

На правах рукописи

**ПАВЛОВА
АНАСТАСИЯ СЕРГЕЕВНА**

**КЛИНИКО-ЛУЧЕВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПРИ СОЧЕТАНИИ С
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА**

3.1.29. Пульмонология
3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Сорокина Лада Николаевна – доктор медицинских наук, профессор

Лукина Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Харитонов Михаил Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ, заместитель главного пульмонолога МО РФ

Юдин Андрей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии МБФ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «19» декабря 2023 г. в 13:15 часов на заседании диссертационного совета 21.2.050.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, 44 корпус, аудитория 12, 6 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8 и на официальном сайте www.1spbgmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета
доктор медицинских наук,
профессор

Александров Альберт Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и сахарный диабет 2 типа (СД2) представляют собой глобальные проблемы здравоохранения в связи с высокой социально-экономической значимостью вследствие их широкой распространенности, влияния на качество жизни, возможности развития осложнений, инвалидизации.

Увеличение продолжительности жизни населения, а вместе с тем и увеличение числа хронических заболеваний у больных: от 2,8 заболеваний у пациентов в возрасте 18 – 44 лет до 6,4 заболеваний у пациентов старше 65 лет (Дракина О.М., 2017), обуславливают интерес к изучению коморбидных и мультиморбидных состояний. Как известно, ХОБЛ и СД2 представляют собой коморбидные состояния. В качестве возможных общих механизмов патогенеза ХОБЛ и СД2 по данным литературы рассматриваются: системное воспаление, оксидативный стресс, сидячий образ жизни и сниженная физическая активность, прием препаратов (в частности, глюкокортикостероидов), гипоксемия, низкая масса тела при рождении, генетическая предрасположенность (Rogliana P. et al., 2015; Peng Y. et al., 2020).

Значимую роль в прогрессировании ХОБЛ, а также в развитии инсулинорезистентности и СД2 играет системное воспаление, характеризующееся дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов (Вютрих К.А. и др., 2017). Рядом авторов проводились попытки изучения вклада цитокинового дисбаланса в клиническое течение ХОБЛ и СД2, в частности на изменение функциональных показателей легких (Walter R.E. et al., 2003; Dennis R.J. et al., 2010; Huang, A.X. et al., 2016; Peng Y. et al., 2020), а также морфологические проявления и особенности рентгенологической картины в легочной ткани (Hersh C.P. et al., 2014; Edahiro R. et al., 2017). Имеющиеся данные позволяют выдвинуть предположение, что возникающие на молекулярном уровне нарушения (цитокиновый дисбаланс) впоследствии приводят к морфологическим (макро- и микрососудистые изменения в легких) (Шойхет Я.Н. и др., 2009) и функциональным изменениям в бронхолегочной системе (ухудшение показателей функции внешнего дыхания (ФВД)).

Таким образом, существует необходимость глубокого изучения таких коморбидных состояний, как ХОБЛ и СД2, и выявления взаимосвязи и взаимовлияния существующих патогенетических механизмов для дальнейшей разработки подходов к персонализированной диагностике, тактике ведения, оценке прогноза у пациентов данной группы.

Степень разработанности темы исследования

Наличие цитокинового дисбаланса при рассматриваемых заболеваниях подтверждается рядом исследований. Так, было продемонстрировано повышение уровней провоспалительных цитокинов, таких как фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкинов (IL), в частности IL-1, IL-6, IL-17 (Cazzola M.,

Matra M., 2012; Gläser S. et al., 2015) при ХОБЛ. Данные исследований также свидетельствуют о повышении уровней TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17 (Akash M.S. et al., 2018; Chen H., 2016; Gläser S. et al., 2015) и снижении уровней IL-10, IL-13 (Adela R., Banerjee S., 2015) при СД2. С каждым годом появляется все больше данных о дисбалансе цитокинов при этих заболеваниях, однако сведения о цитокиновом спектре зачастую противоречивы. Кроме того, изучение уровня цитокинов проводилось преимущественно отдельно при ХОБЛ и при СД2, и лишь в единичных исследованиях оценивались уровни цитокинов в группе больных с сочетанием ХОБЛ и СД2, в частности, мало исследована роль таких цитокинов как IL-17, IL-33, интерферона-гамма (IFN- γ).

Кроме того, по данным систематического обзора (Peng Y. et al., 2020) была продемонстрирована более высокая распространенность СД2 в группе пациентов с ХОБЛ, чем у пациентов без ХОБЛ, а также наличие линейной зависимости между показателями ФВД, такими как объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), и риском развития СД2. Предпринимались попытки оценить степень нарушений функции легких у пациентов с ХОБЛ в зависимости от уровня контроля гликемии. Было показано статистически значимое снижение ОФВ₁ у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 без адекватного контроля гликемии, по сравнению с аналогичной группой с адекватным контролем гликемии (Mahishale V., 2015).

При сочетании ХОБЛ и СД2 имеются доказательства нарастания выраженности морфологических изменений в легких. В одном из исследований (Шойхет Я.Н. и др., 2009) проводилась оценка морфологических изменений по данным компьютерной томографии органов грудной полости у пациентов СД2, по результатам которого были выявлены признаки макро- и микрососудистых изменений в легких, повышение давления в легочной артерии.

Несмотря на наличие большого количества исследований в области коморбидной патологии, ряд вопросов во взаимоотношениях между ХОБЛ и СД2 остается неясным. Например, не до конца определен источник хронического воспаления (легкие, жировая ткань при метаболическом синдроме). Также у данной группы пациентов не проводилась комплексная оценка нарушения микроциркуляции в паренхиме легких с применением современных радионуклидных методов исследования (однофотонная эмиссионная компьютерная томография). Особый интерес представляет возможность существования связи между уровнями цитокинов и рентгенологическими и функциональными изменениями в легких.

Цель исследования

Установить особенности клинической картины, цитокинового статуса, компьютерно-томографических характеристик, нарушений микроциркуляции легочной ткани по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии при сочетании ХОБЛ и СД2 для дальнейшего уточнения диагностики у пациентов с данной коморбидной патологией.

Задачи исследования

1. Определить уровни цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-17, IL-33, IFN- γ , TNF- α) в сыворотке крови в группах больных с ХОБЛ, с СД2, с сочетанием ХОБЛ и СД2, а также в контрольной группе, провести сравнительный анализ между группами.
2. Установить характер связей между уровнями цитокинов и функциональным состоянием бронхолегочной системы в обследуемых группах.
3. Сопоставить уровни цитокинов с лучевыми фенотипами ХОБЛ по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости.
4. Оценить место компьютерной томографии органов грудной полости и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких в диагностике больных с сочетанием ХОБЛ и СД2.

