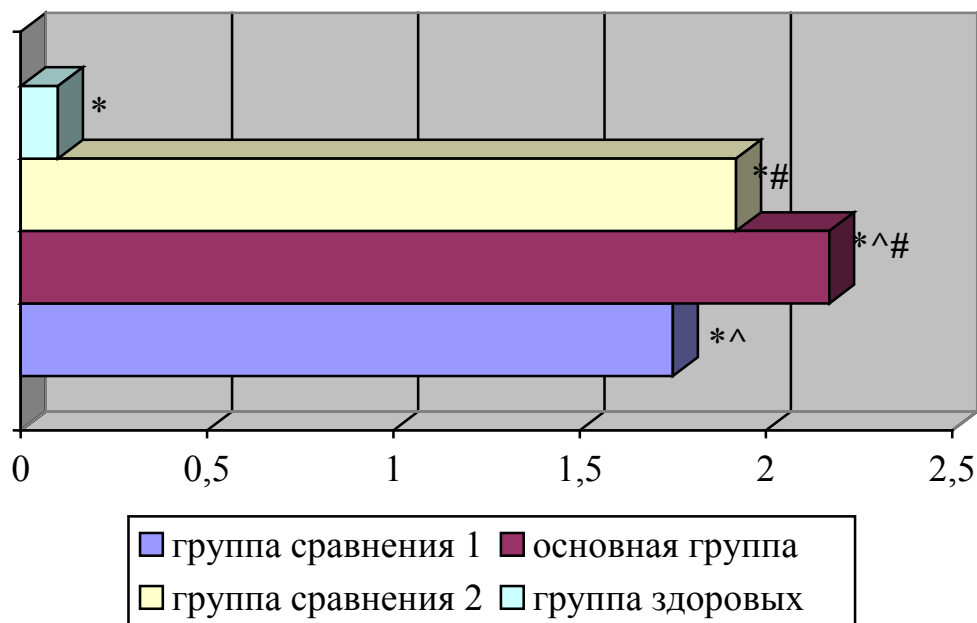


рис. 9. Концентрация эндотелина-1 у исследуемых больных (фмоль/мл).

Примечание: * - статистически значимые различия с группой здоровых, $p < 0,05$, ^ - статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения 1, $p < 0,05$, # - статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения 2, $p < 0,05$.

По результатам проведения пробы с реактивной гиперемией у пациентов основной группы в 100 % случаев была выявлена дисфункция эндотелия, у больных группы сравнения 1 – 89,66 % ($p < 0,05$), у больных группы сравнения 2 – 96,77 %. Частота встречаемости вазоконстрикции у исследуемых больных представлена на рисунке 10.

У 19 (29,69 %) больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа наблюдалась недостаточная вазодилатация плечевой артерии (вазодилатация ПА менее 10 % после устранения окклюзии), 45 (70,31 %) пациентов была по-

стокклюзионная вазоконстрикция ПА. У пациентов групп сравнения частота встречаемости постокклюзионной вазоконстрикции ПА была достоверно ниже ($p < 0,05$): в группе сравнения 1 – 48,28 %; во 2-ой – 51,61 %.

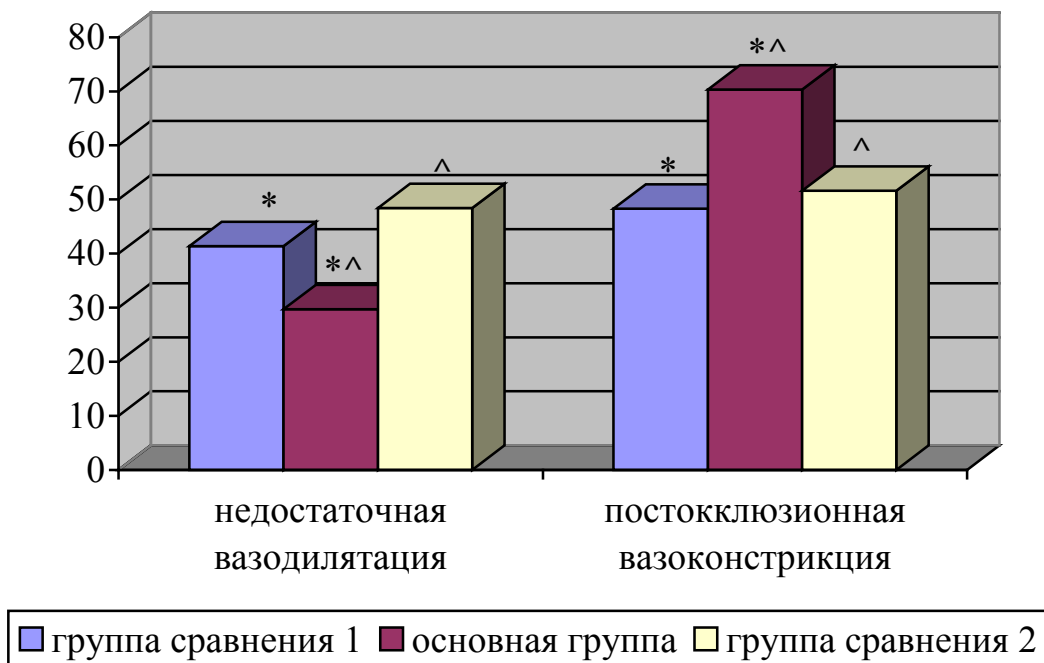


рис. 10. Частота встречаемости дисфункции эндотелия у исследуемых больных.

Примечание: * - статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения 1, $p < 0,05$, ^ - статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения 2, $p < 0,05$.

Оценка сосудодвигательной функции плечевой артерии у пациентов основной группы представлена в таблице 15. В таблице отражены показатели: диаметр сосуда (D), систолическая скорость кровотока (V сист.), диастолическая скорость кровотока (V диаст.), площадь сечения артерии (SDR), резистивный индекс (Ri), пульсационный индекс (Pi), объемная скорость кровотока (Vоб.), толщина стенки, процент дилатации и процент нормализации диаметра плечевой артерии (ПА).

Исходно при оценке функции эндотелия у всех больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа мы наблюдали уменьшение диаметра ПА по

сравнению с группой здоровых, которое было статистически не значимо ($p > 0,05$).

Таблица 15.

Исследование сосудодвигательной функции плечевой артерии у пациентов ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Показатель	Основная группа (n = 64)		Группа здоровых (n = 25)
	Недостаточная вазодилатация (n = 19)	Постокклюзионная вазоконстрикция (n = 45)	
Функция эндотелия исходно			
D, мм	4,96 ± 0,16	5,05 ± 0,15	5,17 ± 1,18
Vсист., см/с	23,03 ± 1,98	22,61 ± 1,96	24,78 ± 2,75
Vдиаст., см/с	4,39 ± 0,26	4,88 ± 0,25	5,11 ± 0,52
SDR	5,33 ± 0,39	4,68 ± 0,32	5,25 ± 0,53
Ri	0,8 ± 0,01	0,71 ± 0,02	0,78 ± 0,03
Pi	1,35 ± 0,03	1,18 ± 0,08	1,28 ± 0,08
Воб., л/мин	4,91 ± 0,36	5,04 ± 0,23	5,95 ± 0,48
Толщина стенки ПА, мм	0,78 ± 0,01	0,77 ± 0,02	0,76 ± 0,03
Сразу после снятия манжеты			
D, мм	5,24 ± 0,16*	4,61 ± 0,17*	5,95 ± 0,22
% дилатации ПА	5,28 ± 0,81*	-8,79 ± 1,16*	14,6 ± 1,3
Vсист., см/с	45,1 ± 1,29*	41,3 ± 2,37*	54,2 ± 1,95
Vдиаст., см/с	16,6 ± 1,41	15,32 ± 1,25	18,01 ± 2,69
SDR	2,92 ± 0,26	2,82 ± 0,17	2,33 ± 0,32
Ri	0,64 ± 0,04	0,63 ± 0,02	0,66 ± 0,05
Pi	0,95 ± 0,04	0,94 ± 0,04	1,05 ± 0,05
Воб. л/мин	12,42 ± 1,21*	8,68 ± 0,57*	18,91 ± 2,48
Через 1 минуту после снятия манжеты			
D, мм	5,08 ± 0,18	4,91 ± 0,11*	5,4 ± 0,15
% нормализации диаметра ПА	101,15 ± 1,28	101,73 ± 1,51	98,26 ± 2,65
Vсист., см/с	31,67 ± 2,56	26,75 ± 2,05*	35,66 ± 3,86
Vдиаст., см/с	5,18 ± 0,26*	5,73 ± 0,56	6,98 ± 0,5
SDR	6,26 ± 0,69	4,86 ± 0,25*	5,45 ± 0,15
Ri	0,81 ± 0,01	0,78 ± 0,02	0,8 ± 0,01
Pi	1,41 ± 0,03	1,28 ± 0,05	1,35 ± 0,05
Воб., л/мин	6,95 ± 0,78*	5,62 ± 0,55*	9,02 ± 0,5

Примечание: *- статистически значимые различия с группой здоровых, $p < 0,05$.

У пациентов с постокклюзионной вазоконстрикцией и с недостаточной вазодилатацией плечевой артерии было зарегистрировано уменьшение систолической и диастолической скорости кровотока, объемной скорости кровотока, изменения которых были статистически не достоверны по сравнению со здоровыми ($p > 0,05$).

Наблюдалось снижение индексов R_i (индекс Пурсело – индекс сосудистого сопротивления, который отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения) и P_i (индекс пульсации – индекс Гослинга, отражающий состояние сопротивления кровотока) до $0,71 \pm 0,02$ и $1,18 \pm 0,08$ у пациентов основной группы с вазоконстрикторной реакцией против $0,78 \pm 0,03$ и $1,28 \pm 0,08$ в группе с нормальной функцией эндотелия соответственно, однако различия не были статистически значимы ($p > 0,05$).

Отмечено статистически не значимое уменьшение объемной скорости кровотока у больных с недостаточной вазодилатацией ПА ($4,91 \pm 0,36$ л/мин) и с постокклюзионной вазоконстрикцией ($5,04 \pm 0,23$ л/мин) по отношению к здоровым ($5,95 \pm 0,48$ л/мин). Толщина стенки плечевой артерии у пациентов основной группы и группы здоровых была приблизительно одинаковой.

Сразу после снятия манжеты и устранения окклюзии ПА было получено статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение диаметра ПА у больных основной группы с недостаточной вазодилатацией ($5,24 \pm 0,16$ мм) и с постокклюзионной вазоконстрикцией ($4,61 \pm 0,17$ мм) по сравнению с группой здоровых ($5,95 \pm 0,22$ мм); процент дилатации ПА составил у этих пациентов соответственно ($5,28 \pm 0,81$; $-8,79 \pm 1,16$ и $14,6 \pm 1,3$).

У больных с недостаточной вазодилатацией по сравнению с пациентами с нормальной функцией эндотелия было уменьшение систолической скорости кровотока до $45,1 \pm 1,29$ см/с ($p < 0,05$), диастолической скорости – $16,6 \pm 1,41$ см/с; снижение индексов R_i и P_i до $0,64 \pm 0,04$ и $0,95 \pm 0,04$ соответственно; уменьшение объемной скорости кровотока до $12,48 \pm 1,21$ л/мин ($p < 0,05$).

У больных с постокклюзионной вазоконстрикцией сразу после проведения пробы также достоверно снизились систолическая и объемная скорость

кровотока: $41,3 \pm 2,37$ см/с и $8,68 \pm 0,57$ л/мин ($p < 0,05$). У этих пациентов имело место также снижение показателей: диастолической скорости потока, R_i и P_i индексов.

Через 1 минуту после снятия манжеты и устранения окклюзии плечевой артерии достоверно наименьший диаметр сосуда был у пациентов с постокклюзионной вазоконстрикцией – $4,91 \pm 0,11$ мм, $p < 0,05$. По сравнению с группой здоровых у этих пациентов отмечались достоверные уменьшения систолической скорости кровотока ($26,75 \pm 2,05$ см/с), площади сечения артерии ($4,86 \pm 0,25$), объемной скорости кровотока ($5,62 \pm 0,65$ л/мин), $p < 0,05$. Значения диастолической скорости кровотока, резистивного и пульсационного индексов также были низкими: $5,73 \pm 0,56$ см/с, $0,78 \pm 0,02$ и $1,28 \pm 0,05$ соответственно, однако, различия не были статистически значимы.

У больных с недостаточной вазодилатацией ПА статистически значимыми были снижение диастолической скорости кровотока ($5,18 \pm 0,26$ см/с) и объемной скорости кровотока ($6,95 \pm 0,78$ л/мин) по сравнению с группой здоровых ($6,98 \pm 0,5$ см/с и $9,02 \pm 0,5$ л/мин соответственно), $p < 0,05$.

Процент нормализации диаметра ПА у пациентов основной группы не имел статистически значимых различий по сравнению с пациентами с нормальной функцией эндотелия.

В работе было изучено функциональное состояние эндотелия у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа с различными целевыми показателями гликированного гемоглобина. Результаты исследования эндотелина-1 представлены на рисунке 11.

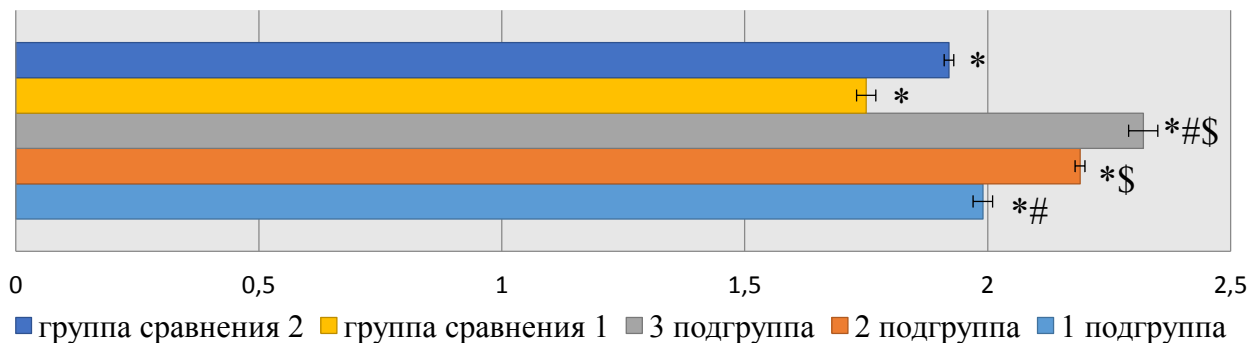


рис. 11. Концентрация эндотелина-1 у пациентов основной группы в зависимости от целевых уровней HbA1c.