Научная новизна

1. Впервые установлены особенности ХОБЛ в сочетании с СД2 при комплексном обследовании (лабораторном, функциональном, лучевыми методами) по сравнению с группами ХОБЛ, СД2, группой контроля.
2. Впервые выявлены характеристики цитокинового статуса (IL-4, IL-6, IL-33), а также связи уровней цитокинов с функциональными и лучевыми показателями легких при сочетании ХОБЛ и СД2 по сравнению с группами ХОБЛ, СД2.
3. Впервые установлена связь между уровнями цитокинов и лучевыми фенотипами ХОБЛ у пациентов с ХОБЛ и СД2.
4. Впервые разработан алгоритм для включения мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких в план обследования пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Проведена оценка результатов комплексного обследования (клинического, лабораторного, функционального, лучевого) у пациентов с ХОБЛ и в сочетании ХОБЛ и СД2 с учетом степени тяжести ХОБЛ.
2. Разработан подход к комплексному обследованию, включающему исследование уровней цитокинов (IL-4, IL-6, IL-33) в сыворотке крови и интерпретацию выраженности цитокинового дисбаланса, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, что может служить дополнительным критерием к выбору терапевтической тактики.
3. Установлены взаимосвязи уровней цитокинов с показателями ФВД и результатами мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких, что может иметь практическое значение для оценки прогноза течения ХОБЛ у пациентов с сопутствующим СД2.
4. Разработан алгоритм диагностики пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 с включением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких

при повышении уровня IL-6 в сыворотке крови и при отсутствии выраженных эмфизематозных изменений по данным компьютерной томографии органов грудной полости.

Методология и методы исследования

Научная методология исследования была основана на системном подходе к изучаемой проблеме клинико-патогенетических особенностей, а также функциональных и лучевых проявлений ХОБЛ при сочетании с СД2 с последовательным применением методов научного познания. В диссертационном исследовании использовались общенаучные (наблюдение, измерение, сравнение) и статистические методы. Данная работа представляет собой одномоментное обсервационное исследование и включает в себя анализ и сравнение результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования в четырех группах пациентов (больные с ХОБЛ, больные с СД2, больные с сочетанием ХОБЛ и СД2, контрольная группа).

Положения, выносимые на защиту

1. ХОБЛ — это гетерогенное заболевание, характеризующееся разными функциональными особенностями, цитокиновым и клеточным профилем, рентгенологическими признаками, причем при сочетании с СД2 эти особенности модифицируются.
2. Терапия ингаляционными и системными глюкокортикостероидами, как при ХОБЛ, так и при сочетании ХОБЛ и СД2 влияет на цитокиновый профиль.
3. Для сочетания ХОБЛ и СД2 характерен лучевой бронхитический фенотип ХОБЛ с меньшей распространенностью эмфизематозных изменений, на формирование которого оказывает влияние нарушение цитокинового баланса.
4. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких является важным диагностическим методом в определении протяженности нарушений микроциркуляции у пациентов с ХОБЛ и СД2.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования определяется использованием современных методов сбора и обработки исходной информации, достаточным объемом выборки. Методы исследования и статистической обработки соответствуют поставленным задачам и обеспечивают обоснованность полученных результатов. Выводы диссертации аргументированы и логически следуют из результатов исследования.

Результаты диссертационной работы были представлены на Международной телеконференции «Современные стандарты анализа лучевых изображений и принципы построения заключения» (Санкт-Петербург, 2021 г.), IX Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2022» (Санкт-Петербург, 2022 г.), XXI Конгрессе терапевтов и врачей общей практики Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ (Санкт-Петербург, 2022 г.), Конгрессе терапевтов Северо-Западного

федерального округа «Диалоги о внутренней медицине» (Санкт-Петербург, 2023 г.), Санкт-Петербургском междисциплинарном конгрессе с международным участием «Ожирение, сахарный диабет и коморбидные заболевания» (Санкт-Петербург, 2023 г.). Работа удостоена диплома I степени на IX Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2022» (секция «Терапия»).

Результаты настоящего исследования внедрены в учебную работу кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (акт внедрения № 510 от 2022г.), в практику учебной работы кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (акт внедрения № 511 от 2022 г.), в практику лечебной работы НИИ Ревматологии и аллергологии НКИЦ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (акт внедрения № 518 от 2022 г.).

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций.

Личный вклад автора в исследовании

Автором были определены цели и задачи исследования, проведен сбор информации по теме исследования, осуществлен подбор пациентов. Автор участвовал в организации проведения инструментального обследования пациентов (исследование ФВД, компьютерная томография органов грудной полости, однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких), непосредственно проводил исследование уровней цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-17, IL-33, IFN- γ , TNF- α) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, проводил анализ протяженности эмфизематозных изменений в легочной ткани с помощью программ обработки компьютерно-томографического изображения. Автором работы лично создана база данных, проведен статистический анализ результатов, на основании которых сформулированы выводы и практические рекомендации. Акт проверки первичной документации от 17.04.2023.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 199 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа содержит 85 таблиц и 16 рисунков. Список литературы включает 198 источников, из них 56 отечественных и 142 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследования

Базой проведения научного исследования является ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой, НИИ ревматологии и иммунологии, отделение лабораторной диагностики, отделение клинической микробиологии, отделение функциональной диагностики №2, отделение рентгеновской компьютерной томографии №2, отделение радиологии).

Были выделены следующие группы пациентов: ХОБЛ (72 человека), СД2 (48 человек), ХОБЛ в сочетании с СД2 (57 человек), контрольная группа (практически здоровые лица, 30 человек. Критерии включения в исследование представляют следующие положения: а) возраст от 18 до 75 лет; б) подписанное информированное добровольное согласие, одобренное локальным этическим комитетом; в) диагнозы ХОБЛ и СД2, установленные в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Критерии исключения составляли: а) сопутствующее заболевание органов дыхания (бронхиальная астма, пневмония, пневмоторакс, идиопатический легочный фиброз и др.), в том числе наличие острой респираторной инфекции; б) наличие или планирование беременности, необходимость лактации; в) наличие значимой декомпенсированной сопутствующей патологии, онкологических и иммуновоспалительных заболеваний. Контрольную группу составляли практически здоровые лица без отягощенного аллергологического анамнеза, отягощенной наследственности по каким-либо заболеваниям, не имеющие хронической патологии, не переносившие острой респираторной вирусной инфекции в течение четырех предшествовавших исследованию недель.

Физикальное обследование выполнялось согласно общепринятым правилам. Клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мокроты, общий анализ мочи, исследование уровней гликированного гемоглобина (HbA1) проводились в отделении лабораторной диагностики, отделении клинической микробиологии. Определение концентрации цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-17, IL-33, IFN- γ , TNF- α) проводилось методом иммуноферментного анализа (наборы ООО «Цитокин», РФ, «Cloud-Clone Corp.», КНР) на спектрофотометре StatFax 303Plus (Awareness Technology, Inc, США) с длиной волны 450 нм с построением калибровочной кривой «от точки к точке».

Исследование ФВД проводилось на отделении функциональной диагностики №2 и включало спирометрию с выполнением бронхолитического теста (аппарат MasterScreen SN5112116, CareFusion 234 GmbH, Германия), общую плетизмографию, оценку диффузионной способности легких при задержке дыхания (аппарат MasterScreen Body/Diff, CareFusion 234 GmbH, Германия), исследование газов крови и показателей кислотно-основного состояния (радиометр BMS-Mk2 Blood micro).

Компьютерная томография органов грудной полости выполнялась на аппаратах Optima 660 GE, Optima 540 (General Electric, США). Исследование проводилось в краниокаудальном направлении с шагом спирали (pitch) 1–1,4,

коллимация 1,25 мм и менее, интервалом реконструкции 0,5–0,9 мм. После выполнения нативного сканирования в положении пациента лежа с руками за головой, без наклона гентри, а также применения функциональной методики (в моменты задержки дыхания при завершеном вдохе и выдохе) у всех пациентов оценивались изменения в легочной ткани и бронхах. Оценка распределения протяженности эмфизематозной перестройки проводилась с помощью программ обработки изображения на рабочих станциях AW SERVER 2.0, AW SERVER 3.4 (General Electric, США) с выделением цветом и количественной оценкой объема легочной ткани с плотностью меньше -930 HU.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких проводилась на двухдетекторной гамма-камере Forte (Philips, США). В положении сидя пациенту внутривенно вводился радиофармацевтический препарат — макроагрегаты альбумина, меченные гамма-излучающим радионуклидом ($Tc\ 99m$) в дозе 1–1,5 мБк на 1 кг массы тела. Исследование проводилось в положении пациента лежа в режиме Total Body. Продолжительность исследования составляла 10–12 минут по программе Lung Spect, в положении детекторов 180° , орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 с на 1 угол. Проводилась оценка распределения радиофармацевтического препарата в легких и наличие диффузных и локальных нарушений микроциркуляции.

При проведении лучевых методов диагностики соблюдались требования радиационной безопасности. В среднем, лучевая нагрузка при проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии составляла от 2,2 мЗв до 3,7 мЗв на органы грудной полости и 0,15 мЗв на все тело. При проведении компьютерной томографии органов грудной полости средняя эффективная доза при составляла $2,9 \pm 0,9$ мЗв.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи стандартных пакетов IBM SPSS Statistics для Windows (версия 26.0).

Методологическая схема диссертационного исследования представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 — Методологическая схема исследования

Для решения поставленных в диссертационной работе задач проведено

обследование 207 человек. В группу ХОБЛ вошли 54 (75,0 %) мужчины и 18 (25,0 %) женщин, средний возраст пациентов в группе составлял $63,6 \pm 7,8$ лет. Группу пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 составляли 34 (59,6 %) мужчины и 23 женщины (40,4 %), средний возраст больных — $63,6 \pm 8,8$ лет. Группу пациентов с СД2 составляли 29 (60,4 %) мужчин и 19 (39,6 %) женщин, средний возраст больных — $66,9 \pm 7,2$ лет. В контрольную группу вошли 9 (30,0 %) мужчин и 21 (70,0 %) женщина, средний возраст пациентов — $37,3 \pm 14,1$ лет. Общие клинические характеристики пациентов в обследованных группах отображены в таблице 1.

Таблица 1 — Общая характеристика пациентов

Признак	Контроль	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2
Длительность ХОБЛ, лет	–	5,0 (2,0–10,0)	7,0 (3,0–11,0)	–
Длительность СД2, лет	–	–	7,0 (2,0–10,0)	9,0 (4,3–16,5)
Индекс массы тела, кг/м ²	$25,60 \pm 5,03$	$26,29 \pm 5,31$	$34,32 \pm 7,44$	$32,64 \pm 6,34$
Индекс курильщика, пачка-лет	0,0 (0,0–0,0)	40,0 (21,1–52,8)	32,5 (21,8–45,3)	0,0 (0,0–3,0)
Примечание — Указаны $M \pm \sigma$, M_e (Q1–Q3).				

Основные характеристики течения ХОБЛ, а также осложнений у пациентов в группах ХОБЛ и сочетания ХОБЛ и СД2 представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Характеристики течения ХОБЛ

Параметр		ХОБЛ	ХОБЛ+СД2
Тяжесть	Легкая	8 (1,11 %)	14 (24,6 %)
	Средняя	34 (47,2 %)	20 (35,1 %)
	Тяжелая	21 (29,2 %)	17 (29,8 %)
	Крайне тяжелая	9 (12,5 %)	6 (10,5 %)
Клиническая группа	A	4 (5,5 %)	10 (17,5 %)
	B	33 (45,8 %)	22 (38,6 %)
	C	6 (8,3 %)	0 (0 %)
	D	29 (40,3 %)	25 (43,9 %)
Фаза	Стабильное течение	25 (34,7 %)	22 (38,6 %)
	Обострение	47 (65,3 %)	35 (61,4 %)
Дыхательная недостаточность	1 ст.	28 (38,8 %)	10 (17,5 %)
	2 ст.	28 (38,8 %)	23 (40,4 %)
	3 ст.	1 (1,4 %)	1 (1,8 %)
Легочная гипертензия		29 (40,3 %)	23 (40,4 %)
Хроническое легочное сердце		37 (51,4 %)	26 (45,6 %)

Наличие профессиональных вредностей отмечалось у 30 (41,7 %) пациентов с ХОБЛ, 22 (38,4 %) пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, 17 (35,4 %) пациентов с СД2. Распространенность сопутствующей патологии в обследованных группах отображена в таблице 3.

Таблица 3 — Распространенность сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2
Гипертоническая болезнь	57 (79,1 %)	38 (66,6 %)	43 (89,6 %)
Ишемическая болезнь сердца	31(43,1 %)	30 (52,6 %)	19 (39,6 %)
Хроническая сердечная недостаточность	25 (34,7 %)	32 (56,1 %)	27 (56,3 %)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	56 (77,8 %)	42 (73,7 %)	34 (70,8 %)
Заболевания щитовидной железы	7 (9,7 %)	12 (21,1 %)	19 (39,6 %)
Остеопороз и остеопения	15 (20,8 %)	4 (7,0 %)	6 (12,5 %)
Заболевания ЛОР-органов	7 (9,7 %)	4 (7,0 %)	7 (15,8 %)

Основные показатели клинического и биохимического анализов крови в обследованных группах обобщены в таблице 4.