Примечание: * - статистически значимые различия с группами сравнения 1 и 2, $p < 0,05$; ^ - статистически значимые различия между 1 и 2 подгруппами, $p < 0,05$; # - статистически значимые различия между 1 и 3 подгруппами, $p < 0,05$; \$ - статистически значимые различия между 2 и 3 подгруппами, $p < 0,05$.

У больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от целевого уровня HbA1c наблюдались следующие показатели эндотелина-1: в 1 подгруппе – $1,99 \pm 0,02$ фмоль/мл, во 2-ой – $2,19 \pm 0,01$ фмоль/мл; в 3-ей – $2,32 \pm 0,03$ фмоль/мл, что достоверно было выше концентрации у пациентов групп сравнения 1 ($1,75 \pm 0,02$ фмоль/мл) и 2 ($1,92 \pm 0,01$ фмоль/мл), $p < 0,05$. Наиболее высокая концентрация Э-1 была зарегистрирована в 3 подгруппе (целевой HbA1c $< 8,0\%$), наиболее низкая в 1 подгруппе (целевой HbA1c $< 7,0\%$), $p < 0,05$.

Частота встречаемости вазоконстрикции у больных основной группы представлены на рисунке 12.

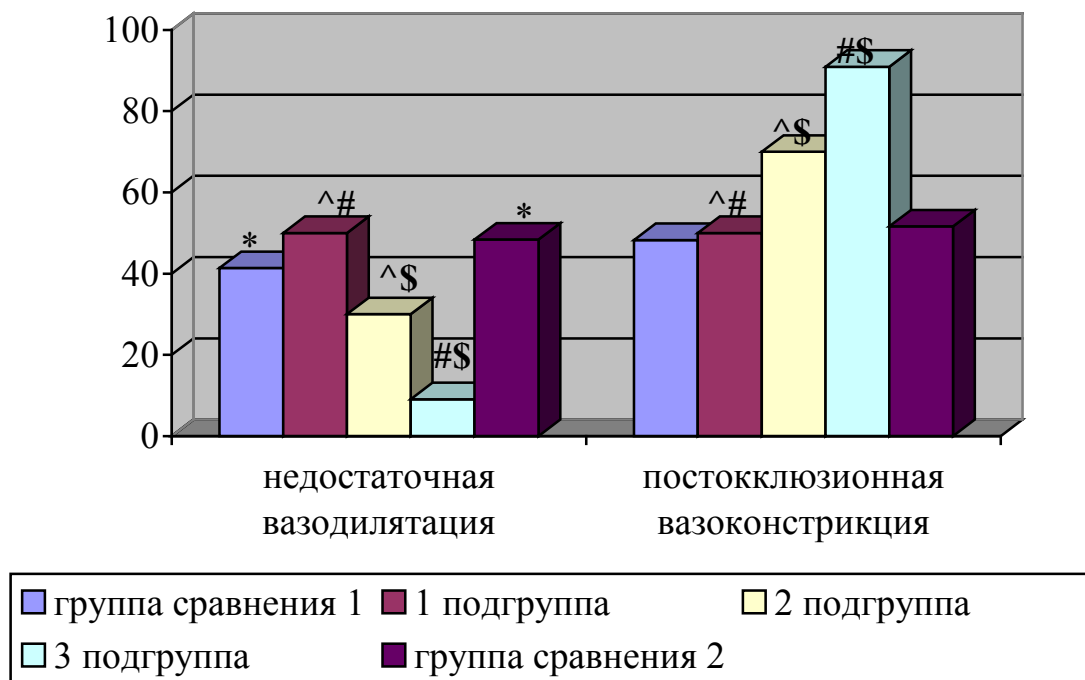


рис.12. Частота встречаемости эндотелиальной дисфункции у пациентов основной группы в зависимости от целевых уровней HbA1c.

Примечание: * - статистически значимые различия с группами сравнения 1 и 2, $p < 0,05$; ^ - статистически значимые различия между 1 и 2 подгруппами, $p < 0,05$; # - статистически значимые различия между 1 и 3 подгруппами, $p < 0,05$; \$ - статистически значимые различия между 2 и 3 подгруппами, $p < 0,05$.

У пациентов 1 подгруппы при оценке вазомоторной функции ПА с одинаковой частотой наблюдались недостаточная вазодилатация и постокклюзионная вазоконстрикция (50,0 % и 50,0% соответственно), что статистически не было значимо по отношению к группе сравнения 2 (48,39 % и 51,61 % соответственно). По сравнению с больными ХОБЛ без СД 2 типа у пациентов 1 подгруппы достоверно чаще ($p < 0,05$) встречалась недостаточность вазодилатации (41,38 % и 50,0 % соответственно). Частота встречаемости постокклюзионной вазоконстрикции у пациентов с целевыми показателями HbA1c $< 7,5$ % и 8,0 % была достоверна выше, чем у пациентов групп сравнения 1 и 2 ($p < 0,05$). Пациенты 3 подгруппы отличались наибольшей частотой встречаемости постокклюзионной вазоконстрикции (90,91 %) по сравнению с больными 1 (50,0 %) и 2 (70,0 %) подгрупп, что было статистически значимо ($p < 0,05$).

Таким образом, у всех больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа отмечается дисфункция эндотелия и повышение концентрации эндотелина-1 в плазме, особенно у пациентов с целевым уровнем HbA1c менее 8,0 %.

3.4. Прогнозирование степени тяжести обострения ХОБЛ у больных сахарным диабетом 2 типа

В работе у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, протекавшей на фоне сахарного диабета 2 типа, определялись наиболее весомые для характеристики обострения ХОБЛ клинические и лабораторные показатели по коэффициенту диагностической ценности K_j , который представляет собой дробь, где в числителе сумма квадратов среднеквадратических отклонений 1 и 2, умноженная на 2, в знаменателе - разница средних арифметических величин показателей 2 и 1 в квадрате.

Это позволило разработать способ определения степени тяжести обострения ХОБЛ у больных СД 2 типа и повысить точность оценки тяжести пациента, выбор наиболее оптимального в данный момент времени места и вида лечения.

В диагностике степени тяжести обострения ХОБЛ у больных сахарным диабетом 2 типа использовали балльную оценку, которую вычисляли как сумму показателей, с учётом контроля углеводного обмена (индивидуальных целей лечения) больных (табл. 16)

Для получения суммы баллов у больных уточняются следующие данные анамнеза: количество лет, сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистая патология, патология респираторного тракта и т.д.), число обострений ХОБЛ в течение последнего года. Из объективного обследования в сумму идут баллы от частоты дыхательных движений в минуту, определения уровня сознания и уровня целевого гликированного гемоглобина.

Мы применяли индивидуализированный подход в тактике ведения больного с коморбидной патологией ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа. На основании полученных данных вычисляли сумму баллов.

Балльная оценка клинико-лабораторных показателей обострения ХОБЛ у больных сахарным диабетом 2 типа.

Показатель	Число баллов
1. Частота дыхательных движений в минуту:	
до 20	0
20 - 29	1
30 и более	2
2. Количество обострений ХОБЛ в год:	
до 3	0
3 и более	1
3. Фоновые заболевания:	
Отсутствие	0
Наличие	1
4. Возраст	
До 60 лет	0
60 лет и более	1
5. Ментальный статус:	
Изменений нет	0
Незначительные изменения	1
Выраженные изменения	2
6. Уровень целевого гликированного гемоглобина (HbA1c, %)	
<6,5	0
< 7,0	1
< 7,5	1
< 8,0	2
Сумма баллов	

При сумме 0 – 1 балл диагностировали лёгкое обострение ХОБЛ, 2 – 3 балла – обострение средней степени тяжести, 4 и более баллов – тяжёлое обострение ХОБЛ. При лёгком обострении ХОБЛ пациенты было рекомендовано лечиться амбулаторно, средней степени тяжести – госпитализироваться, тяжёлое обострение ХОБЛ – госпитализироваться в палату интенсивной терапии.

Вычисление показателя в баллах позволило определить степень тяжести обострения у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом, что способствовало своевременной госпитализации, коррекции лечения, улучшению качества жизни пациента с коморбидной патологией.

Данный метод исследован нами на 85 пациентах ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Пациенты были разделены на две группы. Все пациенты обращались к врачу по поводу обострения ХОБЛ. В первую (основную) вошли 64 пациентов (30 - мужчин и 34 – женщин), которым оценивали тяжесть обострения ХОБЛ, предложенным нами методом с помощью модифицированного балльного показателя. У пациентов основной группы сумма баллов составила от 2 до 6, из них 59 пациентов госпитализированы в отделение и 5 больных - в палату интенсивной терапии. Группу сравнения составили 21 больной ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Они по результатам исследования балльной шкалы должны были быть госпитализированы, но отказались от стационарного лечения и прошли его амбулаторно. В течение исследования 5 пациентов из группы сравнения были госпитализированы в стационар в связи с неэффективностью их лечения. Это привело соответственно к удлинению срока нетрудоспособности этих больных. У больных группы сравнения частота обострений ХОБЛ в течение 12 месяцев была больше, по сравнению с основной группой, соответственно - $3,5 \pm 0,5$ и $1,5 \pm 0,5$ раз. Данный модифицированный метод определения степени тяжести ХОБЛ у больных СД 2 типа, проходивших лечение в стационаре по поводу обострения ХОБЛ, способствовал уменьшению дней госпитализации на $4,5 \pm 0,5$ дня, а так же сокращению дней нетрудоспособности и уменьшению числа обострений ХОБЛ в течение последующих 12 месяцев в среднем в 1,7 раза.

Приводим примеры двух пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа, которым по балльной оценке степени тяжести обострения ХОБЛ, модифицированной нами, была определена необходимость в стационарном лечении.

Пример № 1. Медицинская карта стационарного больного 18023. Больной Д., 64 лет поступил в пульмонологическое отделение городской клинической больницы №8 г. Воронежа по скорой помощи 22.12.2014. При поступлении предъявлял жалобы на одышку в покое, усиливающуюся при физической нагрузке (подъёме на 1 этаж), чувство заложенности в груди, влажный кашель, мокроту светлого цвета, общую слабость. Состоит на диспансерном учёте в поликлинике. Стаж ХОБЛ – более 10 лет. Сахарный диабет 2 типа выявлен 2 года назад, целевой уровень HbA1c <7,5 %. Ежегодно лечится в стационаре, в течение последних 12 месяцев было 1 обострение ХОБЛ. Регулярно пользуется ингалятором «Беродуал» 20/50 мкг, три дозы - по требованию. Настоящее ухудшение отмечает около 4-х дней назад, когда стали беспокоить вышеперечисленные жалобы, а также сердцебиение и головокружение. Из анамнеза: страдает гипертонической болезнью, постоянного лечения не принимает. Не курит. При осмотре в отделении: состояние средней тяжести, сознание средней тяжести, отмечается снижение физической активности. Кожные покровы дряблые, цианоз губ и пальцев. Частота дыхания составила 23 в минуту. Пульс – 119/мин. Артериальное давление – 190/100 мм рт.ст. Аускультативно: дыхание жёсткое, по всем лёгочным полям выслушиваются жужжащие сухие хрипы, перкуторно над легкими - коробочный тон. На рентгенограмме органов грудной клетки от 22.12.14 г. Выявлены пульмосклероз, хронический бронхит и гипертрофия левых отделов сердца. При поступлении в приемное отделение была предложена балльная оценка степени тяжести обострения ХОБЛ. Это проводилось для решения вопроса о необходимости стационарного лечения. Вычисляем сумму баллов: 1 (частота дыхательных движений в минуту 20 - 29) + 0 (количество обострений ХОБЛ в год менее 3) + 1 (в анамнезе гипертоническая болезнь) + 1 (возраст 64 года) + 0 (нет изменений ментального статуса) + 1 (целевой уровень HbA1c <7,5 %). Получили сумму 4 балла, что говорит об обострении ХОБЛ тяжёлой степени тяжести и необходимости госпитализации пациента в стационар, в палату с интенсивным наблюдением.

Общий анализ крови от 23.12.14: Гемоглобин = 130 г/л, Эритроциты = $4,0 \times 10^{12}$ /л, Цветовой показатель = 1,1, Лейкоциты = $5,0 \times 10^9$ /л, СОЭ=20 мм/ч, палочкоядерные = 4%, сегментоядерные =64%, эозинофилы = 1%, лимфоциты = 30%, моноциты =1%, СРБ=4. Исследование функции внешнего дыхания: ОФВ₁= 51,02% от должного, Тиффно- 64,71%, ФЖЕЛ - 67,93%, проба с бронхолитиком - отрицательная. По данным ЭКГ исследования, ритм синусовый, отклонение ЭОС влево и признаки гипертрофии левого желудочка. Согласно клиниким и рентгенологическим данным был поставлен диагноз: ХОБЛ II стадия, обострение. ДН II. Сахарный диабет 2 тип, целевой уровень HbA1c <7,5 %. Гипертоническая болезнь II стадии, риск ССО 3. ХСН I, ФК 1.

В лечении использовали: дексаметазон и эуфилин внутривенно, ингаляции через небулайзер раствором беродуала и лазолвана, эналаприл 10 мг, розувастатин 10 мг в сутки. Пациент провёл в стационаре 7 койко/дней и был выписан с улучшением 29.12.14 по собственному желанию (в связи с новогодними праздниками) на диспансерное наблюдение терапевта.

Пример № 2.

Больная У., 74 лет, медицинская карта стационарного больного № 15979/1-15, поступила в терапевтическое отделение НУЗ Дорожной клинической больницы г. Воронежа 09.11.2015 с жалобами на одышку при значительной физической нагрузке, чувство заложенности в груди, кашель с трудноотделяемой мокротой светлого цвета, сердцебиение, головокружение, общую слабость.

Страдает ХОБЛ около 10 лет, состоит на диспансерном учёте в поликлинике. Сахарный диабет отмечает в течение 5 лет, целевой уровень HbA1c <7,5 %. Неоднократно лечилась стационарно. Обострений ХОБЛ в течение последнего года было 1. Пользуется ингалятором «Беродуал» 20/50 мкг, две дозы по требованию, постоянно «Серетид» 50/500 мкг х два раза в день. Ухудшение состояния около 10 дней, когда стал беспокоить кашель с трудноотделяемой мокротой, усилилась одышка, сердцебиение, чувство заложенности в груди. В анамнезе – хроническая сердечная недостаточность. Постоянно принимает

глиформин 1000 мг/сутки, аспирин 50 мг/сутки, эналаприл 10 мг/сутки. Не курит. По бальной оценке степени тяжести обострения ХОБЛ (1+0+0+1+0+1=3) пациентка нуждалась в госпитализации в стационарное отделение.