Таблица 4 — Показатели клинического и биохимического анализов крови

Показатель	Контроль	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2	p-value
Нейтрофилы, 10 ⁹ /мл	3,5 (2,2–3,9)	5,1 (3,9–7,5)	5,0 (3,8–6,2)	3,4 (2,5–4,5)	<0,001*
Лимфоциты, 10 ⁹ /мл	2,1 (1,7–2,5)	1,8 (1,4–2,1)	1,9 (1,7–2,3)	1,9 (1,5–2,3)	0,398
Моноциты, 10 ⁹ /мл	0,48 (0,37–0,51)	0,67 (0,55–0,85)	0,58 (0,40–0,80)	0,51 (0,37–0,61)	<0,001*
Базофилы, 10 ⁹ /мл	0,03 (0,21–0,05)	0,31 (0,01–0,05)	0,04 (0,02–0,05)	0,04 (0,03–0,05)	0,509
Эозинофилы, 10 ⁹ /мл	0,11 (0,09–0,16)	0,13 (0,01–0,26)	0,11 (0,01–0,26)	0,15 (0,94–0,18)	0,855
СРБ, мг/л	0,5 (0,3–1,1)	3,8 (3,0–15,0)	5,8 (2,8–16,7)	2,9 (0,9–3,2)	<0,001*
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,9–5,5)	5,4 (4,8–6,3)	7,5 (5,8–9,8)	6,8 (6,0–9,3)	<0,001*
НЬА1с, %	–	5,7 (5,3–5,8)	6,6 (6,1–7,2)	7,0 (6,1–7,7)	<0,001*
Примечание — указаны Ме (Q1–Q3), применен критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони. Статистически значимые различия отмечены знаком *.					

Показатели ФВД среди пациентов в обследованных группах приведены в таблице 5.

Таблица 5 — Показатели ФВД в обследованных группах

Показатель	Контроль	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2	p-value
ЖЕЛ после пробы, %	108 (99–128)	91 (81–103)##	83 (67–105)###	109 (101–128)	<0,001
ОФВ ₁ после пробы, %	108 (101–120)	60 (44–84)##	67 (42–89)###	108 (101–118)	<0,001
ОФВ ₁ /ЖЕЛ после пробы, %	83 (74–87)*, **	53 (38–65)##	62 (47–71)###	78 (74–81)	<0,001
СОС _{25–75} выд после пробы, %	90 (75–109)	20 (12–32)##	28 (9–39)###	67 (55–89)	<0,001
ОЕЛ после пробы, %	101 (92–106)	113 (102–125)	109 (96–119)	103 (96–118)	0,227
ФОЕ после пробы, %	100 (84–119)	125 (102–163) ##	116 (102–146) ###	94 (85–105)	<0,001
DL _{CO} , %	83 (72–90)	62 (45–83)	58 (30–82)	71 (66–92)	0,103

Примечания — Указаны Ме (Q1–Q3), использован критерий Краскела-Уоллиса. Статистически значимые различия отмечены знаками: * между группой ХОБЛ и контрольной группой, ** между группой ХОБЛ+СД2 и контрольной группой, ## между группой ХОБЛ и группой СД2, ### между группой СД2 и группой с сочетанием ХОБЛ и СД2.

Результаты исследования

Результаты анализируемых нами уровней цитокинов приведены в обобщающей таблице 6 для систематизации сформированных представлений.

Таблица 6 — Динамика уровней цитокинов в обследованных группах

Показатель	Контроль	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2
IL-1 β	N	N	N/↑	N/↑
IL-4	N	↑*	↑	↑
IL-6	N	↑*	↑*	↑
IL-17	N	↑	↑	↑
IL-33	N	↓	↓	↓
IFN- γ	N	↑	N/↑	↑
TNF- α	N	↑	↑	N

Примечание — ↓ – снижение концентрации по сравнению с контрольной группой; ↑ – повышение концентрации по сравнению с контрольной группой; N – нормальные значения концентрации, соответствующие контрольной группе; * – статистически значимые различия.

Как видно, по данным таблицы 6, цитокиновый профиль у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 имеет во многом схожие черты с группами ХОБЛ и СД2.

При анализе цитокинового спектра уровни IL-4 составляли в контрольной группе 0,88 (0,55–1,37) пг/мл, в группе ХОБЛ — 3,46 (0,01–11,72) пг/мл, в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 — 2,69 (0,01–6,09) пг/мл, в группе СД2 — 1,61 (0,01–

6,29) пг/мл, при этом значимые различия определялись между группой ХОБЛ и контрольной группой ($p = 0,036$). Интерес представляют выявленные нами различия уровней ИЛ-4 в зависимости от количества моноцитов периферической крови (Рисунок 2).



Рисунок 2 — Концентрация ИЛ-4 в зависимости от уровня моноцитов

Среди пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 уровень ИЛ-4 был выше у пациентов с моноцитозом по сравнению с пациентами с нормальным уровнем моноцитов. При этом у пациентов с СД2, подобных различий не отмечалось. Данные результаты могут быть обусловлены ролью ИЛ-4 как модулятора экспрессии поверхностных антигенов моноцитов (Rupert J. et al., 1991). В группе ХОБЛ уровни ИЛ-4 выше 10 пг/мл определялись у пациентов с высоким уровнем эозинофилов ($p = 0,041$), в то время как у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 подобных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

При анализе функционального состояния бронхолегочной функции в обследованных группах были выявлены различия показателей ФВД при разных уровнях ИЛ-4. В группе ХОБЛ при превышении порогового уровня ИЛ-4, равного 5 пг/мл, определялось значимое повышение ряда показателей ФВД, в частности, жизненной емкости легких (ЖЕЛ) ($p = 0,027$), общей емкости легких (ОЕЛ) ($p = 0,045$), емкости вдоха ($E_{вд}$) ($p = 0,034$) снижение сопротивления дыхательных путей (R_{aw}) ($p = 0,034$), а также диффузионной способности легких ($p = 0,011$), что, возможно, является отражением противовоспалительного действия цитокина.

У пациентов с СД2 повышение таких скоростных показателей ФВД, как максимальная объемная скорость ($МОС_{50_{выд}}$) ($p = 0,013$), $МОС_{75_{выд}}$ ($p = 0,019$), средняя объемная скорость ($СОС_{25-75_{выд}}$) ($p = 0,037$), $ОФВ_1/ЖЕЛ$ ($p = 0,010$), отмечалось при аналогичном пороговом значении ИЛ-4.

При этом, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 при превышении концентрации ИЛ-4, равной 5 пг/мл, не отмечалось улучшения показателей ФВД. Однако, при превышении порогового значения уровня ИЛ-4, равного 10 пг/мл, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 отмечается достоверное повышение таких показателей ФВД, как $ОФВ_1/ЖЕЛ$ ($p = 0,023$), $ОФВ_1$ ($p = 0,021$), пиковая объемная скорость ($ПОС_{выд}$) ($p = 0,039$), $МОС_{50_{выд}}$ ($p = 0,010$), $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ($p = 0,014$), что, возможно, отображает наличие резистентности к ИЛ-4 и необходимость более высоких уровней ИЛ-4 для реализации противовоспалительного эффекта у

пациентов данной группы.

При анализе уровней IL-4 в контексте проводимой терапии у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 отсутствовали значимые различия между группами, однако при проведении корреляционного анализа были выявлены некоторые закономерности. У пациентов с ХОБЛ отмечалась значимая положительная корреляционная связь ($r = 0,429$, $p = 0,047$, $n = 22$) между уровнем IL-4 и суточной дозой ингаляционного глюкокортикостероида, доставленной через небулайзер.

В группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 подобной связи не выявлено ($r = 0,058$, $p = 0,865$, $n = 11$), однако отмечалась положительная корреляция между уровнем IL-4 и первоначальной дозой системных глюкокортикостероидов ($r = 0,607$, $p = 0,028$, $n = 13$). В группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 уровни IL-4 у пациентов, не получавших системные глюкокортикостероиды, были значимо ниже ($p = 0,038$), чем у пациентов, которые получали системные глюкокортикостероиды, и составляли 0,70 (0,11–2,44) пг/мл и 4,57 (2,3–11,76) пг/мл соответственно. Кроме того, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, находящихся на момент забора крови в стационаре более двух дней, также отмечалась достоверная положительная корреляционная связь между уровнем IL-4 и суточной дозой доставляемого через небулайзер ингаляционного глюкокортикостероида ($r = 0,613$, $p = 0,034$, $n = 12$).

В отношении IL-6, который является цитокином с преимущественным провоспалительным эффектом по результату корреляционного анализа между уровнем IL-6 и длительностью течения ХОБЛ (в годах) нами были выявлены значимые отрицательные корреляционные связи в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 ($r = -0,373$; $p = 0,033$) и не значимые — в группе ХОБЛ ($r = -0,057$; $p = 0,730$). Кроме того, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 уровни IL-6 значимо различались ($p = 0,031$) в подгруппах в зависимости от диагноза, который был установлен первым. Так пациенты с СД2, у которых впоследствии развилась ХОБЛ, характеризовались более высокими уровнями IL-6, чем пациенты с ХОБЛ, у которых в дальнейшем возник СД2, что, вероятно связано с небольшой продолжительностью ХОБЛ у пациентов с предшествовавшим СД2. Медианы уровня IL-6 рассматриваемых подгрупп составляли 4,12 (0,00–14,64) и 0,00 (0,00–0,24) пг/мл, соответственно.

При анализе проводимой терапии в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 отмечалась значимая положительная корреляционная связь между уровнем IL-6 и полученной дозой дексаметазона ($r = 0,802$, $p = 0,03$). При сравнении уровней IL-6 между пациентами, получавшими и не получавшими небулайзерную терапию будесонидом, в группе ХОБЛ уровень IL-6 был значимо выше у пациентов не получавших данную терапию ($p = 0,046$), медиана IL-6 составляла 4,14 (0,01–14,25) и 0,01 (0,01–2,50) пг/мл, соответственно. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 подобных различий выявлено не было ($p = 0,676$).

В отношении IL-33 было выявлено снижение уровней IL-33 в сыворотке крови в следующей последовательности: контрольная группа → СД2 → ХОБЛ+СД2 → ХОБЛ (10,76 → 8,07 → 1,68 → 0,01 пг/мл). При длительности ХОБЛ менее 5 лет

уровни IL-33 были значимо выше ($p = 0,016$) у пациентов с сопутствующим СД2, чем в группе пациентов с ХОБЛ, медиана уровня IL-33 составляла 9,79 (0,47–30,76) пг/мл и 0,01 (0,01–4,34) пг/мл, соответственно.

Выявленные нами у пациентов с ХОБЛ значимые отрицательные корреляционные связи между уровнем HbA1c и скоростными показателями ФВД, такими как ОФВ₁ ($r = -0,621$, $p = 0,041$), ПОС_{выд} ($r = -0,671$, $p = 0,024$), МОС_{50выд} ($r = -0,651$, $p = 0,030$), индексом Тиффно ($r = -0,699$, $p = 0,017$), могут указывать на влияние процессов гликирования на функциональные показатели легких, даже в отсутствии сахарного диабета.

По результатам корреляционного анализа между уровнем С-реактивного белка и показателями ФВД в обследованных группах больных также определялись достоверные отрицательные корреляционные связи во всех группах, что может отражать усиление вентиляционных нарушений на фоне нарастания выраженности системного воспаления (Таблица 7).

Таблица 7 — Корреляционный анализ между уровнем С-реактивного белка и показателями ФВД

Показатель	ХОБЛ, n = 58	ХОБЛ+СД2, n = 36	СД2, n = 41
ЖЕЛ до пробы, л	$r = -0,263$, $p = 0,046^*$	$r = -0,559$, $p < 0,001^*$	$r = -0,056$, $p = 0,775$
ЖЕЛ до пробы, %	$r = -0,559$, $p < 0,001^*$	$r = -0,203$, $p = 0,140$	$r = -0,325$, $p = 0,038^*$
РО _{выд} после пробы, л	$r = -0,304$, $p = 0,029^*$	$r = -0,398$, $p = 0,027^*$	$r = -0,498$, $p = 0,022^*$
ОФВ ₁ до пробы, %	$r = -0,317$, $p = 0,015^*$	$r = -0,356$, $p = 0,033^*$	$r = -0,118$, $p = 0,424$
ОФВ ₁ после пробы, %	$r = -0,321$, $p = 0,012^*$	$r = -0,188$, $p = 0,169$	$r = -0,323$, $p = 0,039^*$
ОФВ ₁ /ЖЕЛ после пробы	$r = -0,282$, $p = 0,032^*$	$r = -0,062$, $p = 0,654$	$r = 0,307$, $p = 0,034^*$
ОЕЛ до пробы, л	$r = -0,559$, $p < 0,001^*$	$r = -0,197$, $p = 0,210$	$r = -0,004$, $p = 0,982$
Примечание — Использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

По результатам компьютерной томографии органов грудной полости и результатам ФВД все пациенты с ХОБЛ были разделены на лучевые субтипы в соответствии с классификацией Lee J.-H. и соавт. Преимущественно эмфизематозный вариант встречался у 11 (16,2 %) пациентов с ХОБЛ и не встречался у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2. Легкий смешанный вариант наиболее часто встречался в обеих группах: у 38 (55,9 %) пациентов с ХОБЛ и 43 (78,2 %) пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2. Тяжелый смешанный вариант был выявлен у 16 (23,5 %) больных ХОБЛ и 5 (9,1 %) больных ХОБЛ с сопутствующим СД2. Преимущественно бронхитический вариант определялся у 3

(4,4 %) больных ХОБЛ и 7 (12,7 %) больных ХОБЛ в сочетании с СД2.

Также были проанализированы виды эмфизематозных изменений в обследованных группах (Таблица 8).

Таблица 8 — Встречаемость разных видов эмфизематозной перестройки

Вид эмфиземы	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	СД2	p-value
Центриацинарная	62 (91,2 %)	32 (84,2 %)	30 (81,1 %)	0,297
Панлобулярная	40 (58,8 %)	13 (37,1 %)	4 (10,8 %)	<0,001*
Парасептальная	37 (54,4 %)	18 (52,9 %)	5 (13,5 %)	<0,001*
Перицикатрическая	3 (4,4 %)	2 (6,3 %)	0 (0 %)	0,360

Примечание — Указано количество больных, применен точный критерий Фишера.