Общий анализ крови от 10.11.15: Гемоглобин = 141 г/л, Эритроциты = $4,76 \times 10^{12}$ /л, Цветовой показатель = 0,9, Лейкоциты = $9,8 \times 10^9$ /л, СОЭ=19 мм/ч, палочкоядерные = 4 %, сегментоядерные = 73 %, эозинофилы = 4 %, лимфоциты = 13 %, моноциты = 6 %, СРБ=3. Исследование функции внешнего дыхания: ОФВ₁= 56,0 % от должного, Тиффно- 52,8 %, ФЖЕЛ - 54,9%, проба с бронхолитиком - отрицательная. На ЭКГ – ритм синусовый, вертикальное положение ЭОС, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. С учётом клинкорентгенологических данных был поставлен диагноз: ХОБЛ II стадия, обострение. ДН I. Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA1c <7,5 %. ХСН I, ФК 1. ХДЭП 2 с мнестическими нарушениями.

В лечении использовали: дексаметазон внутривенно, таблетки от кашля, ингаляции через небулайзер раствором беродуала и лазолвана, эналаприл 10 мг, розувастатин 10 мг, глиформин 1000 мг, аспирин 50 мг в сутки. Пациентка провела в стационаре 11 койко/дней и была выписана в удовлетворительном состоянии 20.11.15 на диспансерное наблюдение терапевта.

Применение предлагаемого нами метода определения степени тяжести обострения ХОБЛ у больных сахарным диабетом 2 типа позволяет не только своевременно госпитализировать пациентов, индивидуализировать лечение, улучшать качество жизни, а также способствует уменьшению дней стационарного лечения, дней нетрудоспособности.

3.5 Проспективное наблюдение больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

На втором этапе исследования через 12 месяцев оценивали эффективность проведенного курса медикаментозной терапии (статинов) у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа. Основную группу составили 26 пациентов (14 мужчин и 12 женщин), которые регулярно в течение года принимали розуваста-

тин 10 мг/сутки. В группу сравнения вошли 27 больных (13 мужчин и 14 женщин) с ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, которые в течение года прерывали лечение статинами более чем на 1 месяц. Пациенты группы сравнения принимали статины преимущественно во время стационарного лечения по поводу сахарного диабета, что в среднем составило $78,5 \pm 14,5$ дней в году. Ни у кого из больных, принимавших розувастатин в течение года в дозе 10 мг/сутки нежелательных эффектов препарата и увеличения гликированного гемоглобина отмечено не было.

Все пациенты были вызваны через 12 месяцев для повторного исследования цитокинового статуса и эндотелиальной дисфункции, предварительно пройдя амбулаторно общеклинические исследования (глюкоза крови, гликированный гемоглобин, холестерин и его фракции, флюорография, исследование ФВД). Пациенты основной группы и группы сравнения не отличались друг от друга по частоте встречаемости различных целевых уровней HbA1c. Среди пациентов, принимавших статины регулярно, 12 больных имели целевой уровень HbA1c <7,0 %; 8 - HbA1c < 7,5 % и 6 - HbA1c < 8,0 %. В группе сравнения 14, 7 и 6 пациентов соответственно. При осмотре у врача пациенты основной группы предъявляли жалобы преимущественно на одышку при физической нагрузке, сухость во рту, полидипсию и полиурию. При осмотре ХОБЛ у пациентов обеих групп было вне обострения. Основные жалобы больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа представлены в таблице 17.

У пациентов основной группы не было достоверных отличий от группы сравнения по частоте встречаемости основных жалоб.

У больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа через 12 месяцев наблюдались достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с периодом лечения в стационаре по частоте встречаемости следующих жалоб: общая слабость – 32,08 % и 100% соответственно; повышенное мочеиспускание – 33,96 % и 71,88 % соответственно; жажда – 43,4 % и 73,44 % соответственно. Через 12 месяцев они встречались реже, что может быть связано с отсутствием обострения ХОБЛ, повышения температуры, наличия синдрома интоксикации.

Частота встречаемости основных жалоб у больных ХОБЛ и СД 2 типа

Жалобы	Количество больных (n = 53)			
	Основная группа (n = 26)		Группа сравнения (n = 27)	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
Общая слабость	8	30,77	9	33,33
Кашель:				
- сухой	1	3,85	2	7,4
- с мокротой	24	92,3	25	92,6
Одышка:				
- в покое	9	34,61	10	37,04
- при физической нагрузке	16	61,54	17	62,96
Сухость во рту	26	100	27	100
Жажда	11	42,3	12	44,44
Повышенное мочеиспускание	9	34,61	9	33,33
Ухудшение зрения	19	73,07	20	74,07
Боль в ногах	12	46,15	13	48,15
Наличие трофических изменений нижних конечностей	7	26,92	7	25,93

У больных основной группы наблюдались достоверные различия по отношению к группе сравнения по числу госпитализаций в стационар по поводу обострений ХОБЛ или декомпенсации сахарного диабета 2 типа в течение 1 года: $1,0 \pm 0,5$ и $2,5 \pm 0,5$ соответственно ($p < 0,05$).

При аускультации лёгких пациентов с ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа через 12 месяцев не было выявлено жесткого дыхания и сухих хрипов ($p < 0,05$). Изменения других данных объективного исследования достоверно не отличались от периода стационарного лечения.

Средняя степень одышки по mMRC у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа через 12 месяцев была достоверно ниже, чем при поступлении в стационар: $2,37 \pm 0,1$ и $2,91 \pm 0,12$ соответственно ($p < 0,05$). У пациентов, принимавших регулярно статины, средняя степень одышки составила $2,24 \pm 0,08$, что статистически отличалось от больных, не приверженных к лечению статинами ($2,5 \pm 0,09$).

Результаты исследования ФВД у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа через 12 месяцев представлены на рисунке 13.

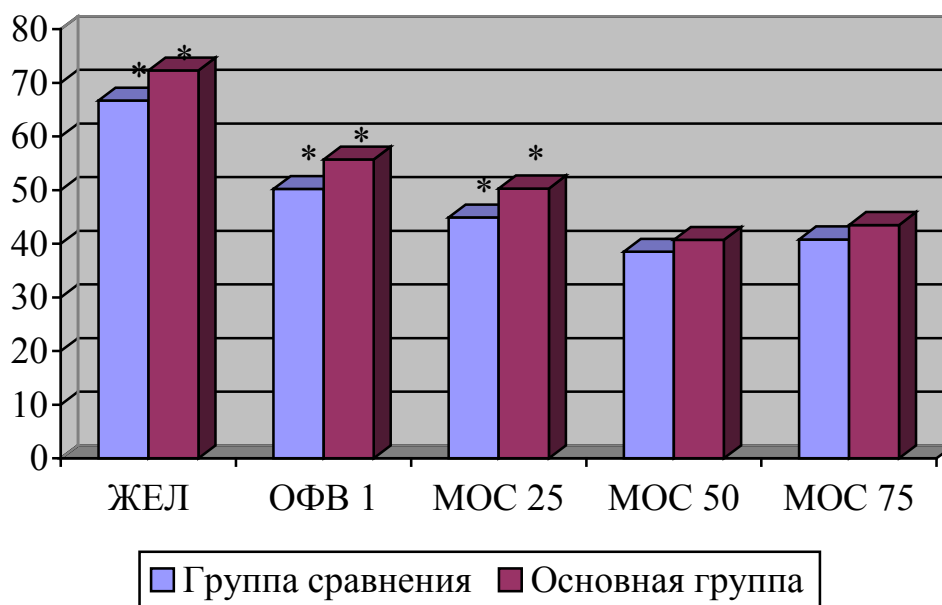


рис.13. Исследование функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа через 12 месяцев.

Примечание: * - статистически значимые различия между пациентами основной группы и группы сравнения, $p < 0,05$.

Анализ основных показателей спирограммы через 12 месяцев у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа показал улучшения со стороны вентиляционной функции лёгких по сравнению со значением у этих же больных во время госпи-

тализации: ЖЕЛ = 69,5 и 69,7; ОФВ1 = 52,92 и 53,1; МОС 25 = 47,6 и 47,5; МОС 50 = 39,6 и 38,5; МОС 75 = 42,15 и 39,5 % от должного соответственно, что было статистически не значимо. У больных основной группы по отношению к группе сравнения были выявлены достоверные различия по следующим показателям ФВД: ЖЕЛ = 72,3 и 66,7; ОФВ1 = 55,7 и 50,2; МОС 25 = 50,3 и 44,9 % от должного соответственно ($p < 0,05$). По показателям МОС 50 и МОС 75 у пациентов, приверженных гиполипидемической терапии, также отмечены улучшение значений (40,7 и 43,5 % от должного соответственно) по сравнению с больными, прерывавшими лечение (38,5 и 40,8 % от должного соответственно), которые были не достоверны.

Флюорографический осмотр через 12 месяцев пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа не выявил достоверных изменений по сравнению с периодом госпитализации.

Через 12 месяцев тест с 6-минутной ходьбой у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа показал увеличение преодолеваемой дистанции по сравнению со значениями, полученными в стационаре: $245,43 \pm 12,25$ м и $177,07 \pm 11,21$ м соответственно ($p < 0,05$). В основной группе дистанция составила $254,91 \pm 6,81$ м; в группе сравнения – $235,95 \pm 5,52$ м, что было достоверно значимо ($p < 0,05$).

Биохимическое исследование пациентов основной группы и группы сравнения показало следующие результаты: глюкоза = $7,5 \pm 0,75$ и $8,5 \pm 0,5$ ммоль/л ($p > 0,05$); HbA1c = $7,55 \pm 0,15$ и $8,25 \pm 0,21$ % ($p < 0,05$) соответственно.

Исследование липидного спектра через 12 месяцев у пациентов основной группы выявило достоверные изменения по сравнению с больными ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на первом этапе работы, данные представлены в таблице 18.

Достоверных различий между показателями липидного обмена между пациентами группы сравнения по отношению к больным ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на стационарном этапе не выявлено. Регулярное применение статинов у пациентов ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа достоверно способствовало улучшению показателей липидного спектра по отношению к груп-

пе сравнения ($p < 0,05$): уменьшению ОХ, ЛПНП, β -ЛП, ТГ и увеличению ЛПВП.

Таблица 18.

Липидный спектр у пациентов с ХОБЛ в сочетании
с сахарным диабетом 2 типа

Показатели	При поступлении в стационар (n = 64)	Через 12 месяцев	
		Основная группа (n = 26)	Группа сравнения (n = 27)
Общий холестерин, ммоль/л	5,88 ± 0,09	5,47 ± 0,05*^	5,85 ± 0,05^
ЛПНП, ммоль/л	2,75 ± 0,05	2,56 ± 0,02*^	2,82 ± 0,07^
β -липопротеиды, ммоль/л	5,59 ± 0,15	5,27 ± 0,05*^	5,62 ± 0,2^
ЛПВП, ммоль/л	1,04 ± 0,03	1,25 ± 0,03*^	0,97 ± 0,05^
Триглицериды, ммоль/л	1,87 ± 0,06	1,67 ± 0,05*^	1,9 ± 0,04^

Примечание: * - статистически значимые различия у пациентов через 12 месяцев наблюдения и при поступлении, $p < 0,05$; ^ - статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения, $p < 0,05$.

Результаты исследования цитокинового статуса у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа через 12 месяцев представлены в таблице 19.

У всех больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа через 12 месяцев отмечалось достоверное изменение цитокинового статуса по сравнению со значениями первого этапа: уменьшение провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ФНО- α) и увеличение противовоспалительного - ИЛ-4, $p < 0,05$. У пациентов, регулярно принимавших статины, по отношению к больным, неприверженным лечению статинами, отмечалось достоверное увеличение концентраций ИЛ-4 ($1,92 \pm 0,05$ и $1,81 \pm 0,02$ пг/мл соответственно) и уменьшение значений ФНО- α ($0,91 \pm 0,04$ и $1,15 \pm 0,06$ пг/мл соответственно), $p < 0,05$. Достоверной разницы в снижении ИЛ-8 у пациентов основной группы и группы сравнения не выявлено.

Цитокиновый статус через 12 месяцев у больных ХОБЛ
в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Показатели	При поступлении в стационар (n = 64)	Через 12 месяцев	
		Основная группа (n = 26)	Группа сравнения (n = 27)
ИЛ-4, пг/мл	0,99 ± 0,05	1,92 ± 0,05*^	1,81 ± 0,02*^
ИЛ-8, пг/мл	15,88 ± 2,3	6,5 ± 0,37*	7,1 ± 0,25*
ФНО-α, пг/мл	1,4 ± 0,03	0,91 ± 0,04*^	1,15 ± 0,06*^

Примечание: * - статистически значимые различия у пациентов через 12 месяцев наблюдения и при поступлении, $p < 0,05$; ^ - статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения, $p < 0,05$.

Через 12 месяцев провели исследование концентрации эндотелина-1 в плазме у 53 больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа. Значение Э-1 у исследуемых пациентов представлены на рисунке 14.

Анализ концентрации Э-1 в плазме больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа через 12 месяцев выявил достоверное превышение нормальных значений пептида у всех, $p < 0,05$. По отношению к значениям эндотелина-1, полученным у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа при поступлении в стационар, через 12 месяцев у пациентов основной группы было выявлено достоверное снижение пептида ($1,9 \pm 0,08$ фмоль/мл, $p < 0,05$), и не достоверное - в группе сравнения ($2,1 \pm 0,02$ фмоль/мл, $p > 0,05$). Пациенты, регулярно получавшие розувастатин имели достоверно более низкие значения Э-1, чем больные, не приверженные лечению ($p < 0,05$).