Как видно из таблицы 8, распространенность центриацинарной эмфиземы достоверно не различалась во всех группах. В группе с ХОБЛ более часто встречались панлобулярная и парасептальная эмфизема, в группе СД2 – эти изменения были выявлены достоверно реже, а группа с сочетанием ХОБЛ и СД2 занимала промежуточное положение. Крайне редко во всех группах наблюдалась перицикатрическая эмфизема. Дополнительно нами проводилась оценка протяженности эмфизематозной перестройки легочной ткани в обследованных группах больных (Рисунок 3).

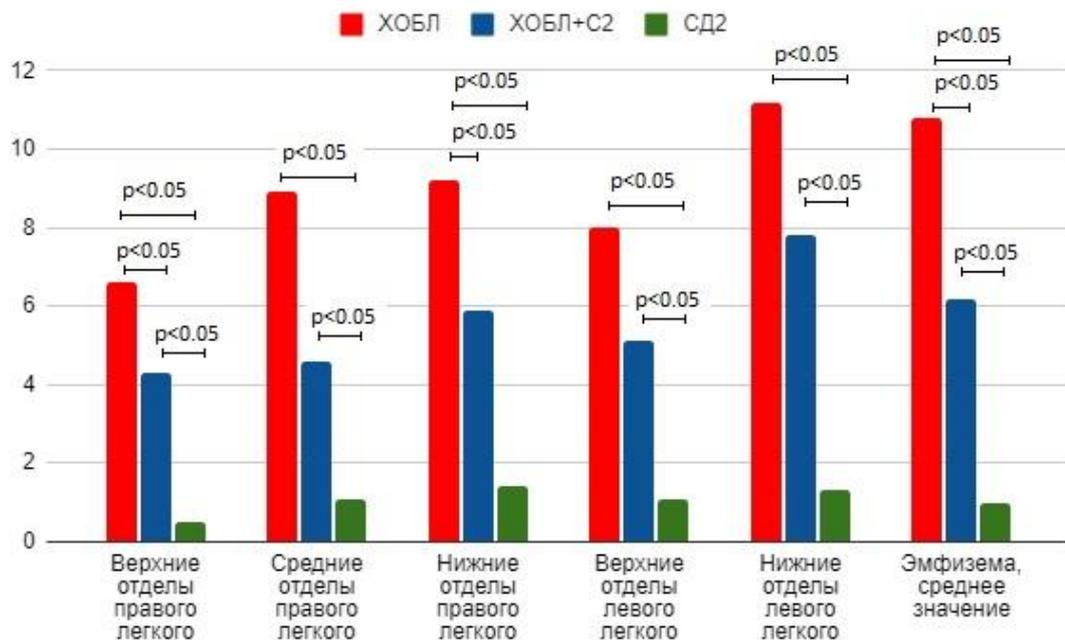


Рисунок 3 — Процент эмфизематозной перестройки легочной ткани

Примечание — Использован критерий Шапиро-Уилка, указаны Ме, применен критерий Краскела-Уоллиса с поправкой на множественность сравнений (критерий Бонферони).

Исходя из полученных данных видно, что у пациентов с СД2 выявлена минимальная эмфизематозная перестройка преимущественно за счет центриацинарной эмфиземы, которая встречается у пациентов в пожилом возрасте. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 отмечается достоверно более

низкий процент эмфизематозной перестройки по сравнению с ХОБЛ, что согласуется с литературными данными о меньшей распространенности эмфизематозного фенотипа ХОБЛ в данной группе пациентов (Hersh C.P. et al., 2014).

Представляют интерес полученные нами данные о различиях уровней цитокинов сыворотки крови у пациентов с разными типами эмфизематозной перестройки легочной ткани. Так, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 статистически значимо более высокие уровни IL-6 отмечались у пациентов с преимущественной локализацией эмфизематозных изменений в верхних отделах легких ($p = 0,026$), в то время как уровни TNF- α были значимо выше у пациентов с преимущественной локализацией эмфизематозных изменений в нижних отделах легких ($p = 0,022$), и более низкие уровни TNF- α отмечались при диффузной эмфизематозной перестройке легочной ткани ($p = 0,031$). У пациентов в группе ХОБЛ и группе СД2 отмечалась аналогичная тенденция, однако достоверных различий не было получено.

Определялась значимая положительная корреляционная связь между протяженностью эмфизематозной перестройки легких и уровнем TNF- α ($r = 0,338$, $p = 0,047$, $n = 35$) у пациентов с ХОБЛ, с уровнем IL-33 ($r = 0,575$, $p = 0,040$, $n = 13$) у пациентов с СД2, а у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 протяженность эмфизематозных изменений отрицательно коррелировала с уровнем IFN- γ в сыворотке крови ($r = -0,397$, $p = 0,036$, $n = 28$). Между уровнями TNF- α и протяженностью эмфизематозной перестройки была выявлена значимая положительная корреляционная связь ($r = 0,338$, $p = 0,047$, $n = 35$), которая не прослеживалась в других группах, может указывать на вклад TNF- α в развитии эмфизематозного фенотипа ХОБЛ, который чаще встречается у пациентов с ХОБЛ.

Уровни IL-33 положительно коррелировали с протяженностью эмфиземы у пациентов с СД2 ($r = 0,575$, $p = 0,040$, $n = 13$). В то же время, между уровнями IFN- γ и распространенностью эмфизематозных изменений прослеживаются значимые положительные корреляционные связи ($r = -0,397$, $p = 0,036$, $n = 28$) только в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2, что представляет интерес в связи с провоспалительными эффектами IFN- γ и его ролью в патогенезе ХОБЛ.

Учитывая особенности компьютерно-томографической и сцинтиграфической картины у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, а также наличия сведений в пользу нарушений микроциркуляции, в частности в результате микроангиопатии в данной группе пациентов, нами был разработан алгоритм лучевого исследования у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, который представлен на рисунке 4. Пациентам на первом этапе проводится определение уровня IL-6 в сыворотке крови, при повышении которого рекомендовано выполнение компьютерной томографии органов грудной полости. Далее, в случае выявления минимальной эмфизематозной перестройки легких рекомендуется дополнить план лучевого обследования проведением однофотонной эмиссионной компьютерной томографией легких для выявления дефектов перфузии и степени нарушений кровотока легочной ткани.

**Алгоритм проведения лучевых методов обследования
легких у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД2**



Рисунок 4 — Алгоритм проведения лучевых методов обследования легких у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД2

Дополнительно нами были проанализированы результаты комплексного (лабораторного, функционального, лучевого) обследования пациентов с ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 при разной степени тяжести течения ХОБЛ для выявления возможного вклада СД2 в течение бронхообструктивной патологии. Следует отметить, что различия между этими группами определялись при разных степенях тяжести ХОБЛ. Так, в таблице 9 обобщены особенности обследования пациентов с легким течением ХОБЛ в рассматриваемых группах.

Таблица 9 — Особенности результатов обследования у пациентов с легким течением ХОБЛ

Показатель	ХОБЛ, n = 5	ХОБЛ+СД2, n = 12	p-value
Индекс массы тела, кг/м ²	27,4 ± 1,4	35,6 ± 6,0	0,001*
ЖЕЛ после пробы, л	5,2 (4,1–5,8)	3,7 (2,9–4,4)	0,026*
ПОС _{выд} до пробы, л/с	9,4 ± 1,5	7,0 ± 1,6	0,010*
ОЕЛ до пробы, л	8,0 (6,4–8,9)	5,3 (4,6–7,6)	0,012*
Е _{вд} после пробы, л	3,9 ± 0,6	2,9 ± 0,6	0,028*
ООЛ после пробы, л	2,9 ± 0,4	2,2 ± 0,6	0,040*
Raw _{выд} после пробы	2,0 ± 0,6	3,8 ± 2,0	0,040*

Примечание — Указаны $M \pm \sigma$, Me (Q1–Q3), применен критерий Манна-Уитни, критерий Стьюдента. Статистически значимые различия отмечены знаком *.

Как следует из таблицы 9 у пациентов с легким течением ХОБЛ значимо ниже были как скоростные (ПОС_{выд}), так и объемные показатели (ЖЕЛ, остаточный объем легких (ООЛ), ОЕЛ) бронхолегочной функции, а также повышено Raw у пациентов с сопутствующим СД2 по сравнению с группой ХОБЛ. Таким образом, уже при легком течении ХОБЛ не исключается вклад СД2 в функциональное состояние бронхолегочной системы.

Особенности результатов обследования у пациентов со средней степенью тяжести ХОБЛ отображены в таблице 10.

Таблица 10 — Особенности результатов обследования у пациентов ХОБЛ средней степени тяжести

Показатель	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	p-value
Индекс массы тела, кг/м ²	27,2 (22,9–30,6), n = 39	31,1 (29,0–31,1), n = 33	<0,001*
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	79,2 ± 14,7, n = 38	67,3 ± 20,9, n = 35	0,006*
RO _{выд} после пробы, л	0,9 (0,8–1,1), n = 37	0,4 (0,3–0,8), n = 27	0,002*
ОФВ ₁ /ЖЕЛ после пробы	60,4 ± 11,8, n = 39	66,9 ± 9,8, n = 30	0,016*
Raw _{выд} до пробы	4,2 (2,9–6,1), n = 36	5,4 (4,3–8,7), n = 18	0,026*
МОС _{75выд} после пробы	1,3 (0,8–2,3), n = 39	1,5 (1,1–2,4), n = 30	0,030*
Эмфизема легких, %	5,2 (2,0–11,0), n = 30	2,1 (0,4–5,8), n = 24	0,018*
Примечание — Указаны M ± σ, Me (Q1–Q3), применены критерий Манна-Уитни, критерий Стьюдента. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Таким образом, среди пациентов со средней степени тяжести ХОБЛ в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 по сравнению с ХОБЛ отмечались значимо более высокий индекс массы тела, и низкая скорость клубочковой фильтрации, в отношении функциональных показателей определялась разнонаправленная динамика (снижение RO_{выд}, и повышение ОФВ₁/ЖЕЛ, Raw_{выд}, МОС_{75выд}). Следует отметить, что на данном этапе проявляются структурные различия, которые заключаются в меньшей протяженности эмфизематозной перестройки легких у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 по сравнению с группой ХОБЛ по данным компьютерной томографии.

Особенности результатов обследования пациентов с тяжелым течением ХОБЛ представлены в таблице 11. По данным анамнеза в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 достоверно чаще встречались ишемическая болезнь сердца (p = 0,003), хроническая болезнь почек (p = 0,030).

Таблица 11 — Особенности результатов обследования у пациентов тяжелым течением ХОБЛ

Показатель	ХОБЛ	ХОБЛ+СД2	p-value
Индекс массы тела, кг/м ²	25,6 ± 4,3, n = 32	33,9 ± 5,5, n = 25	<0,001*
ЛПНП, ммоль/л	0,5 (0,4–0,8), n = 12	0,7 (0,5–1,1), n = 11	0,018*
Толщина миокарда передней стенки правого желудочка, мм	5,1 ± 0,8, n = 21	5,6 ± 0,3, n = 10	0,039*
RO _{выд} после пробы, л	0,7 ± 0,4, n = 39	0,4 ± 0,3, n = 20	0,012*
Эмфизема легких, %	24,6 (9,2–38,2), n = 26	5,9 (3,7–20,9), n = 17	0,033*
Примечание — Указаны M ± σ, Me (Q1–Q3), применены критерий Манна-Уитни, критерий Стьюдента. Статистически значимые различия отмечены знаком *.			

Как видно из данных таблицы 11, у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ при сочетании с СД2 по сравнению с группой ХОБЛ отмечается достоверно меньшая протяженность эмфизематозной перестройки легких по данным компьютерной томографии, бóльшая толщина миокарда передней стенки правого желудочка по данным эхокардиографии, в то время как изменения по данным ФВД между группами сглаживаются (определяются достоверные различия только $PO_{\text{выд}}$).

При этом при рассмотрении крайне тяжелого течения ХОБЛ различий между группами ХОБЛ и сочетанием ХОБЛ и СД2 в отношении показателей ФВД не было выявлено ($p > 0,05$), но сохранялись значимые различия в протяженности эмфизематозной перестройки легких, преимущественно правого легкого ($p = 0,017$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании литературных данных и полученных результатов диссертационной работы можно сделать вывод о гетерогенности ХОБЛ и присутствии значимых различий среди подгрупп и фенотипов, в основе которых могут лежать молекулярно-биологические особенности, в частности цитокиновый дисбаланс и системное воспаление. Возникающие при сочетании ХОБЛ и СД2 порочные круги патогенеза со временем могут способствовать нарастанию метаболических нарушений и утяжелению течения заболеваний. Нам представляется, что данное взаимодействие может рассматриваться в рамках иммуно-метаболического континуума (Рисунок 5).



Рисунок 5 — Схема иммуно-метаболического континуума при сочетании ХОБЛ и СД2

Таким образом, взаимодействие между ХОБЛ и СД2 можно обобщить в виде одновременного существования ряда уровней, которые тесно связаны друг с другом:

1. Патохимический — изменения, возникающие на молекулярном уровне и характеризующиеся дисбалансом цитокинов, адипокинов и других медиаторов воспаления, а также соотношением популяций клеток-эффекторов. Изменения на данном уровне кратковременны, поскольку определяются непродолжительным временем существования молекул, а также подвержены значительным колебаниям, обусловленными сложным взаимодействием их друг с другом и факторами внешней среды. Однако при длительном поддержании воспаления эти изменения находят отражение на других уровнях.
2. Патофизиологический — изменения на клиническом уровне (выраженность клинических симптомов, особенности течения заболевания, функциональные нарушения бронхолегочной системы, признаки нарушений микроциркуляции). На данном уровне изменения состояния характеризуются большей продолжительностью во времени и меньшей частотой колебаний (например, фазы обострения и ремиссии заболевания, компенсация и декомпенсация СД2).
3. Патоморфологический — развернутая клиническая картина каждого из заболеваний с формированием необратимых органических изменений в разных органах и осложнениях. Представляет собой более статичные изменения, мало подверженные обратному развитию, которые могут быть определены с помощью разных методов, в т.ч. визуализирующих (например, мультиспиральная компьютерная томография).