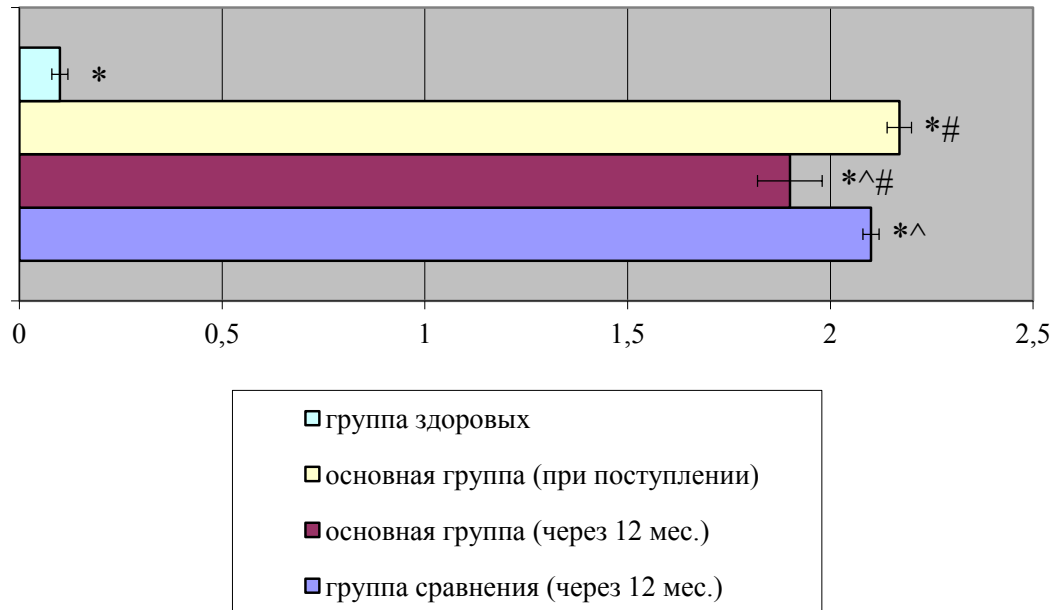


рис. 14. Концентрация эндотелина-1 у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа через 12 месяцев (фмоль/мл).

Примечание: * - статистически значимые различия с группой здоровых, $p < 0,05$; ^ - статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения, $p < 0,05$; # - статистически значимые различия у пациентов через 12 месяцев наблюдения и при поступлении, $p < 0,05$.

Таким образом, регулярный приём в течение года розувастатина в дозе 10 мг/сутки у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа достоверно способствовал улучшению компенсации сахарного диабета (по данным гликированного гемоглобина), показателей липидного спектра (уменьшению ОХ, ЛПНП, β -ЛП, ТГ и увеличению ЛПВП); уменьшению дисбаланса в системе про- и противовоспалительных цитокинов (увеличение концентрации ИЛ-4 и снижение- ФНО- α) и снижению концентрации эндотелина-1 по сравнению с пациентами, прерывавшими лечение статинами. Клинически это отразилось в достоверном уменьшении степени одышки по шкале mMRC, улучшении показателей ФВД (ЖЕЛ, ОФВ₁, МОС₂₅) и увеличению толерантности к физическим нагрузкам по данным теста с 6-минутной ходьбой.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Патология дыхательной системы у больных сахарным диабетом является актуальным вопросом, привлекающим внимание многих исследователей, так как лёгкие представляют собой орган с выраженной микроциркуляторной сетью, участвующий в углеводном, липидном и других видах обмена [33]. По данным аутопсий, у 25,8% умерших больных ХОБЛ сочетается с сахарным диабетом 2 типа [55].

Сахарный диабет с одной стороны рассматривается, как внелегочное проявление ХОБЛ, с другой – как один из основных факторов риска тяжелого течения ХОБЛ [32]. По мнению одних ученых ХОБЛ на фоне СД характеризуется более тяжёлым течением, выраженной дыхательной недостаточностью, наличием хронического лёгочного сердца, гиперреактивностью бронхов, частыми обострениями, коморбидными заболеваниями (ИБС, ХСН и гипертонической болезнью), которые встречаются чаще и протекают тяжелее, чем у больных ХОБЛ без сахарного диабета [46]. Обострения ХОБЛ при диабете характеризуются также затяжным течением, нарастанием симптомов воспаления слизистой бронхов и интоксикации [37]. Другие исследователи отмечают в особенностях сочетанной патологии, в отличие от пациентов ХОБЛ без СД, сглаживание лёгочных симптомов на фоне доминирования клинических проявлений декомпенсации диабета [61]. Смертность у пациентов с ХОБЛ, госпитализированных с обострением, при недостаточном гликемическом контроле выше [32, 146].

В новую противовоспалительную стратегию лечения ХОБЛ вошли препараты, назначаемые по показаниям, но обладающие антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [43, 83, 216]. При наличии высокого кардиоваскулярного риска в лечение СД 2 типа входят статины, обладающие не только гиполипидемическими свойствами, но и другими плеiotропными эффектами [22]. У больных ХОБЛ описаны эффекты статинов, включая противовоспалительный, антиоксидантный, эндотелийпротективный, антиадгезивный, что способствует снижению числа и тяжести обострений, летальности, замедлению

прогрессирования заболевания [87, 235]. Изучение возможности применения препаратов, обладающих противовоспалительным эффектом, и безопасность назначения статинов у больных ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа, имеет важное практическое значение.

В настоящее время активно изучаются цитокиновый статус и эндотелиальная дисфункция у больных ХОБЛ и коморбидной эндокринной патологией. По данным современной литературы, взаимное влияние ХОБЛ и сахарного диабета с различными целевыми показателями углеводного обмена изучено недостаточно [69].

Цель исследования: выявить и оценить особенности цитокинового статуса и функционального состояния эндотелия у больных ХОБЛ на фоне сахарного диабета 2 типа с различными целевыми показателями углеводного обмена.

Задачи исследования:

1. Выявить клинические особенности течения ХОБЛ у больных сахарным диабетом 2 типа с различными целевыми показателями углеводного обмена.
2. Исследовать цитокиновый профиль у больных ХОБЛ и сахарным диабетом типа 2 с различными целевыми показателями углеводного обмена.
3. Исследовать функциональное состояние эндотелия у больных ХОБЛ и сахарным диабетом типа 2 с различными целевыми показателями углеводного обмена.
4. Сравнить особенности течения ХОБЛ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, непрерывно получавших в комплексном лечении статины (1 год) и у пациентов, самостоятельно отменивших гиполипидемическую терапию.
5. На основании анализа клинических показателей, маркеров воспаления, данных исследования функционального состояния эндотелия и цитокинового статуса предложить способ прогнозирования степени тяжести обострения ХОБЛ при сахарном диабете типа 2.

Первым этапом работы было изучение особенностей клинического течения и прогноза тяжести обострения ХОБЛ у больных ХОБЛ II стадии в сочета-

нии с СД 2 типа. Особенности течения ХОБЛ изучали у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с различными целевыми показателями HbA1c.

Известно, что распространённость ХОБЛ среди мужчин выше, чем среди женщин, в то время как для сахарного диабета 2 типа характерно преобладание женского пола [18, 47, 63].

По нашим данным, ХОБЛ II стадии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в 1,13 раза чаще встречалась у женщин. Наибольшая частота встречаемости данной коморбидной патологии наблюдалась в возрасте от 61 до 70 лет, как у женщин, так и у мужчин. В клинической картине у больных с коморбидной патологией отмечались следующие особенности течения заболевания: в 1,5 раза чаще беспокоил кашель со слизисто - гнойным характером мокроты, в 2,6 раза - одышка в покое по сравнению с больными ХОБЛ без СД; в 3 раза – общая слабость, в 1,6 раза – жажда, в 1,9 раза – повышенное мочеиспускание, в 3,9 раз – ухудшение зрения, в 2,9 раза – наличие трофических изменений нижних конечностей по сравнению с больными СД 2 типа. При объективном осмотре пациентов с ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа отмечались цианоз и признаки ХСН. Достоверно чаще встречались хронические сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, гипертоническая болезнь, ИБС, ОНМК в анамнезе, ХСН и ожирение. Степень нарушений полученных данных увеличивалась по мере нарастания целевого уровня гликированного гемоглобина.

Средняя степень одышки по шкале mMRC при поступлении у больных с коморбидной патологией составила $2,91 \pm 0,12$, что достоверно было выше, чем у больных ХОБЛ без сахарного диабета – $2,22 \pm 0,13$ ($p < 0,05$). У больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа с целевым HbA1c менее 8,0 % степень одышки по mMRC – $3,02 \pm 0,05$ - была достоверно выше, чем у пациентов с целевыми значениями гликированного гемоглобина менее 7,0 % - $2,84 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). Выявлены достоверные различия сатурации кислорода у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (90,0%) по сравнению с пациентами с изолированными ХОБЛ (95,0 %) и СД 2 типа (95,5 %), $p < 0,05$ %. Не было выявлено зависимости уровня сатурации кислорода от целевых показателей HbA1c.

Результаты теста с 6 – минутной ходьбой свидетельствуют о том, что у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа по сравнению с больными из других исследуемых групп отмечалась худшая выполняемость теста с 6 - минутной ходьбой. При уровне целевого гликированного гемоглобина менее 8,0 % у пациентов отмечалась самая низкая толерантность к физической нагрузке: $161,86 \pm 9,5$ м.

При лабораторном исследовании липидного спектра у пациентов ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа были выявлены следующие изменения: повышение общего холестерина ($5,88 \pm 0,09$ ммоль/л), ЛПНП ($2,75 \pm 0,05$ ммоль/л), ТГ ($1,87 \pm 0,06$ ммоль/л), β -ЛП ($5,59 \pm 0,15$ ммоль/л), что достоверно отличалось от липидного спектра у больных с ХОБЛ без СД ($5,4 \pm 0,05$ ммоль/л; $2,55 \pm 0,07$ ммоль/л; $1,65 \pm 0,03$ ммоль/л; $5,0 \pm 0,09$ ммоль/л соответственно), $p < 0,05$. Значение ЛПВП было на нижней границе нормы ($1,04 \pm 0,03$ ммоль/л).

Наиболее выраженные изменения липидного спектра достоверно чаще встречались у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа при целевом уровне HbA1c менее 8,0 % (ОХ – 90, 9%; ЛПНП – 63,64 %; ЛПВП – 68,18 %; ТГ – 59,09%), чем у больных при целевом уровне HbA1c менее 7,0 % (77,27 %; 54,55 %; 22,53 %; 77,27 % соответственно), $p < 0,05$. β -гиперлипидемия встречалась у всех больных и только у 37,93 % больных - в группе ХОБЛ без сахарного диабета ($p < 0,05$).

Уровень С- реактивного белка у пациентов ХОБЛ II стадии в сочетании с СД 2 типа составил $5,23 \pm 0,1$ мг/л, что достоверно выше по сравнению с показателями данного маркера воспаления у больных с изолированным ХОБЛ ($2,31 \pm 0,09$ мг/л) и изолированным сахарным диабетом 2 типа ($2,54 \pm 0,08$ мг/л), $p < 0,05$. У 13,64 % пациентов ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа с целевым уровнем гликированного гемоглобина менее 8 % наблюдалось увеличение СРБ выше 5 мг/л, что достоверно чаще чем у пациентов – с целевыми уровнями HbA1c менее 7 и 7,5 % - 9,09 % и 10,0 % ($p < 0,05$).

Длительность госпитализации у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа составила $14,3 \pm 0,5$ дней, что достоверно больше, чем у пациентов без сахарно-

го диабета – $12,0 \pm 0,5$ дней ($p < 0,05$). Максимальное количество дней стационарного лечения было у пациентов с коморбидной патологией при целевом уровне HbA1c менее 8,0 % - $16,0 \pm 0,5$ дней, $p < 0,05$.

Установлено, что имеется связь между тяжестью клинических проявлений ХОБЛ и степенью вентиляционных нарушений с одной стороны и дисбалансом цитокинов с другой. Цитокиновый статус при ХОБЛ соответствует высоким значениям провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , Ил-6, Ил-8, ФНО- α) и низким - противовоспалительных цитокинов (Ил-4 и Ил-1). Такое состояние цитокинового баланса способствует формированию хронического воспалительного процесса и является отрицательным прогностическим фактором [47, 61, 94, 179].

Сдвиги в цитокиновом статусе при ХОБЛ и сахарном диабете 2 типа характеризуются преимущественной активацией провоспалительных цитокинов, более высокими значениями отношения провоспалительных цитокинов к противовоспалительным [32,155]. По мнению ряда авторов, взаимное неблагоприятное влияние ХОБЛ и сахарного диабета 2 типа может быть связано с повышением воспалительных медиаторов (ФНО- α , ИЛ-6, С-реактивного белка) при ХОБЛ, которые способствуют прогрессированию инсулинорезистентности и СД [51].

В нашем исследовании было показано, что у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа имеется дисбаланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов, который достоверно более выражен у пациентов с целевым уровнем HbA1c менее 8,0 %. У пациентов с ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа достоверно чаще наблюдалось повышение активности провоспалительных цитокинов сыворотки крови (ИЛ-8, ФНО- α) по сравнению с группой здоровых и группами с изолированными ХОБЛ и СД 2 типа ($p < 0,05$). У больных с коморбидной патологией одновременно отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ-4, обладающего противовоспалительной активностью, до $0,99 \pm 0,05$ пг/мл, у пациентов без СД - снижение достоверно не отличалось от группы здоровых ($1,85 \pm 0,07$ пг/мл).

При целевом уровне гликированного гемоглобина менее 8 % у пациентов наблюдалось увеличение активности ФНО- α на 8,1 % и 5,0 % по сравнению с пациентами, имеющими уровень целевого HbA1c менее 7,0 % и 7,5 % соответственно ($p < 0,05$). Достоверных различий уровня активности ИЛ-8 у пациентов с разными уровнями целевого гликированного гемоглобина выявлено не было. Активность ИЛ-4 была наименьшей у пациентов с целевым HbA1c $< 8,0$ %, наибольшей – у пациентов с целевым HbA1c $< 7,0$ %: $0,83 \pm 0,05$ пг/мл и $1,25 \pm 0,02$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$.

Наличие хронического персистирующего воспаления у больных ХОБЛ имеет значение в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотелиальная дисфункция выявляется уже на ранних стадиях заболевания: отмечается повышение концентрации Э-1, активности С-реактивного белка и других маркеров [165, 182, 190]. Системный воспалительный процесс и дисфункция эндотелия приводит к раннему развитию процессов атерогенеза [175].

Известно, что сосудистый эндотелий участвует в регуляции тонуса сосудов, в поддержании гомеостаза, адгезии и пролиферации клеток, в развитие воспалительных процессов и иммунных механизмов [72]. Согласно современным представлениям, эндотелий – это монослой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность сосудов, который является аутокринным органом с многочисленными регуляторными функциями [7].

При сочетанной патологии ХОБЛ и гипертонической болезни, ХОБЛ и ИБС отмечается ДЭ, проявляющаяся статистически значимой гиперпродукцией Э-1 и НУПС по отношению к монопатологии [115]. Синдром взаимного отягачения приводит к более быстрому прогрессированию эндотелиальной дисфункции [4]. ДЭ развивается быстрее из-за взаимного негативного влияния ХОБЛ и сахарного диабета. Хроническая гипергликемия запускает патологические процессы в эндотелии, что приводит к ранним тяжелым осложнениям сахарного диабета и ускоряет прогрессирование ХОБЛ [79, 93, 103].

В нашей работе проводилось исследование эндотелина-1 в плазме и сосудодвигательной функции плечевой артерии у 64 больных ХОБЛ в сочетании с

СД 2 типа. У пациентов с коморбидной патологией концентрация Э-1 ($2,17 \pm 0,03$ фмоль/мл) достоверно была выше, чем у больных с монопатологией: ХОБЛ - $1,75 \pm 0,02$ фмоль/мл, сахарный диабет 2 типа - $1,92 \pm 0,01$ фмоль/мл ($p < 0,05$). У больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от целевого уровня HbA1c наблюдались следующие показатели эндотелина-1: менее 7,0 % – $1,99 \pm 0,02$ фмоль/мл, менее 7,5 % – $2,19 \pm 0,01$ фмоль/мл; менее 8,0 % – $2,32 \pm 0,03$ фмоль/мл, что достоверно было выше концентрации у пациентов с изолированными ХОБЛ ($1,75 \pm 0,02$ фмоль/мл) и СД 2 типа ($1,92 \pm 0,01$ фмоль/мл), $p < 0,05$. Наиболее высокая концентрация Э-1 была зарегистрирована у больных сахарным диабетом 2 типа с целевым HbA1c $< 8,0$ %, наиболее низкая – с целевым HbA1c $< 7,0$ % ($p < 0,05$).

По результатам проведения пробы с реактивной гиперемией у всех пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа была выявлена дисфункция эндотелия, тогда как у больных ХОБЛ без СД – в 89,66 % ($p < 0,05$), у больных СД 2 типа без ХОБЛ – в 96,77 %. У 19 (29,69 %) больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа наблюдалась недостаточная вазодилатация плечевой артерии (вазодилатация ПА менее 10 % после устранения окклюзии), 45 (70,31 %) пациентов была постокклюзионная вазоконстрикция ПА. Исходно при оценке функции эндотелия у всех больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа мы наблюдали уменьшение диаметра ПА по сравнению с группой здоровых, которое было статистически не значимо ($p > 0,05$). У пациентов с постокклюзионной вазоконстрикцией и с недостаточной вазодилатацией плечевой артерии было зарегистрировано уменьшение систолической и диастолической скорости кровотока, объемной скорости кровотока, изменения которых были статистически не достоверны по сравнению со здоровыми ($p > 0,05$). Наблюдалось снижение индексов R_i (индекс Пурсело – индекс сосудистого сопротивления, который отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения) и P_i (индекс пульсации – индекс Гослинга, отражающий состояние сопротивления кровотока) до $0,71 \pm 0,02$ и $1,18 \pm 0,08$ у пациентов основной группы с вазоконстрикторной реакцией против $0,78 \pm 0,03$ и $1,28 \pm 0,08$ в группе с нормальной

функцией эндотелия соответственно, однако различия не были статистически значимы ($p > 0,05$). Отмечено статистически не значимое уменьшение объемной скорости кровотока у больных с недостаточной вазодилатацией ПА ($4,91 \pm 0,36$ л/мин) и с постокклюзионной вазоконстрикцией ($5,04 \pm 0,23$ л/мин) по отношению к здоровым ($5,95 \pm 0,48$ л/мин). Толщина стенки плечевой артерии у пациентов основной группы и группы здоровых была приблизительно одинаковой.

Сразу после снятия манжеты и устранения окклюзии ПА было получено статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение диаметра ПА у больных основной группы с недостаточной вазодилатацией ($5,24 \pm 0,16$ мм) и с постокклюзионной вазоконстрикцией ($4,61 \pm 0,17$ мм) по сравнению с группой здоровых ($5,95 \pm 0,22$ мм); процент дилатации ПА составил у этих пациентов соответственно ($5,28 \pm 0,81$; $-8,79 \pm 1,16$ и $14,6 \pm 1,3$). У больных с недостаточной вазодилатацией по сравнению с пациентами с нормальной функцией эндотелия было уменьшение систолической скорости кровотока до $45,1 \pm 1,29$ см/с ($p < 0,05$), диастолической скорости – $16,6 \pm 1,41$ см/с; снижение индексов R_i и P_i до $0,64 \pm 0,04$ и $0,95 \pm 0,04$ соответственно; уменьшение объемной скорости кровотока до $12,48 \pm 1,21$ л/мин ($p < 0,05$). У больных с постокклюзионной вазоконстрикцией сразу после проведения пробы также достоверно снизились систолическая и объемная скорость кровотока: $41,3 \pm 2,37$ см/с и $8,68 \pm 0,57$ л/мин ($p < 0,05$). У этих пациентов имело место также снижение показателей: диастолической скорости потока, R_i и P_i индексов.

Через 1 минуту после снятия манжеты и устранения окклюзии плечевой артерии достоверно наименьший диаметр сосуда был у пациентов с постокклюзионной вазоконстрикцией – $4,91 \pm 0,11$ мм, $p < 0,05$. По сравнению с группой здоровых у этих пациентов отмечались достоверные уменьшения систолической скорости кровотока ($26,75 \pm 2,05$ см/с), площади сечения артерии ($4,86 \pm 0,25$), объемной скорости кровотока ($5,62 \pm 0,65$ л/мин), $p < 0,05$. Значения диастолической скорости кровотока, резистивного и пульсационного индексов также были низкими: $5,73 \pm 0,56$ см/с, $0,78 \pm 0,02$ и $1,28 \pm 0,05$ соответственно, однако, различия не были статистически значимы. У больных с недостаточной ва-

зодилатацией ПА статистически значимыми были снижение диастолической скорости кровотока ($5,18 \pm 0,26$ см/с) и объемной скорости кровотока ($6,95 \pm 0,78$ л/мин) по сравнению с группой здоровых ($6,98 \pm 0,5$ см/с и $9,02 \pm 0,5$ л/мин соответственно), $p < 0,05$. Процент нормализации диаметра ПА у пациентов основной группы не имел статистически значимых различий по сравнению с пациентами с нормальной функцией эндотелия.

У больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа при целевом уровне HbA1c менее 7,0 % при оценке вазомоторной функции ПА с одинаковой частотой наблюдались недостаточная вазодилатация и постокклюзионная вазоконстрикция (50,0 % и 50,0% соответственно), что статистически не было значимо по отношению к пациентам с целевым уровнем HbA1c менее 7,5 % (48,39 % и 51,61 % соответственно). По сравнению с больными ХОБЛ без СД 2 типа у данных пациентов достоверно чаще ($p < 0,05$) встречалась недостаточность вазодилатации (41,38 % и 50,0 % соответственно). Частота встречаемости постокклюзионной вазоконстрикции у пациентов с целевыми показателями HbA1c $< 7,5$ % и 8,0 % была достоверно выше, чем у других пациентов с ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа ($p < 0,05$). Пациенты с целевым уровнем HbA1c менее 8,0 % отличались наибольшей частотой встречаемости постокклюзионной вазоконстрикции (90,91 %), что было статистически значимо ($p < 0,05$).

Второй этап работы был посвящен поиску новых подходов к лечению больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа. Новую противовоспалительную стратегию лечения ХОБЛ дополнили препараты, назначаемые по другим показаниям и обладающие противовоспалительными свойствами, к которым были отнесены статины [43, 83, 216]. Статины включены в стандарты оказания медицинской помощи больным СД 2 типа, так как эти пациенты составляют группу высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Помимо гиполипидемических свойств статины обладают плеiotропными эффектами: противовоспалительный, антиоксидантный, иммуномодулирующий, эндотелийпротективный, антиадгезивный. В настоящее время множество исследований доказали эффективность розувастатина по сравнению с другими препаратами этой группы [43].

Сейчас актуальное значение имеют вопросы о безопасности назначения статинов у больных СД 2 типа, а также о возможном увеличении риска развития сахарного диабета на фоне приема статинов. Исследование JUPITER показало увеличение риска развития впервые выявленного сахарного диабета на фоне приема розувастатина. Исследование PROVE-IT TIMI продемонстрировало, что лечение аторвастатином (80 мг/сутки) и правостатином (40 мг/сутки) незначительно увеличивает HbA1c (0,37 % и 0,18% соответственно).

На втором этапе исследования через 12 месяцев оценивали эффективность проведенного курса медикаментозной терапии (статинов) у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа. Основную группу составили 26 пациентов (14 мужчин и 12 женщин), которые регулярно в течение года принимали розувастатин 10 мг/сутки. В группу сравнения вошли 27 больных (13 мужчин и 14 женщин) с ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, которые в течение года прерывали лечение статинами более чем на 1 месяц. Пациенты группы сравнения принимали статины преимущественно во время стационарного лечения по поводу сахарного диабета, что в среднем составило $78,5 \pm 14,5$ дней в году. Ни у кого из больных, принимавших розувастатин в течение года в дозе 10 мг/сутки нежелательных эффектов препарата и увеличения гликированного гемоглобина отмечено не было.

Анализ концентрации Э-1 в плазме больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа через 12 месяцев выявил достоверное превышение нормальных значений пептида у всех, $p < 0,05$. По отношению к значениям эндотелина-1, полученным у больных ХОБЛ в сочетании с СД 2 типа при поступлении в стационар, через 12 месяцев у пациентов основной группы было выявлено достоверное снижение пептида ($1,9 \pm 0,08$ фмоль/мл, $p < 0,05$), и не достоверное - в группе сравнения ($2,1 \pm 0,02$ фмоль/мл, $p > 0,05$). Пациенты, регулярно получавшие розувастатин имели достоверно более низкие значения Э-1, чем больные, не приверженные лечению ($p < 0,05$).

Регулярный приём в течение года розувастатина в дозе 10 мг/сутки у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа достоверно способ-

ствовал улучшению компенсации сахарного диабета (по данным гликированного гемоглобина), показателей липидного спектра (уменьшению ОХ, ЛПНП, β -ЛП, ТГ и увеличению ЛПВП); уменьшению дисбаланса в системе про- и противовоспалительных цитокинов (увеличение концентрации ИЛ-4 и снижение ФНО- α) и снижению концентрации эндотелина-1 по сравнению с пациентами, прерывавшими лечение статинами. Клинически это отразилось в достоверном уменьшении степени одышки по шкале mMRC, улучшении показателей ФВД (ЖЕЛ, ОФВ1, МОС25) и увеличению толерантности к физическим нагрузкам по данным теста с 6-минутной ходьбой.

Для прогнозирования степени тяжести обострения ХОБЛ у больных с сахарным диабетом 2 типа и повышения точности оценки состояния пациента была использована балльная оценка, которую вычисляли, как сумму показателей с учетом контроля углеводного обмена (индивидуальных целей лечения) пациентов (Удостоверение на секрет производства (НОУ-ХАУ) № 1731 Российская Федерация. Определение степен тяжести обострения хронической обструктивной болезни легких у больных сахарным диабетом 2 типа / Недомолкина С.А., Великая О.В., Золоедов В.И.).

Для получения суммы баллов у больных уточняются следующие данные анамнеза: количество лет, сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистая патология, патология респираторного тракта и т.д.), число обострений ХОБЛ в течение последнего года. Из объективного обследования в сумму идут баллы от частоты дыхательных движений в минуту, определения уровня сознания и уровня целевого гликированного гемоглобина. Мы применяли индивидуализированный подход в тактике ведения больного с коморбидной патологией ХОБЛ и сахарным диабетом 2 типа. На основании полученных данных вычисляли сумму баллов. При сумме 0 – 1 балл диагностировали лёгкое обострение ХОБЛ, 2 – 3 балла – обострение средней степени тяжести, 4 и более баллов – тяжёлое обострение ХОБЛ. При лёгком обострении ХОБЛ пациентам было рекомендовано лечиться амбулаторно, средней степени тяжести – госпитализиро-

ваться, тяжёлое обострение ХОБЛ – госпитализироваться в палату интенсивной терапии.

Вычисление показателя в баллах позволило определить степень тяжести обострения у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом, что способствовало своевременной госпитализации, коррекции лечения, улучшению качества жизни пациента с коморбидной патологией.

Способ апробирован нами на 85 пациентах ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Пациенты были разделены на две группы. Все пациенты обращались к врачу по поводу обострения ХОБЛ. В первую (основную) вошли 64 пациентов (30 - мужчин и 34 – женщин), которым оценивали тяжесть обострения ХОБЛ, предложенным нами методом с помощью модифицированного балльного показателя. У пациентов основной группы сумма баллов составила от 2 до 6, из них 59 пациентов госпитализированы в отделение и 5 больных - в палату интенсивной терапии. Группу сравнения составили 21 больной ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Они по результатам исследования балльной шкалы должны были быть госпитализированы, но отказались от стационарного лечения и прошли его амбулаторно. В течение исследования 5 пациентов из группы сравнения были госпитализированы в стационар в связи с неэффективностью их лечения. Это привело соответственно к удлинению срока нетрудоспособности этих больных. У больных группы сравнения частота обострений ХОБЛ в течение 12 месяцев была больше, по сравнению с основной группой, соответственно - $3,5 \pm 0,5$ и $1,5 \pm 0,5$ раз. Данный модифицированный метод определения степени тяжести ХОБЛ у больных СД 2 типа, проходивших лечение в стационаре по поводу обострения ХОБЛ, способствовал уменьшению дней госпитализации на $4,5 \pm 0,5$ дня, а также сокращению дней нетрудоспособности и уменьшению числа обострений ХОБЛ в течение последующих 12 месяцев в среднем в 1,7 раза.

Применение предлагаемого нами метода определения степени тяжести обострения ХОБЛ у больных сахарным диабетом 2 типа позволяет не только своевременно госпитализировать пациентов, индивидуализировать лечение,

улучшать качество жизни, а также способствует уменьшению дней стационарного лечения, дней нетрудоспособности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коморбидная патология, которая исследовалась в работе, одна из наиболее часто встречающихся в практическом здравоохранении. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2 типа требуют персонализированного подхода к диагностике и лечению в связи с высокими рисками смертности, сердечно-сосудистых катастроф, ранней инвалидизации. Даже своевременно начатая бронхолитическая и сахароснижающая терапия у данных больных не дает гарантии отсутствия развития осложнений, ведущих к летальному исходу.

В работе изучены особенности клинико-лабораторных показателей у больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и показана их зависимость от целевых значений гликированного гемоглобина. Показана роль цитокинового статуса и функционального состояния эндотелия в диагностике и коррекции лечения ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, отмечена их динамика при непрерывном лечении статинами в течение 1 года.

Показано влияние непрерывного применения статина (розувастатина в дозе 10 мг в сутки) на функцию внешнего дыхания, переносимость физических нагрузок, показатели липидного спектра, контроль над сахарным диабетом 2 типа и снижение частоты госпитализации в стационар в течение 1 года.