ВЫВОДЫ

1. Уровни IL-4 повышены в группе ХОБЛ по сравнению с контрольной группой, а также в подгруппе ХОБЛ с высоким содержанием моноцитов и эозинофилов; в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 — у пациентов с высоким содержанием моноцитов, у пациентов с морбидным ожирением. Установлены значимые прямые (положительные) связи между уровнями IL-4 и дозой ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с ХОБЛ, а также дозой системных глюкокортикостероидов у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, что косвенно может свидетельствовать о противовоспалительных эффектах IL-4.
2. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 уровни IL-6 были ниже при длительном течении ХОБЛ, а также, в случае, когда развитие ХОБЛ предшествовало СД2, что, вероятно, свидетельствует о снижении активности воспалительного процесса и развитии ремоделирования в дыхательных путях при длительном течении ХОБЛ. В группе ХОБЛ у пациентов, получавших небулайзерную терапию будесонидом, уровни IL-6 были ниже по сравнению с пациентами, не получавшими небулайзерную терапию будесонидом, в то время как у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 не было выявлено

аналогичных различий, что, вероятно, может указывать на разный характер воспаления в группах.

3. В группе ХОБЛ при превышении порогового значения IL-4 (5 пг/мл) отмечалось повышение скоростных и объемных показателей ФВД, а также диффузионной способности легких. В группе СД2 при превышении порогового значения IL-4 (5 пг/мл) отмечалось повышение скоростных показателей бронхолегочной функции. В группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 аналогичное пороговое значение IL-4 составляло 10 пг/мл, что по-видимому, подтверждает потенцирование воспаления в данной группе пациентов, что требует усиления противовоспалительных механизмов.
4. Пациенты с сочетанием ХОБЛ и СД2 различаются по морфологическим признакам поражения легочной ткани, при этом лучевой бронхитический тип ХОБЛ достоверно ассоциирован с высокими уровнями IL-6 и IL-33, что может быть связано с активностью воспалительных процессов в бронхиальном дереве.
5. Изменения перфузии легких, выявленные при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 имеют достоверно большую протяженность, чем участки эмфизематозно измененной легочной ткани, и, возможно, являются отражением микро- и макроангиопатии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с сочетанием ХОБЛ и СД2 целесообразна оценка уровней глюкозы и HbA1c и поддержание целевых значений HbA1c для предотвращения процессов гликирования белков, ассоциированного со ухудшением функциональных показателей бронхолегочной системы.
2. Пациентам с сочетанием ХОБЛ и СД2, а также наличием ожирения, рекомендовано исследование уровня IL-4 в сыворотке крови для оценки тяжести течения заболевания, адекватности проводимой терапии и прогноза заболевания.
3. Пациентам с сочетанием ХОБЛ и СД2 целесообразно проведение ОФЭКТ/КТ в соответствии с разработанным алгоритмом для оценки нарушений микроциркуляции.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Павлова, А. С. Функция внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в условиях нарушенного углеводного обмена / А. С. Павлова, Л. Н. Сорокина, В. Н. Минеев [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – № 2. – С. 38–43.
2. Гаврилов П. В. Принципы дифференциальной диагностики множественных полостных образований в легких / Гаврилов П. В., Лукина О. В., Павлова А. С.

- [и др.] // Современные стандарты анализа лучевых изображений и принципы построения заключения. Том VI: руководство для врачей / под ред. Т. Н. Трофимовой. – Санкт-Петербург : РИП СПб, 2022. – Гл. 6. – С.157–180.
3. Павлова, А. С. Клинико-лучевые особенности течения хронической обструктивной болезни легких на фоне на фоне сахарного диабета 2 типа: клинические и рентгенологические аспекты // Санкт-Петербургские научные чтения – 2022 : Сборник тезисов IX Международного молодежного медицинского конгресса (Санкт-Петербург, 7–9 декабря 2022 г.). – Санкт-Петербург : ПСПбГМУ, 2022. – С.310.
 4. Павлова, А. С. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета 2-го типа в контексте цитокинового дисбаланса / А. С. Павлова, Л. Н. Сорокина, В. Н. Минеев [и др.] // Вестник терапевта [Электронный ресурс]. – Электрон.журн. – 2022. – № 3 (54). Режим доступа: <https://therapyedu.ru/statyi/sochetanie-hronicheskoy-obstruktivnoj-bolezni-legkih-i-saharnogo-diabeta-2-go-tipa-v-kontekste-citokinovogo-disbalansa/> (дата обращения: 22.01.2023).
 5. Павлова А. С. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа: клинико-рентгенологические аспекты / А. С. Павлова, Л. Н. Сорокина, О. В. Лукина. – Текст : электронный // Боткинские чтения : Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием (Санкт-Петербург, 20–21 апреля 2023 г.). – Санкт-Петербург, 2023 – С.194. – URL: https://congress-ph.ru/istorija_1_1/2023/botkin23/tezis (дата обращения 30.06.2023г)
 6. Павлова А.С. Влияние сахарного диабета 2 типа на течение хронической обструктивной болезни легких: сопоставление данных клинического, лабораторного и рентгенологического обследования // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины-2023 : Сборник тезисов LXXXIV научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Санкт-Петербург, 1–28 апреля 2023 г.). – Санкт-Петербург: ПСПбГМУ, 2023. – С.306.
 7. Павлова А. С. Лучевые фенотипы хронической обструктивной болезни легких у пациентов с сахарным диабетом второго типа / А. С. Павлова, О. В. Лукина // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. –2023. – № 3. – С. 95–102.
 8. Павлова А. С. Нарушения микроциркуляции легких у пациентов с сахарным диабетом и сочетанием сахарного диабета и хронической обструктивной болезни легких / А. С. Павлова, В. П. Золотницкая, Л. Н. Сорокина [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22. – № 3. – С. 70–77.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФК — активные формы кислорода
 $E_{вд}$ — емкость вдоха

ЖЕЛ — жизненная емкость легких
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
МОС — максимальная объемная скорость
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
ОГП — органы грудной полости
ОЕЛ — общая емкость легких
ООЛ — остаточный объем легких
ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду
ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПОС — пиковая объемная скорость
РО — резервный объем
СД₂ — сахарный диабет второго типа
СОС — средняя объемная скорость
СРБ — С-реактивный белок
ФВД — функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких
ФОЕ — функциональная остаточная емкость
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
DL_{CO} — диффузионная способность легких для оксида углерода
HbA₁ — гликированный гемоглобин
IFN- γ — интерферон-гамма
IL — интерлейкин
p-value — уровень значимости
Raw — сопротивление дыхательных путей
TNF- α — фактор некроза опухоли-альфа