Показаны противовоспалительный и эндотелийпротективные эффекты статинов для лечения и профилактики обострений ХОБЛ у больных сахарным диабетом.

Разработана и внедрена в клиническую практику балльная оценка определения степени тяжести обострения ХОБЛ у больных сахарным диабетом 2 типа по клинико-лабораторным показателям. Применение данного метода позволило сократить сроки госпитализации больных с коморбидной патологией.

ВЫВОДЫ

1. Для больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа характерны: достоверно более выраженные клинические симптомы заболевания, дыхательная недостаточность, затяжное течение обострений с увеличением сроков нахождения в стационаре (на 19,2 %), высокая частота встречаемости нарушений липидного спектра и коморбидных заболеваний (ИБС, гипертонической болезни, ХСН, ожирения и хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта) по сравнению с изолированным течением ХОБЛ. Степень частоты встречаемости и тяжести проявлений полученных нарушений увеличивалась по мере нарастания значений целевого уровня HbA1c.

2. Для коморбидной патологии (ХОБЛ и сахарный диабет 2 типа) характерно наличие достоверно более выраженного дисбаланса цитокинового статуса, чем у пациентов с изолированными заболеваниями. Дисбаланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов прогрессирует с увеличением уровня целевого гликированного гемоглобина.

3. У больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа имеет место нарушение эндотелиальной функции, характеризующееся повышением в сыворотке крови эндотелина-1 и уменьшением величины эндотелийзависимой вазодилатации. Наиболее выраженные изменения отмечаются у пациентов с целевым уровнем HbA1c менее 8,0 %.

4. Применение розувастатина в дозе 10 мг/сутки в течение 12 месяцев в комплексном лечении больных ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа не выявило нежелательных эффектов препарата. Способствовало повышению толерантности к физической нагрузке; достоверному улучшению спирометрических показателей (ЖЕЛ, ОФВ1, МОС25), компенсации сахарного диабета (по данным гликированного гемоглобина), показателей липидного спектра (уменьшению ОХ, ЛПНП, β -ЛП, ТГ и увеличению ЛПВП); уменьшению дисбаланса в системе про- и противовоспалительных цитокинов (увеличение концентрации

ИЛ-4 и снижение- ФНО- α) и снижению концентрации эндотелина-1; уменьшению числа госпитализаций в стационар.

5. Определение степени тяжести обострения ХОБЛ по балльной системе способствует пациенториентированному (индивидуальному) выбору лечения, своевременной госпитализации, уменьшению длительности пребывания в стационаре.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа рекомендуется использовать в лечении статины (розувастатин 10 мг/сутки) для достижения положительного эффекта на клиническое течение взаимоотношающихся заболеваний, коррекции цитокинового статуса и эндотелиальной дисфункции.

2. Для коррекции лечения у пациентов с коморбидной патологией можно определять концентрацию эндотелина-1, про- и противовоспалительных цитокинов; исследовать эндотелиальную функцию с помощью пробы с реактивной гиперемией (манжетной пробы).

3. Для оценки степени тяжести обострения ХОБЛ у больных сахарным диабетом 2 типа рекомендуется использовать балльную оценку клинико-лабораторных показателей.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в проведении исследования влияния сахарного диабета на течение внелегочных проявлений ХОБЛ (ИБС, сердечная недостаточность, поражение желудочно-кишечного тракта, депрессии, остеопороз) с определением активности других маркеров воспаления (ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-10) и эндотелиальной дисфункции (эндотелин-2) и составление алгоритмов ведения пациентов с коморбидной патологией (ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардиопульмонологические взаимоотношения / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2007. - № 6. – С. 305 – 309.
2. Агапитов Л.И. Эндотелин-1 и фактор Виллебранда в развитии легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией / Л.И. Агапитов, Ю.М. Белозеров, Ю.Л. Мизерницкий // Клиническая лабораторная диагностика - 2012. - № 1.- С. 11-13.
3. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А.С. Аметов. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 704 с.
4. Ахминеева А.Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца / А.Х. Ахминеева // Терапевтический архив. - 2014.- № 3.- С. 20- 23.
5. Биомаркеры как предикторы исходов хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы) / А.В. Будневский [и др.] // Молодой ученый.- 2014.- Т.5, № 64.- С. 125-128.
6. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при экспериментальном сахарном диабете / С.Г. Дзугкоев [и др.] // Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине: 2 международная научно-практическая конференция. – Санкт- Петербург, 2011. - Т. 3. - С. 131-133.
7. Боченина Ю. А. Динамика изменения сосудодвигательной функции эндотелия и показателей ремоделирования сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения розувастатином / Ю. А. Боченина, Г. Э. Кузнецов, Л. Р. Тенчурина // Consilium medicum. - 2014. - № 10. - С. 98-102.

8. Вавилова О.В. ХОБЛ и моторные нарушения желудочного тракта / О.В. Вавилова, О.В. Великая // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2012.- Т. 11, № 1.- С. 175- 182.
9. Вазомоторная дисфункция эндотелия артерий и гипергомоцистеинемия как факторы риска прогрессирования диастолической сердечной недостаточности при нарушении углеводного обмена / А.Г. Денисова [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2015.- Т. 96, № 6.- С. 918- 923.
10. Ватутин Н.Т. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечнососудистой патологии: особенности лечения / Н.Т. Ватутин, А.С. Смирнова // Пульмонология. – 2016.- Т.26, № 3.- С. 364-371.
11. Великая О.В. Профилактика венозного тромбоэмболизма у больных хронической обструктивной болезнью лёгких / О.В. Великая, В.М. Провоторов, О.С. Мартышова // Клиническая медицина. - 2011.- Т. 89, № 6.- С. 4-8.
12. Вербовой А.Ф. Медицина XXI века: в фокусе коморбидность / А.Ф. Вербовой, И.А. Цанаева, Н.И. Вербовая // Университетская медицина урала. – 2017. - № 2. – С. 27-31.
13. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома / Е.Н. Воробьева [и др.] // Атеросклероз. - 2015.- Т.11, № 2.- С. 50- 57.
14. Влияние концентрации оксида азота и активности оксиданта на развитие воспалительных изменений сосудистой стенки / В.В. Никитина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2014.- № 5.- С. 11-13.
15. Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких: пер. с англ. / под ред. А.С. Белевского. – Москва: Российское респираторное общество, 2014. - 92с.
16. Горшков И.П. Роль адипокинов в патогенезе сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома / И.П. Горшков, В.И. Золоедов // Вестник новых медицинских технологий. - 2010.- № 1.- С. 132-134.
17. Дедов И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. - 2016.- № 2.- С. 104-112.

18. Дедов И.И. Сахарный диабет / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. - Москва: Универсум Паблишинг, 2003. - 456с.
19. Дедов И.И. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. - Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. - 504с.
20. Дедов И.И. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. - Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. - 808с.
21. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. – Санкт- Петербург: Медиа Сфера, 2003. - 184с.
22. Драпкина О.М. Статины и риск развития сахарного диабета / О.М. Драпкина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. - № 4. – С. 444 – 447.
23. Зайцева Е.Л. Роль фактора роста и цитокинов в мягких тканях у больных сахарным диабетом / Е.Л. Зайцева, А.Ю. Токмакова // Сахарный диабет. - 2014. - №1.- С. 57- 62.
24. Ивашкин В.Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 376с.
25. Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими хронической сердечной недостаточностью и ожирением / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. - 2014.- № 6.- С. 25-32.
26. Изучение роли факторов роста фибробластов (bFGF, TGFbeta1), маркеров воспаления (IL-6, TNF-alpha, CRP) и конечных продуктов гликирования (AGE, RAGE) у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / Е.В. Иванникова [и др.] // Сахарный диабет. - 2013.- № 3.- С. 64-70.

27. Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме / А.А. Куршаков [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2011.- Т. 92, № 2.- С. 173- 176.
28. Каминская Г.О. Особенности метаболической активности сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комисарова // Вестник РАМН. - 2012.- № 11.- С. 29-33.
29. Каминская Г.О. Оценка функционального состояния сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких по результатам биохимического исследования / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комисарова // Туберкулез и болезни легких. - 2013. - № 2. - С. 42-47.
30. Касаткина С. Г. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа / С.Г. Касаткина, С.Н. Касаткин // Фундаментальные исследования. - 2011.- № 7.- С. 248- 252.
31. Кириченко Л.Л. Метаболический синдром как клиническое проявление эндотелиальной дисфункции / Л.Л. Кириченко, К.В. Овсянников, А.Н. Федосеев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2012.- №11.- С.85-89.
32. Клинико-иммунологические особенности хронической обструктивной болезни легких профессионального генеза у больных сахарным диабетом 2 типа / И.Ф. Костюк [и др.] // Вестник проблем биологии и медицины. - 2013. - Т. 1, № 4.- С. 153-156.
33. Коморбидная патология при хронической обструктивной болезни легких: роль сахарного диабета 2 типа / Н.В. Полякова [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2017. - №67. – С.27 – 35.
34. Крючкова О.В. Клинические особенности обострений хронической обструктивной болезни легких у больных с ожирением/ О.В. Крючкова, Е.П. Карпухина, А.В. Никитин // Вестник новых медицинских технологий. - 2012.- № 2.- С. 256-258.

35. Лещенко И.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: индикаторы качества, алгоритм диагностики и терапии / И.В. Лещенко, С.Н. Авдеев // Российский медицинский журнал. – 2016. - № 16. – С. 1039 – 1041.
36. Лушникова А.В. Туберкулёз лёгких и ХОБЛ / А.В. Лушникова, О.В. Великая // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - № 6.- С. 624.
37. Любавина Н.А. Влияние сахарного диабета 2 типа на клинику, иммунный ответ и микробиоценоз дыхательных путей у больных обструктивными заболеваниями легких: дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Любавина; Нижегородская государственная медицинская академия. - Нижний Новгород, 2011. – 162 с.
38. Максименко А.В. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии / А.В. Максименко, А.Д. Турашев // Атеросклероз и дислипидемии. -2011. - № 2. - С. 4-18.
39. Маслова О.В. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений / О.В. Маслова, Ю.И. Сунцов // Сахарный диабет. - 2011.- № 3.- С. 6- 11.
40. Мельникова Ю.С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю.С. Мельникова, Т.П. Макарова // Казанский медицинский журнал. - 2015.- Т. 96, № 4.- С. 659- 665.
41. Метаболический статус сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом / Г.О. Каминская [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2015.- №10.- С. 58-63
42. Мироманова Н.А. Диагностическая значимость исследования лабораторных маркеров дисфункции эндотелия при инфекционной патологии у детей / Н.А. Мироманова, Т.С. Баранчугова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2013.- № 3.- С. 10-13.
43. Недогода С.В. Розувастатин: доказательная база и значение для реальной клинической практики / С.В. Недогода // РМЖ. – 2015. - № 15. – С. 886 – 889.

44. Округ И.Е. Оксид азота как показатель активности свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме / И.Е. Округ, Д.А. Даутова // Инновационная наука. - 2015.- Т. 2, №8.- С. 132- 135.
45. Особенности иммунного ответа при формировании бронхолегочного воспаления в эксперименте / Н.А. Кузубова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т.4, №1. – С. 56-61.
46. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у больных сахарным диабетом / Е.А. Титова [и др.] // Пульмонология. - 2008.- №5.- С. 60-65.
47. Полиморбидность и современная медицина / А.Ф. Вербовой [и др.] // Фарматека. – 2017. - № 16. – С. 17-20.
48. Провоторов В.М. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких / В.М. Провоторов, Т.В. Коточигова, И.В. Гречушкина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2013.- №3.- С. 700-703.
49. Роль курения в развитии системной вазомоторной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ / О.В. Жила [и др.] // Земский врач. - 2012.- № 4.- С. 67- 69.
50. Роль хронического системного воспаления в развитии коморбидности при ХОБЛ / А.Л. Верткина [и др.] // Врач скорой помощи. - 2013.- № 3.- С. 36- 48.
51. Ромашов Б.Б. Особенности патогенеза, клиники и лечения сочетания хронической обструктивной болезни лёгких и сахарного диабета / Б.Б. Ромашов, Н.В. Полякова // Молодой ученый. - 2015.- № 13.- С. 310- 314.
52. Свеклина Т.С. Метаболический синдром и воспаление: актуальные вопросы патогенеза / Т.С. Свеклина, М.С. Таланцева, А.В. Барсуков // Клиническая лабораторная диагностика. - 2013.- № 3.- С. 7-10.
53. Системное воспаление при хронической обструктивной болезни легких профессиональной и непрофессиональной этиологии / О.Н. Бачинский

[и др.] // Курский научно - практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011.- № 1. – С. 26-30.

54. Системный окислительный стресс и биохимические маркеры повреждения внутренних органов / С.Г. Дзугкоев [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2014.- Т. 7, № 3.- С. 478-481.

55. Скотников А.С. Системное воспаление и осложнения «сосудистой» коморбидности у больных ХОБЛ / А.С. Скотников, О.М. Дохова, Е.С. Шульгина // Архив внутренней медицины. – 2015. - № 5. – С.49 – 54.

56. Скрининг факторов риска развития сахарного диабета 2 типа среди жителей города Воронежа / И.П. Горшков [и др.] // Сахарный диабет в XXI веке – время объединять усилия: Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. - Москва, 2015. - С. 9.

57. Сусеков А. В. Статины при лечении сахарного диабета 2 типа / А.В. Сусеков // Concilium Medicum. – 2004. -№ 5. – С. 299 – 303.

58. Течение хронической обструктивной болезни лёгких при сахарном диабете / Я. Н. Шойхет [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2008. - № 5. – С. 651 – 656.

59. Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа – диагностическое и прогностическое значение / Е.М. Васильева [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2011.- Т. 10, № 1.- С. 30- 36.

60. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин [и др.] // Русский медицинский журнал. - 2014.- № 5.- С. 331- 346.

61. Филатова Ю. И. Особенности клиники и терапии хронической обструктивной болезни легких на фоне метаболического синдрома / Ю. И. Филатова, М. В. Перфильева, А. В. Чернов // Молодой ученый. — 2014. — № 7. — с. 220–222.

62. Характер экспрессии провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких / И.С, Абдурахманова [и др.] // Саратовский научно - медицинский журнал. – 2010. –Т.6 № 2. – С.314 – 317.
63. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Ч. I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы / А. Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 58-65.
64. Чучалин А.Г. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / А.Г. Чучалин. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 800 с.
65. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких / А.Г. Чучалин. - Москва: БИНОМ, 1999. - 512с.
66. Шестакова М.В. Гипергликемия как фактор риска сосудистых осложнений диабета / М.В. Шестакова, А.С. Северина, И.И. Дедов // Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. - Москва: МИА, 2011. - Гл. 4. - С. 59- 80.
67. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотен-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений (пленарная лекция) / М.В. Шестакова // Сахарный диабет. - 2010.- № 3.- С. 14-19.
68. Шмелёв Е.И. Хроническая обструктивная болезнь лёгких / Е.И. Шмелёв. - Москва, 2003. - 112с.
69. Шмелёв Е.И. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и сопутствующие заболевания / Е.И. Шмелёв // Пульмонология. – 2007. - № 2. – С. 5 – 9.
70. Шойхет Я.Н. Компьютерно-томографические особенности хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сахарным диабетом / Я.Н. Шойхет, В.К. Коновалов, Е.А. Титова // Клиническая медицина. - 2011. - №2. - С. 41-42.
71. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек / М.В. Курапова [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2013. -Т. 15, №3. - С. 1823-1826.

72. Эндотелиальная дисфункция у курящих и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / В.С. Куваев [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2012. - Т.14, №5. - С. 463- 466.
73. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации / Ю. И. Сунцов // Сахарный диабет. – 2011. - № 1. – С. 15- 18.
74. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus / M. Schuyler [et al.] // The American review of respiratory disease. – 1976. – Vol. 113. – P. 37–41.
75. Abnormalities of pulmonary function in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / H. Mori [et al.] // Internal Medicine. – 1992. – Vol. 31. – P. 189–193.
76. Acute exacerbation impairs endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease / B. Ozben [et al.] // Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi. – 2010. – Vol. 38, № 1. – P. 1-7.
77. Are systemic inflammatory profiles different in patients with COPD and metabolic syndrome as compared to those with COPD alone? / S. Stanciu [et al.] // Romanian journal of internal medicine. — 2009. — Vol. 47, № 4. — P. 381–386.
78. Association of C-reactive protein with cardiovascular disease mortality according to diabetes status: pooled analyses of 25,979 participants from four U.K. prospective cohort studies / A.P. Kengne [et al.] // Diabetes Care. – 2012. – 35, № 2. – P. 396-403.
79. Association of Diabetes, Comorbidities, and A1C with Functional Disability in Older Adults / R.R. Kalyani [et al.] // Diabetes Care. - 2010. - Vol. 33, № 5. - P. 1055-1060.
80. Association of subclinical inflammation with deterioration of glycaemia before the diagnosis of type 2 diabetes: the KORA S4/F4 study / B. Kluppelholz [et al.] // Diabetologia. – 2015. – Vol.58, № 10. – P. 2269-2277.
81. Augusti A. G. N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.G. N. Augusti, A. Noguera, J. Sauleda // European Respiratory Journal. - 2003. - Vol. 21. - P. 347–360.

82. Bafadhel M. Are COPD and cardiovascular disease fundamentally intertwined? / M. Bafadhel, Russell R.E.K. // *European Respiratory Journal*. - 2016. - Vol. 47. - P.1307-1309.
83. Barjaktarevic I. Z. Positioning new pharmacotherapies for COPD / I. Z. Barjaktarevic, A. F. Arredondo, C. B. Cooper // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2015. - № 10. – P. 1427 – 1442.
84. Baker E.H. Blood glucose: of emerging importance in COPD exacerbations / E.H. Baker, D. Bell // *Thorax*. - 2009. - Vol. 64. - P. 830–832.
85. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P.J. Barnes, S.D. Shapiro, R.A. Pauwels // *European Respiratory Journal*. - 2003. - Vol. 22, № 4. - P. 672-688.
86. Barnes Peter J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // *Journal of Clinical Investigation*. - 2008. - Vol.18, № 11. - P. 3546-3556.
87. Barnes P.J. Systemic manifestations and co-morbidities in COPD / P. J. Barnes, B. R. Celli // *European Respiratory Journal*. – 2009. - № 33. – P. 1165 – 1185.
88. Baskova I. Analysis of the effects of medicinal leech on arterial function in elderly volunteers by means of photoplethysmography with Angioscan-01 / I. Baskova, I. Pavlova, A. Parfenov // *Human Physiology*. – 2014. - Vol. 40, № 2. - P.214-219.
89. Beyond comorbidity counts: how do comorbidity type and severity influence diabetes patients' treatment priorities and self-management? / E.A. Kerr // *Journal of General Internal Medicine*. - 2007. - Vol.22. - P.1635–1640.
90. Borish L.C. Cytokines and chemokines / L.C. Borish, J.W. Steinke // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. - 2003. – Vol. 111. - P.460–475.
91. Changes in Inflammatory Cytokines Are Related to Impaired Glucose Tolerance in Offspring of Type 2 Diabetic Subjects / Eija Ruotsalainen [et al.] // *Diabetes Care*. - 2006. - Vol29 (12). - P. 2714-2720.

92. Characteristics of “complex” patients with type 2 diabetes mellitus according to their primary care physicians / R.W. Grant [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. - 2012. - Vol. 172. - P. 821–823.
93. Characteristics of pulmonary function in patients with diabetes mellitus / Y. Asanuma [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 1985. - Vol. 1. – P. 95–101.
94. Chatila W. M. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease / W. M. Chatila, B. M. Thomashow, O. A. Minai // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2008. – Vol. 5. – P. 549-555.
95. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma and risk of type 2 diabetes in women / J.S. Rana [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, № 10. – P. 2478-2484.
96. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease / K.F. Chung // *European Respiratory Journal*. - 2001. - Vol. 34. - P. 50–59.
97. Circulating inflammatory markers and the risk of vascular complications and mortality in people with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors: the ADVANCE study / G. Lowe [et al.] // *Diabetes*. – 2014. – Vol. 63, № 3. – P. 1115-1123.
98. Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus / B.Zinman [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 1999. - Vol.84, № 1. - P.272.
99. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease / L. Vanfleteren [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2013. – Vol. 187, № 7. – P. 728–735.
100. Comorbid Diabetes and COPD / Gillian E. Caughey [et. al.] // *Diabetes Care*. - 2013. - Vol.36, № 10. - P. 3009-3014.

101. Comorbidities, patient knowledge, and disease management in a national sample of patients with COPD / R. Barr [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 122, № 4. – P. 348–355.
102. Comorbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease / R. Incalzi [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 1997. – Vol. 10, № 12. – P. 2794–2800.
103. Comorbidity in the elderly with diabetes: identification of areas of potential treatment conflicts / Caughey G.E. [et.al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. - 2010. - Vol.87. - P. 385–393.
104. Comparison of serum concentrations of C-reactive protein, TNF-alpha, and interleukin 6 between elderly Korean women with normal and impaired glucose tolerance / K.M. Choi // *Diabetes Research and Clinical Practice*. - 2004. – Vol. 64. - P.99–106.
105. Complex chronic comorbidities of COPD / F. Luppi [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2008. – Vol. 31. – P. 204 - 212.
106. COPD and endocrine and metabolic alterations / M.J.M. Chillón [et al.] // *Archivos de Bronconeumologia*. – 2009. - Vol. 45, № 4, P. 42-46.
107. Cosio M.G. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease / M.G. Cosio, M. Saetta, A.N. Agusti // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360. - P. 2445-2454.
108. Couillard A. Comorbidities in COPD: a new challenge in clinical practice / A. Couillard, D.Veale, J.F. Muir // *Revue de Pneumologie Clinique*. – 2011. – Vol. 67, № 3. – P. 143–153.
109. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus / A. D. Pradhan [et al.] // *The Journal of the American Medical Association*. - 2001. - Vol. 286. - P. 327-334.
110. Creutzberg E.C., Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease / E.C. Creutzberg, R. Casaburi // *European Respiratory Journal*. –2004. - Vol.22, № 46. – P.76 – 80.

111. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / H.C. Yeh [et al.] // *Diabetes Care*. - 2008. - Vol.31. - P.741–746.
112. Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease / A. Barczyk [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. - 2006. - Vol.117. - P. 1484-1492.
113. Diabetes mellitus and ventilatory capacity: a five year follow-up study / P. Lange [et al.] // *European Respiratory Journal*. - 1990. - Vol. 3. - P. 288– 292.
114. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study / P. Lange [et al.] // *European Respiratory Journal*. - 1989. - Vol. 2. - P. 14– 19.
115. Dias R.G. Nitric oxide and the cardiovascular system: cell activation, vascular reactivity and genetic variant / R.G. Dias, C.E. Negrro, M.H. Krieger // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. - 2011. - Vol. 96, № 1. - P. 68-75.
116. Donath M.Y. Cytokines and beta - cell biology: from concept to clinical translation / M.Y. Donath [et al.] // *Endocrine Reviews*. – 2008. – Vol. 29. – P. 334– 350.
117. Donath M.Y. Inflammation as a sensor of metabolic stress in obesity and type 2 diabetes / M.Y. Donath // *Endocrinology*. – 2011. – Vol.152. – P. 4005–4006.
118. Donath M.Y. Type 2 diabetes as an inflammatory disease / M.Y. Donath, S.E. Shoelson // *Nature Reviews Immunology*. – 2011. – Vol. 11. – P. 98–107.
119. Effect of Weight Loss on Cardiac Synchronization and Proinflammatory Cytokines in Premenopausal Obese Women / Raffaele Marfella [et al.] // *Diabetes Care*. - 2004. - Vol. 27, № 1. - P.47-52.
120. Effects of TNF-alpha on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat-cell preparations / M.H. Porter [et al.] // *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. – 2002. – Vol. 139. – P. 140–146.
121. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: possible involvement of endoplasmatic reticulum stress? / B. Basha [et al.] // *Experimental Diabetes Research*. - 2012. - Vol. 48. - P. 1-14.

122. Engstrom G. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study / G. Engstrom, L. Janzon // *Diabetic Medicine*. – 2002. - Vol. 19. – P.167–170.

123. Fernandez-Real J.M. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome / J.M. Fernandez-Real, W. Ricart // *Endocrine Reviews*. – 2003. – Vol. 24. – P. 278–301.

124. Forbes J.M. Mechanisms of diabetic complications / J.M. Forbes, M.E. Cooper // *Physiological Reviews*. - 2013. - Vol. 93. - P.137–188.

125. Ford E.S. Prospective Association between Lung Function and the Incidence of Diabetes / Earl S. Ford, David M. Mannino // *Diabetes Care*. - 2004. - Vol. 27, № 12. - P. 2966-2970.

126. Franssen F. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter? / F. Franssen, C. Rochester // *European Respiratory Review*. - 2014. – Vol. 23. – P. 131–141.

127. Frequency dependence of flow resistance in patients with obstructive lung disease / G. Grimby [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1968. - Vol. 47. – P. 1455–1465.

128. Froidure A. Interleukin-1 α : a key player for epithelial-to-mesenchymal signalling in COPD? / Antoine Froidure, Maha Zohra Ladjemi, Charles Pilette // *European Respiratory Journal*. - 2016. - Vol. 48. - P.301-304.

129. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design / E.A. Regan, [et al.] // *COPD*. - 2010. - Vol.7. - P. 32–43.

130. Genetic variants in genes related to lipid metabolism and atherosclerosis, dyslipidemia and atorvastatin response / A.C. Rodrigues [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2013. – Vol. 417. – P. 8-11.

131. Global Initiative for chronic obstructive lung disease: global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2016. Available at:

http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2016.pdf

132. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary / R.A. Pauwels [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2001. – Vol. 163. – P. 1256–1276.

133. Goldberg R. Cytokine and Cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications / R. Goldberg // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 2009. -Vol. 94. -№ 9. - P. 3171–3182.

134. Goldman M.D. Lung Dysfunction in Diabetes / M.D. Goldman // *Diabetes Care*. - 2003. - Vol. 26, № 6. - P. 1915-1918.

135. Grimble R.F. Inflammatory status and insulin resistance / R.F. Grimble // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2002. - Vol. 5. – P. 551–559.

136. Hadi H.A.R. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus / H.A.R. Hadi, J.A.I. Suwaidi // *Vascular Health and Risk Management*. - 2007. - Vol. 3, № 6. - P. 853-876.

137. Hartge M.M. The endothelium and vascular inflammation in diabetes / M.M. Hartge, T. Unger, U. Kintscher // *Diabetes and Vascular Disease Research*. - 2007. - Vol. 4. - № 2. - P. 84–88.

138. Health 2000 and FINRISK97 Studies /Associations between interleukin-1 (IL-1) gene variations or IL-1 receptor antagonist levels and the development of type 2 diabetes / K. Luotola [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2011. – Vol. 269. – P. 322–332.

139. Herder C. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance / C. Herder, M. Roden // *European Journal of Clinical Investigation*. - 2011. – Vol. 41. – P. 679–692.

140. High Glucose Increases the Expression of Inflammatory Cytokine Genes in Macrophages through H3K9 Methyltransferase Mechanism / M.F. Li [et al.] // *Journal of Interferon & Cytokine Research*. – 2016. – Vol. 36, № 1. – P. 48-61.

141. High levels of circulating proinflammatory cytokines and leptin in urban, but not rural, Indians. A potential explanation for increased risk of diabetes and coronary heart disease / J.S. Yudkin [et al.] // *Diabetes Care*. -1999. - Vol. 22, № 2. - P. 363-364.
142. Hogg C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease / C. Hogg // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P. 709-721.
143. Hotamisligil G.S. Adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // *Science*.-1993. - Vol. 259. - P. 87 -91.
144. Hotamisligil G.S. The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance / G.S. Hotamisligil // *Journal of Internal Medicine*. – 1999. – Vol. 245. – P. 621–625.
145. Hsia C.C. Lung function changes related to diabetes mellitus / C.C. Hsia, P. Raskin // *Diabetes Technology & Therapeutics* - 2007. - Vol. 9. - P.73– 82.
146. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / E. H. Baker [et al.] // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61 – P. 284-289.
147. IDF atlas (7th edition update). Brussels, Belgium. International Diabetes Federation. - 2015. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
148. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 / D.R. Whiting [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2011. – Vol. 94, № 3. – P. 311-321.
149. Impact of inflammatory markers on cardiovascular mortality in patients with metabolic syndrome / C. Espinola-Klein [et al.] // *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*. – 2008. – Vol. 15. – P. 278–284.
150. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes / N. Esser [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2014. – Vol. 105, № 2. – P. 141-150.

151. Inflammatory biomarkers in type 2 diabetic patients: effect of glycemic control and impact of LDL subfraction phenotype / I. Vinagre [et al.] // Cardiovascular Diabetology. – 2014. – Vol. 13. – P. 34.

152. Inflammatory bowel disease and risk of mortality in COPD / Maria Vutcovici [et al.] // European Respiratory Journal. - 2016. - Vol. 47. - P. 1357-1364.

153. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress / K. Esposito [et al.] // Circulation. - 2002. - Vol.106. - P. 2067–2072.

154. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study / J. Spranger [et al.] // Diabetes. - 2003. - Vol. 52. - P. 812–817.

155. Inflammatory markers and risk of developing type 2 Diabetes in women / F.B. Hu [et al.] // Diabetes. - 2004. - Vol. 53. - P. 693-700.

156. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian / J. Krakoff [et al.] // Diabetes Care. - 2003. - № 26. – P. 1745–1751.

157. Inflammatory Process in Type 2 Diabetes / K. Alexandraki [et al.] // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2006. - Vol. 1084, № 1. - P.89-117.

158. Influence of atherosclerosis-related risk factors on serum high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with type 2 diabetes: Comparison of their influence in obese and non-obese patients / M. Shimoda [et al.] // The Journal of Diabetes Investigation. – 2016. – Vol. 7, № 2. – P. 197-205.

159. Interleukin-1 α drives the dysfunctional cross - talk of the airway epithelium and lung fibroblasts in COPD / Emmanuel T. Osei [et al.] // European Respiratory Journal. - 2016. - Vol. 48. - P. 359-369.

160. Interleukin-6 in the prediction of primary cardiovascular events in diabetes patients: results from the ESTHER study / C. Herder [et al.] // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. – 216. – P. 244–247.

161. Jakobsson P. Insulin resistance is not exhibited by advanced chronic obstructive pulmonary disease patients / P. Jakobsson, L. Jorfeldt, H. von Schenck // *Clinical Physiology*. – 1995. - Vol. 15. – P. 547–555.

162. Jonitz A. Molecular determinants of the profibrogenic effects of endothelin-1 in pancreatic stellate cells / A. Jonitz, B. Fitzner, R. Jaster // *World Journal of Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 5, № 33. — P. 4143–4149.

163. Kahn S.E. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes / S.E. Kahn, R.L. Hull, K.M. Utzschneider // *Nature*. – 2006. – Vol. 444. – P. 840–846.

164. King G.L. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications / G.L. King // *Journal of Periodontology* - 2008. - Vol. 79, № 8. - P. 1527–1534.

165. Lenting P.J. Willebrand factor and thrombosis: risk factor, actor and pharmacological target / P.J. Lenting, C.V. Denis, N. von Wöhrer // *Current Vascular Pharmacology*. - 2013. - Vol. 11, № 4. - P. 448–456.

166. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum / J.H. Vernooy [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2002. – Vol. 166. – P. 1218–1224.

167. Lopez-Campos J.L. Beta-blockers and COPD: the show must go on / Jose Luis Lopez-Campos, Eduardo Márquez-Martín, Ciro Casanova // *European Respiratory Journal*. - 2016. - Vol. 48. - P. 600–603.

168. Lung elasticity in juvenile-onset diabetes mellitus / G. Schernthaner [et al.] // *The American review of respiratory disease*. – 1977. - Vol. 116. – P. 544–546.

169. Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study / A.A. Litonjua [et al.] // *Respiratory Medicine*. - 2005. - Vol. 99. - P. 1583–1590.

170. MacNee W. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? / W. MacNee, I. Rahman // *Trends in Molecular Medicine*. – 2001. – Vol. – 7. – P. 55–62.

171. MacNee W. Systemic inflammatory biomarkers and co-morbidities of chronic obstructive pulmonary disease / W. MacNee // *Annals of Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 45, № 3. – P. 291-300.
172. Magai G. Inflammation and the apoptophagocytic system / G. Magai, G. Petrovski, L. Fesus // *Immunology Letters*. — 2006. — Vol. 104. — P. 94–101.
173. Mancuso P. Obesity and lung inflammation / P. Mancuso // *Journal of Applied Physiology*. – 2010. – Vol. 108, № 3. – P. 722-728.
174. Mannino, D.M. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends / D.M. Mannino, A.S. Buist // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 765–773.
175. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study / M.I. Schmidt [et al.] // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 1649–1652.
176. Martinez C. Defining COPD-related comorbidities, 2004–2014 / C. Martinez, D. Mannino, M. Divo // *Journal of the COPD Foundation*. – 2014. – Vol.1, № 1. – P. 51–63.
177. Matsubara T. The pulmonary function and histopathological studies of the lung in diabetes mellitus / T. Matsubara, F. Hara // *Nippon Ika Daigaku Zasshi*. – 1991. – Vol. 58. – P. 528–536.
178. Meysman M. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial / M. Meysman // *European Respiratory Journal*. – 2006. – Vol. 28, № 3. – P. 670.
179. Mio T. Cigarette smoke induced interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells / T. Mio // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1997. – Vol. 155, № 5. - P. 1770- 1776.
180. Mirrakhimov A.E. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bittersweet symphony / A.E. Mirrakhimov // *Cardiovascular diabetology*. – 2012. – Vol. 11. – P. 132.
181. Mortality in COPD: Role of comorbidities / D.D. Sin [et al.]// *European Respiratory Journal*. – 2006. – Vol. 28. – P. 1245- 1257.

182. On the versatility of von Willebrand factor / A. Rauch [et al.] // *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. - 2013. - Vol.5, № 1. - e.2013046.
183. Oudijk E J. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / E.J. Oudijk, J.W. Lammers, L. Koenderman // *European Respiratory Journal*. – 2003. – Vol. 46. – P. 5-13.
184. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease / E. Barreiro [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. - 2005. - Vol.171. - P. 1116–1124.
185. Park S.K. Metabolic syndrome and associated factors in people with chronic obstructive pulmonary disease / S.K. Park, J.L. Larson // *Western Journal of Nursing Research*. – 2014. – Vol. 36, № 5. - 620- 642.
186. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population / H.H. Dayal [et al] // *Environmental Research*. – 1994. – Vol. 65. – P. 161-171.
187. Patel A. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art / A. Patel, J. Hurst // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2011. – Vol. 5, № 5. – P. 647–662.
188. Patients Diagnosed With Diabetes Are at Increased Risk for Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pulmonary Fibrosis, and Pneumonia but Not Lung Cancer / F. Samantha [et al.] // *Diabetes Care*. - 2010. - Vol. 33, № 1. - P.55-60.
189. Paul M. Physiology of local Renin-Angiotensin systems / M. Paul, A.P. Mehr, R. Kreutz // *Physiological Reviews*. – 2006. – Vol. 86, № 3. – P. 747 – 803.
190. Paulus P. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? / P. Paulus, C. Jennewein, K. Zacharowski // *Biomarkers*. - 2011. - Vol. 16, № 1. - P. 11-21.
191. Piette J.D. The impact of comorbid chronic conditions on diabetes care / J.D. Piette, E.A. Kerr // *Diabetes Care*. - 2006. - Vol. 29. - P. 725–731.

192. Plasma IL-6 concentration is inversely related to insulin sensitivity, and acute-phase proteins associate with glucose and lipid metabolism in healthy subjects / M.K. Heliövaara // *Diabetes Obesity & Metabolism*. - 2005. - Vol.7. - P. 729–736.
193. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD / D.M. Mannino [et al.] // *European Respiratory Journal*. - 2008. - Vol. 32. - P. 962–969.
194. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke, a comprehensive analysis using data from primary care / J. Feary [et al.] // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65, № 11. – P. 956–962.
195. Profile of the Immune and Inflammatory Response in Individuals with Prediabetes and Type 2 Diabetes / V. Grossmann [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. - Vol. 38, № 7. – P. 1356-1364.
196. Proinflammatory Cytokines, Adiponectin, and Increased Risk of Primary Cardiovascular Events in Diabetic Patients With or Without Renal Dysfunction / Ben Schöttker [et. al.] // *Diabetes Care*. - 2013. – Vol. 36, № 6. - P.1703-1711.
197. Pulmonary complications in diabetes mellitus / A. Kaparianos [et al.] // *Chronic Respiratory Disease*. - 2008. - Vol.5. - P. 101–108.
198. Pulmonary function in diabetes: a metaanalysis / Van den Borst B [et al.] // *Chest*. - 2010. - Vol.138. - P. 393–406.
199. Pulmonary function in non-insulin-dependent diabetes mellitus / M. Marvisi [et al.] // *Respiration*. – 2001. – Vol. 68. – P. 268–272.
200. Pulmonary function in patients with diabetes mellitus / C. Benbassat // *The American Journal of Medicine*. - 2001. - Vol. 322. - P. 127–132.
201. Pulmonary function parameters in patients with diabetes mellitus / B. Ozmen // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2002. - Vol. 57. – P. 209–211.
202. Pulmonary Function Reduction in Diabetes with and Without Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Gregory L. Kinney [et al.] // *Diabetes Care*. - 2014. - Vol. 37, № 2. - P. 389-395.
203. Rabe K.F. COPD and Comorbidity / K.F. Rabe, J.A. Wedzicha, E. F.M. Wouters // *European Respiratory Society Monograph*. - 2013.

204. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms / I. Rahman // *Cell Biochemistry and Biophysics*. – 2005. – Vol. 43. – P. 167-188.
205. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study / T. Davis [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2000. – Vol. 50. – P. 153–159.
206. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year / P. Ziccardi [et al.] // *Circulation*. - Vol.105. - 2002. - P.804–809.
207. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins / Z. Reiner // *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2014. – Vol. 24, № 10. – P. 1057-1066.
208. Repine J.E. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group / J.E. Repine, A. Bast, I. Lankhorst // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1997. – Vol. 156. – P. 341–357.
209. Role of interleukin-1 receptor 1/MyD88 signalling in the development and progression of pulmonary hypertension / Aurélien Parpaleix [et al.] // *European Respiratory Journal*. - 2016. - Vol. 48. - P. 470-483.
210. Salvi S.S. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers / S.S. Salvi, P.J. Barnes // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – P. 733-743.
211. Sandler M. Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus / M. Sandler, A.E. Bunn, R.I. Stewart // *The American review of respiratory disease*. -1987. - Vol.135. - P. 223–229.
212. Sandler M. Is the lung a ‘target organ’ in diabetes mellitus? / M. Sandler // *Archives of Internal Medicine*. – 1990. - Vol. 150. - P. 1385–1388.
213. Sharma R. Immune and neurohormonal pathways in chronic heart failure / R. Sharma, S.D. Anker // *Congest heart fail*. – 2002. – Vol. 8. – P. 23-28.
214. Shaw J.E. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 / J.E. Shaw, R.A. Sicree, P.Z. Zimmet // *Diabetes Research and Clinical Practice*. - 2010. - Vol.87. - P.4–14.

215. Sin D.D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D.D. Sin, S.F. Man // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1514–1519.

216. Statin use is associated with reduced mortality in COPD / V. Soyseth [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2007. - № 29. – P. 279 – 283.

217. Stockley R.A. The neutrophil in acute and chronic lung disease. In *Acute Lung Injury: from inflammation to repair* / Edited by G. Bellingan, G. Laurent. - Amsterdam: IOS Press, 2000. – P. 69–84.

218. Svanes C. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease / C. Svanes, J. Sunyer, E. Plana // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65. – P. 14-20.

219. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients / E.E.Akpınar [et al.] // *Tuberkuloz ve toraks*. - 2012. - Vol.60, № 3. - P. 230- 237.

220. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W.Q. Gan [et al.] // *Thorax*. – 2004. – Vol. 59. – P. 574–580.

221. The linkage between inflammation and Type 2 diabetes mellitus / N.G. Cruz // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2013. - Vol. 99. – P. 85–92.

222. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study / J.I. Barzilay [et al.] // *Diabetes*. – 2001. - Vol. 50. - P. 2384–2389.

223. The relationship between body fat and respiratory function in young adults / Tim J.T. Sutherland [et al.] // *European Respiratory Journal*. - 2016. - Vol. 48. - P. 734-747.

224. The Role of Markers of Low-Grade Inflammation for the Early Time Course of Glycemic Control, Glucose Disappearance Rate, and β -Cell Function in Recently Diagnosed Type 1 and Type 2 Diabetes / Katharina S. Weber, [et al.] // *Diabetes Care*. -2015. - Vol. 38, № 9. - P. 1758-1767.

225. The study of markers of endothelial dysfunction in metabolic syndrome / A.K. Ahirwar [et al.] // *Hormone molecular biology and clinical investigation*. - 2015. – Vol. 24, № 3. – P. 131-136.
226. Tiengo A. The metabolic syndrome, diabetes and lung dysfunction / A. Tiengo, G.P. Fadini, A. Avogaro // *Diabetes & Metabolism Journal*. – 2008. – Vol. 34, № 5. – P. 447-454.
227. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice / M. Miravitlles [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2013. – Vol. 41. – P. 1252-1256.
228. Tsiotra P.C. TNFalpha and leptin inhibit basal and glucose-stimulated insulin secretion and gene transcription in the HIT-T15 pancreatic cells / P.C. Tsiotra, C. Tsigos, S.A. Raptis // *International journal of obesity and related metabolic disorders*. - 2001. –Vol. 25. - P.1018–1026.
229. Tumor necrosis factor-alpha serum levels, weight loss and tissue oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease / G. Pitsiou [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2002. – Vol. 96. – P. 594–598.
230. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition / I. Hameed [et al.] // *World Journal of Diabetes*. – 2015. – Vol. 6, № 4. – P. 598-612.
231. Type II diabetes mellitus is associated with decreased measures of lung function in a clinical setting / O.L. Klein [et al.] // *Respiratory Medicine*. - 2011. - Vol.105. - P.1095–1098.
232. Valanti E. Pharmacogenomics in the development and characterization of atheroprotective drugs / E.Valanti, A.Tsompanidis, D. Sanoudou // *Methods in Molecular Biology*. – 2014. – Vol. 1175. – P. 259-300.
233. Vracko R. Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries: quantitative changes with aging and in diabetes mellitus / R. Vracko, D. Thorning, T.W. Huang // *The American review of respiratory disease*. - 1979. - Vol.120. - P. 973–983.

234. Wouters E.F. Chronic obstructive pulmonary disease. 5. Systemic effects of COPD / E.F. Wouters // *Thorax*. – 2002. - Vol. 57. – P. 1067–1070.

235. Young R.P. Pharmacological action of statins: potencial utility in COPD / R. P. Young, R. J. Hopkins, T. E. Eaton // *European Respiratory Journal*. – 2009. - № 18. – P. 222 – 232.

236. Yu O.H.Y. Identifying Causes for Excess Mortality in Patients with Diabetes: Closer but Not There Yet / Oriana Hoi Yun Yu, Samy Suissa // *Diabetes Care*. - 2016. – Vol. 39, № 11. - P.1851-1853.